



PROTEUS INTENSIVÃO

2021

RECICLAGEM
EM UROLOGIA

Editores:

Geraldo Eduardo de Faria
Marcelo Langer Wroclawski

Editores associados:

Celso de Oliveira
Fabrizio Magaldi Messetti
Felipe de Almeida e Paula
Fernando Korkes
Fernando Nestor Facio Junior
Rafael Ribeiro Meduna
Rui Nogueira Barbosa

Linha Urologia APSEN

Sempre apoiando a educação médica continuada

Bexiga hiperativa

retemicUD
citrato de oxibutinina

Hiperplasia Prostática Benigna

UNOPROST
mesilato de doxazosina

Cálculos Urinários

Litocit
citrato de potássio **15 mEq**



Aponte seu celular para o QR Code e acesse as bulas dos produtos



PROTEUS INTENSIVÃO

2021

RECICLAGEM
EM UROLOGIA



Editores:

Geraldo Eduardo de Faria
Marcelo Langer Wroclawski

Editores associados:

Celso de Oliveira
Fabrizio Magaldi Messetti
Felipe de Almeida e Paula
Fernando Korkes
Fernando Nestor Facio Junior
Rafael Ribeiro Meduna
Rui Nogueira Barbosa



3ª edição
São Paulo
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Proteus : intensivão 2021 : reciclagem em urologia /
editores Geraldo Eduardo de Faria, Marcelo Langer
Wroclawski. -- 3. ed. -- São Paulo : Planmark,
2021.

Vários autores.
Vários coordenadores.
ISBN 978-65-87763-09-5

1. Proteus 2. Urologia - Estudo e ensino
3. Urologistas - Formação profissional I. Faria,
Geraldo Eduardo de. II. Wroclawski, Marcelo Langer.

21-68720

CDD-616.607

Índices para catálogo sistemático:

1. PROTEUS : Palestras e Reuniões Organizadas para
Preparação ao Título de Especialista em
Urologia SBU : Medicina 616.607

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

Proteus intensivão 2021 – Reciclagem em urologia

© 2021 Planmark Editora Eireli

Gerente geral: Marielza Ribeiro

Diretor: Carlos Alberto Martins

Administrativo/Financeiro: Kelly Secco, Tânia Amaral

Produção: Marcos Malaquias, Talytha Duarte

Direção de arte: Victor Melo

Diagramação: Gabrielle Rocha, Maurício Marcelo

Gerente editorial: Nathalia Zerbinatti (MSc)

Revisão: Antonio Palma Filho

Material destinado exclusivamente à classe médica.



© 2021 Planmark Editora EIRELI. www.grupoplanmark.com.br

Rua Dona Brigida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: administrativo@grupoplanmark.com.br

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora EIRELI, ficando os infratores sujeitos às penas da lei. O conteúdo desta publicação é de exclusiva responsabilidade de seus autores e coautores e não reflete a opinião da SBU ou da Planmark Editora EIRELI. 9791 - jul21



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Diretoria 2020/2021

Presidente

Geraldo Eduardo de Faria

Vice-Presidente

Marcelo Langer Wroclawski

1º Secretário

Carlos Alberto Ricetto Sacomani

2º Secretário

Wagner Eduardo Matheus

1º Tesoureiro

Fernando Korkes

2º Tesoureiro

Felipe de Almeida e Paula

Delegados

Fernando Nestor Facio Junior
Filemon Anastácio Silva Casafus
Pedro Luiz Macedo Cortado

Suplentes Delegados

Luis César Zaccaro da Silva
Rafael Ribeiro Meduna
Thiago Souto Hemerly

COORDENADORES DE SEÇÃO

Antonio Corrêa Lopes Neto
Arie Carneiro
Carlos Alberto Ricetto Sacomani
Celso de Oliveira
Daniel Luiz Paulillo
Fabrizio Magaldi Messetti
Felipe de Almeida e Paula
Fernando de Freitas Garcia Caldas
Fernando Gonçalves de Almeida
Fernando Korkes
Fernando Nestor Facio Junior
Filemon Anastácio Silva Casafus
Francisco Tibor Dénes
Geraldo Eduardo de Faria
Guilherme de Almeida Prado Costa
Helio Begliomini
João Afif Abdo
José Carlos S. Trindade Filho
Júlio José Máximo de Carvalho
Leonardo Eiras Messina
Leonardo Seligra Lopes
Lorena Marçalo Oliveira
Luis César Zaccaro Silva
Luiz Carlos Maciel
Marcelo Langer Wroclawski
Marcelo Rodrigues Cabrini
Maria Cláudia Bicudo Fürst
Pedro Luiz Macedo Cortado
Rafael Ribeiro Meduna
Ricardo Luís Vita Nunes
Rui Nogueira Barbosa
Sandro Cassiano Esteves
Sérgio Felix Ximenes
Thiago Souto Hemerly
Wagner Aparecido França
Wagner Eduardo Matheus
Walter Antonio Melarato Junior

Adriano Couto

Urologista na Clínica Uro-Onco – SP

Akemi Miyahira

Hospital Brasil Rede D'Or São Luiz

Alessa Cunha Machado

Especialista em Urologia pela Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Urologia; *Fellowship* em Urologia Feminina e Disfunções Miccionais na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Assistente voluntária do Departamento de Urologia Feminina e Disfunções Miccionais da EPM/Unifesp

Alexandre Cesar Santos

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Mestre em Oncologia pela Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Alexandre Saad Feres Lima Pompeo

Assistente vinculado ao Grupo de Uro-Oncologia da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

Alvaro Alexandre Dias Bosco

Mestre em Uro-Oncologia pelo A.C. Camargo Cancer Center; Médico Urologista do Hospital São Camilo Oncologia; Professor da Disciplina de Urologia do curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo; Médico assistente da residência de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein - Hospital Municipal Vila Santa Catarina; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Membro da American Urological Association (AUA)

Ana Paula Bogdan

Doutorado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP); Coordenadora do Programa de Residência médica em Urologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP); Responsável pelo ambulatório de Disfunções Miccionais do Instituto de Reabilitação Lucy Montoro de São José do Rio Preto; Responsável pelas Unidades de Urodinâmica, Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da FAMERP - Hospital de Base de São José do Preto/SP

Ana Paula Cardoso

Médica Oncologista Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e Hospital Municipal Vila Santa Catarina; Coordenadora do Tumor Board Uro-oncologia Hospital Israelita Albert Einstein; Título de especialista em Cancerologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC); Título de especialista em Oncologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); Investigadora de Estudo do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) HIAE; *Clinical Research Fellow* no Departamento de Oncologia da McGill University Health Centre (MUHC) - Oncologia do Trato Geniturinário e Câncer de Mama; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC), SBOC,

American Society of Clinical Oncology (ASCO) e European Society for Medical Oncology (ESMO)

André Antônio Batista

Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

André Barcelos Silva

Médico residente de Urologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

André Avarese de Figueiredo

Professor Associado do Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais

André Machado Leite de Barros

Médico residente de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)

André Marantes Masciarelli Pinto

Residente de Urologia do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC

Antônio Flávio Silva Rodrigues

Fellow de Uro-oncologia da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

Antonio Marmo Lucon

Professor de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Médico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Armando dos Santos Abrantes

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Arnold Peter Paul Achermann

Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil; Urocore – Centro de Urologia e Fisioterapia Pélvica, Londrina, PR, Brasil

Arthur da Silva Farias

Urologista pela Faculdade de Medicina do ABC; *Fellow* de Uro-Oncologia pela Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

Arthur Cardoso Del Papa

Residente de Urologia do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC

Bruno Benigno

Urologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz – SP; Diretor da Clínica Uro-Onco – SP; *Fellowship* em Uro-oncologia e Cirurgia Robótica – A.C. Camargo Cancer Center – SP

Bruno C. G. Nascimento

MD; Membro do Grupo de Medicina Sexual e Andrologia do Departamento de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, Brasil

Bruno Camargo Tiseo

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); *Research fellow* at Mass General Hospital - Harvard Medical School; Uropediatra do Hospital Israelita Albert Einstein

Bruno Lebani

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Assistente e pós-graduando do grupo de Disfunções do Trato Urinário Inferior da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)

Caio Eduardo Valada Pane

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Especialista em Andrologia de Reprodução Humana pela Faculdade de Medicina do ABC; Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista

Camila R. T. Burity

Mestranda em Ciências da Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Médica Urologista; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Claudio Bovolenta Murta

Coordenador do Grupo de Uro-oncologia do Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP; Médico Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP

Cristiano Linck Pazeto

Assistente da Urologia da Faculdade de Medicina do ABC; *Fellowship* Uro-Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC; *Fellowship* em Cirurgia Minimamente Invasiva - L'Institut Mutualiste Montsouris

Cristiano Mendes Gomes

Professor Livre-Docente de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Grupo de Disfunções Miccionais do Hospital das Clínicas da FMUSP; *Fellow in* Urology - University of Pennsylvania

Cristiano Trindade de Andrade

Médico Assistente de Urologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Mestre em Ciências da Cirurgia pela Unicamp; *Fellowship* em Laparoscopia e Robótica em Urologia SLK-Kliniken/Heilbronn-Alemanha

Daher Cezar Chade

Disciplina de Urologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Danilo Budib Lourenço

Urologista; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Assistente da residência de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein; Mestrando em Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein

Daniel Coser Gomes

Fellow Uro-oncologia; Laparoscopia e Cirurgia Robótica do A. C. Camargo Cancer Center

Daniel Moser

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino/São Paulo (SP)

Daniel Pessutti

Urologista Assistente e Preceptor da Residência de Urologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – SP; *Clinical fellow* em Uro-Oncologia e Urologia Reconstructiva - Klinik für Urologie - Universidade de Berna, Suíça

Daniel Suslik Zylbersztein

Doutorado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Médico Coordenador e Responsável Técnico do Fleury Fertilidade – Centro de Medicina Reprodutiva do Grupo Fleury e Diretor Médico da DSZ Medicina Reprodutiva

Danniel Frade Said

Formado na Faculdade de Medicina do ABC; Médico Residente do Programa de Urologia do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini (Hospital Brigadeiro)

Davi Constantin

Instituto da Próstata do Hospital Moriah e Hospital Militar de Área de São Paulo

Davi Vischi Paluello

Médico Colaborador da Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Urologista do corpo clínico do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE); Colaborador junto à Faculdade de Medicina do HIAE

David Jacques Cohen

Mestre e doutorando em Urologia pela Faculdade de Medicina do ABC; *Fellow* em Medicina Sexual pela John Hopkins University; Assistente de Urologia do Hospital Brigadeiro

Davidson Bezerra da Silva

Doutor em Urologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Assistente do grupo de Disfunções Miccionais da Disciplina de Urologia - Departamento de Cirurgia da EPM/Unifesp

Denise Sbrissia e Silva Gouveia

Urologista formada pelo Hospital Nossa Senhora das Graças (Curitiba - PR); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); *Fellow* em Disfunções Miccionais, Urologia Feminina e Reconstrução do Assoalho Pélvico na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Assistente do Setor de Disfunções Miccionais, Urologia Feminina e Reconstrução do Assoalho Pélvico na EPM/Unifesp

Diego Moreira Capibaribe

Urologia pelo Hospital Federal de Bonsucesso – RJ; *Fellowship* em Uro-Oncologia, Laparoscopia e Cirurgia Robótica pelo Hospital A. C. Camargo Cancer Center; Urologista na Beneficência Portuguesa de São Paulo; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Edison Daniel Schneider-Monteiro

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); *Ex-Fellow* da Johannes Gutenberg Universität – Mainz – Alemanha; Responsável do Setor de Urologia Pediátrica e Uro-neurologia do Serviço de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas); Médico responsável pela Residência Médica em Urologia da PUC-Campinas

Eduardo Augusto Corrêa Barros

Assistente do Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC; Coordenador do Ambulatório de Saúde Sexual Masculina do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC

Eduardo Lopez Mazzucato

Médico Assistente do Serviço de Urologia do Hospital Ipiranga (SP)

Eduardo P. Miranda

PhD; Divisão de Urologia da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil

Eduardo Quirino dos Santos

Urologia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – PR; *Fellowship* em Uro-Oncologia, Laparoscopia e Cirurgia Robótica pelo Hospital A. C. Camargo Cancer Center; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Urologista no Instituto de Urologia Avançada e Robótica de Maringá - PR

Eduardo Remaile da Silveira Pinto

Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Urologia; Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)

Eliney Ferreira Faria

Doutor em Uro-oncologia pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo; Pós-doutorado em Cirurgia Robótica pelo MD Anderson Cancer Center – Estados Unidos; Urologista no Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte

Fábio José Nascimento

Chefe do Setor de Urologia Pediátrica da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Fábio Thadeu Ferreira

Doutor em Urologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Coordenador do Serviço de Urologia da Rede Mário Gatti de Campinas; Coordenador da Disciplina de Urologia da Faculdade São Leopoldo Mandic; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Fabio Vicentini

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo USP (HC-FMUSP)

Fabrcio Benvenuto

Rede Mario Gatti / Campinas (SP)

Fabrcio Leite de Carvalho

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – BH/MG

Felipe do Carmo Moura

Mestre em Cirurgia pela Universidade Estadual Paulista (Unesp); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Uro-Oncologista no Hospital Regional do Câncer de Presidente Prudente-SP

Felipe Domingues de Vasconcelos

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Médico Assistente Serviço de Uro-oncologia da Santa Casa de Misericórdia de São José dos Campos-SP

Felipe Guimarães Pugliesi

Médico Assistente de Urologia do Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP

Felipe Placco Araujo Glina

Residente de Urologia no Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC

Fernando Gomes Filho

Mestre em Bases Gerais da Cirurgia pela Universidade Estadual Paulista (Unesp); Preceptor de Residência Médica em Urologia da Unesp

Frederico Leal

Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Coordenador da Residência de Oncologia Clínica da Unicamp

Gabriel Esteves Gaiato

Médicos Assistentes do Grupo de Endourologia e Litíase Urinária da Faculdade de Medicina do ABC – Centro Universitário Saúde ABC

Giovanni Scala Marchini

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (2001 a 2006); Residência Médica em Cirurgia Geral e Urologia pelo Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP (2007-2012); Observership em Cirurgia Infantil e Robótica no Children's Hospital, Harvard (2010); Fellowship em Endourologia e Cirurgia Minimamente Invasiva na Cleveland Clinic Foundation (2012); Doutorado e pós-doutorado pelo Departamento de Urologia do HC-FMUSP (2015-2017); MBA em Gestão em Saúde de Clínicas e Hospitais pela Fundação Getúlio Vargas (2016); Assistente e Coordenador Científico do grupo de Litíase e Endourologia do HC-FMUSP

Guilherme Alonso Daud Patavino

Residência Médica em Urologia e Transplante Renal pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Assistente da equipe de transplante renal do Hospital do Rim (São Paulo/SP); Coordenador da equipe cirúrgica de extração renal da Organização de Procura de Órgãos (OPO) EPM

Guilherme Braga Lamacchia

Médico Assistente do Hospital Ipiranga; Mestrado pela Faculdade de Medicina do ABC

Guilherme Oliveira Franco

Médico Assistente do Serviço de Residência de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto

Gustavo Cardoso Guimarães

Coordenador Geral dos Departamentos Cirúrgicos Oncológicos do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo; Médico Cirurgião Oncológico e Diretor do Instituto de Urologia, Oncologia e Cirurgia Robótica (IUCR); Scholar in Surgical Leadership - Harvard Medical School; Mestre e Doutor em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente (FAP) – A. C. Camargo Cancer Center; Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Gustavo Miranda Leal

Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Henrique Donizetti Bianchi Florindo

Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio); Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Hugo Octaviano Duarte Santos

Residente de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein

Ivan Borin Selegatto

Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

Jean Felipe Prodocimo Lestingi

Urologista do Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HC-FMUSP)

João Felipe da Costa Nunes

Disciplina de Urologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

João Victor Teixeira Henriques

Fellow em Disfunções Miccionais, Urologia Feminina e Cirurgia Reconstructora no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

João Luiz Gomes Parizi

Urologista do Hospital Regional de Presidente Prudente; Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

João Paulo Greco Cardoso

Médico Urologista; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Mestrando em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Urologista colaborador do Centro de Reprodução Humana Hospital das Clínicas da FMUSP

João Paulo Pretti Fantin

Uro-Oncologista do Hospital de Amor de Barretos-SP; *Fellowship* em Uro-Oncologia, Cirurgia Minimamente Invasiva e Robótica pelo Hospital de Câncer de Barretos-SP; Doutorando em Urologia pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Jorge Duarte Ribeiro

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); *Fellow* Uroginecologia Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Jônatas Teixeira Santos

Residência em Urologia pelo Hospital Ipiranga; Urologista da Uroclínica do Leste Mineiro

José Fabiano Dócusse

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Médico Assistente do Serviço de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto

José Pontes Jr.

Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HC-FMUSP); Hospital Nove de Julho; Hospital Brigadeiro e Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Joyce Francisco

Médica do Serviço de Urologia do Hospital Ipiranga (SP)

Júlio Zonzini Máximo de Carvalho

Médico Urologista; Diretor Científico do Instituto Garnet, centro especializado no diagnóstico e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis e HPV

Júlio José Máximo de Carvalho

Mestre e Doutor em Urologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Professor Assistente do Departamento de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Coordenador do Departamento de Infecções sexualmente transmissíveis da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), Seccional SP; Membro do Departamento de Infecções da SBU

Karina Peta Fernandez Echeverria

Residente do Serviço de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba

Kauy Martinez Faria

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (2010 a 2016); *Research Fellow* pela Harvard School of Public Health (2013); Residência Médica em Cirurgia Geral pelo Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP (2017-2019); Residente de Urologia pelo HC-FMUSP (2020 - 2023)

Kayann Kaled Reda El Hayek

Médico Residente de Urologia do Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP

Leonardo Oliveira Reis

Professor Livre-Docente em Urologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) e da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Lucas Fornazieri

Urologista Titular do Centro de Referência em Tumores Urológicos do A.C. Camargo Cancer Center

Lucas Iervolino Fidalgo

Residente do Serviço de Urologia do Hospital Ipiranga (SP)

Lucas Mira Gon

Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

Lucas Seiti Takemura

Residente de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein

Luciana Garcia Pereira Castro

Médica formada pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM); Urologista membro do grupo de Disfunções Miccionais da Disciplina de Urologia - Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Pós-graduanda em Urologia pela EPM/Unifesp

Luciano Teixeira e Silva

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); *Fellowship* em Disfunções Miccionais e Urologia Feminina na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Assistente do grupo de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da Disciplina de Urologia da EPM/Unifesp

Luis Gustavo Morato de Toledo

Professor Adjunto de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Chefe do Serviço de Uroginecologia do Hospital Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha; Membro da Clínica Urológica do Hospital Ipiranga

Marcela Leal da Cruz

Urologista do Núcleo de Urologia Pediátrica e Centro de Apoio a Criança com Anomalia Urológica (NUPEP/CACAU); Doutorado em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); *Fellowship* Urologia Pediátrica da Unifesp

Marcos Figueiredo Mello

Doutorando da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Urologista Assistente do Grupo de Uropediatria do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus

Marcos Lucon

Assistente Doutor da Disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Médico do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini; Médico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Marília Buenos Aires Cabral Tavares

Urologista no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (UFPI); *Fellowship* em Uro-oncologia, Laparoscopia e Cirurgia Robótica Hospital A. C. Camargo Cancer Center; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Mário Henrique Bueno Bavaresco

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Médico Assistente do Serviço de Uro-oncologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-SP); Responsável pelo Serviço de Uro-oncologia da Santa Casa de Misericórdia de São José dos Campos -SP; Membro do Centro de Estudos Urológicos (CEU) do Hospital do HSPE

Mário Henrique Elias de Mattos

Médicos Assistentes do Grupo de Endourologia e Litíase Urinária da Faculdade de Medicina do ABC – Centro Universitário Saúde ABC

Maurício Jacomini Verotti

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Médico Assistente do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

Maurício Murce Rocha

Titular do Departamento de Urologia do A. C. Camargo Cancer Center

Mauro Renato Amorim de Barros

Médico residente de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)

Milton Skaff Junior

Assistente do Grupo de Disfunções Miccionais da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Doutorado em Urologia pela EPM/Unifesp

Miriam Dambros Lorenzetti

Professora Livre-Docente em Urologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Odair Paiva

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Mestre pela Faculdade de Medicina do ABC; Assistente da disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC; Médico Urologista do CRT/DST AIDS e do Ambulatório de Saúde Integral a população de Travestis e Transexuais; Coordenador da Urologia e da Cirurgia de Redesignação Sexual do Hospital Mario Covas

Oséas de Castro Neves Neto

Médico Assistente do grupo de Uro-Oncologia da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

Paulo Roberto dos Anjos Cabral

Médico urologista pela Faculdade de Medicina do ABC; *Fellowship* em Andrologia e Medicina Sexual pela Faculdade de Medicina do ABC

Pedro Lugarinho Menezes

Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Priscila Kuriki Vieira Mota

Doutora em Urologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Assistente de Urologia do Hospital Brigadeiro

Rafael Eduardo Domingues Marques

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Médico Assistente Serviço de Uro-oncologia da Santa Casa de Misericórdia de São José dos Campos -SP

Rafael Favero Ambar

Urologista pelo Hospital do Servidor Público do Estado de SP (HSPE/IAMSPE); *Fellow* em Medicina Sexual e Reprodutiva na Faculdade de Medicina do ABC; Visiting Fellow in Andrology - Cleveland Clinic

Rafael Ferreira Coelho

Coordenador do Serviço de Urologia do Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HC-FMUSP)

Raphael de Jesus Moreira

Mestrando em Medicina pelo Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo; Preceptor do Serviço de Uroginecologia do Hospital Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha

Rayssa Azevedo Hummel Mendonça

Uroginecologista pelo Hospital Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha

Renan Sohn

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TisBU); *Fellow* em Uropediatria do Núcleo de Urologia Pediátrica e Centro de Apoio a Criança com Anomalia Urológica (NUPEP/CACAU)

Renato Mariano Jr.

Assistente dos grupos de Urologias-Oncologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) e do Hospital do Servidor Público do Estado de SP (IAMSPE)

Riberto Luiz de Siqueira Liguori

Urologista do Núcleo de Urologia Pediátrica e Centro de Apoio a Criança com Anomalia Urológica (NUPEP/CACAU); Urologista Centro de Referência da Saúde da Mulher - São Paulo Pérola Byington; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TisBU)

Ricardo Del Debbio Di Migueli

Médico Assistente do Hospital São Luiz; Assistente de Urologia da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD)

Ricardo de Lima Favaretto

Médico Urologista do Centro Médico do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo; Médico Uro-oncologista do Instituto de Urologia, Oncologia e Cirurgia Robótica (IUCR); Doutor em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente (FAP) – A. C. Camargo Cancer Center; *Fellow* em Uro-oncologia pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center; *Fellow* em Cirurgia Laparoscópica e Robótica pelo L'Institut Mutualiste Montsouris; Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TisBU)

Ricardo Destro Saade

Doutor em Urologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Assistente de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; Coordenador do Programa de Residência Médica em Urologia da Rede Mário Gatti de Campinas; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TisBU)

Ricardo Marcondes de Mattos

Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TisBU); Assistente do Setor de Uropediatria do Centro de Apoio a Criança com Anomalia Urológica (CACAU); Assistente de Urologia da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD); *Fellow* em Uropediatria do Núcleo de Urologia Pediátrica (NUPEP) - CACAU

Roberto Iglesias Lopes

Médico Assistente Doutor ligado à Unidade de Uropediatria da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Professor do Departamento de Cirurgia da Universidade de Toronto (*Assistant Professor* [2015-2017]); *Associate Staff* (médico assistente) do The Hospital for Sick Children (SickKids) em Toronto, Canadá (2015-2017); Pós-Doutorado em Urologia na Universidade de Toronto (2015-2017)

Rodrigo Andrade de Medeiros

Residente do Serviço de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba

Rodrigo Guerra

Médico Assistente Doutor do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TisBU); *Fellow* em Endourologia e Laparoscopia Urológica (Endourological Society)

Rodrigo Perrella

Formado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp); Membro do Grupo de Endourologia do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini (Hospital Brigadeiro); Coordenador do Grupo de Endourologia do Hospital Militar de Área de São Paulo; Pós-graduando do Programa da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Rubens Pedrenho Neto

MD; Membro do Grupo de Medicina Sexual e Andrologia do Departamento de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, Brasil

Sanarely Pires Adonias

Disciplina de Urologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Sandro Nassar de Castro Cardoso

Preceptor dos Serviços de Urologia do Hospital Ipiranga e Edmundo Vasconcelos; Responsável pelo setor de Urologia Reconstructiva do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Silvio Tucci Júnior

Professor Adjunto, Chefe da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Tiago Aparecido Silva

Assistente do Grupo de Urologias-Oncologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) e Preceptor de Residência Médica de Urologia da EPM/Unifesp

Tiago José Borelli Bovo

Coordenador de Cirurgia Robótica do Hospital São Lucas RP

Thiago da Silveira Antoniassi

Urologista Assistente e Preceptor da Residência de Urologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – SP; Mestrado e doutorando em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - SP

Veridiana Costa Andreoli

Médica Assistente no Setor de Urologia Pediátrica e Pré-Transplante Renal em Pediatria na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) e Hospital do Rim; Pesquisadora e pós-graduanda (doutorado) do Programa de Pós-graduação em Medicina (Urologia); *Former Fellow* Programa de Urologia Pediátrica pelo Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO), University of Ottawa, Ontario, Canada; Graduação e Residência Médica em Cirurgia Geral e Urologia pela EPM/Unifesp

Victor Augusto S. S. Leitão

Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); *Fellow* em Endourologia e Litíase (Duke University – Durham, USA)

Vinícius Dall'Aqua

Médico Assistente do Grupo de Endourologia e Litíase Urinária da Faculdade de Medicina do ABC – Centro Universitário Saúde ABC

Victor Srougi

Médico Assistente do Grupo de Laparoscopia e Tumores da Adrenal da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Doutor pela FMUSP; Pós-graduação em Cirurgia Robótica no Hospital Montsouris, França, em Cirurgia Minimamente Invasiva no Klinikum Heilbronn, Alemanha e em Uro-oncologia no Hospital Sírio-Libanês, São Paulo

Vitor Bonadia Buonfiglio

Assistente do Grupo de Urologias-Oncologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)

Vinicius Meneguette Gomes de Souza

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU); Preceptor e responsável pela Uro-Oncologia do Hospital Militar de Área de São Paulo

William Carlos Nahas

Professor Titular de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Chefe do Serviço de Urologia do Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HC-FMUSP)

Wilmar Azal Neto

Assistente da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Mestre e Doutorando em Urologia pela Unicamp

Willy Baccaglioni

Assistente do Grupo de Uro-Oncologia Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC; Uro-Oncologista, Divisão de Urologia, Hospital Israelita Albert Einstein; *Research-Fellow* em Uro-Oncologia e Cirurgia Minimamente Invasiva, University of Southern California, Verdugo Hills Hospital; Mestre em Medicina Sexual pelo Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

Zein Mohamed Sammour

Médico Colaborador do Departamento de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da Disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Mestre, Doutor e Pós-Doutor em Ciências pela FMUSP

MENSAGEM DO PRESIDENTE

Prezado e prezada colega,

Dentre as ações direcionadas à Educação Continuada, sem dúvida o Proteus Intensivo 2021 merece destaque, pela sua característica acadêmica voltada à preparação dos médicos residentes para a prova do título e pelo seu perfil de curso de reciclagem, destinado aos urologistas que já exercem a especialidade.

Neste ano, o tradicional evento presencial foi substituído por uma versão on-line, já disponibilizada no mês de junho. Agora você está recebendo a edição impressa do *Proteus Intensivo 2021* com todas as aulas que fizeram parte do programa científico digital, contemplando temas das mais diversas áreas da urologia, abordados por colegas com grande experiência em seus campos de atuação.

Atendendo às normas estabelecidas pela SBU, os capítulos seguem estritamente o conteúdo do Campbell-Walsh Urology e dos *guidelines* da EAU e AUA. É um material útil para os residentes que visam à obtenção do TISBU e para os urologistas atualizarem seus conhecimentos profissionais.

Ao entregar esta obra aos (às) colegas de todo o país, a SBU-SP cumpre uma de suas funções primordiais, que é propiciar educação continuada de qualidade visando ao aprimoramento científico de seus associados.

Desfrutem!

Abraços

Geraldo Eduardo de Faria

Diretor Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia –
Seção de São Paulo

Colegas,

Os últimos dois anos foram marcados por uma condição sanitária nunca antes imaginada. A pandemia da covid-19 trouxe consigo inúmeros desafios, como a impossibilidade de realização de eventos presenciais. Por outro lado, as limitações impostas pelo distanciamento social nos obrigaram a desenvolver, de forma acelerada, novas alternativas para darmos sequência aos projetos da SBU-SP.

O Proteus, o mais tradicional curso de reciclagem em urologia do Brasil, foi repaginado para poder acontecer de forma “virtual” em sua edição 2021. Diferentemente dos Congressos da Especialidade, onde as últimas novidades são apresentadas e as controvérsias discutidas, o objetivo deste evento de educação médica continuada é reforçar o conhecimento adquirido ao longo dos anos, através de conceitos já bem estabelecidos e recomendações fornecidas pelas Sociedades Urológicas internacionais, usando como base as suas diretrizes mais atuais.

Neste ano, além das aulas do Proteus on-line ficarem acessíveis por meses numa plataforma dedicada, este livro, disponibilizado tanto no formato *e-book* quanto em sua versão impressa, possibilitará que o urologista tenha acesso à informação de qualidade, de forma fácil e rápida. Os capítulos, escritos por renomados colegas, a quem agradecemos por compartilharem toda sua expertise, perpassam todas as áreas de conhecimento da especialidade e trazem conteúdo que poderá ser incorporado à prática clínica cotidiana de imediato.

Além disso, a fim de substituir o simulado que sempre ocorre no evento presencial, a SBU-SP inovou mais uma vez, com o desenvolvimento do aplicativo Jogo D’Uro, que visa levar conhecimento de forma lúdica, através da “gamificação”.

Espero que todos aproveitem ao máximo esta obra, que está sendo distribuída em todo o território nacional, assim como os demais “produtos” disponibilizados pela SBU-SP.

Que possamos nos encontrar “ao vivo” em breve!

Marcelo Langer Wroclawski

Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia – Seção de São Paulo



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

SUMÁRIO

SEÇÃO I LITÍASE

Coordenadores: Antonio Corrêa Lopes Neto e Fernando Garcia Caldas

CAPÍTULO 1 Fisiopatologia e epidemiologia

Dr. Victor Augusto S. S. Leitão

Dr. Rodrigo Guerra 27

CAPÍTULO 2 Diagnóstico por imagem, avaliação metabólica e tratamento clínico

Dr. Mário Henrique Elias de Mattos

Dr. Gabriel Esteves Gaiato

Dr. Vinícius Dall'Aqua 31

CAPÍTULO 3 Tratamento cirúrgico do cálculo renal (LECO, percutânea, ureterorenolitripsia e cirurgia aberta)

Dr. Rodrigo Perrella

Dr. Danniel Frade Said 35

CAPÍTULO 4 Tratamento cirúrgico dos cálculos ureterais

Dr. Fabio Vicentini

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek 41

SEÇÃO II**UROLOGIA GERAL**

Coordenadores: Celso de Oliveira, Daniel Luiz Paulillo, Fernando Nestor Facio Junior, Geraldo Eduardo de Faria, Guilherme de Almeida Prado Costa, Helio Begliomini, João Alif Abdo, Júlio Máximo de Carvalho, Luis César Zaccaro Silva, Luiz Carlos Maciel, Marcelo Rodrigues Cabrini, Pedro Luis Macedo Cortado, Ricardo Luis Vita Nunes, Sérgio Felix Ximenes e Walter Antonio Melarato Junior

CAPÍTULO 5**Radiologia geniturinária**

Dr. José Pontes Jr.

Dr. Davi Constantin..... 47

CAPÍTULO 6**Anatomia cirúrgica aplicada**

Dr. Willy Baccaglioni

Dr. Felipe Placco Araujo Glina

Dr. Vinicius Meneguette Gomes de Souza 55

CAPÍTULO 7**Infecção do trato urinário**

Dr. Danilo Budib Lourenço

Dr. Hugo Octaviano Duarte Santos

Dr. Lucas Seiti Takemura 63

CAPÍTULO 8**Tuberculose urogenital**

Dr. Marcos Lucon

Dr. André Avarese de Figueiredo

Dr. Antonio Marmo Lucon 71

CAPÍTULO 9**Fisiologia renal**

Dr. Giovanni Scala Marchini

Dr. Kauy Martinez Faria 79

CAPÍTULO 10**Hipertensão renovascular**

Dr. Gustavo Miranda Leal

Dr. Armando dos Santos Abrantes 86

CAPÍTULO 11

Transplante renal

Dr. Guilherme Alonso Daud Patavino..... 90

CAPÍTULO 12

Urgências urológicas não traumáticas

Dr. Fernando Gomes Filho

Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Dr. José Carlos S. Trindade Filho 95

CAPÍTULO 13

Priapismo: Fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. Maurício Jacomini Verotti

Dra. Karina Peta Fernandez Echeverria

Dr. Rodrigo Andrade de Medeiros 99

CAPÍTULO 14

Hematúria: Como avaliar e conduzir

Dr. Lucas Mira Gon

Dr. Arnold Peter Paul Achermann

Dr. Ivan Borin Selegatto 105

CAPÍTULO 15

Trauma de rim e ureter: Avaliação e tratamento

Dr. Guilherme Braga Lamacchia

Dr. Jônatas Teixeira Santos 110

CAPÍTULO 16

Trauma de bexiga e uretra: Avaliação e tratamento

Dr. Sandro Nassar de Castro Cardoso..... 117

CAPÍTULO 17

Trauma genital

Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus..... 124

CAPÍTULO 18

Estenose de uretra

Dr. Henrique Donizetti Bianchi Florindo

Dr. André Antônio Batista

Dr. Pedro Lugarinho Menezes

Dr. Silvio Tucci Júnior 129

CAPÍTULO 19

Síndrome do corrimento uretral

Prof. Dr. Júlio José Máximo de Carvalho

Dr. Júlio Zonzini Máximo de Carvalho..... 135

CAPÍTULO 20**Úlceras genitais e HPV**

Dr. Zein Mohamed Sammour

Prof. Dr. Júlio José Máximo de Carvalho

Dr. Júlio Zonzini Máximo de Carvalho..... 139

CAPÍTULO 21**Cirurgia de redesignação sexual**

Dr. Odair Paiva

Dr. Paulo Roberto dos Anjos Cabral..... 144

CAPÍTULO 22**Princípios da laparoscopia e robótica**

Dr. Diego Moreira Capibaribe

Dr. Eduardo Quirino dos Santos

Dra. Marília Buenos Aires Cabral Tavares..... 150

SEÇÃO III**UROLOGIA INFANTIL****Coordenadores:** Francisco Tibor Dénes, Helio Begliomini, José Carlos S. Trindade Filho

Lorena Marçalo Oliveira, Luiz Carlos Maciel e Rafael Ribeiro Meduna

CAPÍTULO 23**Embriologia do trato urogenital**

Dr. Riberto Luiz de Siqueira Liguori

Dr. Fábio José Nascimento

Dra. Marcela Leal da Cruz

Dr. João Luiz Gomes Parizi..... 160

CAPÍTULO 24**Anomalias congênitas do trato urinário alto
(megaureter, estenose JUP, ureteroceles,
doença cística)**

Dra. Veridiana Andrioli..... 177

CAPÍTULO 25**Anomalias congênitas do trato urinário baixo**

Dr. Ricardo Marcondes de Mattos

Dr. Renan Sohn

Dr. Ricardo Del Debbio Di Migueli..... 184

CAPÍTULO 26

Anomalias genitais I (intersexo, hipospádias e epispádias-extrofia) Intersexo ou distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)

Dr. Roberto Iglesias Lopes

Dr. Marcos Figueiredo Mello 192

CAPÍTULO 27

Anomalias genitais II (distopias testiculares, hidrocele, hérnias)

Dr. Marcos Figueiredo Mello

Dr. Roberto Iglesias Lopes 202

CAPÍTULO 28

Disfunção miccional na infância

Dr. Bruno Camargo Tiseo

Dr. Davi Vischi Paluello 208

CAPÍTULO 29

Tumores urológicos na infância - Tumor de Wilms, Rabdiossarcoma, Neuroblastoma, Tumores testiculares

Dr. Edison Daniel Schneider-Monteiro

Dr. André Machado Leite de Barros

Dr. Mauro Renato Amorim de Barros 216

SEÇÃO IV

ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

Coordenadores: Geraldo Eduardo de Faria, Leonarno Seligra Lopes, Marcelo Rodrigues Cabrini e Sandro Cassiano Esteves

CAPÍTULO 30

Disfunção erétil: Fisiologia da ereção, fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. Eduardo Augusto Corrêa Barros

Dr. André Marantes Masciarelli Pinto

Dr. Arthur Cardoso Del Papa 229

CAPÍTULO 31

Doença de Peyronie e curvaturas penianas: Fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. David Jacques Cohen

Dra. Priscila Kuriki Vieira Mota 235

CAPÍTULO 32**Reprodução masculina: Fisiologia, fisiopatologia e avaliação do homem infértil**

Dr. Caio Eduardo Valada Pane

Dr. Rafael Favero Ambar 241

CAPÍTULO 33**Infertilidade masculina: tratamento cirúrgico e não cirúrgico + vasectomia**

Dr. Daniel Suslik Zylbersztein

Dr. João Paulo Greco Cardoso 247

CAPÍTULO 34**Distúrbio androgênico do envelhecimento masculino e reposição de testosterona**

Dr. Bruno C. G. Nascimento

Dr. Eduardo P. Miranda

Dr. Rubens Pedrenho Neto 254

SEÇÃO V**UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA****Coordenadores:** Arie Carneiro, Felipe de Almeida e Paula, Fabrizio Magaldi Messetti
Guilherme de Almeida Prado Costa, Rui Nogueira Barbosa e Wagner Eduardo Matheus**CAPÍTULO 35****Câncer de próstata: Epidemiologia e fatores prognósticos**

Dr. Vitor Bonadia Buonfiglio

Dr. Renato Mariano Jr.

Dr. Tiago Aparecido Silva 260

CAPÍTULO 36**Câncer de próstata: Rastreamento e marcadores**

Dr. Wilmar Azal Neto

Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Dr. Lucas Mira Gon 264

CAPÍTULO 37**Câncer de próstata: Vigilância ativa e *watchful waiting***

Dr. Eduardo Lopez Mazzucato

Dra. Joyce Francisco

Dr. Lucas Iervolino Fidalgo 273

CAPÍTULO 38

Câncer de próstata: Tratamento da doença localizada de risco intermediário e alto (cirurgia, irradiação e terapia focal)

Dr. Alexandre Cesar Santos

Dr. Eliney Ferreira Faria

Dr. Felipe do Carmo Moura 279

CAPÍTULO 39

Linfadenectomia em câncer de próstata: Primária e de resgate

Dr. Jean Felipe Prodocimo Lestingi

Dr. Rafael Ferreira Coelho

Prof. Dr. William Carlos Nahas 284

CAPÍTULO 40

Câncer de próstata: Tratamento da recidiva bioquímica e doença localmente avançada e micrometastática

Dr. Cristiano Linck Pazeto

Dr. Arthur da Silva Farias

Dr. Oséas de Castro Neves Neto 289

CAPÍTULO 41

Tratamento da doença metastática sensível à castração

Dr. Fábio Thadeu Ferreira

Dra. Camila R. T. Burity

Dr. Ricardo Destro Saade 294

CAPÍTULO 42

Câncer de próstata: tratamento da doença resistente à castração

Dr. Alvaro Alexandre Dias Bosco

Dra. Ana Paula Cardoso 299

SEÇÃO VI

UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO

Coordenadores: Fabrizio Magaldi Messetti, Fernando Nestor Facio Junior,

Guilherme de Almeida Prado Costa, Luis César Zaccaro Silva, Rui Nogueira Barbosa e

Wagner Eduardo Matheus

CAPÍTULO 43

Tumores de adrenal: Epidemiologia, diagnóstico e imagem

Dr. Victor Srougi 306

CAPÍTULO 44**Tumores de adrenal: Tratamento**

Dr. Maurício Murce Rocha

Dr. Daniel Coser Gomes 314

CAPÍTULO 45**Tumores retroperitoneais**

Dr. Bruno Benigno

Dr. Adriano Couto 319

SEÇÃO VII**DISFUNÇÃO MICCIONAL****[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]**

Coordenadores: Carlos Alberto Ricetto Sacomani, Fernando Gonçalves de Almeida, Filemon Anastácio Silva Casafus, Leonardo Eiras Messina, Maria Cláudia Bicudo Fürst, Ricardo Luís Vita Nunes, Thiago Souto Hemerly, Wagner Aparecido França e Walter Melarato Junior

CAPÍTULO 46**Anatomia e fisiologia da micção**

Dra. Denise Sbrissia e Silva Gouveia

Dra. Alessa Cunha Machado

Dr. Luciano Teixeira e Silva 325

CAPÍTULO 47**Fundamentos da urodinâmica**

Dra. Alessa Cunha Machado

Dr. André Barcelos Silva

Dr. Eduardo Remaile da Silveira Pinto 330

CAPÍTULO 48**Disfunções neurogênicas da bexiga e detrusor hipoativo**

Dr. Eduardo Remaile da Silveira Pinto 336

CAPÍTULO 49**Bexiga hiperativa e incontinência urinária de urgência**

Dr. Luciano Teixeira e Silva

Dr. Bruno Lebani

Dra. Denise Sbrissia e Silva Gouveia 349

CAPÍTULO 50**Incontinência urinária de esforço**

Dr. José Fabiano Dócusse

Dr. Guilherme Oliveira Franco

Dr. Jorge Duarte Ribeiro 354

CAPÍTULO 51

Síndrome da bexiga dolorosa

Dr. Milton Skaff Junior

Dra. Luciana Garcia Pereira Castro 358

CAPÍTULO 52

Fístulas urinárias

Dra. Ana Paula Bogdan

Dr. Thiago da Silveira Antoniassi 363

CAPÍTULO 53

Prolapsos de órgãos pélvicos

Dr. Raphael de Jesus Moreira

Dr. Luis Gustavo Morato de Toledo

Dra. Rayssa Azevedo Hummel Mendonça 369

CAPÍTULO 54

Massas vaginais e divertículo uretral

Profa. Dra. Miriam Dambros Lorenzetti

Dra. Camila R. T. Burity

Dr. Fabio Thadeu Ferreira 376

CAPÍTULO 55

Hiperplasia prostática benigna: Anatomia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento clínico

Dr. Davidson Bezerra da Silva

Dr. Bruno Lebani

Dra. Luciana Garcia Pereira Castro 380

CAPÍTULO 56

HPB: Tratamento cirúrgico

Dr. Daniel Moser

Dra. Akemi Miyahira

Dr. Fabrício Benvenuto 385

CAPÍTULO 57

Incontinência urinária masculina

Dr. João Victor Teixeira Henriques

Prof. Dr. Cristiano Mendes Gomes

Prof. Dr. Fabrício Leite de Carvalho 389

SEÇÃO VIII**UROLOGIA ONCOLÓGICA:
UROTELIAL [BEXIGA E TRATO ALTO]****Coordenadores:** Fernando Korkes, José Carlos S. Trindade Filho,
Marcelo Langer Wroclawski e Rafael Ribeiro Meduna**CAPÍTULO 58****Câncer de bexiga: Epidemiologia, diagnóstico
laboratorial e por imagem e estadiamento**

Dr. Mário Henrique Bueno Bavaresco

Dr. Felipe Domingues de Vasconcelos

Dr. Rafael Eduardo Domingues Marques 397

CAPÍTULO 59**Câncer de bexiga não músculo-invasivo:
Estratificação de risco, cirurgia e terapias intravesicais**

Dr. Daher Cezar Chade

Dr. João Felipe da Costa Nunes

Dra. Sanarely Pires Adonias..... 401

CAPÍTULO 60**Câncer de bexiga músculo-invasivo: Cirurgia, quimioterapia
neo/adjuvante, linfadenectomia, preservação vesical**

Dr. João Paulo Pretti Fantin

Dr. Felipe do Carmo Moura 406

CAPÍTULO 61**Derivações urinárias: Técnicas e complicações**

Dr. Daniel Pessutti

Dr. Thiago da Silveira Antoniassi..... 411

CAPÍTULO 62**Câncer de bexiga localmente avançado e metastático**

Dr. Lucas Fornazieri..... 417

CAPÍTULO 63**Carcinoma urotelial de pelve renal e ureter –
Diagnóstico e tratamento**

Dr. Ricardo de Lima Favaretto

Dr. Gustavo Cardoso Guimarães 421

SEÇÃO IX

UROLOGIA ONCOLÓGICA: RIM [CÉLULAS RENAIIS]

Coordenadores: Arie Carneiro e Felipe de Almeida e Paula

CAPÍTULO 64

Câncer de rim: Epidemiologia, diagnóstico e escores prognósticos

Dr. Alexandre Saad Feres Lima Pompeo

Dr. Artur da Silva Farias 431

CAPÍTULO 65

Manejo do câncer renal localizado (T1-T2)

Dr. Tiago José Borelli Bovo

Dr. André Antônio Batista

Dr. Pedro Lugarinho Menezes 436

CAPÍTULO 66

Câncer de rim localmente avançado (T3-T4) e avançado (N+, M+): Terapia citorrredutora, terapias-alvo, metastasectomia

Dr. Cristiano Trindade de Andrade

Dr. Frederico Leal 442

SEÇÃO X

UROLOGIA ONCOLÓGICA: TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA

Coordenadores: Fernando Nestor Facio Junior, José Carlos S. Trindade Filho, Luis César Zaccaro Silva e Rafael Ribeiro Meduna

CAPÍTULO 67

Câncer de pênis e uretra

Dr. Oséas de Castro Neves Neto

Dr. Antônio Flávio Silva Rodrigues

Dr. Artur da Silva Farias 448

CAPÍTULO 68

Câncer de testículo – Seminoma

Dr. Renato Mariano Jr.

Dr. Tiago Aparecido Silva

Dr. Vitor Buonfiglio 455

CAPÍTULO 69

Câncer de testículo – Não seminoma

Dr. Claudio Bovolenta Murta

Dr. Felipe Guimarães Pugliesi

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek 462

CAPÍTULO 1

SEÇÃO I LITÍASE

Fisiopatologia e epidemiologia

Dr. Víctor Augusto S. S. Leitão

Dr. Rodrigo Guerra



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A ocorrência da litíase urinária vem aumentando ao longo dos anos, com custos cada vez mais elevados para o sistema de saúde. A prevalência estimada durante a vida é de 1% a 15% e varia conforme gênero, idade, raça e localização geográfica.¹ Em 2010, a prevalência de litíase nos EUA foi estimada em 10,6% em homens e 7,1% em mulheres. Já a estimativa para a Europa é entre 5%-10%, para a América do Sul em torno de 4% e para a Ásia entre 1%-19%.²

A recorrência também é elevada, sendo que 50% dos indivíduos acometidos recorrerão em cinco anos.³ Nos EUA, a incidência aumentou de 0,6% para 0,9% de 2005 para 2010, sendo este aumento tanto em homens (0,69 para 0,93) como em mulheres (0,61% para 0,82%).⁴ Em outros países, como Irã, Japão e Alemanha também foi reportado aumento da incidência.

Inicialmente uma doença mais prevalente em homens, a litíase urinária passou a acometer um maior número de mulheres. Este aumento no gênero feminino pode ser justificado por mudanças na dieta, aumento da obesidade e menor consumo de líquidos, decorrentes da maior participação no mercado de trabalho.⁵ Em estudo brasileiro, a incidência em homens e mulheres foi similar.⁶

O pico de idade da ocorrência de litíase se situa entre a quarta e sexta década, sendo mais comum em caucasianos.⁷ A distribuição geográfica acompanha locais de clima seco e quente, sendo a temperatura e a luz solar fatores independentes de risco,⁸ assim como ocupações laborais com exposição ao calor intenso ou privação de água. Obesidade é um importante fator de risco,⁹ assim como diabetes e síndrome metabólica também aumentam o risco de litíase urinária.¹⁰

Patogênese

O processo da formação do cálculo engloba uma cascata complexa de eventos que ocorrem durante a passagem do filtrado glomerular pelo néfron. O primeiro passo para a formação do cálculo é a precipitação. Isso ocorre quando uma solução atinge o ponto de saturação, ou seja, quando qualquer quantidade adicional de soluto não mais se dissolve, passando a precipitar. Esse ponto é chamado de produto ou coeficiente de solubilidade (k_{ps}). Abaixo deste ponto a

solução está insaturada e acima ela está supersaturada. Como a dinâmica da urina compreende fatores que favorecem e inibem esta precipitação, este ponto pode variar, sendo chamado de coeficiente de formação (k_f). A urina abaixo do k_{ps} é chamada de não saturada ou diluída, entre o k_{ps} e k_f é chamada metaestável e acima do k_f é chamada instável. A urina metaestável pode apresentar precipitação ou não, dependendo da interação entre os fatores inibidores e potencializadores da precipitação.¹

A urina normal é capaz de conter uma concentração quatro vezes maior de oxalato de cálcio (OxCa) que a água, devido a fatores inibidores, sendo que a precipitação ocorre quando a supersaturação excede em muito a solubilidade. Entre os principais inibidores estão o ácido cítrico (citrato), magnésio e algumas glicoproteínas, como a nefrocalcina e a proteína de Tamm-Horsfall. O citrato se complexa ao cálcio, diminuindo sua concentração, além de inibir a precipitação do OxCa e sua agregação com o urato. Já o mais importante fator que predispõe a litíase é o baixo volume urinário.

A nucleação ocorre quando há a precipitação. Porém, em condições normais, o tempo de trânsito da urina pelo néfron é curto para permitir o crescimento dos cristais. Quando a nucleação é intensa, esses núcleos se adsorvem a outras partículas e sua agregação pode obstruir a luz do túbulo. Uma vez formado o núcleo, sua exposição à urina permite o crescimento através de incrustação e agregação.⁸

O oxalato pode induzir lesão celular, que serviria de ponto de adesão para os cristais de OxCa. Essa adesão dos cristais leva ao aparecimento das placas de Randall. Várias hipóteses tentam explicar a formação destas placas nas papilas renais, que são o início de grande parte dos cálculos de cálcio. Presença de plugues em ductos de Bellini dilatados e crescimento livre na urina (sem adesão) são outras formas de crescimento nos demais tipos de cálculos.¹¹

A complexa interação entre os componentes urinários, agentes inibidores e promotores e características físicas como volume e pH irão definir o potencial litogênico de cada indivíduo. Por isso é essencial o conhecimento da fisiopatologia da calculose urinária para o tratamento e profilaxia dessa doença.

Classificação da nefrolitíase

O cálcio está presente em aproximadamente 80% dos cálculos. O OxCa é responsável por 60% dos cálculos de cálcio, seguido de cálculos mistos de oxalato e fosfato de cálcio e cálculos apenas de fosfato de cálcio. Os cálculos de ácido úrico correspondem a 8%-10% e os de estruvita (fosfato de amônio e magnésio) compreendem 7%. Menos comuns, os cálculos de cistina e os derivados de medicações correspondem a 1%.

Cálculos de cálcio

A **hipercalcúria** é a alteração mais comum, ocorrendo em 35%-65% dos pacientes com cálculos de cálcio.¹² O aumento do cálcio urinário promove saturação dos sais de cálcio e redução dos inibidores devido à complexação com ácido cítrico. Sua definição é excreção superior a 4 mg/kg/dia.

A hipercalcúria pode ser absorptiva, renal ou reabsortiva. A hipercalcúria absorptiva é decorrente de absorção intestinal elevada do cálcio, com aumento transitório do cálcio sérico e supressão do PTH, levando à excreção renal. Ocorre em 30% dos formadores de cálculos e pode ser amenizada com restrições alimentares. A hipercalcúria renal ocorre quando há alteração da reabsorção tubular renal do cálcio. Normalmente o rim reabsorve 98% do cálcio filtrado, mas na hipercalcúria renal há perda de cálcio pela urina, compensada por elevação do paratormônio e aumento da absorção do cálcio intestinal e reabsorção óssea, sem hipercalcemia. A hipercalcúria reabsortiva é mais rara (5%), sendo associada a hiperparatireoidismo primário, resultando em hipercalcemia. Outras causas menos comuns de hipercalcúria incluem doenças sarcomatosas, neoplasias e hipercortisolismo.

A **hiperoxalúria** é uma alteração menos frequente e é definida como excreção diária maior que 40 mg/dia, promovendo a supersaturação urinária de OxCa e conseqüente formação de cálculos. O oxalato em excesso pode também promover lesão tubular, favorecendo o crescimento e a adesão dos cristais. A hiperoxalúria pode ser primária, entérica ou dietética.

A forma primária da doença tem origem genética associada ao metabolismo do glicoxilato e pode ter

evolução mais grave, podendo inclusive levar a insuficiência renal terminal em alguns casos. A hiperoxalúria entérica é a mais frequente e está associada a estados mal absorptivos intestinais, como doenças inflamatórias, diarreia crônica ou ressecção intestinal (inclusive cirurgia bariátrica desabsortiva). A hiperoxalúria dietética resulta de consumo excessivo de alimentos ricos em oxalato, como castanhas, chocolate e espinafre, entre outros. Dietas restritas em cálcio também podem promover hiperoxalúria secundária à maior disponibilidade de oxalato. Suplementação excessiva com vitamina C também pode predispor a hiperoxalúria.

Hiperuricosúria ocorre em até 40% dos formadores de cálculos de cálcio, sendo definida como excreção diária acima de 600 mg/dia. A causa mais comum de hiperuricosúria é a ingestão elevada de proteínas; entretanto, outras causas adquiridas ou hereditárias podem resultar em excreção elevada de ácido úrico. Os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de cálculos de cálcio são o favorecimento da nucleação heterogênea, consumo de fatores inibidores e precipitação do ácido úrico com agregação aos cristais de cálcio.¹³

Hipocitratúria ocorre isoladamente em 10% dos formadores de cálculos de cálcio e em até 60% em associação com outras anormalidades. É definida como excreção de citrato urinário inferior a 320 mg/dia. O citrato é um importante inibidor da formação de cálculos, pois pode se complexar com cálcio, prevenindo a nucleação, a aglomeração e sedimentação do OxCa.

A **acidose tubular renal** é uma entidade pouco frequente, caracterizada por acidose metabólica resultante de defeitos na secreção tubular de íons de hidrogênio e reabsorção de bicarbonato. Dividida em três subtipos, 1, 2 e 4, ocorre em 1:10 mil indivíduos. A tipo 1, ou distal, é a mais comum e está associada à formação de cálculos em até 70% dos acometidos. Resulta de um defeito na excreção livre de ácido na urina e se caracteriza por acidose metabólica hipocalêmica e hiperclorêmica. Os cálculos normalmente são compostos de fosfato de cálcio e resultam de hipercalcúria, hipocitratúria e pH urinário elevado. Já a tipo 2, ou proximal, decorre de reabsorção inadequada de bicarbonato e raramente resulta em formação de cálculos.

Cálculos de ácido úrico

Correspondem a 7% dos cálculos e estão associados à hiperuricosúria e ao baixo pH urinário. Em pH inferior a 5,35, a solubilidade do ácido úrico é menor, favorecendo sua precipitação. Além dos cálculos de ácido úrico, a hiperuricosúria também é um fator de risco para a formação de cálculos de OxCa e cálculos mistos de cálcio e ácido úrico através de nucleação heterogênea e crescimento por deposição de cristais. Os três principais fatores determinantes para a formação de cálculos de ácido úrico são baixo volume urinário, hiperuricosúria e o fator mais importante, que é o baixo pH.¹⁴ A resistência à insulina e consumo elevado de proteínas animais estabelece um ambiente favorável à precipitação.

Cálculos de cistina

Cistinúria é uma doença autossômica recessiva e se caracteriza por excreção urinária excessiva de cistina, decorrente de um defeito no transporte intesi-

nal e reabsorção renal de aminoácidos dibásicos. Em pH urinário normal, a cistina é insolúvel e forma cristais que podem agregar-se, formando cálculos renais e vesicais recorrentes. Doença infrequente, acomete uma em cada 7.000 pessoas.¹⁵

Cálculos de estruvita

Cálculos causados pela produção aumentada de amônia secundária a infecção por organismos como *Proteus* e a *Klebsiella*, que produzem urease.⁸ A elevação do pH predispõe à formação de cristais de magnésio, amônio e fosfato (estruvita) e de apatita. Esses cálculos podem crescer rapidamente e formar cálculos coraliformes, que ocupam todo o sistema coletor. A recorrência tende a ser elevada, principalmente se houver fragmentos residuais, os quais contêm bactéria. É mais comum em mulheres, além de pacientes com doenças neurológicas, derivação urinária ou obstrução com estase.

Referências

- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. In Elsevier; 2016. p. (Campbell-Walsh Urology). Disponível em: <<https://books.google.co.uk/books?id=RWmvQAACAAJ>>. Acesso em: mar. 2021.
- Thongprayoon C, Krambeck AE, Rule AD. Determining the true burden of kidney stone disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):736-46.
- Khan SR, Canales BK. Unified theory on the pathogenesis of Randall's plaques and plugs. *Urolithiasis.* 2015;43 Suppl 1(0 1):109-23.
- Tundo G, Vollstedt A, Meeks W, Pais V. Beyond prevalence: annual cumulative incidence of kidney stones in the United States. *J Urol.* 2021;101097JU0000000000001629.
- Cicerello E, Mangano MS, Cova G, Ciaccia M. Changing in gender prevalence of nephrolithiasis. *Urologia.* 2020;391560320966206.
- Mello MF, Marchini GS, Câmara C, Danilovic A, Levy R, Eluf-Neto J, et al. A large 15 - year database analysis on the influence of age, gender, race, obesity and income on hospitalization rates due to stone disease. *Int Braz J Urol.* 2016;42(6):1150-9.
- Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis.* 2021;49(1):27-39.
- Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16008.
- Sarica K. Obesity and stones. *Curr Opin Urol.* 2019;29(1):27-32.
- Wong Y, Cook P, Roderick P, Somani BK. Metabolic syndrome and kidney stone disease: a systematic review of literature. *J Endourol.* 2016;30(3):246-53.
- Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):831-41.
- Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med.* 1995;98(1):50-9.
- Moe OW, Xu LHR. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol.* 2018;31(2):189-96.
- Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol.* 2014;27(3):241-5.
- Saravakos P, Kokkinou V, Giannatos E. Cystinuria: current diagnosis and management. *Urology.* 2014;83(4):693-9.

CAPÍTULO 2

SEÇÃO I LITÍASE

Diagnóstico por imagem, avaliação metabólica e tratamento clínico

Dr. Mário Henrique Elias de Mattos

Dr. Gabriel Esteves Gaiato

Dr. Vinícius Dall'Aqua



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Diagnóstico por imagem

A modalidade de diagnóstico por imagem a ser escolhida dependerá do contexto clínico, da disponibilidade de recursos e se a suspeita diagnóstica recai em cálculo renal ou ureteral, lembrando que a realização destes não deve retardar o controle da dor ou a realização de outras medidas emergenciais em pronto-atendimento.¹

Raio X simples de abdome

Trata-se do método mais simples, porém limitado à identificação de cálculos radiopacos, com sensibilidade e especificidade diagnósticas relativamente baixas: 44% e 77%, respectivamente.² Com a infusão do meio de contraste concomitante (urografia intravenosa) há ganho nestes quesitos (sensibilidade e especificidade sobem, respectivamente, para 70% e 95%), mas à custa de maior exposição à radiação, toxicidade do meio de contraste e impossibilidade de se fazer diagnósticos diferenciais.³ O raio X simples tem especial valor como ferramenta de acompanhamento em cálculos radiopacos e segundo o *Guideline* europeu deve ser considerado exame de primeira escolha junto à ultrassonografia do aparelho urinário no rastreamento de cálculos ureterais em pronto-atendimento.¹

Ultrassonografia do aparelho urinário

Trata-se de exame seguro (sem radiação), custo-efetivo e facilmente disponível. É capaz de identificar cálculos em cálices, pelve renal, junção pieloureteral e ureter distal (com bexiga cheia). Pode ainda identificar sinais de dilatação do trato urinário superior e, quando utilizado o modo doppler colorido, pode demonstrar os jatos ureterais, que podem estar ausentes no cenário de obstrução. Este método tem sensibilidade de 45% e especificidade de 94% para cálculos ureterais e sensibilidade de 45% a 61% e especificidade de 88% a 97% para cálculos renais.^{4,5} Como mencionado, segundo o *Guideline* europeu, deve ser considerado exame de primeira escolha junto ao raio X simples no rastreamento de cálculos ureterais em pronto-atendimento.¹

Tomografia computadorizada sem contraste

O uso da tomografia computadorizada tem ganhado espaço na avaliação da litíase urinária. É possível definir com precisão o tamanho do(s) cálculo(s), sua distribuição, detalhes da anatomia do sistema coletor e das estruturas perirrenais e eventuais variações ana-

tômicas. Pode ainda prever a composição do cálculo através do valor do coeficiente UH e ter valor preditivo em relação a resultados pós-operatórios.^{6,7}

Para minimizar a exposição à radiação, tem-se utilizado cada vez mais protocolos de baixa dose de radiação, que impõem exposição próxima ao raio X simples de abdome sem perda significativa da acurácia diagnóstica, especialmente em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) < 30.⁸ Ainda por conta desta preocupação, tem-se voltado a considerar o uso da ultrassonografia como medida inicial na avaliação da cólica ureteral,⁵ especialmente quando combinada ao raio X simples. Segundo o *Guideline* europeu, caso esteja planejada remoção do cálculo renal e se pretenda avaliar previamente a anatomia do sistema coletor, está indicado realizar o exame com infusão de contraste.¹

Exames de imagem no seguimento

Os exames de imagem representam a melhor maneira de acompanhar o crescimento de um cálculo já reconhecido ou identificar novos cálculos. O raio X simples é um método aceitável para monitoramento de cálculos radiopacos.⁹ De maneira geral, prefere-se a ultrassonografia para seguimento rotineiro e a tomografia pode ser considerada para acompanhamento em situações especiais, quando possível em protocolo de baixa dose de radiação. O intervalo para seguimento por imagem é de habitualmente um ano.^{6,7}

Avaliação metabólica

Devido à elevada taxa de recorrência da nefrolitíase (cerca de 50% em até cinco anos após o primeiro episódio) discute-se sobre a seleção de pacientes que deverão ser submetidos à avaliação metabólica urinária completa para prevenção de episódios futuros.³ Devem ser estratificados em baixo risco para formação de cálculos que não necessitarão de análise específica da urina e os pacientes de elevado risco para formação de cálculos, os quais deverão ser submetidos à avaliação em urina de 24 horas.^{1,6}

A análise cristalográfica por espectroscopia de massa por infravermelho ou por difração de raio X dos cálculos urinários eliminados espontaneamente ou recuperados através de cirurgia facilita a compreensão do possível distúrbio metabólico subjacente e auxilia na estratificação do risco para recorrência nos formadores de cálculos.¹

Fatores de risco que contribuem para a classificação do paciente como alto risco para formação de cálculos:

- litíase recorrente
- história familiar de litíase
- doença intestinal (diarreia crônica)
- osteoporose/fratura patológica
- infecção do trato urinário relacionado à formação de cálculos
- litíase renal bilateral e de grande volume

Para a melhor avaliação metabólica da urina, o paciente deverá manter a própria dieta, sem restrições ou ajustes alimentares, a fim de retratar a realidade do que está sendo consumido e eliminado na urina.¹

A avaliação metabólica consiste em exames séricos e dosagem de sais e metabólitos em urina de 24 horas (duas amostras) (Quadro 1).

Exames séricos	Dosagem em urina de 24 horas
Creatinina	pH
Sódio	Densidade
Potássio	Creatinina
Cálcio	Cálcio
Ácido úrico	Ácido úrico
Cloreto	Oxalato
Fosfato	Citrato
Gasometria (pH)	Magnésio
Paratormônio (casos selecionados)	Cistina (casos selecionados)

Elaborado a partir Türk et al., 2021.¹

O paciente deverá ser orientado quanto à rotina de coleta da amostra urinária de 24 horas (desprezar a primeira micção da manhã do dia do início do armazenamento e coletar toda a urina a partir de então até a primeira micção do dia seguinte), bem como sobre a conservação da amostra coletada em local apropriado (geladeira) e/ou com o uso de conservantes, a depender das exigências do laboratório que executará a análise.^{1,3}

Como verificador interno da qualidade da amostra de 24 horas, a dosagem de creatinina total deverá ser verificada. Estima-se que homens produzam cerca de 20-25 mg de creatinina/kg de peso corporal, enquanto mulheres – que geralmente apresentam menor massa muscular – produzirão entre 15-20 mg de creatinina/kg de peso corporal. Grandes divergências nestes valores poderão representar coletas incompletas ou em excesso e deverão despertar especial atenção à constituição física do paciente examinado, que pode apresentar massa muscular maior/menor que a esperada.³

Tratamento clínico

Todos os pacientes formadores de cálculos, independentemente de seu risco individual, devem seguir medidas preventivas. O foco principal é a normalização dos hábitos alimentares e melhora do estilo de vida, como controle do peso e atividade física.³

Os pacientes de alto risco precisam de profilaxias específicas para diminuir recorrência, geralmente tratamento farmacológico baseado na análise do cálculo.¹

Terapia dietética: Recomendações

1. Ingesta de líquidos suficiente para se conseguir um volume de urina de pelo menos 2-2,5 litros por dia.^{1,3,6}
2. Cálculos de cálcio, com cálcio urinário relativamente elevado: limitar ingestão de sódio (3-5 g/dia) e consumir de 1.000-1.200 mg por dia de cálcio na dieta.^{1,6}
3. Cálculos de oxalato de cálcio, com oxalato urinário relativamente alto: limitar a ingestão de alimentos ricos em oxalato (chá-preto, espinafre, beterraba, nozes, chocolate, entre outros) e manter consumo normal de cálcio.^{3,6}
4. Cálculos de cálcio e citrato urinário relativamente baixo: aumentar ingestão de frutas (cítricas em especial) e vegetais e limitar consumo de proteínas animais.^{3,6}
5. Cálculos de ácido úrico ou de cálcio e ácido úrico relativamente alto: limitar ingestão de proteínas animais.⁶
6. Cálculos de cistina: limitar a ingestão de sódio e proteínas.^{3,6}

Terapia farmacológica: Recomendações

1. Cálcio urinário alto ou relativamente alto e litíase recorrente: oferecer diuréticos tiazídicos.^{3,6}
2. Cálculos de cálcio recorrentes e citrato urinário baixo ou relativamente baixo: oferecer terapia com citrato de potássio.^{3,6}
3. Cálculos de oxalato de cálcio recorrentes, com hiperuricosúria e cálcio urinário normal: oferecer alopurinol.⁶
4. Cálculos de cálcio recorrentes, nos quais outras anormalidades metabólicas estão ausentes ou foram adequadamente abordados: oferecer diuréticos tiazídicos e/ou citrato de potássio.⁶
5. Cálculos de ácido úrico e cistina: oferecer citrato de potássio para elevar o pH urinário (preferencialmente entre 6-6,5).^{3,6}

6. Cálculos de ácido úrico: não deve se oferecer de rotina alopurinol como tratamento de primeira linha.⁶
7. Cálculos de cistina que não respondem a modificações dietéticas e alcalinização urinária, ou têm grandes massas litiásicas recorrentes: deve-se oferecer drogas quelantes de cistina, como alfa-mercaptopropionilglicina (tiopronina).⁶
8. Cálculos recorrentes ou residuais de estruvita: oferecer ácido aceto-hidroxâmico (AHA), apenas depois que as opções cirúrgicas forem esgotadas.⁶

Tratamento agudo de um paciente com cólica ureteral

A analgesia com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os analgésicos (paracetamol/dipirona) são eficazes em pacientes com cólica aguda com cálculo obstrutivo, e têm maior eficácia analgésica do que os opioides. A adição de antiespasmódicos não resulta em melhor controle da dor. E deve-se levar em consideração que o uso de diclofenaco e o ibuprofeno aumentou os eventos coronários.¹

Deve-se oferecer a derivação urinária ou a remoção do cálculo em casos de cólica refratária.

Cálculo obstrutivo com sinais de infecção do trato urinário e/ou anúria é uma emergência urológica e deve-se descomprimir a via urinária com colocação de *stent* ureteral (duplo J) ou nefrostomia.¹

Tratamento conservador /observação

Existem dados limitados sobre a passagem espontânea do cálculo de acordo com o seu tamanho.¹⁰ Estima-se que 95% dos cálculos de até 4 mm sejam

eliminados em até 40 dias.¹¹ A passagem espontânea foi relatada em 49% dos cálculos ureterais superiores, 58% dos cálculos ureterais médios e 68% dos cálculos ureterais distais. Considerando o tamanho, quase 75% das pedras < 5 mm e 62% das pedras ≥ 5 mm passaram espontaneamente, com um tempo médio para a eliminação de cerca de 17 dias (variação de seis a 29 dias).¹²

Terapia expulsiva medicamentosa

A terapia expulsiva medicamentosa (TEM) só deve ser usada em pacientes informados, e se a remoção ativa do cálculo ureteral não for indicada. O tratamento deve ser interrompido de imediato se houver complicações (infecção, dor refratária, deterioração da função renal).¹

O uso de medicações alfabloqueadoras (tamsulosina) parece um tratamento eficaz para pacientes com cálculos ureterais elegíveis para um tratamento conservador. Não há evidência suficiente que suporte o uso de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) ou corticosteroides associados.¹

A terapia expulsiva parece mais eficaz para cálculos ureterais distais de 5 mm ou maiores, mas ainda podemos observar taxas de sucesso razoáveis em cálculos de até 10 mm (neste ponto, a literatura ainda é controversa). O tratamento conservador e a terapia medicamentosa expulsiva devem ser mantidos por no máximo de quatro a seis semanas, caso não ocorra mudança de conduta neste período. A partir de então o tratamento intervencionista ativo está indicado.^{3,6}

Referências

1. Türk C, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Skolarikos A, Somani B, et al. EAU Guidelines on urolithiasis. ISBN 978-94-92671-13-4. European Association of Urology 2021.
2. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol.* 2002;41:351.
3. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh-Urology*. 12th edition. Elsevier.
4. Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, DÁ Honey RJ. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology.* 2010;76:295.
5. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, Benjamin RN, Camargo Jr. CA, Corbo J, Dean AJ, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med.* 2014;371:1100.
6. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA Guideline. *J Urol.* 2014;192:316.
7. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, part II. *J Urol.* 2016;196:1161.
8. Poletti PA, Platon A, Ruschmann OT. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:927.
9. Mermuys K, De Geeter F, Bacher K, Moortele KV, Coenegrachts K, Steyaert L, et al. Digital tomosynthesis in the detection of urolithiasis: diagnostic performance and dosimetry compared with digital radiography with MDCT as the reference standard. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):161-7.
10. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, de la Rosette J. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol.* 2010;24(6):923-30.
11. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2007;52:1610.
12. Yallappa S, Amer T, Jones P, Greco F, Taily T, Somani BK, et al. Natural history of conservatively managed ureteral stones: analysis of 6600 patients. *J Endourol.* 2018;32:371-79.

CAPÍTULO 3

SEÇÃO I LITÍASE

Tratamento cirúrgico do cálculo renal (LECO, percutânea, ureterorrenolitotripsia e cirurgia aberta)

Dr. Rodrigo Perrella

Dr. Daniel Frade Said

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

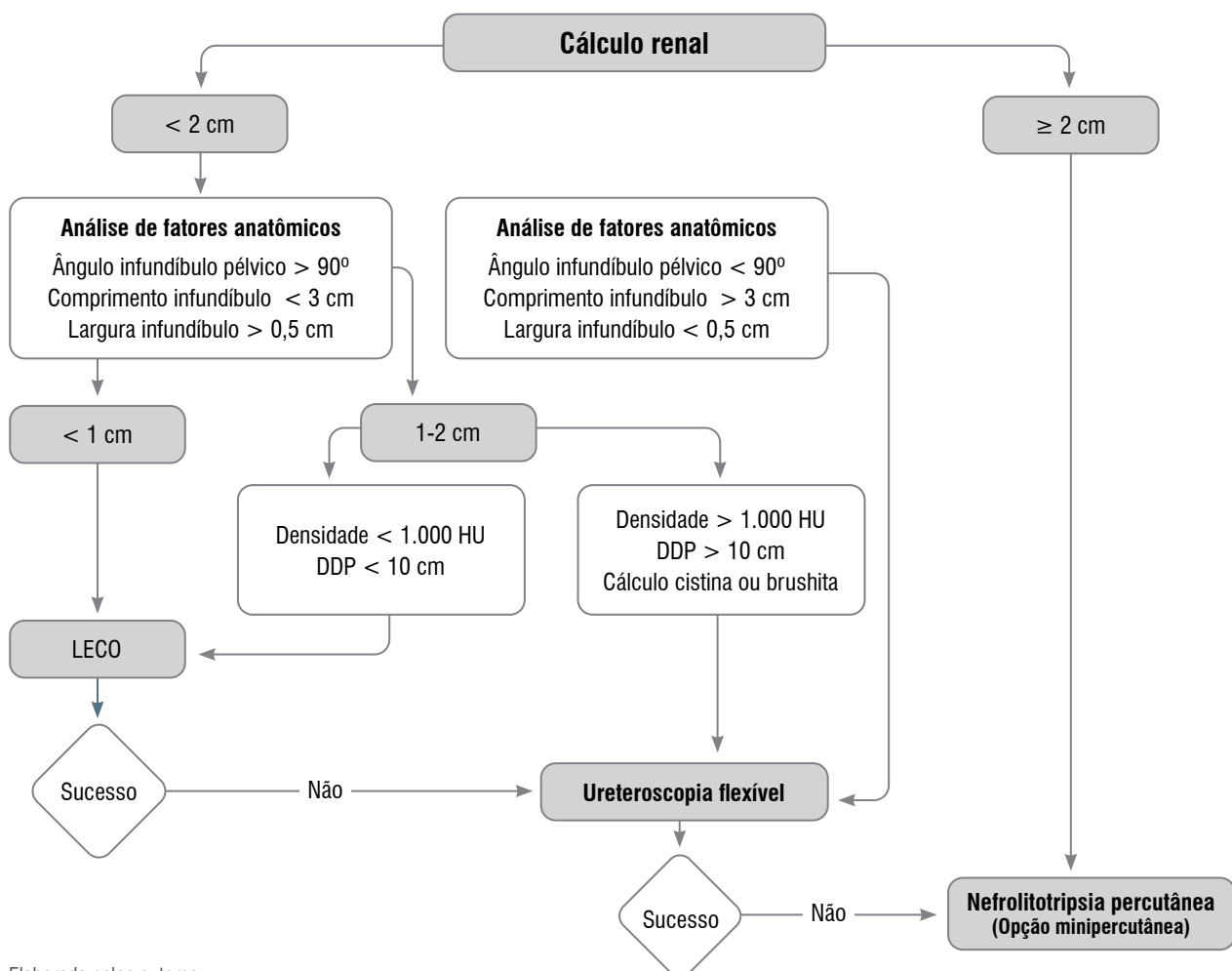
A litíase urinária é uma patologia com alta prevalência, e sua evolução pode ocasionar complicações como dor, infecções e perda de função renal. O tratamento cirúrgico intervencionista da nefrolitíase evoluiu muito dos anos 1980 para os dias de hoje. Nas últimas décadas, as cirurgias convencionais por lombotomia foram substituídas por técnicas menos invasivas e endoscópicas, e o desenvolvimento e evolução de técnicas e materiais continua até os dias de hoje. Neste capítulo abordaremos o tratamento intervencionista e cirúrgico dos cálculos renais, e uma proposta de fluxograma para facilitar a conduta do urologista (Figura 1).

Litotripsia extracorpórea por ondas de choque

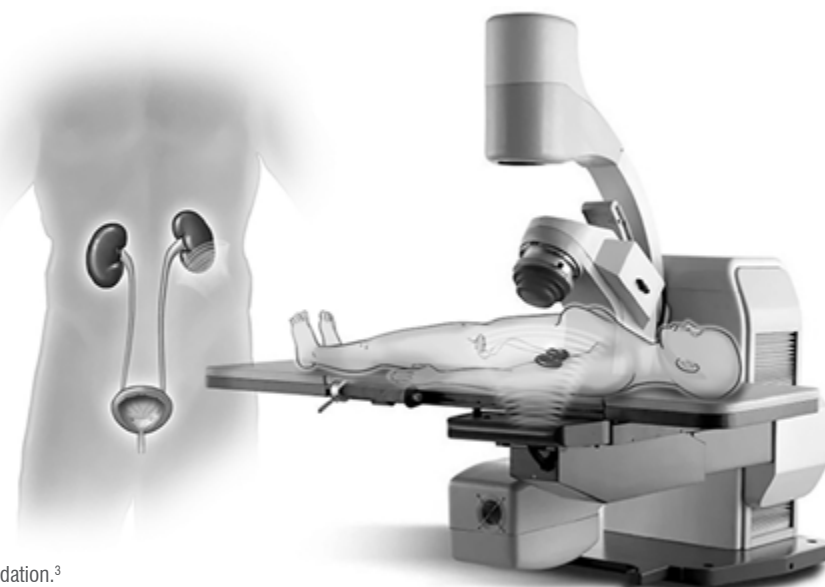
A litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) foi usada pela primeira vez para tratar cálculos renais em 1980 (Figura 2). Desde então, ganhou popularidade mundial como um dos métodos de tratamento minimamente invasivos mais comumente usados para cálculos do trato urinário.¹ Embora adequado para o tratamento de cálculos de diversos tamanhos, é mais comumente indicado para cálculos renais de até 2,0 cm.²

Indicações ideais

- Cálculo renal de até 2 cm
- Densidade menor ou igual a 1.000 UH (Unidade Hounsfield)



Elaborada pelos autores.
Figura 1. Proposta de fluxograma para direcionar o tratamento intervencionista da litíase renal.



Adaptada de Urology Care Foundation.³

Figura 2. Litotripsia extracorpórea por ondas de choque (imagem ilustrativa).

- Distância pele-cálculo < 10 cm
- Cálculo polo inferior favorável < 1 cm (*)
- * Anatomia favorável: Ângulo infundíbulo-pélvico > 90°, comprimento infundibular < 3 cm e largura infundibular > 5 mm.

Contraindicações

- Gravidez
- Infecção urinária não tratada
- Coagulopatia não corrigida
- Variação anatômica com alteração da drenagem renal
- Aneurisma arterial (aorta, artéria renal)

Sucesso: A taxa de pacientes livres de cálculo (*stone-free*) com uma única sessão de LECO varia muito, de 65% a 90%, mesmo em casos bem indicados. Fatores técnicos relacionados à energia (Tabela 1), relacionados ao cálculo (composição, tamanho,

localização), à anatomia renal e ao paciente, influenciam as taxas de sucesso da LECO.⁴

Complicações: Complicações podem ocorrer em até 36% dos casos, porém em sua grande maioria são complicações leves, que podem ser tratadas clinicamente ou com mínima intervenção.⁵ Dor no ângulo costovertebral e flanco e hematoma/equimose lombar são comuns e decorrentes das ondas de choque. A complicação mais frequente é a cólica renal (40%), secundária à migração de fragmentos ou coágulos, e a hematúria macroscópica (32%). Outras complicações mais raras incluem: pneumonite, íleo prolongado, lesões significativas de parênquima renal e ruptura de aneurisma.⁵

Ureterolitotripsia flexível

Com o desenvolvimento dos endoscópios e da tecnologia a laser, juntamente com a crescente

Tabela 1. Fatores técnicos relacionados ao sucesso da LECO

Fatores técnicos	Recomendação
Energia	Iniciar com baixa energia e aumentar gradualmente
Frequência de pulsos	Frequência mais baixa (60 Hz) apresenta melhores resultados que alta frequência (120 Hz)
Acoplamento	A presença de ar no trajeto das ondas de choque impacta negativamente nos resultados da LECO
Localização do cálculo	Movimentos renais durante as incursões respiratórias impactam negativamente na LECO Ventilação de alta frequência pode otimizar os resultados
Anestesia	Anestesia geral apresenta melhores resultados que sedação

Adaptada de Tomomasa et al. 2007.⁴

experiência cirúrgica, a ureteroscopia flexível (URS) tem sido uma opção de tratamento viável para tratamento de cálculos renais, otimizando o sucesso (Figura 3). Vários estudos demonstraram o tratamento bem-sucedido de grandes cálculos renais e com baixas taxas de complicações.⁶

Indicações

- Cálculo renal, excluindo os de cálice inferior, de até 2 cm, seja como tratamento inicial ou após falha de LECO
- Cálculo renal sintomático de cálice inferior de até 1 cm, seja como tratamento inicial ou após falha de LECO
- Cálculo em pacientes com contraindicação de nefrolitotripsia percutânea (NLP), ou após tratamento incompleto com NLP ou LECO

Contraindicações

- Infecção do trato urinário não tratada

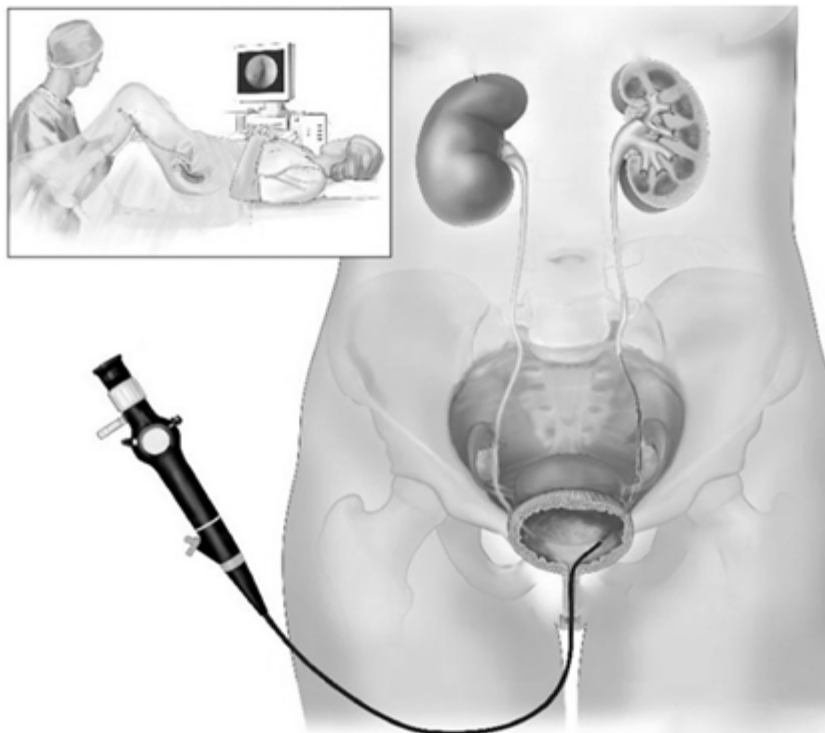
Sucesso: Em cálculos renais de até 2 cm, a URS apresenta taxa de sucesso de aproximadamente 80%, com séries apresentando até 87,6% de taxa livre de cálculo. De acordo com uma metanálise recente,

a taxa livre de cálculo inicial com apenas um procedimento foi de 71,2% no tratamento com ureteroscópio flexível para cálculos de 2 a 3 cm, e o sucesso final foi de 89,4%, com uma média de 1,4 procedimentos.⁷ A colocação de rotina de um cateter ureteral (cateter duplo J) pré-procedimento não é recomendada pelos *Guidelines*, pela alta morbidade e prejuízo da qualidade de vida do paciente, embora alguns trabalhos europeus sugiram algum benefício.⁹

Complicações: A taxa geral de complicações após URS é de 9% a 25%. A maioria das complicações são menores e não requerem intervenção. Complicações potenciais no intraoperatório e pós-operatório são lesão da mucosa ureteral (1,5%), perfuração ureteral (1,7%), febre ou infecção urinária (1,1%), hematúria (2%) e cólica renal (2,2%). Casos graves, como avulsão ureteral e estenoses tardias são raros (< 1%).²

Nefrolitotripsia percutânea

Desde sua primeira descrição em 1976 por Fernström e Johansson, a NLP tornou-se o procedimento de tratamento padrão para cálculos renais maiores que 2 cm, cálculos renais complexos, cálculos múltiplos e em casos de falha em procedimentos



Adaptada de European Association of Urology.⁸
Figura 3. Ureterorrenoscopia flexível (imagens ilustrativas).

prévios (LECO, URS) (Figura 4). Os tratos de acesso padrão são bainhas de 24 a 30 Fr. Bainhas de acesso menores, inferiores a 18 Fr, foram inicialmente introduzidas para uso pediátrico, mas agora são cada vez mais utilizadas na população adulta (conhecida como minipercutânea).²

Indicações

- Cálculo renal > 2 cm
- Cálculo em cálice inferior > 1 cm
- Cálculo coraliforme
- Variações anatômicas da via excretora

Contraindicações

- Infecção do trato urinário não tratada
- Janela para acesso desfavorável (exemplo: cólon retrorrenal)
- Presença de neoplasia ao longo do trajeto de punção
- Coagulopatia não corrigida

Sucesso: Para cálculos renais maiores que 2 cm, a literatura mostra que a NLP tem uma taxa de sucesso próxima a 90%, com apenas uma abordagem, independentemente da posição do paciente

(ventral ou supina).¹⁰ Já para múltiplos cálculos e cálculos coraliformes completos, a taxa de sucesso cai, respectivamente, para 78% e 43%. Estudos comparando NLP com URS para cálculos renais maiores que 2 cm demonstram vantagem da NLP devido à menor necessidade de múltiplos procedimentos e por consequência menos tempo de tratamento, com a ressalva de um maior risco de complicações.¹¹

Complicações: Uma revisão sistemática de aproximadamente 12 mil pacientes mostra a incidência das complicações associadas à NLP, febre 10,8%, transfusão 7%, complicação torácica (hidrotórax, hemotórax, pneumotórax) 1,5%, sepse 0,8%, lesão orgânica 0,4%, embolização 0,4%, urinoma 0,2% e óbito 0,05%.¹² Podem ocorrer febre perioperatória e quadros infecciosos, mesmo com cultura urinária pré-operatória negativa e profilaxia antibiótica perioperatória, porque os próprios cálculos renais podem ser uma fonte de infecção. As complicações vasculares após a NLP podem variar desde hematúria a fístula arteriovenosa ou pseudoaneurisma, que necessitam de radiointervenção para embolização.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 4. Nefrolitotripsia percutânea (imagens ilustrativas).

Nefrolitotomia aberta

Nefrolitotomia anatrófica foi iniciada por Boyce e Elkins,¹³ que usaram anatomia renal e princípios fisiológicos para concretizar esse procedimento cirúrgico. Era o tratamento padrão-ouro para pacientes com cálculo coraliforme completo até o desenvolvimento da nefrolitotomia percutânea (Figura 5). Os *Guidelines* americano (American Urological Association [AUA]) e europeu (Sociedade Europeia de Urologia [EAU]) afirmam que a excisão convencional de cálculos coraliformes deve ser considerada apenas em casos excepcionais, como cálculos volumosos ou complexos, anormalidades anatômicas, ou situações que requerem reconstrução da via urinária; e que a NLP deve ser a escolha preferida.^{2,14}



Arquivo pessoal dos autores.

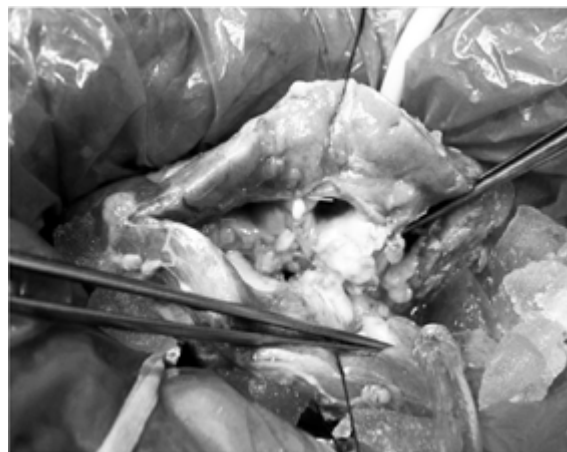
Figura 5. Nefrolitotomia anatrófica (imagens ilustrativas).

Cirurgia laparoscópica e robótica

Procedimentos minimamente invasivos laparoscópico ou/e robótico são abordagens cirúrgicas recentes para cálculos renais,¹⁵ com indicações limitadas frente ao sucesso das técnicas endoscópicas, e semelhantes às indicações de cirurgia aberta.

Possíveis indicações

- Falha dos procedimentos endourológicos (ectopia, variações anatômicas)
- Antes da indicação de cirurgia aberta



Referências

1. Chaussy C, Eisenberger F, Forssmann B. Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL): a chronology. *J Endourol.* 2007;21:1249-53.
2. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016;69:475-82.
3. Urology Care Foundation. Disponível em <<https://www.urologyhealth.org/>>. Acesso em maio 2021.
4. Tomomasa H, Kaneko S, Ogawa K, Satoh S, Muramatsu H, Satoh M, et al. Results of extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of upper urinary tract stones. *Hinyokika Kyo.* 2007;53(11):771-6.
5. Salem S, Mehra S, Zartab H, Shahdadi N, Pourmand G. Complications and outcomes following extracorporeal shock wave lithotripsy: a prospective study of 3.241 patients. *Urol Res.* 2010;38(2):135-42.
6. Cohen J, Cohen S, Grasso M. Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. *BJU Int.* 2013;111:E127-31.
7. Zewu Z, Cui Y, Feng Z, Yang L, Chen H. Comparison of retrograde flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy in treating intermediate size renal stones (2-3cm): a meta-analysis and systematic review. *Int Braz J Urol.* 2019;45:10-22.
8. European Association of Urology. Disponível em: <<https://uroweb.org/>>. Acesso em: maio 2021.
9. Pradère B, Doizi S, Proietti S, Brachlow J, Traxer O. Evaluation of Guidelines for surgical management of urolithiasis. *J Urol.* 2018;199:1267-71.
10. Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Abdelbary AM, Zayed A, Abdallah R, Elderwy AA, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the oblique supine lithotomy position and prone position: a comparative study. *J Endourol.* 2014;28:1058-63.
11. Hoznek A, Rode J, Ouzaid I, Faraj B, Kimuli M, de la Taille A, et al. Modified supine percutaneous nephrolithotomy for large kidney and ureteral stones: Technique and results. *Eur Urol.* 2012;61:164-70.
12. Seitz C, Desai M, Häcker A, Hakenberg OW, Liatsikos E, Nagele U, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol.* 2012;61:146.
13. Boyce WH, Elkins IB. Reconstructive renal surgery following anatomic nephrolithotomy: follow-up of 100 cases. *J Urol.* 1974;111:307-12.
14. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, part I. *J Urol* 2016;196:1153-60.
15. Madi R, Hemal A. Robotic pyelolithotomy, extended pyelolithotomy, nephrolithotomy, and anatomic nephrolithotomy. *J Endourol.* 2018;32(S1):S73-S81.

CAPÍTULO 4

SEÇÃO I LITÍASE

Tratamento cirúrgico dos cálculos ureterais

Dr. Fabio Vicentini

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O cálculo ureteral é uma das principais afecções urológicas, sendo associado a grande sofrimento dos pacientes, elevado número de consultas de urgência, morbidade associada alta, riscos de perda de órgão e custos elevados para o sistema de saúde. Estima-se que 8,8% da população será afetada por essa patologia e os custos com seu manejo ultrapassam um bilhão de dólares.¹

No Brasil houve um aumento de 145% nos procedimentos relacionados à litíase renal no Sistema Único de Saúde (SUS) entre 1998 (10.080 casos) e 2012 (24.713 casos). Dentre todos os procedimentos, a ureterosopia foi o procedimento mais realizado (8.725, 35%).²

O quadro clínico do cálculo ureteral costuma ser bastante exuberante, com dor intensa e necessidade de visita ao sistema de pronto-atendimento. A dor é decorrente da obstrução à drenagem do sistema coletor, que leva à dilatação ureteral e renal e disparo da dor, mediada por ativação de sensores presentes nas células da parede muscular do ureter e pelve renal, com a liberação de prostaglandinas.³

O paciente geralmente apresenta quadro de dor lombar ipsilateral ao cálculo, que pode irradiar para a região inguinal e testículo/grandes lábios. Pode apresentar náuseas e vômitos e em casos em que haja infecção associada, apresentar febre.

A tomografia computadorizada (TC) sem contraste tornou-se o padrão-ouro para o diagnóstico, apresentando altas taxas de sensibilidade e especificidade, além de ser de rápida realização em ambiente de urgência e pouco técnico-dependente (NE: 1A; GR: forte).

O *Guideline* americano recomenda a realização de tomografia como primeiro exame para a investigação de cólica renal.² Já o *Guideline* europeu recomenda a realização de ultrassom no paciente com cólica renal e a tomografia para confirmar o diagnóstico do cálculo ureteral.⁴

Em locais sem TC, a ultrassonografia (USG) passa a ser o primeiro exame, e apesar de apresentar baixa sensibilidade (45%), apresenta alta especificidade (94%) para cálculos ureterais.⁵⁻⁷ Além disso, o ultrassom é o exame de escolha para investigação de qua-

dros de cólica renal em crianças (NE: 2B; GR: forte) e gestantes (NE: 3; GR: forte).

Tratamento clínico

Não existe um número de corte relacionado ao tamanho do cálculo que indique tratamento cirúrgico ou clínico; porém, sugere-se que cálculos menores que 10 mm podem ser abordados por tratamento clínico,⁸ e que a probabilidade de eliminação espontânea é inversamente proporcional ao tamanho do cálculo. De acordo com Preminger et al., cálculos de até 4 mm têm 95% de probabilidade de serem eliminados em 40 dias. Baseado nisso, o *Guideline* europeu recomenda tratamento clínico para cálculos considerados “pequenos”, menores que 6 mm (NE: 1A). Mas isso vai depender de outros fatores associados ao paciente e aos exames laboratoriais.

O *Guideline* americano ainda recomenda terapia expulsiva com alfabloqueador para cálculos distais de até 10 mm, enquanto o europeu apenas para cálculos entre 5 e 10 mm (NE: 1A; GR: forte).

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico deve ser indicado quando:⁸⁻¹¹

- Dor refratária ao tratamento medicamentoso, independentemente do tamanho do cálculo
- Cálculos com baixa probabilidade de eliminação espontânea (maiores que 10 mm, em ureter proximal, acima do cruzamento dos vasos ilíacos)
- Piora de função renal (rim único obstruído ou litíase bilateral)
- Obstrução persistente (falha de eliminação em quatro a seis semanas)
- Condições sociais (paciente que mora em áreas remotas sem acesso ao sistema de saúde); Profissão do paciente (mergulhador, piloto de avião); Necessidade de resolução rápida (viagem iminente, outro procedimento em programação etc.)

É importante ressaltar que o tratamento ativo do cálculo não deve ser realizado em pacientes que apresentem sinais de infecção urinária associados ao cálculo e, portanto, uma pielonefrite obstrutiva.⁴ Os casos de pielonefrite obstrutiva devem ser submetidos a antibióticoterapia e apenas drenagem renal de urgência. O tratamento destes cálculos é associado a aumento

de pressão intrarrenal e altas chances de ocorrência de sepse, sendo responsável pela maioria dos casos de óbitos decorrentes do tratamento do cálculo de ureter.

Independentemente da via, é importante ressaltar que em casos de infecção, a resolução definitiva do cálculo deve ser postergada até o tratamento da infecção, tratamento este realizado através da desobstrução e antibioticoterapia.

Uma vez indicado o tratamento cirúrgico e descartado o quadro de infecção urinária, resta a dúvida de qual o melhor método a ser escolhido.

Nossa escolha deve se basear em dois fatores principais: localização e tamanho do cálculo. Conforme algoritmo abaixo, retirado do *Guideline* europeu (Figura 1).

Conforme revisão sistemática realizada no *Guideline* europeu, comparando os dois métodos, sem diferenciar localização e tamanho, a taxa de *stone-free* foi maior na ureterolitripsia (ULT) nas primeiras quatro semanas de seguimento; porém, essa taxa não foi mais demonstrada após três meses (NE: 1A).

O grande ponto de defesa da utilização da litotripsia extracorpórea (LECO) é a menor taxa de complicação; porém, com a melhora tecnológica dos ureteroscópios semirrígidos e flexíveis, a taxa de

complicação se tornou cada vez menor¹² e em cálculos maiores que 10 mm, a ULT se tornou a primeira linha de tratamento.

Outro ponto importante a ressaltar é que a taxa de resolução com apenas um procedimento é maior na ULT quando comparada com LECO.¹³ Lembrando que LECO é contraindicada em gestantes, pacientes com infecção ativa, em coagulopatas e na presença de aneurismas arteriais próximos ao cálculo.

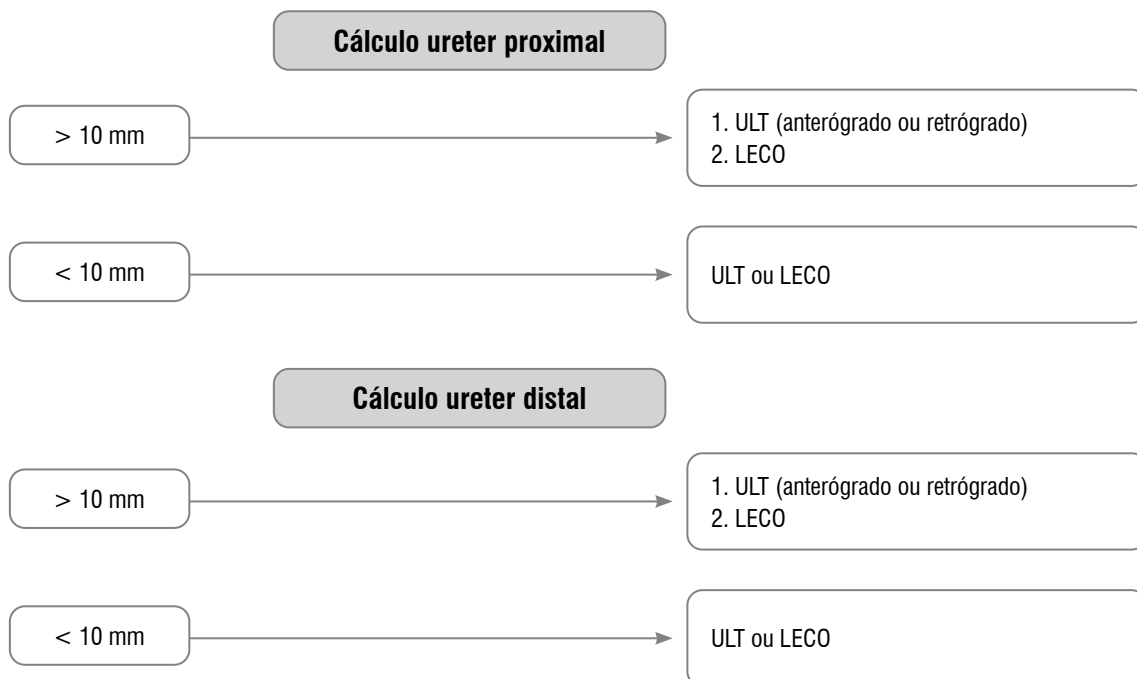
É importante destacar que cálculos impactados (mais que 2 meses no mesmo local), com distância cálculo-pele maior que 11 mm e com densidade acima de 1.000 UH têm menores taxas de sucesso com LECO. Estes fatores, entretanto, não interferem com o sucesso da ULT.

A seguir, a tabela 1 compara resultados da ULT e da LECO, retirada do *Guideline* americano.

Tabela 1. Comparação dos resultados da ureterolitripsia e da litotripsia extracorpórea

	Distal < 10 mm	Distal > 10 mm	Ureter total < 10 mm	Ureter total > 10 mm
LECO	73,9%	71,4%	63,9%	61,6%
ULT	94,2%	92,9%	92,5%	83,2%

Adaptada de Marchini et al., 2015.²



Elaborada a partir de EAU Guidelines.⁴

Figura 1. Algoritmo para o tratamento cirúrgico.

Outras formas não usuais de tratamento do cálculo ureteral são a cirurgia percutânea, a videolaparoscopia ou robótica e a cirurgia aberta.

A cirurgia percutânea é indicada quando existe um cálculo complexo (> 20 mm, alta densidade > 900 UH) em ureter proximal, em que seja possível o acesso anterógrado pelo nefroscópio e não é possível a resolução através da ULT ou LECO em número razoável de procedimentos.²

Quando o cálculo complexo se encontra em localização de difícil acesso percutâneo, com baixa probabilidade de resolução ou o paciente já teve diversas abordagens cirúrgicas sem resolução total, pode ser realizada a ureterolitotomia.

Tal abordagem pode ser realizada por videolaparoscopia, cirurgia robótica ou em último caso, cirurgia aberta. A grande vantagem dessa técnica é sua taxa de “stone-free”, de praticamente 100%.

Técnica cirúrgica

Ureterolitotripsia semirrígida

Para otimização de resultados é importante que o serviço padronize a forma como a cirurgia é realizada. A seguir, um modelo padrão utilizado no Hospital Brigadeiro – Centro de Referência do Homem do Estado de São Paulo.

- **Anestesia** - para cálculos ureterais e uso do ureteroscópio semirrígido, tanto o bloqueio com raquianestesia quanto a anestesia geral são adequados. Para uso do ureteroscópio flexível ou outras formas de tratamento, utiliza-se a anestesia geral.
- **Antibioticoprofilaxia** - Em casos de infecção urinária, esta sempre deve ser tratada antes da realização do procedimento de retirada do cálculo.
- Em relação ao antibiótico profilático, não existe um consenso relacionado ao seu uso pois não há evidência clara na literatura.¹⁴ Recomendamos o uso de cefalosporina de segunda geração, dose única na indução. Para a cirurgia percutânea, foi comprovado que a utilização de antibioticoprofilática, dose única, demonstrou-se eficaz na prevenção de febre e outras complicações no pós-operatório.^{15,16}
- **Posição** de litotomia com a perna ipsilateral mais baixa que a outra. Nos casos de cálculo de ureter proximal aos vasos ilíacos e mesmo os distais associados a hidronefrose moderada, temos deixado o paciente com a mesa elevada e em posição de proclive, com o intuito de se evitar a migração proximal do cálculo.
- Realização de cistoscopia com cistoscópio rígido e introdução de cateter ureteral 6Fr pelo meato ureteral.
- Pielografia ascendente com injeção de contraste iodado diluído a 50%, com baixa pressão.
- Passagem de fio-guia de segurança, sendo os de modelo híbrido (ponta hidrofílica e corpo de nitinol) mais recomendados. Caso contrário, passamos um fio hidrofílico pelo cálculo, subimos com o cateter ureteral até proximalmente ao cálculo, e substituímos o fio-guia por um teflonado. Fios-guias hidrofílicos saem com facilidade e não devem ser usados como fio de segurança.
- Passagem do ureteroscópio semirrígido sob visão direta, conectado a câmera e monitor, utilizando outro fio-guia se necessário. Para acesso ao ureter proximal, a compressão abdominal ao nível dos vasos ilíacos comuns facilita a passagem do aparelho.
- Identificação do cálculo e fragmentação com “holmium” laser, do centro para a periferia. Sugere-se usar o laser inicialmente com 6Hz e 0,6J. No caso de não fragmentação, recomenda-se elevar inicialmente a frequência do laser. O litotridor balístico deve ser usado somente na falta do laser, pois é associado a maior lesão ureteral e a maior retropulsão do cálculo.
- Retirada dos fragmentos com “basket” sob visão. Nunca retirar o cálculo sem visualização direta. Evitar retirada de cálculos de ureter proximal sem fragmentação adequada, sob risco de avulsão. Eventuais avulsões devem ser tratadas com nefrostomia e posterior reparo.
- Implante de 2J quando necessário – em casos simples, recomendamos deixar com fio para retirada ambulatorial em sete dias. Temos optado

por usar duplo J menores de 5Fr, associados com sintomas mais leves. Para mulheres, o uso do fio é associado com taxas de até 25% de perda prematura do duplo J, devendo ser usado em casos selecionados e bem simples.

Para cálculos proximais ao cruzamento dos vasos ilíacos, é recomendado o uso do ureteroscópio flexível caso este esteja disponível, pois isso aumenta as taxas de sucesso. Casos de cálculos intramurais, impactados e com grande processo inflamatório podem ser tratados em dois tempos, 15 dias após a colocação de duplo J, pois isso reduz o processo inflamatório e melhora as condições para a ULT. O paciente deve estar avisado sobre uma eventual necessidade de acesso anterógrado para a resolução do quadro também, sendo isso colocado no termo de cirurgia que o paciente deve assinar antes do procedimento.

No caso de uso do ureteroscópio flexível, recomendamos os seguintes passos:

- Uso do fio-guia de segurança e fio-guia de acesso.
- Passagem de bainha de ureteral pelo fio-guia hidrofílico (homens 45 cm; mulheres 35 cm).
- Retirar o fio-guia teflonado, caso seja necessário, para subir a bainha.
- Caso seja decidida a não utilização da bainha, utilizar o fio-guia hidrofílico para passagem do ureteroscópio flexível, deixando-se o teflonado como segurança.
- Fragmentação do cálculo com holmium laser e retirada de todos os fragmentos, podendo estes ser depositados na bexiga e retirados com a camisa do cistoscópio no final.
- Habitualmente, esvaziamos a bexiga e deixamos sem sonda vesical.

Pós-operatório

A analgesia após procedimento é de extrema importância e deve ser otimizada. É protocolo em nosso serviço a alta com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (se não houver contra-indicação),

dipirona, tramadol de resgate e alfabloqueador. As 48 horas iniciais são o período de maior dor.

Os alfabloqueadores possuem tanto indicação quando o paciente está com cateter duplo J, em que foi demonstrado que seu uso melhora a tolerância à utilização do cateter,^{17,18} quanto quando o paciente não possui cateter duplo J, em que foi comprovado que ele facilita a eliminação de fragmentos residuais e diminui a chance de cólica renal.¹⁹

Complicações

A ULT endoscópica é um tratamento com baixas taxas de complicação, bastante seguro. Segundo revisão sistemática publicada em 2020,²⁰ a taxa geral de complicação é de 7,9%, sendo 3,9% relacionadas a infecção e 4% não relacionadas a infecção.

Dentro das infecciosas, 66% corresponderam a febre e 14%, a urosepse. Para evitar tais complicações, deve ser sempre realizada antibioticoterapia profilática, evitar altas pressões no sistema coletor, tempo cirúrgico reduzido e evitar o uso de cateter duplo por tempo prolongado (> 30 dias).²⁰

Avulsão e secção do ureter são raras e correspondem a menos de 1% das complicações.

Em relação aos procedimentos cirúrgicos como ULT, nefrolitotripsia percutânea (NLP) e videolaparoscopia, a LECO possui uma taxa menor de complicações.

Sua principal complicação é a “rua de cálculos”, que ocorre em até 10% das vezes, necessitando de passagem de duplo J em até 3% dos casos. Hematoma e sepse são outras complicações possíveis.

Deve-se sempre realizar um exame de imagem de controle com até três meses do procedimento. Pode ser realizada USG de rins e vias urinárias. Se houver hidronefrose, um exame contrastado está indicado (urografia excretora ou tomografia com fase excretora). A análise do cálculo e a pesquisa de fatores metabólicos são sempre recomendadas, com o intuito de reduzir a recidiva dos cálculos.

Referências

1. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society *Guideline*, part II. *J Urol*. 2016;196(4):1153-60.
2. Marchini GS, Mello MF, Levy R, Vicentini FC, Torricelli FC, Eluf-Neto J, et al. Contemporary trends of inpatient surgical management of stone disease: national analysis in an economic growth scenario. *J Endourol*. 2015;29(8):956-62.
3. Campbell-Walsh Urology. 11th edition. Elsevier Canada, 2014.
4. EAU *Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
5. Rodger F, Roditi G, Aboumarzouk OM. Diagnostic accuracy of low and ultra-low dose CT for identification of urinary tract stones: a systematic review. *Urol Int*. 2018;100:375-85.
6. Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, D' A Honey RJ. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology*. 2010;76(2):295-300.
7. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, Bengiamin RN, Camargo CA, Corbo J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 2014;371:1100-10.
8. Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. 2007 *Guideline* for the management of ureteral calculi. *Eur Urol*. 2007;52(6):1610-31.
9. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, de la Rosette J. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol*. 2010;24(6):923-30.
10. Skolarikos A, Mitsogiannis H, Deliveliotis C. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. *Arch Ital Urol Androl*. 2010;82(1):56-63.
11. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, Summa JA, Mutz JM, Petty BA, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol*. 1998;160(4):1260-4.
12. Ishii H, Couzins M, Aboumarzouk O, Biyani CS, Somani BK. Outcomes of systematic review of ureteroscopy for stone disease in the obese and morbidly obese population. *J Endourol*. 2016;30(2):135-45.
13. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. 2007 *Guideline* for the management of ureteral calculi. *J Urol*. 2007;178(6):2418-34.
14. Lo CW, Yang SSD, Hsieh CH, Chang SJ. Effectiveness of prophylactic antibiotics against post-ureteroscopic lithotripsy infections: systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(4):415-20.
15. Gravas S, Montanari E, Geavlete P, Onal B, Skolarikos A, Pearle M, et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. *J Urol*. 2012;188(3):843-7.
16. Chew BH, Flannigan R, Kurtz M, Gershman B, Arsovska O, Paterson RF, et al. A single dose of intraoperative antibiotics is sufficient to prevent urinary tract infection during ureteroscopy. *J Endourol*. 2016;30(1):63-8.
17. Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Effects of specific alpha-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study. *Urol Res*. 2009;37(3):147-52.
18. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, Dunn N, Wiseman OJ, et al. Meta-analysis showing the beneficial effect of alpha-blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int*. 2011;108(11):1894-902.
19. John TT, Razdan S. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. *Urology*. 2010;75(5):1040-42.
20. Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, Sarica K, Somani BK. Predictors of urinary infections and urosepsis after ureteroscopy for stone disease: a systematic review from EAU section of urolithiasis (EULIS). *Curr Urol Rep*. 2020;24;21(4):16.

CAPÍTULO 5

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Radiologia geniturinária

Dr. José Pontes Jr.

Dr. Davi Constantin

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A prática urológica é amplamente baseada em métodos de imagem, que são fundamentais para o diagnóstico, tratamento e seguimento de várias doenças urológicas. Destacamos as principais síndromes e patologias nas quais exames de imagens têm papel importante na tomada de conduta clínica em urologia.

Diagnóstico dos tumores renais sólidos e císticos

Na maioria das vezes, os tumores renais são achados incidentais em exames de imagem de rotina ou realizados por outras queixas.¹ A tomografia de abdome com contraste (CT) e a ressonância nuclear magnética (RNM) diferenciam lesões sólidas e císticas, estratificam o risco de malignidade, avaliam a necessidade de intervenção e possibilitam o cálculo de escores nefrométricos como R.E.N.A.L. Score, que auxiliam na previsão de complexidade e sucesso na realização de nefrectomia parcial ou radical.²⁻⁴

Nos tumores sólidos, o principal fator preditor de malignidade é o realce pelo contraste com elevação de atenuação > 15 UH após contraste.^{5,6} Os diferentes tipos histológicos de carcinoma de células renais (CCR) apresentam algumas características na RNM, o tipo células claras tem por padrão imagem sólida

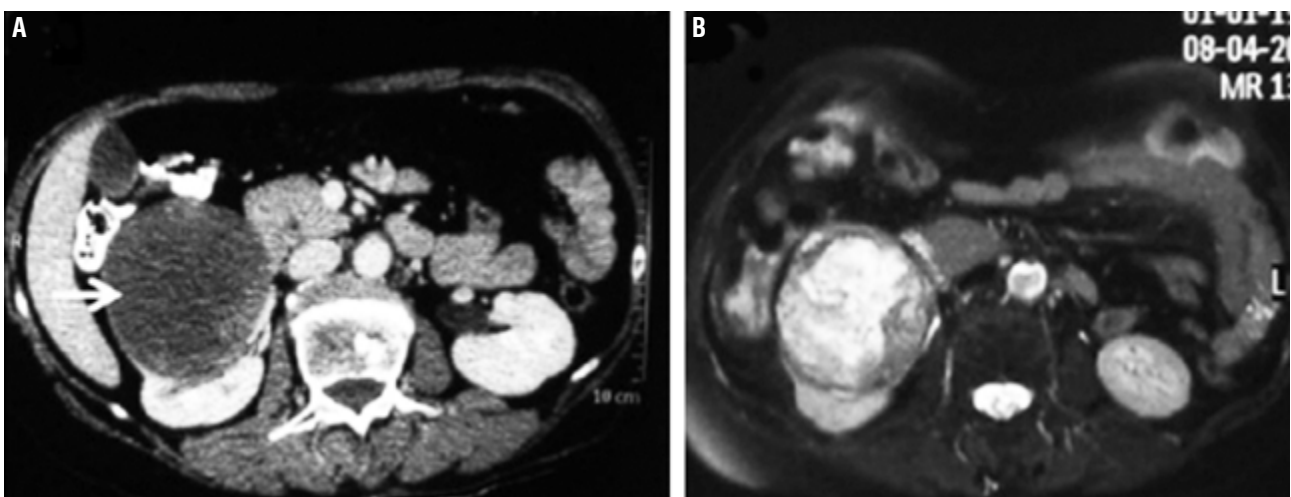
hipervascularizada, heterogênea, necrose central e hipersinal em T2 na RNM (Figura 1).⁷

Já o CCR papilífero apresenta baixo sinal em T2 na RNM, maior restrição à difusão e discreto realce progressivo pós-contraste.^{8,9} Apesar de alta acurácia da CT e RNM para detecção de CCR, a diferenciação entre oncocitoma e angiomiolipoma (AML) nem sempre é possível, especialmente quando o AML é pobre em gordura, o que ocorre em 5%-10% dos casos.¹⁰

Na avaliação das lesões císticas, a classificação de Bosniak é amplamente utilizada há mais de 30 anos para prever malignidade e ditar a conduta.¹¹ Esta classificação foi revisada com o objetivo de evitar tratamentos desnecessários, principalmente em lesões císticas Bosniak III, em que 50% dos tumores são benignos e, mesmo quando malignos, um número expressivo é indolente. A nova classificação, Bosniak Classification of Cystic Renal Masses Version 2019,¹² adicionou informações da RNM, detalhou dados outrora subjetivos, visando melhorar a estratificação para a tomada de conduta (Tabela 1).

Avaliação por imagem da litíase urinária

A radiografia simples de abdome possui baixa sensibilidade, sendo indicada para seguimento de cálculo ureteral já identificado em CT prévia em pacientes em terapia expulsiva ou após litotripsia.¹³



Adaptada de Mittal et al., 2016.⁷

Figura 1. (A) Tomografia computadorizada mostrando massa sólida em rim direito com predominância de componente necrótico. (B) Ressonância magnética ponderada em T2 com sinal hiperintenso mostrando necrose central com componente sólido intratumoral.

Tabela 1. Atualização da classificação de Bosniak para massas renais císticas

Bosniak	Tomografia: Classificação da Bosniak proposta, versão 2019*	Ressonância: Classificação da Bosniak proposta, versão 2019*
I	Bem delimitado, parede lisa e fina ≤ 2 mm, homogêneo, atenuação entre -9 e 20 UH, sem septos e calcificações	Bem delimitado, parede lisa e fina ≤ 2 mm, homogêneo, s/ septos e calcificações c/ intensidade similar à de fluido cerebroespinal.
II	6 tipos: todos bem delimitados e com paredes lisas e finas	3 tipos: bem delimitados e c/ paredes lisas e finas ≤ 2 mm
	1. Cisto parede fina ≤ 2 mm, poucos septos (1-3). Pode haver calcificação	1. Cistos c/ parede finas (≤ 2 mm), poucos septos (1-3) c/ realce, quaisquer septos s/ realce, pode haver calcificação ou 1 a 3 cistos
	2. Homogêneo com atenuação de ≥ 70 UH na CT sem contraste	2. Cistos homogêneos e hiperintensos em T2 s/ contraste
	3. Homogêneo s/ realce ≥ 20 UH CT c/ contraste (CT s/ contraste), calcificação	3. Cistos homogêneos hiperintensos em T1 na RNM s/ contraste
	4. Homogêneo c/ atenuação de 9-20 UH na CT s/ contraste	
	5. Homogêneo com atenuação de 21 a 30 UH na fase portal	
	6. Homogêneo com baixa atenuação pequena dimensão	
IIF	Cisto de parede lisa levemente espessada (3 mm) c/ realce ou cisto com septos levemente espessados (3 mm) c/ realce ou cisto com múltiplos septos (≥ 4) finos (≤ 2 mm) c/ leve realce	Dois tipos: 1. Cisto de parede ou septo lisa, minimamente espessadas (3 mm) c/ leve realce ou múltiplos (≥ 4) septos finos (≤ 2 mm) c/ realce 2. Cistos heterogêneos e hiperintensos ponderados em T1 na saturação de gordura sem contraste
III	≥ 1 área da parede ou septo com realce espesso (≥ 4 mm largura) ou realce irregular (protrusão ≤ 3 mm com ângulo obtuso nas margens)	≥ 1 área da parede ou septo com realce espesso (≥ 4 mm largura) ou realce irregular (protrusão ≤ 3 mm c/ ângulo obtuso na margem)
IV	Um ou mais nódulos com realce (exibindo protrusão ≥ 4 mm com ângulo obtuso nas margens ou protrusão convexa de qualquer tamanho com margens agudas)	Um ou mais nódulos com realce (exibindo protrusão ≥ 4 mm com ângulo obtuso nas margens ou protrusão convexa de qualquer tamanho com margens agudas)

Adaptada de Silverman et al., 2019.¹²

A ultrassonografia (USG) é o exame de rastreamento, com sensibilidade de 45% e especificidade de 94%,¹⁴ tendo melhor acurácia em cálculos calcínicos, piélicos ou na junção ureterovesical. É o exame de escolha em pediatria e gestantes devido à ausência de irradiação ionizante.¹²

No paciente sintomático com suspeita de litíase, o exame padrão-ouro é a CT sem contraste, pois visualiza todo o trajeto ureteral com alta sensibilidade ($> 95\%$) e especificidade ($> 96\%$).¹⁵ Além do diagnóstico, a CT auxilia na conduta terapêutica, informando posição, tamanho e densidade dos cálculos, presença de hidronefrose, distância cálculo-pele e relação com estruturas adjacentes para acesso renal em cirurgia percutânea e litotripsia extracorpórea.¹⁶⁻¹⁸ Protocolos com baixa dose de irradiação sugerem a mesma sensibilidade para cálculos > 3 mm.¹⁹ Outra vantagem da CT é a visualização de cálculo de ácido úrico e xantina, benefício que se perde na identificação dos cálculos de indinavir.²⁰

Avaliação de hematúria com exame de imagem

A urotomografia é método de escolha para avaliação inicial da hematúria, pois é capaz de avaliar todo o trato urinário com maior acurácia, em comparação com a ressonância magnética (RM), tendo 92% de sensibilidade e 95% de especificidade para detecção de tumores do trato urinário alto.²¹

Para reduzir a dose de irradiação, novos protocolos de baixa dose com reconstrução interativa, técnica de dupla injeção de contraste, são estratégias eficazes.²²

Em paciente com contraindicação à utilização de contraste iodado ou com restrição à radiação ionizante (gestantes/crianças), o método de escolha é a urorressonância, mesmo possuindo menor sensibilidade na detecção de cálculos ureterais.²³⁻²⁵

Exames de imagem no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata

A USG apresenta baixa acurácia na identificação do câncer de próstata (CaP). Embora o aspecto típico seja uma lesão hipoeoica, sabe-se que a maioria não representa câncer e sim prostatite, PIN (do inglês, *prostatic intraepithelial neoplasia*), infarto prostático, sendo o valor preditivo positivo (VPP) de 15%-30%.^{26,27}

A USG é empregada para orientação da amostragem para a zona periférica na biópsia randômica, na avaliação de áreas hipoeoicas e também é necessária na biópsia por fusão de imagens. Recentemente surgiu o microultrassom, que apresenta maior resolução quando comparado a USG convencional (70 vs. 200 μ). Um estudo retrospectivo multicêntrico avaliou 47 pacientes biopsiados com o microultrassom (grupo 1) versus 222 biopsiados pela via transperineal por fusão de imagens de ressonância (grupo 2). Ambos os grupos também fizeram 12 fragmentos randômicos. A detecção de câncer de próstata clinicamente significativa (CaPcs) foi igual entre os grupos, porém quando considerados apenas os fragmentos guiados, a detecção foi favorável ao microultrassom, 38% vs. 23%, $p = 0,02$.²⁸

A crítica ao estudo, além do caráter retrospectivo, é o desbalanço do número de casos entre os grupos. Cabe acrescentar que não há estudo randomizado avaliando o desempenho deste promissor método de imagem no diagnóstico do CaP.

A CT não é útil no diagnóstico do tumor primário e apresenta desempenho inferior ao da ressonância no estadiamento local do CaP, não sendo indicada nessas situações (NE2A; GR forte).²⁹ O exame é indicado na pesquisa de metástases linfonodais e viscerais. Porém, o desempenho da CT na avaliação de metástase linfonodal tem baixa sensibilidade, sendo baseado no tama-

nho do linfonodo. Existe controvérsia sobre o valor de corte, sendo considerados suspeitos linfonodos > 8 mm.

Um estudo com 4.264 pacientes tratados com cirurgia encontrou linfonodos positivos em 15% e somente 2,5% tinham CT positiva, denotando a baixa sensibilidade do método.²⁹ Tem sua melhor indicação em áreas inconclusivas na cintilografia óssea (CO) e metástases viscerais no CaP avançado. A CT de abdome e pelve está indicada no estadiamento dos casos de risco intermediário e alto.^{29,30}

A CO está indicada no estadiamento do CaP quando antígeno prostático específico [PSA] > 20 ng/mL, Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) ≥ 3 , estágio T3 \geq , e dor óssea.²⁹ Uma análise de 23 séries mostrou que a positividade da CO foi de 2,3% se PSA < 10 ng/mL, 5,3% com PSA entre 10-20 ng/mL e 16% se PSA > 20 ng/mL.²⁹ A CO está indicada na recidiva bioquímica pós-tratamento local, quando PSA > 10 ng/mL ou tempo de duplicação de PSA < 6 meses ou dor óssea.²⁹

A ressonância nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp) é empregada no diagnóstico e estadiamento local do CaP. O aspecto típico do CaP é a presença de hipossinal em T2, restrição à difusão e realce rápido seguido de clareamento rápido (*wash-out*) na fase DCE.³¹ Ao visualizar área suspeita na RNMmp aplica-se a classificação *Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) v2.1*, que varia de 1 a 5, e que representa um contínuo de risco de CaPcs de acordo com o exposto na tabela 2.³²

Considera-se como suspeita quando PI-RADS ≥ 3 . Segue na figura 2 exemplo de área PI-RADS-4. A vantagem do exame é a alta sensibilidade na detecção de CaPcs, visualizando 95% destes casos quando o volume tumoral é > 0,5 cc, com valor preditivo negativo (VPN) de 80%-98%.²⁹

Tabela 2. Classificação PI-RADS v2.1 e a chance de CaP e CaPcs (dados do Precision trial)

PI-RADS v2.1		CaP	CaPcs
PI-RADS 1	muito baixa probabilidade de câncer significante	-	-
PI-RADS 2	baixa probabilidade de câncer significante	-	-
PI-RADS 3	risco indeterminado de câncer significante	33%	12%
PI-RADS 4	risco moderado de câncer significante	69%	60%
PI-RADS 5	alta probabilidade de câncer significante	94%	83%

Adaptada de Padhani et al., 2019.³²

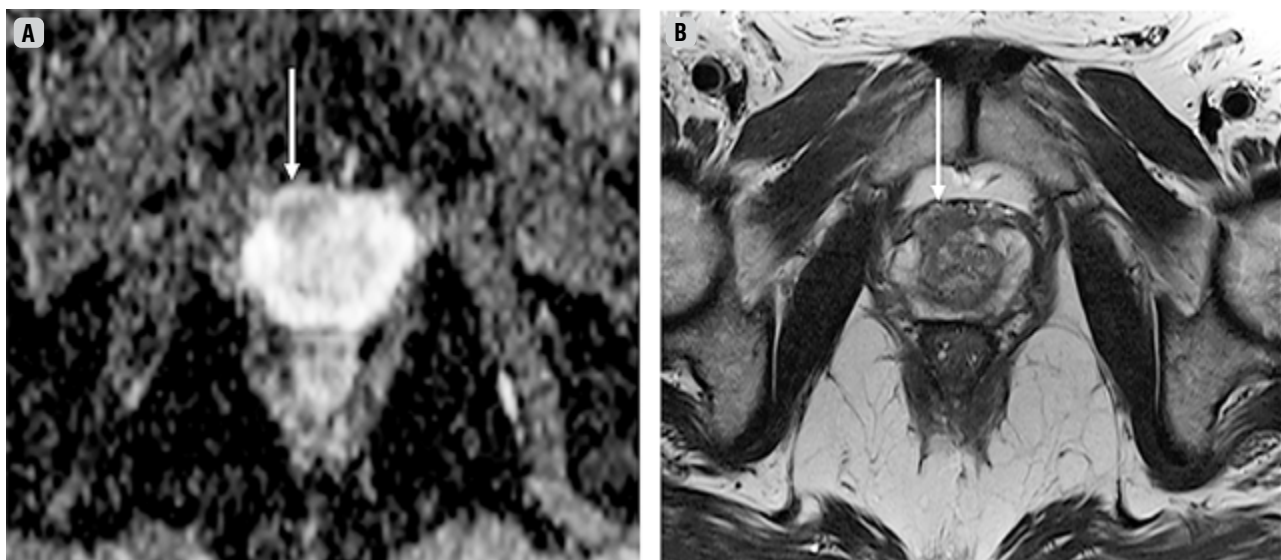


Figura 2. Lesão suspeita PI-RADS-4 na zona de transição anterior direita do terço médio-apical direito. Cortes axiais (A) Difusão - A mapa ADC e (B) Sequência T2.

Uma metanálise da Cochrane observou sensibilidade de 91%; porém a especificidade foi de apenas 37% para tumores ISUP > 2.³³ A menor especificidade resulta em menor VPP, que foi demonstrado em estudo retrospectivo com 3.449 casos, que observou VPP para CaPcs no PI-RADS 3, 4 e 5, respectivamente, de 15%, 39% e 72%.³⁴

O melhor desempenho na visualização do CaPcs, quando comparada à CT, torna a ressonância o melhor exame de imagem para o diagnóstico e para o estadiamento do tumor primário.

Em relação ao estadiamento local, uma metanálise mostrou sensibilidade de 58% e especificidade de 88% para a identificação de extensão extraprostática ou invasão de vesículas seminais.³⁵ De acordo com os consensos, a RNMmp está indicada no estadiamento pré-operatório dos tumores de próstata de risco intermediário e alto (NE2b; GRA).²⁹ A RNMmp deve ser realizada antes de qualquer biópsia de próstata e os resultados do exame devem ser considerados na decisão da biópsia e na definição da amostragem dos fragmentos (NE1A; GRA).^{29,30}

A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-TC) com uso de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) ligado ao 68Gálio (PET/CT com 68Ga-PSMA) PET/CT com PSMA-68Ga objetiva a identificação das células com expressão aumentada do PSMA, sendo, portanto, indicado na

pesquisa de metástases regionais ou a distância. Tem utilidade na recidiva bioquímica, estadiamento primário, e uso terapêutico (teranóstica).

O estudo multicêntrico prospectivo proPSMA avaliou 302 tumores de alto risco antes do tratamento local, que foram randomizados para PET-PSMA vs. CT + CO.³⁶ A acurácia do PET foi 27% maior: 92 vs. 65%; assim como a sensibilidade, 85% vs. 38% e a especificidade, 98% vs. 91%. Adicionalmente, mudança de conduta pelo estadiamento foi mais frequente no grupo do PET, 28% vs. 15%.³⁶

O consenso europeu conclui que o exame deve ser considerado no estadiamento dos casos de alto risco (NE1B); entretanto, devido à ausência de estudos mostrando benefício de sobrevida, recomenda-se cautela na tomada de decisões baseada no estadiamento com o PET-PSMA.²⁹

Em relação ao uso na recidiva bioquímica, o PET-PSMA apresenta alta sensibilidade para detecção de metástases em pacientes com recidiva bioquímica pós-tratamento local, mesmo em níveis baixos de PSA.

Um estudo com 248 casos mostrou metástase em 58%, 73% e 93% dos casos quando, respectivamente, os níveis de PSA eram 0,2-0,5; 0,5-1,0 e 1-2 ng/mL.³⁷ Indica-se o PET-PSMA na recidiva bioquímica (NE2B; GR forte) e na persistência bioquímica pós-tratamento local.²⁹

Biópsia de próstata

A biópsia é comumente realizada pela via transretal com antibioticoprofilaxia com quinolonas. Porém, o aumento da ocorrência de cepas resistentes resultou no aumento das complicações infecciosas pós-biópsia; estudo com 9.893 biópsias entre 2011 e 2014 mostrou que neste período a taxa de infecção pós-biópsia aumentou de 2,6 para 3,5% ($p < 0,02$).³⁸

Uma das estratégias para reduzir o risco de infecção seria a antibioticoterapia combinada, a realização de *swab* anal com antibiótico dirigido, uso da fosfomicina e a limpeza retal com iodopovidona.^{29,30}

Porém, a melhor estratégia é a migração para a via transperineal, que por evitar a passagem da agulha pelo reto, está associada a menor risco de infecção.

Uma revisão de sete estudos randomizados, com 1.330 pacientes, que comparou as duas vias, mostrou taxa de infecção 81% maior pela via transretal.³⁹ Ressalte-se que não há evidência de superioridade da via transperineal na taxa de detecção de câncer.²⁹

Uma metanálise de quatro estudos randomizados e sete coortes, que compararam as duas técnicas em 3.278 casos, confirmou a vantagem da via transperineal na menor chance de infecção, porém não encontrou diferença na detecção entre as duas vias.⁴⁰

A Diretriz da Associação Europeia de Urologia (AEU) recomenda a adoção da biópsia transperineal com grau de recomendação forte, devido à menor chance de complicações infecciosas.²⁹

Apesar do benefício da RNMmp, a amostragem randomizada, seja pela via transretal ou transperineal, ainda deve ser mantida nos indivíduos PI-RADS 1 e 2 se há suspeita clínica; e naqueles com PI-RADS 3 a 5, em que além dos fragmentos guiados mantemos a amostragem randômica,^{29,30} conforme será discutido a seguir. O número de fragmentos a ser amostrado na biópsia randômica é controverso, porém é consenso que no mínimo 12 devam ser retirados.

Atualmente há evidência sólida de que a RNMmp melhora os resultados da biópsia guiada por USG. Siddiqui avaliou 1.003 rebiópsias, em que todos eram submetidos à biópsia guiada por RNMmp e na sequência eram retirados 12 fragmentos. A taxa de

detecção de CaP foi igual entre os dois métodos, 45% vs. 46%, porém a biópsia guiada por RNMmp detectou 30% mais CaPcs e 16% menos tumores de baixo grau ($p < 0,001$).⁴¹

Posteriormente, uma série de estudos mostrou também benefício da biópsia guiada por RNMmp em indivíduos sem biópsia prévia. Kasivisvanathan et al. randomizaram 500 pacientes nesse cenário para 12 fragmentos versus RNMmp e realização de biópsia apenas se PI-RADS ≥ 3 , sendo que nesses casos a amostragem foi realizada apenas na área suspeita (Precision trial).⁴² A taxa de detecção de CaP foi similar, 47% vs. 46%; porém a detecção de CaPcs foi de 38% vs. 26% a favor da RNMmp e a de tumores de baixo risco foi maior no grupo dos 12 fragmentos, 22% vs. 9%.⁴²

Em conclusão, a RNMmp está indicada antes da realização da biópsia de próstata em indivíduos com ou sem biópsia prévia, com alto nível de evidência e de recomendação (NE1A; GR forte).²⁹

Apesar dos dados vantajosos da biópsia guiada por RNMmp e de seu alto VPN de 80%-95%, ainda é precoce o abandono da biópsia sistemática com 12 fragmentos. Nesse sentido, o estudo prospectivo e multicêntrico (MRI-FIRST trial) com 251 pacientes, em que todos foram submetidos à biópsia com 12 fragmentos mais fragmentos na área suspeita da RNM, observou que dentre os 94 casos de CaP detectados, 14% foram apenas pelos 12 fragmentos, 20% pelos fragmentos guiados pela RNM e 66% detectados pelos dois métodos; concluindo os autores que a RNMmp traz vantagem no diagnóstico do CaPcs, mas não é possível evitar a amostragem concomitante dos 12 fragmentos randomizados.⁴³

Apesar do alto VPN, a existência de RNMmp normal (PI-RADS 1 ou 2) isoladamente não contraindica a biópsia na vigência de suspeita clínica. Revisão da literatura mostrou que omitir a biópsia randômica em indivíduos PI-RADS 1-2 e sem biópsia prévia leva à perda de 16% dos tumores grau de ISUP ≥ 2 , que cai para 10% se há prévia negativa.²⁹

A densidade de PSA também é ferramenta útil nesse cenário; uma metanálise de 16 estudos avaliou o VPN em 1.015 pacientes PI-RADS 1-2 que foram biopsiados e observou que no geral o VPN foi de 84%,

mas que subia para 88% se havia biópsia prévia negativa e para 94% se adicionalmente a dPSA era menor que 0,15; sinalizando a situação na qual uma RNMmp normal pode contraindicar a biópsia.⁴⁴

Três técnicas de biópsia guiada por RNMmp são possíveis: cognitiva, guiada por fusão de imagens e a realizada em tempo real durante a RNMmp³⁷ (*in bore*). Em relação à superioridade de uma técnica em relação

à outra, o estudo multicêntrico Future Trial randomizou 234 pacientes para as três técnicas e não observou diferença na detecção de CaPcs entre os métodos (34% vs. 33% vs. 33%; $p = 0,9$).³⁹ A crítica ao estudo é o número de pacientes randomizados inferior ao planejado, o que compromete as conclusões do estudo. De acordo com os consensos, parece não haver evidência de superioridade entre os três métodos.²⁹

Referências

- Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol.* 2010;58(4):588-95.
- John NT, Blum KA, Hakimi AA. Role of lymph node dissection in renal cell cancer. *Urol Oncol.* 2019;37(3):187-92.
- Gong IH, Hwang J, Choi D, Lee S, Hong YK, Hong JY, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol.* 2012;187:344.
- Canter D, Kutikov A, Manley B, Egleston B, Simhan J, Smaldone M, et al. Utility of the R.E.N.A.L. Nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology.* 2011;78(5):1089-94.
- Israel GM, Bosniak M. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236:441.
- Israel GM, Bosniak M. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics.* 2008;28:1325.
- Mittal M, Sureka B. Solid renal masses in adults. *Indian J Radiol Imaging.* 2016;26(4):429-42.
- Doshi A, Huang W, Donin N, Chandarana H. MRI features of renal cell carcinoma that predict favorable clinicopathologic outcomes. *American Journal of Roentgenology.* 2015;204(4):798-803.
- Campbell N, Rosenkrantz A, Pedrosa I. MRI phenotype in renal cancer. *Topics in Magnetic Resonance Imaging.* 2014;23(2):85-105.
- Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging.* 2014;39:588-604.
- Bosniak M. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158(1):1-10.
- Silverman S, Pedrosa I, Ellis J, Hindman N. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment *Radiology.* 2019;292:475-88.
- Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol.* 2002;41:351.
- Smith-Bindman R, Aubin C, Baillitz J, Bengiamin R, Camargo Jr. CA, Corbo J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med.* 2014;371:1100.
- Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2002;40:280.
- Kim SC, Burns E, Lingeman J, Paterson R. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res.* 2007;35:319.
- El-Nahas AR, El-Assmy A, Mansour O, Sheir K. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *Eur Urol.* 2007;51:1688.
- Patel T, Kozakowski K, Hruby G, Gupta M. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. *J Endourol.* 2009;23:1383.
- Zarse CA, Hameed T, Jackson M, Pishchalnikov Y. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urol Res.* 2007;35:201.
- Xiang H, Chan M, Brown V, Ya Huo. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. *J Med Imag Radiat Oncol.* 2017;61:582.
- Wu DS, Stoller M. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol.* 2000;10:557.
- Janisch F, Shariat S, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwara T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2020;38:1165.
- Bahn Y, Kim S, Kim M, Kim C, Kim Y, Cho S. Detection of urothelial carcinoma: comparison of reduced-dose iterative reconstruction with standard-dose filtered back projection. *Radiology.* 2016;279(2):471-80.
- Patel N, Broderick D, Burns J, Deshmukh T. ACR Appropriates Criteria R 1995 – Last review date 2015 – American College of Radiology.
- Kalb B, Sharma P, Salman K, Ogan K. Acute abdominal pain: Is there a potential role for MRI in the setting of the emergency department in a patient with renal calculi? *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2010;32(5):1011.
- Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S3-17.
- Ganie FA, Wanie MS, Ganie SA, Lone H, Gani M, Mir MF, et al. Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histopathology in prostatic cancer. *J Educ Health Promot.* 2014;3:38.
- Claros OR, Tourinho-Barbosa RR, Fregeville A, Gallardo AC. Comparison of initial experience with transrectal magnetic resonance imaging cognitive guided micro-ultrasound biopsies versus established transperineal robotic ultrasound magnetic resonance imaging fusion biopsies for prostate cancer. *J Urol.* 2020;203(5):918-25.
- Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Disponível em: <<https://uroweb.org/Guideline/prostate-cancer/>>. Acesso em: maio 2021.
- Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol.* 2018;199(3):683-90.
- Bittencourt LK, Hausmann D, Sabaneef N, Gasparetto EL, Barentsz JO, et al. Ressonância magnética multiparamétrica da próstata: conceitos atuais. *Radiol Bras.* 2014;47(5):292-300.
- Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Turkbey B, Barentsz J. Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 Status Update and Future Directions. *Eur Urol.* 2019;75(3):385-96.

33. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD012663.
34. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS et al. Variability of the positive predictive value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease focused Panel. *Radiology.* 2020;296:76.
35. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes J, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:233.
36. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395:1208.
37. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56(5):668-74.
38. Halpern JA, Sedrakyan A, Dinerman B, Hsu WC, Mao J, Hu J. Indications, utilization, and complications following prostate biopsy: a New York State Analysis. *J Urol.* 2017;197(4):1020-5.
39. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W. The FUTURE Trial: A multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol.* 2019;75(4):582-90.
40. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis *World J Surg Oncol.* 2019;13;17(1):31.
41. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;31:397.
42. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-77.
43. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Lechavallier FM, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100-9.
44. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A. Predictive factors of missed clinically significant prostate cancers in men with negative magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2020;204(1):24-32.

CAPÍTULO 6

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Anatomia cirúrgica aplicada

Dr. Willy Baccaglioni

Dr. Felipe Placco Araujo Glina

Dr. Vinicius Meneguette Gomes de Souza

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Rim e retroperitônio

No adulto, rim é um órgão de um comprimento médio entre 10-12 cm, uma largura entre 5-7,5 cm e uma espessura do parênquima entre 2,5-3 cm, com um peso aproximado de 125-170 g. Trata-se de um órgão retroperitoneal, com íntimo contato superior com a glândula adrenal, anterior e lateral ao músculo (m.) psoas, medial e anterior ao quadrado lombar, inferior ao baço e cauda do pâncreas à esquerda, e à direita tem contato lateral com a segunda porção duodenal. Localizados no andar superior do abdome, os rins, devido à sua proximidade superior com as cúpulas diafragmáticas, acompanham o movimento respiratório. Estando entre a 12ª vértebra torácica e a 3ª vértebra lombar, sendo a direita cerca de 1-2 cm mais distal, devido ao fígado. Por isso, punções percutâneas acima da 11ª costela, 10º espaço intercostal, podem se associar até a um risco de 25% de lesão pleural, com conseqüente pneumotórax; visto que as cúpulas diafragmáticas estão ao nível da 12ª costela à direita e da 11ª 12ª costela à esquerda.

O eixo renal longitudinal é oblíquo, no qual o polo inferior é mais anterior e lateral, importante para o acesso percutâneo. Além disso, apresenta uma leve rotação anterior, cerca de 30º, na qual a porção medial, o hilo renal, encontra-se discretamente anteriorizado.

Na face posterior renal e descendendo anteriormente ao m. psoas encontram-se o nervo (n.) e os vasos subcostais, o n. ílio-hipogástrico e o n. ílio-inguinal, de tal forma que durante a abordagem cirúrgica posterior do rim, para facilitar o acesso do hilo renal por via minimamente invasiva, deve-se evitar a exposição completa das fibras do m. psoas, pelo risco de lesão destas estruturas.

A cápsula renal é um tecido delicado, fino, de fácil retirada cirúrgica, que recobre o rim. Em volta dessa estrutura há a fásia de Gerota, um tecido gorduroso que varia bastante em quantidade e espessura entre as pessoas, o qual recobre, além do rim, a glândula adrenal e o ureter. Assim, a Gerota se estende inferiormente de forma periureteral, tratando-se de importante barreira para disseminação de processos infecciosos renais.

As relações de proximidade dos órgãos têm implicações cirúrgicas importantes. Para acessar os rins transperitonealmente, o cólon precisa ser mobilizado

a partir da linha branca de Toldt, que é o reflexo lateral do peritônio parietal posterior sobre o cólon ascendente e descendente. Para acessar o hilo renal direito, a segunda porção do duodeno e a cabeça do pâncreas precisam ser cuidadosamente mobilizadas com a manobra de Kocher. Para acessar o hilo renal esquerdo, a cauda do pâncreas, juntamente com o baço e os vasos esplênicos, precisam ser mobilizados medialmente.

Duas regiões distintas podem ser identificadas na superfície de corte de um rim: o córtex, que é uma região externa pálida, e a medula, que é uma região interna mais escura. A medula renal é dividida em 8 a 18 pirâmides renais, áreas de formato cônico, cujo vértice medialmente forma a papila renal, e cada papila é coberta por um cálice menor individual. A base das pirâmides é posicionada no limite corticomedular. As papilas renais podem ser inspecionadas endoscopicamente durante uma ureterorenoscopia flexível.

A irrigação arterial renal começa a partir da artéria (a.) renal que emerge da aorta ao nível das vértebras L1/L2. Esta comumente se bifurca em um ramo (r.) posterior (responsável por cerca de 1/3 do parênquima renal) e um tronco anterior (responsável pelos outros 2/3), que se divide em outros quatro ramos (apical, superior, médio e inferior).

Em alguns casos, esse r. posterior pode cruzar anteriormente o ureter e ser responsável por uma estenose da junção ureteropielica (JUP), e em cerca de 25%-40% dos rins há variações anatômicas vasculares, com destaque para aa. renais supranumerárias (presentes em 25%-28% das pessoas), que em até 5% dos casos podem cruzar a veia cava inferior (VCI) anteriormente.

Na seqüência, os rr. segmentares dão origem às aa. lobares, que se dividem em aa. interlobares, que seguem na periferia das pirâmides renais pelas colunas de Bertin, até dar origem na base destas nas aa. arciformes, que se encontram na transição corticomedular. Continuando em direção à extremidade renal, já em sua porção cortical, surgem na seqüência as aa. interlobulares, que darão origem às arteríolas aferentes, responsáveis por levarem sangue aos glomérulos. O sangue retorna do glomérulo pela arteríola eferente e continua como uma rede capilar secundária ao redor dos túbulos

urinários no córtex ou descende ao nível da medula como vasa recta.

A drenagem venosa renal segue as mesmas subdivisões da irrigação arterial, porém, diferente desta, apresenta extensa comunicação colateral, o que permite ligaduras inadvertidas, sem comprometer a drenagem venosa do rim, até mesmo quando ligamos a veia (v.) renal em alguns casos em que é necessário. As vv. renais drenam na VCI, com comprimento de 2-4 cm à direita e de 6-10 cm à esquerda, de modo que à esquerda as vv. adrenal e gonadal drenam diretamente na v. renal, enquanto à direita na VCI.

Vale lembrar que posteriormente e comumente de calibre considerável, a v. renal esquerda recebe uma v. lombar que pode ser rompida durante a dissecação do hilo renal, com destaque para a linfoadenectomia retroperitoneal, que exige a dissecação completa da face posterior dos grandes vasos inferiormente ao hilo renal. A v. renal esquerda atravessa o ângulo agudo entre a a. mesentérica superior anteriormente e a aorta posteriormente, de modo que em alguns adolescentes magros, a v. renal esquerda pode ser comprimida nesta porção, causando a síndrome de Quebra-Nozes.

Em cerca de 15% dos pacientes, vv. renais supra-nerárias são vistas e frequentemente são retroaórticas quando presentes à esquerda. As vv. renais acessórias são mais comuns ao lado direito, e a anomalia mais comum do sistema venoso renal esquerdo é a v. renal circundando a aorta, variação relatada em 2%-16% dos pacientes.

À esquerda, os vasos linfáticos drenam principalmente para os gânglios para-aórticos (entre a a. mesentérica inferior e o diafragma), com ocasional drenagem para a região retrocruval ou diretamente para o ducto torácico, logo acima do diafragma. À direita, os vasos drenam principalmente para a região interaortocaval e paracaval (entre os vasos ilíacos comuns e o diafragma), com drenagem adicional ocasional para região retrocruval ou para-aórtica.

O rim pode funcionar muito bem sem controle neurológico, como evidenciado pela função bem-sucedida de rins transplantados e, portanto, não há qualquer preocupação cirúrgica com sua inervação.

Sistema coletor de urina e ureteres

A drenagem da urina inicia-se a partir das papilas renais que desembocam nos cálices menores, os quais em número bastante variável dão origem aos cálices renais, que correspondem também de maneira variável aos polos renais. A pelve renal encontra-se posteriormente aos vasos do hilo renal e dá origem ao ureter, que mede em adultos 22-30 cm em comprimento e 1,5-6 mm em diâmetro. Estes são divididos arbitrariamente em superior (abdominal) e inferior (pélvico), a partir do cruzamento com os vasos ilíacos (próximo a bifurcação destes), ou em superior, médio e inferior a partir do sacro. O ureter apresenta três potenciais áreas de constrição, nas quais normalmente os cálculos ureterais impactam – JUP, cruzamento com os vasos ilíacos e junção ureterovesical (JUV).

Nas mulheres, o ureter inferior (pélvico) segue posteriormente ao ovário para formar o limite posterior da fossa ovariana. O ureter então passa pela base do ligamento largo e faz uma curva convexa para cruzar sob os vasos uterinos, em uma direção sagital de aproximadamente 1,5 a 2 cm adjacente à parte supravaginal do colo uterino. Essa proximidade do ureter com os vasos uterinos é causa de lesões ureterais durante procedimentos ginecológicos. A porção distal do ureter próximo a bexiga será descrita na seção da anatomia vesical.

A porção abdominal do ureter recebe irrigação por via medial (aorta e gonadal) por rr. que ao se aproximarem dos ureteres medialmente dividem-se em rr. ascendentes e descendentes, formando uma anastomose na parede ureteral. No entanto, apesar deste plexo, a isquemia ureteral não é incomum se estes pequenos e delicados rr. ureterais são rompidos. Urologistas são treinados para manusear ureteres suavemente, evitando retração lateral desnecessária e remoção dos tecidos adventícios periureterais, detalhe importante durante a cistectomia radical, por exemplo, com o intuito de se evitar fístula e/ou estenose.

O ureter médio é irrigado posteriormente por rr. oriundos da a. ilíaca comum, enquanto distalmente recebe rr. pela lateral a partir da a. vesical superior, um r. da a. ilíaca interna. Portanto, a endoureteroto-

mia deve ser realizada lateralmente no ureter proximal, anteriormente na porção média, e medialmente no ureter distal.

O ureter recebe um rico suprimento nervoso autônomo que se origina dos gânglios celíacos, aortorrenais e mesentéricos, juntamente com os plexos hipogástrico (pélvico) superior e inferior. O peristaltismo do ureter se origina de marcapassos presentes nos cálices menores, assim não se sabe ao certo o papel da inervação autonômica dos ureteres. Sabe-se que a distensão da cápsula renal e do sistema coletor levam a estímulo de dor através de fibras simpáticas, resultando assim na dor referida do tipo visceral no flanco, virilha ou escrotal/grandes lábios.

Bexiga

A bexiga é um órgão de apresentação dinâmica, que quando vazia pertence totalmente à pelve, enquanto repleta projeta sua cúpula para o abdome de forma intraperitoneal. O úraco fixa a bexiga à parede abdominal anterior, e durante o acesso transperitoneal da pelve durante a prostatectomia radical minimamente invasiva, este deve ser incisado para que se tenha acesso ao espaço extraperitoneal.

A bexiga é revestida internamente por um epitélio de transição chamado urotélio, que é composto por uma espessura de seis células, as quais vêm desde a pelve renal até a uretra proximal. Logo abaixo do urotélio encontra-se uma camada fina de tecido fibroelástico conectivo, a lâmina própria, limite que quando acometido pelos tumores vesicais caracteriza o estadiamento local pT1.

Profundamente, encontra-se a musculatura vesical, que é composta por três camadas de m. liso (longitudinal interna, circular média e longitudinal externa); estas fibras muitas vezes mudam esta distribuição, aumentando seu entrelaçamento, de forma a criar uma força de esvaziamento uniforme da bexiga. E, na porção da cúpula vesical, estas fibras se confundem e não se encontra uma divisão propriamente entre elas, de modo que a parede da bexiga seja mais delgada e, conseqüentemente, suscetível a perfurações e/ou rupturas contusas.

Próximo ao colo vesical, o m. detrusor é claramente diferente do restante da bexiga, tanto morfológica

quanto farmacologicamente, uma vez que os fascículos musculares de grande diâmetro são substituídos por fibras muito mais delicadas nesta região. Além disso, esta estrutura do colo parece ser diferente entre homens e mulheres. Nos homens, as fibras longitudinais internas orientadas radialmente passam pelo colo vesical para se tornarem contínuas com a camada longitudinal interna do m. liso da uretra. A camada média forma um esfíncter circular pré-prostático que é responsável pela continência ao nível do colo vesical. Em paralelo, a parede vesical posterior ao colo e o estroma fibromuscular anterior da próstata formam uma estrutura contínua em forma de anel no colo vesical. O fato de que a continência perfeita pode ser mantida em homens nos quais houve lesão do esfíncter uretral estriado atesta a eficácia desse esfíncter. Esse m. é ricamente innervado por fibras adrenérgicas que, quando estimuladas, produzem o fechamento do colo vesical, o que justifica o uso de drogas alfabloqueadoras no alívio sintomático de pacientes com sintomas de esvaziamento. A lesão neurológica causada pela neuropatia periférica diabética ou a manipulação cirúrgica durante a linfadenectomia retroperitoneal e as ressecções pélvicas coloproctológicas que coloquem em risco as fibras do tronco simpático podem levar ao não fechamento do colo vesical e, conseqüentemente, à ejaculação retrógrada.

À medida que o ureter se aproxima da bexiga, em direção à JUV, suas fibras musculares lisas orientadas em espiral tornam-se longitudinais, sendo revestido ao longo de 2-3 cm por uma bainha fibromuscular (de Waldeyer) que se estende longitudinalmente seguindo o ureter até o trígono vesical. O m. do trígono se forma a partir de três camadas distintas: uma camada superficial, derivada do m. longitudinal do ureter, que se estende pela uretra para se inserir no verumontanum; uma camada profunda, que continua a partir da bainha de Waldeyer e se insere no colo vesical; e uma camada detrusora, formada pelas camadas de m. liso circular média e longitudinal externa da parede vesical. Por meio de sua continuidade com o ureter, o m. trigonal superficial ancora o ureter na bexiga. Durante o reimplante ureteral, as fibras deste m. são incisadas para se obter acesso ao espaço entre a bainha de Waldeyer e o ureter. Neste espaço, apenas conexões fibrosas e

musculares soltas são encontradas. Este arranjo anatômico ajuda a prevenir o refluxo durante o enchimento vesical, fixando e aplicando tensão ao orifício ureteral.

À medida que a bexiga se enche, sua parede lateral se projeta externamente em direção e envolvendo o ureter, aumentando assim o comprimento ureteral intravesical. O urotélio que recobre o trígono muscular tem geralmente apenas três células de espessura e adere fortemente ao m. subjacente por uma densa lâmina própria, o que poderia justificar a maior agressividade de tumores vesicais nesta região.

Em relação à irrigação vesical, a bexiga pode ser irrigada por qualquer a. adjacente originada da a. ilíaca interna, além obviamente dos rr. vesicais propriamente ditos. Por conveniência, os cirurgiões referem-se ao suprimento arterial como pedículos lateral e posterior, que, quando a bexiga é abordada a partir do espaço retovesical, são laterais e posteromediais aos ureteres, respectivamente. Esses pedículos são os ligamentos vesicais laterais e posteriores no homem. Enquanto a drenagem venosa vesical ocorre pela coalescência de vv. no plexo vesical para a v. ilíaca interna; a drenagem vesical se torna rica a partir já da lâmina própria, o que mais uma vez justifica o grau de progressão de tumores que atingem este nível de profundidade. Os vasos linfáticos desta e da camada muscular drenam para canais na superfície vesical, que correm junto com outros vasos superficiais dentro da fina fáscia visceral. Pequenos linfonodos paravesicais podem ser encontrados ao longo destes canais superficiais. A maior parte da drenagem linfática passa para os linfonodos ilíacos externos, porém alguma drenagem anterior e lateral pode passar para região obturatória e ilíaca interna, enquanto porções da base da bexiga e trígono podem drenar para os grupos ilíacos interno e comum. Esta diversidade na drenagem linfática elucida a importância da extensão da linfadenectomia pélvica durante a cistectomia radical.

Adrenal

As glândulas adrenais encontram-se dentro da Gerota e, portanto, após a ligadura do hilo renal em uma nefrectomia radical em que se pretende preservar a adrenal, deve-se se dissecar próximo à cápsula renal a partir de uma fina camada de tecido conec-

tivo que separa os dois órgãos. O acesso cirúrgico da adrenal por videolaparoscopia é muito parecido àquele para procedimentos renais, exceto pela passagem dos trocateres discretamente mais craniais para facilitar o acesso.

À direita a adrenal encontra-se bem próxima da VCI, a qual auxilia na identificação da v. adrenal, que emerge daquela horizontalmente logo acima do hilo renal. Enquanto à esquerda a dissecação da v. adrenal deve partir da v. renal, de onde a v. adrenal emerge longitudinalmente em direção cranial. O suprimento arterial da adrenal origina-se superiormente normalmente pela a. frênica inferior e raramente pela aorta, plexo celíaco ou aa. intercostais; enquanto sua irrigação média surge da face lateral da aorta e raramente da a. frênica inferior ou da a. renal. E por fim, inferiormente, surge da face superior da a. renal ipsilateral. Os rr. oriundos destas três regiões se ramificam em múltiplos rr. menores que variam de 10-50 que penetram na cápsula adrenal.

Próstata e pelve masculina

A próstata localiza-se posteroinferiormente à bexiga, sendo atravessada pela uretra centralmente, e mantendo íntimo contato anterior e anterolateralmente com a fáscia endopélvica, assim como com a pube através do ligamento puboprostático através de sua face anterior no ápice prostático. A cápsula prostática mede 0,5 mm de espessura a envolvendo posterior e lateralmente, porém em seu ápice ela se confunde com o esfíncter uretral estriado não apresentando um limite definido, assim como na base prostática em contato com a bexiga, onde as fibras longitudinais externas do m. detrusor se fundem com a cápsula fibromuscular da próstata. Portanto, a dissecação durante a prostatectomia radical deve ser cuidadosa nestes dois pontos, principalmente no ápice prostático, margem que apresenta maior incidência de comprometimento.

A compreensão da anatomia zonal da próstata é de suma importância para o urologista para finalidade de planejamento de cirurgias, procedimentos diagnósticos invasivos e não invasivos. Em seu plano coronal a próstata pode ser dividida em três porções (ápice, médio e base) e em seu plano axial a subdivisão zonal inclui a zona de transição, periférica, central e anterior.

Cada uma destas áreas tem suas particularidades no que tange importância clínica e nuances anatômicas:

- Zona de transição (ZT – 5%-10% do volume glandular prostático normal): Se estende do ápice a base envolvendo a uretra em toda a extensão. Quando há hiperplasia benigna sua massa total chega a representar até 80% do volume prostático se concentrando majoritariamente no campo médio e gerando abaulamento luminal na uretra. Separa-se dos demais compartimentos glandulares por uma delgada faixa de tecido fibromuscular (cápsula cirúrgica) que representa plano de dissecação da adenomectomia em procedimentos de prostatectomia simples (aberto, laparoscópico ou robô-assistidos). Menos de 10% dos adenocarcinomas de próstata envolvem esta região.
- Zona central (ZC – 25% do volume glandular prostático): Circunda os dutos ejaculatórios seguindo em forma de cone na topografia mais central do corte coronal prostático desde a base até o ápice prostático na altura do colículo seminal (*verumontanum*).
- Zona periférica (ZP – 70% do volume glandular prostático normal): Compõe as porções posterior e lateral da próstata. Região com maior densidade glandular sendo responsável por até 3/4 de todos os adenocarcinomas de próstata sendo, portanto, região de fundamental importância na inspeção em ressonâncias magnéticas (RNM) de próstata e na amostragem durante biópsias de próstata em pacientes com rastreamento positivo. A ZP é de fácil delimitação ao ultrassom, permitindo sua adequada amostragem por meio de biópsias guiadas.
- Zona anterior ou estroma fibromuscular anterior (até 1/3 da massa da próstata): Estende-se anteriormente do colo vesical ao esfíncter estriado. É composto de colágeno, m. liso e estriado e elastina. É anatomicamente contínuo anteriormente com a fásia, o esfíncter pré-prostático e a cápsula prostática. É a localização de ao menos 5% dos adenocarcinomas prostáticos e, por conseguinte, representa um desafio diagnóstico ao urologista em sua amostragem através de biópsias guiadas por ultrassonografia. Com o advento da RNM no

arsenal diagnóstico do câncer de próstata, permitiu-se localizar com mais precisão estas áreas e amostrá-las com fidedignidade em biópsias com fusão de imagens.

O r. superficial da v. dorsal cruza a gordura retropúbica externamente a fásia prostática, e drena para o complexo da v. dorsal. A porção pubococcígea do elevador do ânus abraça a face lateral da próstata e se relaciona com a fásia endopélvica sobreposta, no limite medial das fibras do m. pubococcígeo, onde é realizada a abertura da fásia endopélvica durante a prostatectomia radical em sua técnica anterógrada (prostatectomia radical a Walsh). A cápsula da próstata e a fásia pélvica separam-se abaixo da junção da fásia endopélvica parietal e visceral ("*arcus tendineus*" da fásia pélvica). O tecido gorduroso areolar e os rr. laterais do complexo da v. dorsal ocupam o espaço dessa separação entre a cápsula da próstata e a fásia pélvica.

Os nn. cavernosos viajam dentro da fásia pélvica parietal, também conhecida como fásia periprostática, posterolateral à próstata. À medida que mais atenção anatômica foi dada com técnicas de prostatectomia preservadoras do n. foram definidos diferentes planos de dissecação, que devem ser abordados levando em consideração o grau de comprometimento locorreional da doença no momento da cirurgia (extrafascial, interfascial e intrafascial).

Com o aprofundamento do conhecimento da neuroanatomia pélvica, sabe-se que os feixes de nn. viajam em íntimo contato com a próstata não apenas posterolateralmente, mas também anteriormente, coexistindo de maneira variável de indivíduo para indivíduo.

A a. vesical inferior, principal irrigação da próstata, emite rr. uretrais que entram nos ângulos vesicoprostáticos posterolateralmente e seguem em uma rota perpendicular à uretra. Em direção ao colo vesical, os maiores rr. seguem posteriormente na posição de 1-5 horas e de 7-11 horas. Eles então irrigam a uretra após fazerem uma volta caudal para correr paralelamente à uretra. Esses rr. suprem a uretra, as glândulas periuretrais e a zona de transição da próstata. Outro r. da a. vesical inferior, a a. capsular supre a cápsula prostática anteriormente, e entra na próstata em ângulo de 90°, fornecendo suprimento aos tecidos glandulares, percorrendo ao longo das faixas reticulares do estroma. A

maior parte da a. vesical inferior viaja posterolateralmente à próstata, fazendo parte dos feixes neurovasculares juntamente aos nn. cavernosos em direção ao diafragma pélvico. Os rr. da a. pudenda interna e da a. retal média (hemorroidária) participam da irrigação da próstata também. Em séries de pacientes submetidos à prostatectomia radical (abertas e laparoscópicas) de 4%-26% dos pacientes apresentavam achado intraoperatório de aa. pudendas acessórias e a preservação destas deve ser considerada num contexto de preservação funcional.

A drenagem venosa da próstata é abundante, ocorrendo através do plexo periprostático, que se anastomosa com a v. dorsal profunda do pênis e as vv. ilíacas internas (hipogástricas). Em relação à drenagem linfática, a região obturatória e ilíaca interna são os principais territórios de drenagem; entretanto, a região ilíaca externa, assim como pré-sacral, mesorretal e ilíacos comuns podem receber uma porção da drenagem, sendo sítios menos frequentes de metástases linfocelulares do adenocarcinoma de próstata localmente avançado. A linfadenectomia terapêutica no tratamento do câncer de próstata localizado é discutível no que tange a benefícios terapêuticos e se for aventada deve incluir as regiões obturatórias (até linfonodo de Cloquet, distalmente), ilíacas internas (medialmente até parede vesical) e externas (lateralmente até o n. genitofemoral sobre o m. psoas) até o cruzamento da ilíaca comum com os ureteres (limite proximal) para que se procure real benefício.

Os nn. cavernosos fornecem inervação simpática (contração do estroma e do m. liso da cápsula prostática) e parassimpática (secreção dos ácinos) para a próstata a partir do plexo pélvico. Os plexos pélvicos carregam neurônios aferentes da próstata para os centros espinhais pélvicos e toracolombares.

Uretra e pênis

A membrana perineal divide a uretra em anterior (em direção ao meato) e posterior (em direção ao colo vesical). O epitélio uretral é do tipo transicional até a glândula, onde muda para escamoso. O suprimento arterial da uretra vem da a. pudenda interna, cujos rr. bulbouretrais suprem a uretra, o corpo esponjoso, bem como a glândula do pênis. Vale lembrar que a irrigação

peniana é dorsal, de modo que incisões transversais devem ser evitadas nesta região com risco de desvascularizar porções distais. A drenagem venosa da uretra drena para o plexo pudendo, que drena para a v. pudenda interna. Os vasos linfáticos da uretra drenam para a região ilíaca interna e comum. A uretra prostática percorre toda a extensão da próstata e está em maior proximidade com a superfície anterior desta. O verumontanum é formado pelo alargamento e protrução da crista uretral na parede posterior da uretra prostática, enquanto o utrículo prostático (remanescente mülleriano) aparece como uma fenda no ápice do verumontanum.

A uretra é dividida nas seguintes porções:

- Uretra prostática: do colo vesical ao esfíncter, porção circundada pela zona de transição prostática;
- Uretra membranosa: 1-2 cm de uretra que atravessa o esfíncter urinário externo (estriado). Porção mais lesada em traumas contusos com fratura de bacia;
- Uretra bulbar: porção da uretra que se curva abaixo do pube na saída da pelve para o períneo. Porção mais lesada em traumas perineais tipo queda a cavaleiro e em procedimentos urológicos endoscópicos;
- Uretra peniana: Porção mais longa da uretra, envolta de corpo esponjoso que se estende do bulbo até a fossa navicular em posição central e inferior aos corpos cavernosos;
- Uretra navicular: Porção mais distal da uretra na região da glândula.

O reconhecimento das porções da uretra é indispensável para a boa prática urológica na identificação de distúrbios miccionais originários de estenoses de uretra. O estudo anatômico uretral mais fidedigno é a uretrocistografia retrógrada (para avaliação de uretra anterior) e miccional (para avaliação de uretra posterior). O reconhecimento adequado do esfíncter e da uretra prostática auxilia na diferenciação de estreitamentos de uretra bulbar de afilamento fisiológico (esfíncter) e de estreitamentos secundário à hiperplasia prostática benigna (HPB).

Os corpos cavernosos (tecido erétil peniano) prolongam-se proximalmente formando a crura que se fixa ao arco púbico. Um septo separa os corpos ca-

vernosos, mas é permeável distalmente para permitir a livre comunicação entre seus espaços vasculares. Um septo permeável separa os corpos cavernosos, permitindo a comunicação livre entre seus espaços vasculares. A irrigação arterial superficial do pênis se origina das aa. pudendas externas, enquanto profundamente das aa. pudendas internas. A v. dorsal corre entre os corpos cavernosos e drena para o plexo pré-prostático. Os vasos linfáticos convergem no dorso e se ramificam para ambos os lados da virilha em direção dos linfonodos inguinais, o que justifica a realização da linfadenectomia inguinal bilateral no câncer de pênis. A inervação sensorial do pênis é feita através dos nn. dorsais, que se densificam na glândula, além de acompanharem proximalmente as aa. dorsais. Pequenos rr. do n. perineal inervam o ventre distal do pênis próximo à glândula, o que justifica o bloqueio ventral da glândula no momento da postectomia e/ou frenuloplastia. A inervação somática origina-se dos nn. espinhais S2-S4 via n. pudendo, que passa pelo canal de Alcock e continua como n. dorsal do pênis. Os nn. cavernosos fornecem inervação simpática e parassimpática do plexo pélvico aos corpos cavernosos após penetrá-los para se ramificarem no tecido erétil.

Escroto, testículo, epidídimo

O m. liso da fáscia de dartos subjacente à pele escrotal é contínuo com as fáscias de Colles, de Scarpa e a de dartos do pênis. As aa., vv. e nn. da parede escrotal correm paralelamente às rugas e não cruzam a rafe mediana. Os rr. dos nn. ílio-inguinal e genitofemoral inervam a parede escrotal anterior. O testículo normal mede 4-5 cm de comprimento, 3 cm de largura e 2,5 cm de profundidade, com um volume de 15-25 mL. Cada túbulo seminífero contém células germinativas em desenvolvimento, enquanto as células de Leydig produtoras de testosterona se encontram dispersas no tecido frouxo ao redor destes. O testículo recebe irrigação de três origens: a. testicular (espermática interna;

maior e principal suprimento testicular), a. deferencial e a. cremastérica (espermática externa). O plexo pampiniforme é uma rede de vv. testiculares que se anastomosam à medida que sobem ao redor da a. testicular. Isso permite uma troca de calor em contracorrente que resfria o fluxo sanguíneo dentro da a. testicular. No final das contas, essas vv. se unem para formar duas ou três vv. no nível do canal inguinal e, em seguida, formam uma vv. que sobe para drenar na VCI à direita e na v. renal à esquerda. Existem variações onde as vv. testiculares se anastomosam com as vv. pudenda externa, cremastérica e vasal, o que justifica a recorrência de alguns casos de varicocele. Os canais linfáticos do testículo drenam para os linfonodos para-aórticos e interaortocavais. Esses canais linfáticos ascendem dentro do cordão espermático após deixarem o testículo. A inervação visceral para o testículo e epidídimo origina-se dos plexos renal e aórtico e segue ao longo dos vasos gonadais. O r. genital do n. genitofemoral fornece sensibilidade principalmente à túnica vaginal parietal e visceral e a pele da bolsa escrotal.

Os dois tipos de células primárias em todo o epidídimo são células principais e células basais. O suprimento arterial para a cabeça e corpo do epidídimo é proveniente de um r. da a. testicular, enquanto que a cauda é irrigada por rr. deferenciais. O ducto deferente viaja posteriormente ao longo do cordão espermático, posteriormente aos vasos do cordão, localização que deve ser evitada quando possível durante a varicocele. O canal deferente passa pelo canal inguinal e entra na pelve lateralmente aos vasos epigástricos. O lúmen do canal deferente varia entre 0,2 e 0,7 mm de diâmetro, dependendo do segmento, e termina nos ductos ejaculatórios que são formados a partir destes com a desembocadura das vesículas seminais. No fim, os ductos ejaculatórios drenam o sêmen para a uretra prostática através do verumontanum. O suprimento arterial para a vesícula seminal origina-se da a. vesical superior, que se ramifica na a. vesiculodeferencial.

Referências

1. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12a. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
2. Smith, Roger P; Turek, Paul J. The Netter Collection of Medical Illustrations. 2 ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
3. Smith Jr, Joseph A; Howard, Stuart S; McGuire, Edward J; Preminger, Glenn M. Hinman`s Atlas of Urologic Surgery. 3ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

CAPÍTULO 7

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Infecção do trato urinário

Dr. Danilo Budib Lourenço

Dr. Hugo Octaviano Duarte Santos

Dr. Lucas Seiti Takemura

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A infecção bacteriana mais comum é a urinária e consultas relacionadas à infecção do trato urinário (ITU) correspondem a 1,2% de todas as consultas de mulheres e 0,6% dos homens.¹ Cerca de metade das mulheres terá uma ITU durante a vida, sendo que 30% das mulheres já terão tido uma ITU até os 24 anos de idade.²

Entre os principais fatores de risco encontramos a prática de relações sexuais (mulher), uso de espermicidas, novo parceiro sexual, mãe com história de ITU e história de ITU durante a infância. A grande maioria de cistites não complicadas é causada por *Escherichia coli* (mais de 80%).²

A ITU pode ser classificada como complicada ou não complicada.³

ITU não complicada: de forma aguda, esporádica ou recorrente, podendo ocorrer no trato urinário baixo ou superior. Corresponde a mulheres na menacme, sem doenças prévias, na maioria.

ITU complicada: Basicamente todas as outras ITUs. São aquelas que ocorrem em pacientes com

risco de desenvolver complicações devido à ITU (Quadro 1).

Quadro 1. Fatores que sugerem infecção do trato urinário complicada

- Anormalidade funcional ou anatômica do trato urinário
- Sexo masculino
- Gestação
- Paciente idoso
- Diabetes melito
- Imunossupressão
- ITU em crianças
- Uso recente de antibiótico
- Uso de cateteres urinários
- Instrumentação do trato urinário recente
- Infecção adquirida em ambiente hospitalar
- Sintomas com mais de sete dias de evolução

Adaptada de Gillenwater, 2002.⁴

Fisiopatologia

Para haver uma ITU é necessário haver uma interação entre o patógeno e o hospedeiro, envolvendo fatores de virulência do patógeno e inadequação dos mecanismos de defesa do hospedeiro (Tabela 1).

Tabela 1. Principais uropatógenos comunitários e hospitalares

	Principais patógenos ⁵
Comunidade	<i>E. coli</i> (85%); <i>Proteus</i> sp, <i>Klebsiella</i> sp, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> *
Nosocomiais	<i>E. coli</i> (50%); <i>Klebsiella</i> sp, <i>Enterobacter</i> sp, <i>Citrobacter</i> sp, <i>Serratia</i> sp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Providencia</i> sp, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
	Fatores envolvidos na patogênese da ITU
Adesinas⁶	Pili-Tipo 1: Permite que bactérias colonizem a bexiga e causem cistite Pili "P": Confere tropismo bacteriano ao rim (pielonefrite)** Pili "S": Envolvido tanto em cistite e pielonefrites
Fatores do hospedeiro	<ul style="list-style-type: none"> - Níveis baixos de estrogênio favorecem a colonização e ligação de bactérias no trato geniturinário⁷ - Desequilíbrio da flora periuretral favorece a colonização de uropatógenos, o que pode ocorrer com uso de antimicrobianos ou espermicidas⁸ - Urina: Uma urina bem diluída, com alta osmolalidade e baixo pH inibe o crescimento bacteriano⁹ - Obstrução urinária, refluxo vesicoureteral, diabetes e doenças imunossupressoras contribuem para o desenvolvimento de ITU

* Atualmente reconhecido como causador de 10% das ITUs baixas em mulheres jovens sexualmente ativas.¹⁰

** Estudos já demonstraram a capacidade de bactérias (*E. coli*) expressarem *pili* diferentes dentro de um mesmo quadro de ITU, dependendo da altura da infecção.^{11,12}

Elaborada a partir de Kennedy et al., 1965;⁵ Mulvey, 2002;⁶ Raz et al., 1993;⁷ Chan et al., 1984;⁸ Kaye, 1968;⁹ Latham et al., 1983;¹⁰ Schaeffer et al., 1987;¹¹ Kisielius et al., 1989.¹²

Rota ascendente: É a principal via de contaminação do trato urinário. Diversos mecanismos estão envolvidos na ascensão desses micro-organismos, como adesão das bactérias ao urotélio, refluxo urinário, fatores mecânicos e endotoxinas bacterianas. Pode ocorrer um edema da mucosa perimeatal secundário a uma cistite, que pode permitir esse refluxo de urina,¹³ causando pielonefrite.

Rota hematogênica: É uma via incomum de infecção renal. Geralmente está associada a pacientes graves em unidades de terapia intensiva (UTI), uso de cateteres vasculares, bacteremia de infecções orais e sepse (*Staphylococcus aureus* em uroculturas levanta essa suspeita).¹⁴

Exames complementares

Exames de urina simples devem ser associados a urocultura, lembrando que patologias urológicas podem trazer alterações nesses exames (gerar resultados falso-positivos).

O exame de urina tipo I pode apresentar resultados falso-positivos devido à contaminação da amostra durante a coleta (mais comum na coleta do jato médio). A urina colhida por punção suprapúbica é a que possui menor risco de ter contaminação, porém é evidentemente mais invasiva. A presença de bacteriúria possui uma sensibilidade de 40%-70% e especificidade de 85%-95%, dependendo do número de bactérias observadas.¹⁵

A presença de piúria e a hematúria são indicadores de uma resposta inflamatória no trato urinário, sendo que a presença de piúria possui uma sensibilidade de 80%-95% e uma especificidade de 50%-76% na definição de infecção.¹⁶ Algumas doenças do trato urinário podem levar a piúria com ausência de bacteriúria, como tuberculose urinária ou a presença de algum corpo estranho no trato urinário, como cateteres ureterais ou cálculos.

Outros testes auxiliares

O teste de Griess (detecção do nitrito, formado por bactérias na redução do nitrato), associado ao teste para a determinação da atividade da esterase leucocitária gera uma sensibilidade de 71% e especificidade de 83% na detecção de ITU.¹⁷ Além disso, alguns fatores

como o uso de fenazopiridina, contaminação e descuido com o material podem gerar uma análise de nitrito ou esterase leucocitária falso-positiva.¹⁸

O exame de cultura de urina é o padrão em pacientes sintomáticos. Em urina coletada de jato urinário médio, a presença de 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC) torna o exame positivo. É importante ressaltar que 20%-40% das mulheres com ITU sintomática apresentam-se com contagem de bactérias de 10^2 a 10^4 UFC/mL (tempo de duplicação da bactéria mais prolongado). Nesses casos, um valor de corte de 10^2 UFC/mL deve ser considerado.¹⁹

A urocultura também tem taxas de falso-positivos, especialmente em mulheres com dificuldade de realizar higiene na coleta do exame e em homens não circuncidados. Até 20% dos exames de cultura positivos podem se tratar de contaminações.²⁰

Bacteriúria assintomática

Consiste no crescimento de bactérias em exame de urocultura de paciente sem qualquer sintoma do trato urinário.

O rastreamento e o tratamento da bacteriúria assintomática devem ser realizados **apenas** em mulheres gestantes e em pacientes que serão submetidos a procedimentos com potencial de violação da mucosa do trato urinário, sobretudo cirurgias endourológicas.²¹⁻²⁶ Uma vez indicado, o esquema antibiótico e a duração do tratamento devem ser os mesmos da ITU sintomática e guiados pelo perfil de sensibilidade da urocultura.

Cistite

A cistite aguda pode ser classificada em: esporádica ou recorrente (mais de dois episódios em seis meses ou três episódios em um ano).^{27,28}

O diagnóstico clínico é baseado na presença de sintomas do trato urinário inferior (disúria, frequência e urgência) e na ausência de corrimento vaginal.²⁹ O exame de urocultura não é mandatório antes de iniciar o tratamento, sendo recomendado, porém, em pacientes com sintomas atípicos ou quando houver falha terapêutica.^{30,31}

O tratamento de primeira linha por via oral pode ser feito com fosfomicina trometamol 3 g em dose única ou nitrofurantoína 100 mg a cada 6 horas por 5 dias.^{32,33} Esquemas alternativos (a depender do perfil de

resistência bacteriana do serviço) incluem cefadroxila 500 mg a cada 12 horas por 3 dias, trimetoprima 200 mg a cada 12 horas por 5 dias ou sulfametoxazol-trimetoprima (SFM-TMP) 800/160 mg a cada 12 horas por 3 dias (Tabela 2).^{34,35}

As fluoroquinolonas não são recomendadas como drogas de primeira escolha no tratamento da cistite não complicada.³⁷ Não é necessário solicitar urocultura de rotina após o término da antibioticoterapia em pacientes que estão assintomáticas.³³

Cistite complicada

Define-se como cistite complicada o quadro de ITU em pacientes com fatores de risco e seguem padrão de antibioticoterapia diferentes. A cistite em gestantes pode ser tratada com penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina, nitrofurantoína (exceto se deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD] ou no terceiro trimestre), trimetoprima (exceto no primeiro trimestre) ou sulfonamidas (exceto no terceiro trimestre).³⁸

A cistite em homens requer tratamento com antibióticos que tenham penetração no tecido prostático, como SFM-TMP e fluoroquinolonas, e deve ter duração mínima de sete dias.³⁸

Temos como recomendações fortes (European Association of Urology [EAU] -2020) nesses casos:

- Evitar quinolonas (risco alto de resistência);
- Se necessário tratamento endovenoso, iniciar com cefalosporina de terceira geração;
- Como opção à primeira linha de tratamento: penicilinas com betalactâmicos e cefalosporinas de segunda geração (avaliar a associação com aminoglicosídeo).

Pielonefrite aguda não complicada

Infecção que acomete o trato urinário superior e é caracterizada clinicamente por febre, calafrios, dor em flanco, náuseas e vômitos, associados ou não a sintomas típicos de cistite.³⁸ Deve-se coletar urocultura com antibiograma em todos os casos de pielonefrite aguda.³⁸ Além disso, recomenda-se a realização de ultrassom para avaliação do trato urinário superior, com o objetivo de descartar processos obstrutivos.³⁹ Complementação com tomografia é reservada caso o paciente permaneça febril após 72 horas do início da antibioticoterapia ou após piora clínica.³⁹

Em pacientes com pielonefrite aguda não complicada em bom estado geral, com sintomatologia controlada e aceitando medicações por via oral, o tratamento pode ser feito de forma ambulatorial. Fluoroquinolonas (ciprofloxacino 500 mg 12/12 h por 7 dias ou levofloxacino 750 mg 1x ao dia por 7 dias) e cefalosporinas são os únicos agentes recomendados de forma empírica neste cenário.⁴⁰ Nitrofurantoína e fosfomicina não alcançam concentração adequada no parênquima renal.³⁶

Pacientes com pielonefrite aguda não complicada, mas com necessidade de internação hospitalar, devem ser tratados com antibioticoterapia parenteral, incluindo fluoroquinolonas (ciprofloxacino 400 mg a cada 12 horas), aminoglicosídeos (associados ou não a ampicilina) ou cefalosporinas (ceftriaxona 2 g ao dia) e penicilinas de amplo espectro.⁴¹ A transição para antibioticoterapia oral pode ser realizada quando houver melhora clínica e tolerância de líquidos por via oral.⁴²

Tabela 2. Taxa de eficácia empírica no tratamento de infecção do trato urinário não complicada

Tratamento e efeitos	Nitrofurantoína	SFM-TMP	Fosfomicina
Cura	88%-93%	90-100%	83-91%
Espectro	<i>E. coli/S. saprophyticus</i>	Uropatógenos típicos	Cobre alguns VRE e ESBL também
Dose e duração	100 mg, 4 x/dia por 5 dias	800/160 mg, 2 x/dia por 3 dias	3 g em uma dose única

ESBL, enterobactérias produtoras de beta-lactamase; VRE, enterococo resistente à vancomicina.

Adaptada de Gupta et al., 2011.³⁶

Não é necessário solicitar urocultura de rotina após o término da antibioticoterapia em pacientes que estão assintomáticos.³⁸

ITU recorrente

Consiste na recorrência de ITU não complicada e/ou complicada com uma frequência de pelo menos três episódios em um ano ou dois episódios nos últimos seis meses,³⁸ confirmados por urocultura. Na ausência de motivos que suspeitem de complicações (carcinoma, litíase, obstrução ou refluxo), a investigação com exames de imagem e/ou cistoscopia não é recomendada.

Medidas comportamentais e de higiene pessoal, como aumentar a ingestão hídrica, micção frequente e após coito, evitar duchas higiênicas e evitar roupas íntimas oclusivas, têm sido sugeridas para diminuir o risco de ITU recorrente, porém estudos não demonstraram essa associação.^{43,44}

Medidas de profilaxia não antimicrobiana incluem reposição tópica de estrogênio vaginal (e não estrogênio oral) em mulheres na pós-menopausa e a imunoprofilaxia com OM-89.⁴⁵

O uso de probióticos (*Lactobacillus* spp), *cranberry*, D-manose e instilação intravesical de ácido hialurônico e sulfato de condroitina têm eficácia controversa na literatura e necessitam de mais estudos para sua recomendação.⁴⁶

A profilaxia antimicrobiana é recomendada quando as medidas anteriores falharam. Tanto a profilaxia contínua com antibióticos em baixa dose quanto a profilaxia pós-coito reduzem o risco de ITU recorrente e devem ser oferecidas ao paciente.⁴⁷ A profilaxia contínua deve ser mantida por 3 a 6 meses e os principais esquemas incluem: nitrofurantoína 50-100 mg 1 vez/dia, fosfomicina trometamol 3 g a cada 10 dias, trimetoprima 100 mg 1 vez/dia e durante a gestação: cefalexina 125-250 mg 1 vez/dia ou cefaclor 250 mg 1 vez/dia.^{44,46}

Prostatite

A prostatite e a síndrome da dor pélvica crônica são classificadas de acordo com o National Institutes of Health (NIH) nos grupos mostrados na tabela 3.⁴⁸

Tabela 3. Classificação da prostatite e da síndrome da dor pélvica crônica de acordo com o National Institutes of Health

Tipo	Descrição
I	Prostatite bacteriana aguda
II	Prostatite bacteriana crônica
III	Prostatite crônica não bacteriana/Síndrome da dor pélvica crônica
IIIA	Síndrome da dor pélvica crônica inflamatória (leucócitos no sêmen/EPS/VB3)
IIIB	Síndrome da dor pélvica crônica não inflamatória (ausência de leucócitos no sêmen/EPS/VB3)
IV	Prostatite assintomática (prostatite histológica)

EPS, *expressed prostatic secretion* (secreção colhida durante massagem prostática); VB3, *voided bladder urine specimen 3* (urina colhida após massagem prostática).

Adaptada de Krieger et al., 1999.⁴⁹

Prostatite é um diagnóstico comum, porém menos de 10% dos casos têm infecção bacteriana comprovada.⁵⁰ Na prostatite bacteriana aguda, o patógeno mais encontrado é a *Escherichia coli*, enquanto na prostatite bacteriana crônica o espectro de espécimes é maior e pode incluir micro-organismos atípicos.⁵¹

Clinicamente, a prostatite bacteriana aguda caracteriza-se por início abrupto de sintomas miccionais (tanto de armazenamento como de esvaziamento), dor mal localizada (perineal, suprapúbica, genitália externa) e sintomas sistêmicos (febre, calafrios, mal-estar, náuseas, vômitos). Ao toque retal, a próstata encontra-se edemaciada e sensível. A massagem prostática não deve ser realizada pelo risco de bacteremia e sepse. Na prostatite bacteriana crônica, a dor e os sintomas miccionais persistem por pelo menos três meses.⁴⁹

Na suspeita de prostatite bacteriana aguda, a urocultura colhida de jato médio é o exame mais importante para diagnóstico e orientação do tratamento.⁵² O teste de Meares-Stamey consiste na coleta de amostras de urina pré e pós-massagem prostática e é utilizado principalmente na investigação de prostatite bacteriana crônica. O teste com dois frascos parece ter sensibilidade diagnóstica semelhante ao teste com quatro frascos.^{53,54}

O tratamento da prostatite bacteriana aguda consiste em antibioticoterapia, com duração média de

duas a quatro semanas, sendo que os parenterais mais utilizados de forma empírica incluem penicilinas de amplo espectro, cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas.⁵⁵ Uma vez que a infecção esteja controlada, a antibioticoterapia pode ser substituída para via oral. Na prostatite bacteriana crônica, a antibioticoterapia deve ser estendida por quatro a seis semanas após o diagnóstico inicial.⁵²

Aproximadamente 10% dos homens com prostatite bacteriana aguda apresentarão retenção urinária aguda e nestes casos a cateterização suprapúbica parece reduzir o risco de desenvolvimento de prostatite bacteriana crônica, quando comparada à cateterização por via uretral.⁵⁶ Em caso de abscesso prostático recomenda-se a sua drenagem, caso tenha mais que 1 cm ou quadro de septicemia sem melhora clínica evidente.⁵⁷

Abscesso renal

O abscesso renal, como se pode inferir, é uma coleção de material purulento no parênquima renal, sendo que até dois terços dos rins com abscessos já são previamente danificados ou têm doença calculosa associada.⁵⁸ Os pacientes geralmente se apresentam com um quadro semelhante ao de uma pielonefrite. Deve-se minuciar bem a história clínica desses pacientes, observando histórico de tratamentos recentes para infecções em outros locais do corpo e disseminação hematogênica.

Os principais fatores de risco para a formação de abscessos renais são estase urinária, litíase urinária, gestação, bexiga neurogênica e diabetes melito. A formação de abscesso renal associado ao uso de drogas intravenosas por cateter venoso profundo, internações prolongadas em UTI ou história de carbúnculos na pele aponta para uma etiologia de germe Gram-positivo, especialmente *Staphylococcus aureus*.⁵⁹

Os exames de urocultura ou hemocultura podem ajudar a determinar o agente etiológico e são recomendados, porém abscessos oriundos da via hematogênica costumam ter urocultura negativa. As taxas de hemoculturas positivas são em torno de 25% e as da urocultura positiva chegam a 30%.⁶⁰ O exame de imagem de escolha é a tomografia computadorizada, sendo que os achados vão depender do tempo de evolução da doença.⁶¹

O uso de antimicrobianos, inicialmente por via parenteral, é mandatório no momento do diagnóstico de

um abscesso renal. A escolha do antimicrobiano irá depender se se trata de uma infecção de origem ascendente da via urinária ou hematogênica. Infecções pela via hematogênica são mais frequentemente causadas por *Staphylococcus* produtores de penicilinase, sendo o antibiótico de escolha uma penicilina resistente à penicilinase, como oxacilina.⁶²

Em caso de *Staphylococcus* resistentes à metilina (MRSA) opta-se pelo uso de vancomicina. Em abscessos renais com suspeita de infecção ascendente ou com anomalias do trato urinário, está indicada a cobertura de germes Gram-negativos, sendo as cefalosporinas de terceira geração a primeira escolha, como ceftriaxona, ou aminoglicosídeo (nunca isolados, associados a penicilina ou cefalosporina de segunda geração), até que um exame de cultura possa permitir a administração de um antimicrobiano específico.

A decisão pela drenagem percutânea de um abscesso renal vai depender das condições clínicas do paciente e também da dimensão do abscesso (Figura 1 - Abscesso renal polo inferior esquerdo de 5cmArq).

É importante destacar que caso o paciente não apresente resposta ao tratamento clínico ou seja portador de algum tipo de imunodeficiência, a drenagem é mandatória, independentemente do tamanho do abscesso.⁶⁰

Além disso, está indicado controle radiológico no tratamento de todos os pacientes e em caso de progressão do quadro também está indicada a drenagem.

Tamanho do abscesso	Tratamento indicado
< 3 cm	Antibioticoterapia apenas ^{58,60,63}
3-5 cm	Antibioticoterapia apenas se paciente estável clinicamente ou drenagem percutânea ⁶⁰
> 5 cm	Drenagem percutânea ⁶⁰

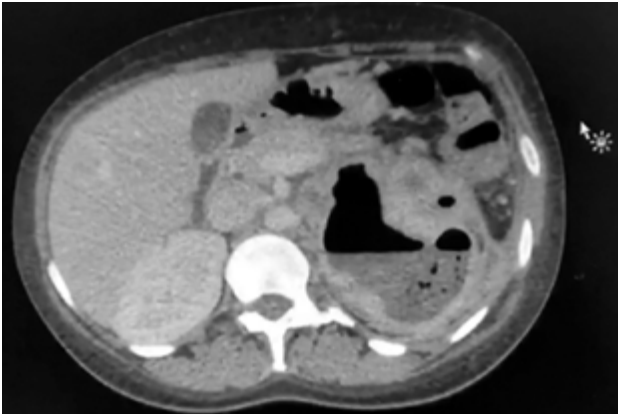


Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Abscesso renal polo inferior esquerdo de 5 cm.

Pielonefrite enfisematosa

A pielonefrite enfisematosa é uma infecção grave do parênquima renal ou de tecidos adjacentes, necrotizante, caracterizada pela formação e acúmulo de gás formado por uropatógenos. Geralmente ocorre em pacientes diabéticos (Figura 2).⁶⁴



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 2. Pielonefrite enfisematosa.

Além do diabetes, uma proporção significativa desses pacientes também apresenta uropatia obstrutiva, como cálculos ureterais e necrose de papila, causando piora importante da função renal. Os principais sintomas são semelhantes àqueles de uma pielonefrite. Os

pacientes podem chegar ao serviço de emergência com toxicidade importante, acidose metabólica e choque séptico. Nesses casos, a mortalidade dessa condição pode chegar a 19%-43%.⁶⁵

O diagnóstico é clínico-radiológico e o exame de escolha atualmente é a tomografia computadorizada de abdome, que além de identificar facilmente a presença de gás pode já auxiliar a identificar fatores complicadores (como litíase urinária), delimitar a extensão da doença e iniciar o planejamento terapêutico. A presença de gás intraparenquimatoso apresenta uma mortalidade de 69%; já o achado de gás loculado ou fluido perirrenal diminui a mortalidade para 18%.⁶⁶

O tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade de apresentação do paciente. Inicialmente o paciente deve ser hidratado e iniciada antibioticoterapia empírica de amplo espectro. Pacientes que estão estáveis podem ser tratados de forma conservadora,⁶⁷ com possibilidade de uma drenagem percutânea, guiada por imagem ou de drenagem por cateter ureteral. Pacientes que se apresentam com choque séptico refratário, ou que não respondem ao tratamento inicial após alguns dias, devem ser submetidos a nefrectomia de urgência.

Referências

- Schappert SM. Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. *Vital Health Stat* 13. 1997;(129):1-38.
- Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(2):227-41.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
- Gillenwater JY. *Adult and pediatric urology*. 4th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN 9780781732208 0781732204.
- Kennedy RP, Plorde JJ, Petersdorf RG. Studies on the epidemiology of *Escherichia coli* infections. IV. Evidence for a nosocomial flora. *J Clin Invest*. 1965;44(2):193-201.
- Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2002;4(5):257-71.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753-6.
- Chan RC, Bruce AW, Reid G. Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion. *J Urol*. 1984;131(3):596-601.
- Kaye D. Antibacterial activity of human urine. *J Clin Invest*. 1968;47(10):2374-90. ISSN 0021-9738.
- Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *JAMA*. 1983;250(22):3063-6.
- Schaeffer AJ et al. Relationship of type 1 pilus expression in *Escherichia coli* to ascending urinary tract infections in mice. *Infect Immun*. 1987;55(2):373-80.
- Kisielius PV et al. In vivo expression and variation of *Escherichia coli* type 1 and P pili in the urine of adults with acute urinary tract infections. *Infect Immun*. 1989;57(6):1656-62.
- Busch R, Huland H. Correlation of symptoms and results of direct bacterial localization in patients with urinary tract infections. *J Urol*. 1984;132(2):282-5.
- Smellie JM, Normand IC. Bacteriuria, reflux, and renal scarring. *Arch Dis Child*. 1975;50(8):581-5.
- Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*. 2003;349(3):259-66.
- Wigton RS et al. Use of clinical findings in the diagnosis of urinary tract infection in women. *Arch Intern Med*. 1985;145(12):2222-7.
- Pfaller MA, Koontz FP. Laboratory evaluation of leukocyte esterase and nitrite tests for the detection of bacteriuria. *J Clin Microbiol* 1985;21(5):840-2.
- Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153-62.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*. 1993;329(18):1328-34.
- Kass EH. Bacteriuria and the pathogenesis of pyelonephritis. *Lab Invest*. 1960;9:110-6.

21. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64.
22. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol.* 1979;9(5):596-7.
23. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005;40(5):643-54.
24. Kazemier BM, Koningsstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1324-33.
25. Grabe M, Forsgren A, Hellsten S. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol.* 1984;18(1):37-42.
26. Grabe M, Forsgren A, Björk T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol.* 1987;6(1):11-7.
27. Professionals S-O. EAU Guidelines: Urological Infections [Internet]. Uroweb. [cited 2021 Mar 14]. Disponivel em: <<https://uroweb.org/Guideline/urological-infections/#3>>. Acesso em: abr. 2021.
28. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *DisMon DM.* 2003;49(2):53-70.
29. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2011;108(24):415-23.
30. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259-66.
31. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5):407-13.
32. Lecomte F, Allaert FA. Le traitement monodose de la cystite par fosfomycine trométamol (Monuril®): analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades. *Médecine Mal Infect.* 1996;26(3):338-43.
33. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Müller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2456-64.
34. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):554-6.
35. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999;29(4):745-58.
36. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice Guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;52(5):e103-20.
37. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension of restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Disponivel em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf>. Acesso em: abr. 2021.
38. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):20-7.
39. van Nieuwkoop C, Hoppe BPC, Bonten TN, Van't Wout JW, Aarts NJM, Mertens BJ, et al. Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;51(11):1266-72.
40. Cattrall JWS, Robinson AV, Kirby A. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2018;37(12):2285-91.
41. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028-37.
42. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):53-8.
43. van Haarst EP, van Anel G, Heldeweg EA, Schlatmann TJ, van der Horst HJ. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology.* 2001;57(6):1068-72.
44. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):259-68.
45. Beerepoot MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981-9.
46. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(7):420-7.
47. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfeliu J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001209.
48. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia.* 2003;35(3):160-7.
49. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999;282(3):236-7.
50. Shigemura K, Fujisawa M. History and epidemiology of antibiotic susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Drug Targets.* 2015;16(3):272-80.
51. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome—an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia.* 2003;35(5):258-62.
52. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50(12):1641-52.
53. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol.* 1968;5(5):492-518.
54. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE, Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol.* 2006;176(1):119-24.
55. Wagenlehner FME, Pilatz A, Bschiepfer T, Diemer T, Linn T, Meinhardt A, et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol.* 2013;31(4):711-6.
56. Yoon BI, Kim S, Han D-S, Ha U-S, Lee S-J, Kim HW, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2012;18(4):444-50.
57. Chou Y-H, Tiu C-M, Liu J-Y, Chen J-D, Chiou H-J, Chiou S-Y, et al. Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(6):719-24.
58. Siegel JF, Smith A, Moldwin R. Minimally invasive treatment of renal abscess. *J Urol.* 1996;155(1):52-5.
59. Anderson KA, McAninch JW. Renal abscesses: classification and review of 40 cases. *Urology.* 1980;16(4):333-8.
60. Shu T, Green JM, Orihuela E. Renal and perirenal abscesses in patients with otherwise anatomically normal urinary tracts. *J Urol.* 2004;172(1):148-50.
61. Baumgarten DA, Baumgartner BR. Imaging and radiologic management of upper urinary tract infections. *Urol Clin North Am.* 1997;24(3):545-69.
62. Schiff M, Glickman M, Weiss RM, Ahern MJ, Touloukian RJ, Lytton B, et al. Antibiotic treatment of renal carbuncle. *Ann Intern Med.* 1977;87(3):305-8.
63. Lee SH, Jung HJ, Mah SY, Chung BH. Renal abscesses measuring 5 cm or less: outcome of medical treatment without therapeutic drainage. *Yonsei Med J.* 2010;51(4):569-73.
64. Schainuck LI, Fouty R, Cutler RE. Emphysematous pyelonephritis. A new case and review of previous observations. *Am J Med.* 1968;44(1):134-9.
65. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):797-805.
66. Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, Tsai CC. Acute gas-producing bacterial renal infection: correlation between imaging findings and clinical outcome. *Radiology.* 1996;198(2):433-8.
67. Best CD, Terris MK, Tacker JR, Reese JH. Clinical and radiological findings in patients with gas forming renal abscess treated conservatively. *J Urol.* 1999;162(4):1273-6.

CAPÍTULO 8

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Tuberculose urogenital

Dr. Marcos Lucon

Dr. André Avarese de Figueiredo

Dr. Antonio Marmo Lucon

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A tuberculose (TB) é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, a micobactéria mais virulenta no ser humano, estando entre as 10 maiores causas de morte no mundo. De transmissão aérea, é altamente contagiosa: um indivíduo com baciloscopia positiva pode infectar de 10 a 15 pessoas em um ano.^{1,2}

Em 2015, o mundo apresentou 10,5 milhões de infectados.³ Cerca de 95% dos casos estão em países em desenvolvimento. O Brasil é o 20º país em número de casos, tendo notificados 72.288 casos em 2018, levando a 4,5 mil mortes. Essa incidência se estabilizou nos últimos anos. Cerca de 73,5% dos casos novos nas terras brasileiras foram curados em 2018.^{1,3}

Em torno de 25% da população mundial tem TB latente, ou seja, as pessoas foram infectadas pelo bacilo, mas ainda não estão doentes. A doença apresentou recrudescimento recentemente, por aumento da resistência do bacilo, pelo advento da aids, pela pobreza e

por migrações humanas em massa. São especialmente vulneráveis indígenas, portadores de HIV ou aids, presos e moradores de rua.³ Atualmente, a incidência global vem caindo, apesar de aumentos em locais como o Sudeste Asiático.⁴

Epidemiologia

O bacilo pode acometer outros órgãos além dos pulmões, constituindo a TB extrapulmonar. Nessa fase, a doença deixa de ser infecciosa, já que o principal modo de disseminação é hematogênico. A tuberculose urogenital (TUG) é a segunda forma mais comum dos casos extrapulmonares, atrás apenas da forma linfonodal. Representa cerca de 2%-20% dos casos de infecção de TB extrapulmonar. Acomete dois homens para cada mulher, na idade média de 40,7 anos.^{2,4,5} A forma urogenital é mais frequente em países em desenvolvimento, se comparados com países desenvolvidos (Tabela 1).⁴

Tabela 1. Tuberculose urogenital em países desenvolvidos e em desenvolvimento

Parâmetro	Total	Países desenvolvidos	Países em desenvolvimento	p
Nº de pacientes	9.178	3.048	1.832	---
% homens	64,8	62,9	60,6	0,02
% mulheres	35,2	37,1	39,4	0,02
Idade (anos)				
Média	40,7	42,7	39,8	---
Varição	5-90	7-90	5-83	---
% com TB prévia	36,5	37,9	49,1	< 0,01
% com sintomas e sinais				
Armazenamento	50,5	44,3	55,2	< 0,01
Hematúria	35,6	24,5	44,3	< 0,01
Dor lombar	34,4	28,7	42,3	< 0,01
Massa escrotal	48,9	20,6	25	0,19
Febre e mal-estar	21,9	23,2	19,9	0,28
Sem sintomas urinários	6,4	8,4	0	< 0,01
% Diagnóstico com - em				
Urina	64,2	79	55,4	< 0,01
Histopatológico	21,9	7,8	38,3	< 0,01
Clínico-radiológico	10,4	9,6	11,3	0,36
% com rins normais	15,2	18,9	13,2	< 0,01
% com 1 rim excluído	26,9	227	33,3	< 0,01
% com IRC	7,4	1,9	13,6	< 0,01
% com bexiga contraída	8,6	4	13,6	< 0,01
% com cirurgia	54,9	56,6	50	< 0,01
% com cirurgia ablativa	27,2	35	43,7	< 0,01

IRC, insuficiência renal crônica.
Adaptada de Figueiredo et al., 2008.⁵

As recidivas da TBU ocorrem em até 9,3%, são também mais frequentes nos homens (61,5%), sendo o rim o órgão mais acometido (69,5%).⁶

A TUG tem três características principais: a) **inespecificidade de sintomas**, não sendo reconhecida nas fases iniciais, o que causa o b) **diagnóstico tardio** e consequente c) **destruição do trato urogenital**, com exclusão renal, bexiga contraída, insuficiência renal, abscessos de epidídimo ou próstata. Desta forma, somente um maior conhecimento da doença e um alto nível de suspeição podem permitir o diagnóstico mais precoce, em fases iniciais, com possibilidade de preservação do trato urogenital.

Fisiopatologia

A infecção começa pela inalação da micobactéria, gerando pouco ou nenhum sintoma. Na maioria das vezes, o bacilo fica isolado nos pulmões e a doença não avança. Porém, em outros casos pode haver TB pulmonar, cujo sintoma de tosse persistente, emagrecimento e febre levantam a suspeita para o quadro.

Nos casos em que não há cura inicial, o bacilo pode se espalhar pelo corpo, acometendo outros órgãos. Após seis meses, costuma haver cicatrização do foco pulmonar e o bacilo fica latente. A chance de eclosão desse bacilo é de 5% nos dois anos seguintes, provocada por má nutrição, diabetes melito, uso de esteroides ou imunossupressores, e imunodeficiência.^{7,8}

A TBU é sempre secundária à TB em outro foco, principalmente pulmonar. Os rins, a próstata e os epi-

dídimos são acometidos primariamente no trato urogenital por via hematogênica, enquanto ureteres, bexiga, vesículas seminais e vasos deferentes são acometidos secundariamente, através de disseminação por via urinária, contiguidade ou espermática.

Os epidídimos também podem ser acometidos secundariamente por via espermática, a partir de foco prostático ou urinário. De fato, a colonização do parênquima renal ocorre a partir do foco pulmonar. Acomete os dois rins inicialmente, atingindo parênquima e glomérulos, acompanhada de focos nos demais órgãos do trato urogenital. Esses focos cicatrizam, e após cerca de 22 (1-46) anos em média após sua inalação, a infecção pode reativar. O mecanismo mais comum envolve reativação do bacilo e da infecção em um rim, provocando uma descarga bacilífera pelo ureter, causando uma ureterite, marcada por múltiplas estenoses ao longo do seu trajeto, com risco de uretero-hidronefrose e perda de função renal.

Os bacilos acometem também a bexiga, levando à fibrose e contração, o que resulta em pequena capacidade e baixa complacência. A baixa complacência leva a refluxo vesicoureteral e hidronefrose contralateral. Nesse momento da evolução da doença, está instalado o quadro clássico da TGU: rim excluído, bexiga contraída, hidronefrose contralateral. Se não houver tratamento, o refluxo causado pela bexiga contraída transmite a alta pressão vesical, e pode levar à perda de função do rim funcionante remanescente.^{4,9,10} Esta evolução pode ser evidenciada nas imagens da figura 1.



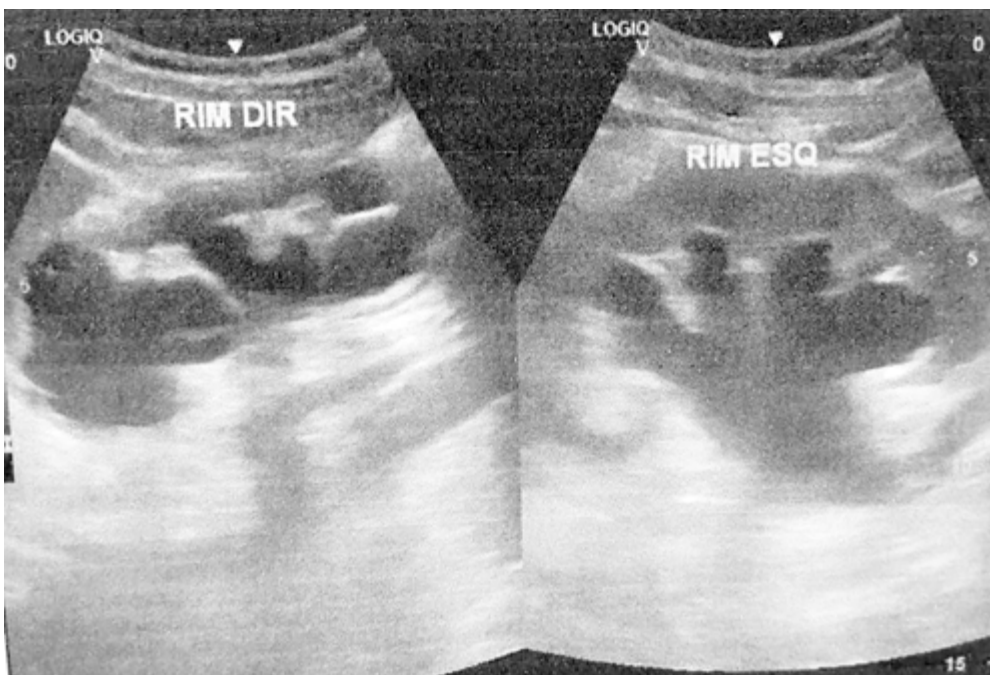
Figura 1. Imagens mostrando processo evolutivo da tuberculose urogenital. A) Urografia excretora inicial com exclusão renal à direita, rim esquerdo normal e bexiga normal com boa capacidade. B) Após alguns anos sem tratamento específico para tuberculose, houve progressão da doença, com a urografia excretora mostrando bexiga contraída e uretero-hidronefrose à esquerda. C) Uretrocistografia mostrando bexiga contraída e refluxo vesicoureteral à esquerda como a causa da ureterohidronefrose.

Todo o trato urogenital pode ser acometido pela TUG. O mais frequente é o acometimento renal lento, mas altamente destrutivo. A destruição renal parece ocorrer por progressão de uma lesão focal, com formação de granuloma caseoso, fibrose e cavitação renal ou por obstrução da via excretora, sendo a obstrução por TB ureteral a principal causa da disfunção renal relacionada à doença. O rim excluído pela obstrução da via excretora causada pela TB habitualmente apresenta-se com dilatações caliciais, mas sem dilatação da pelve renal (Figuras 2 e 3).

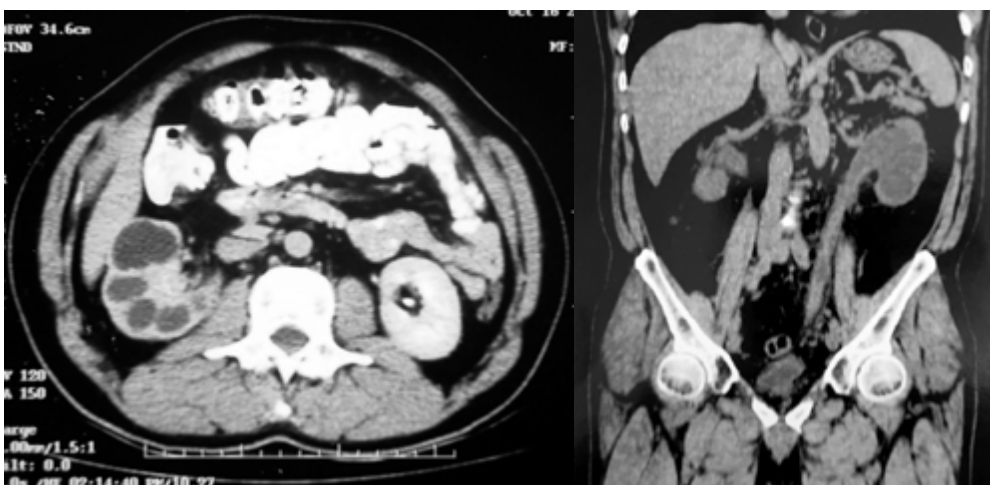
A contração da bexiga secundária à disseminação ureteral pode gerar aumento de frequência urinária.

Radiologicamente, a bexiga se mostra pequena, com paredes espessadas e refluxo vesicoureteral, representando um estado avançado da infecção (Figura 2).⁹

A TB genital masculina pode acontecer isoladamente ou em conjunto com outros órgãos do trato urinário. A TB prostática pode ocorrer por via hematogênica ou secundariamente à TB vesical por via urinária. Apresenta-se de três formas: a) mais frequentemente de forma **assintomática**, com diagnóstico acidental na investigação de suspeita de câncer de próstata (antígeno prostático específico [PSA] elevado ou toque retal alterado) ou em achado de peça cirúrgica após cirurgia para hiperplasia prostática; b) **prostatite crôni-**



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 2. Ultrassonografia de imagens mostrando processo evolutivo da tuberculose urogenital: rim direito com dilatação dos cálices poupando a pelve renal, e rim esquerdo com hidronefrose ureteropielocalicial secundária ao refluxo vesicoureteral.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 3. Tomografia computadorizada de imagens mostrando alterações típicas da tuberculose urogenital: mostrando rim direito com dilatações caliciais, afilamento de parênquima e ausência de dilatação de pelve renal, rim esquerdo com hidronefrose ureteropielocalicial secundária à bexiga contraída.

ca, com sintomas de dor pélvica crônica e c) formação de **abscessos**, principalmente em pacientes imunodeprimidos.

Menos de 5% dos pacientes apresentarão uretrite. Aqueles que o fizerem podem ter mais comumente descarga uretral associada com infecção prostática e fístula.¹¹⁻¹³ O acometimento testicular é secundário à infecção do epidídimo, sendo este acometido por via hematogênica após a bacilemia de origem pulmonar. O exame físico mostra endurecimento ou nódulos epididimários. Em 62% dos casos de TB de epidídimo há comprometimento renal associado; em 1/3, bilateral. Por outro lado, TB isolada em epidídimo foi achada em 22% de autópsias, sendo colocado por alguns autores como o principal órgão acometido pela TUG,¹⁴ em 12% é complicada com fístulas.^{15,16} Pode haver infertilidade por obstrução dos ductos ejaculatórios. A TB peniana é rara, acontecendo depois de contato direto ou secundária a outro foco, apresentando-se clinicamente com pápulas eritematosas, que podem ulcerar.¹⁷ A TB peniana pode atingir até pacientes imunocompetentes, levando à destruição do corpo esponjoso e cavernoso.¹⁸

A TBU em mulheres geralmente é assintomática e diagnosticada durante avaliação por infertilidade ou dor abdominal. A idade predominante é da fase reprodutiva, com pico de 25 a 45 anos de idade. Também é secundária ao foco pulmonar, acometendo trompa de Falópio (95%-100%), endométrio (50%-60%), ovários (20%-30%), cérvix uterina (5%-15%), miométrio (2,5%) e vaginal/vulva (1%). A histerossalpingografia pode ter alterações mínimas ou estar dilatada, com deformidades, sinéquias, e até obstruída. Pode ser feita cultura do fluido menstrual. O tratamento principal é o farmacológico, ao passo que a seqüela reprodutiva precisará na maior parte das vezes de um método assistido.^{19,20}

Quadro clínico

Numa revisão de 9.178 pacientes com TUG, apenas 36,5% apresentavam história clínica ou radiológica de TB. Logo, não é sempre possível pensar em TUG baseando-se na história pulmonar. Os sintomas mais comuns da TUG são de armazenamento vesical (frequência, noctúria e urgência) em 50,5%, he-

matúria em 35,6% e dor lombar em 43,4%. Em 49% dos pacientes pode-se encontrar alteração escrotal como nódulo, endurecimento do epidídimo ou fístula (Tabela 1).⁵

O médico deve estar atento à presença de piúria, hematúria, urina com baixo pH e cultura negativa, pois podem ocorrer em até 93% dos pacientes com TUG.¹²

Existe ainda diferença na apresentação da TBU conforme a região do mundo. Nos países em desenvolvimento, comparativamente com os desenvolvidos, há maior chance de os pacientes serem sintomáticos e terem o diagnóstico mais tardio, com consequentemente maior número de cirurgias ablativas (Tabela 1).⁵

A principal causa para o diagnóstico tardio da TBU é a falta de um padrão de apresentação clínica da doença.²¹ Logo, é imperativo que o médico tenha sempre em mente a possibilidade da presença da TB nos órgãos urogenitais.

Avaliação laboratorial e radiológica

Em cerca de 10,4% dos pacientes com TBU o diagnóstico é presuntivo, baseado em alterações sugestivas clínicas, laboratoriais e radiológicas, porém sem confirmação microbiológica ou histológica.⁵

O diagnóstico definitivo de TUG é feito pelo isolamento do bacilo. A identificação do bacilo na urina pode ser feita através da pesquisa direta pela coloração de Ziehl-Neelsen, o método mais utilizado no Brasil. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura no meio Loweinstein-Jensen, que deve ser obtida com seis amostras de jato médio da urina obtidos pela manhã porque a bacilúria é esporádica. O resultado demora de seis a oito semanas e requer 10-100 bacilos/mL.^{3,5,22}

Essas condições podem impor desafios para o diagnóstico da infecção, que é muitas vezes paucibacilar, podendo ainda resultar em sequelas graves, como infertilidade devido à demora para início do tratamento.

O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT, do inglês *nucleic-acid amplification test*) produz resultados em poucas horas. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um teste molecular rápido, com alta sensibilidade e especificidade, para identificação de seqüências nucleotídicas de *M. tuberculosis* e outras micobactérias em tecidos. Traz resultado em oito a 12 horas, pode de-

tectar < 10 bacilos/mL e dar informações sobre resistência à rifampicina.²³ Esse tipo de teste já foi incorporado à rede do Sistema Único de Saúde (SUS).²⁴

Os ensaios de interferon gama (IGRA, do inglês *interferon gama release assays*) podem ser usados para detecção precoce de TUG, alcançando 52,6% de sensibilidade em sangue periférico, caracterizando-se como uma ferramenta complementar. A vantagem desse exame é não ser reativo à vacinação prévia por BCG (bacilo de Calmète-Guérin), sendo que sua positividade indica contato prévio com o *Mycobacterium tuberculosis* e o diagnóstico de TB latente. Desta forma, seu resultado diante da suspeita de TUG pode facilitar o início do tratamento quando não há confirmação bacteriológica. Testes de imunoabsorção enzimática (ELISA, do inglês *enzyme-linked immunospot assay*) para produção de interferon gama têm sensibilidade de 86,4% e especificidade de 75,4% para mulheres com TUG.^{25,26}

Cistoscopia com biópsia pode ser feita quando há suspeita de TB e a cultura para TB é negativa. Os achados mais comuns são hiperemia local, erosão e ulceração mucosa e irregularidade dos meatos uretrais. A mucosa aparentemente normal não exclui TB. A sensibilidade da biópsia é de 18,5% a 52%.²⁷

A expressão radiológica da doença é variável. O diagnóstico alcança 91,4% de sensibilidade através dos estudos de imagem, sendo a urografia excretora e a tomografia computadorizada de abdome os exames mais usados. São sugestivos da TUG os achados de irregularidades calcificais, estenoses infundibulares, pseudotumor ou cicatriz renal, perda de função do rim, cavitação renal; calcificação do trato urinário, espessamento, dilatação, estenose e obstrução do sistema coletor, particularmente de cálices e sem dilatação piélica; bexiga contraída; e lesões fora do trato urinário atingindo linfonodos, fígado, baço e vértebras. Um dos mais sugestivos é a combinação de múltiplas estenoses do sistema coletor da pelve renal à junção ureterovesical, ocorrendo em 60% a 84,5% dos casos (Figuras 1, 2 e 3).²⁸⁻³⁰

A ultrassonografia e a ressonância nuclear magnética (RNM) são alternativas para a avaliação do trato urinário superior. Porém, são bons métodos para avaliação da próstata, vesículas seminais, testículos e epidídimos.^{14,31}

Tratamento farmacológico

De forma ideal, o tratamento farmacológico deve começar depois do diagnóstico microbiológico ou histológico. Porém, pode ocorrer de se começar o tratamento antes da confirmação diagnóstica, desde que os aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos suportem o diagnóstico presuntivo.³²

O princípio geral do tratamento é de associação medicamentosa para evitar a resistência bacilar, por tempo prolongado para redução dos bacilos, e de forma regular para garantir a proteção adquirida. As drogas iniciais utilizadas são a combinação de rifampicina 150 mg + isoniazida 75 mg + pirazinamida 400 mg + etambutol 275 mg em um comprimido, ingerido uma vez ao dia, uma hora antes ou duas horas depois da refeição por dois meses. Em adultos com 20 a 35 kg de peso, usam-se dois comprimidos ao dia; com 36 a 50 kg, três comprimidos, e acima de 50 kg, quatro comprimidos ao dia. Em seguida, por quatro meses, os pacientes deverão utilizar, respectivamente de acordo com o peso relatado acima, um comprimido com 300 mg de rifampicina + 200 mg de isoniazida; um comprimido de 300 mg de rifampicina mais 200 mg de isoniazida, somados a um comprimido de 150 mg de rifampicina mais 100 mg de isoniazida, e dois comprimidos de 300 mg de rifampicina mais 200 mg de isoniazida.³³ Estudos têm sido feitos para formulação das drogas em apenas 1 comprimido.

O tratamento está indicado por quatro a seis meses, mas pode ser estendido a nove meses em pacientes mal nutridos ou com condições sociais muito vulneráveis, pelo alto risco de recidiva.^{32,34,35} Em pacientes com estenoses ureterais, o tratamento clínico pode agravar o quadro, provocando obstrução do trato urinário. Nesses casos, recomenda-se a colocação de um cateter duplo J para prevenção da estenose ureteral.³⁶

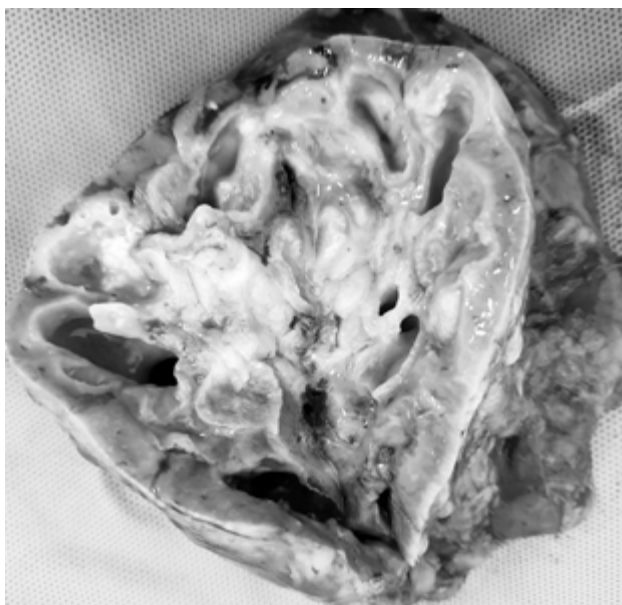
O Ministério da Saúde recomenda o regime de tratamento diretamente observado (TDO), que consiste na observação da ingestão do medicamento por um profissional de saúde. Além de criar um vínculo com o paciente, garante que o tratamento será completado até o final, pois como o paciente já se sente melhor após algumas semanas, pode haver tendência a interromper a medicação.¹

Tratamento cirúrgico

Metade (54,9%) dos pacientes com TBU serão submetidos a cirurgia, variando de 8% a 95%, conforme o momento do diagnóstico.⁴ O paciente deve ser operado após quatro a seis semanas do tratamento farmacológico.^{37,38}

A maioria dos autores recomenda a nefrectomia sem ureterectomia em casos de exclusão renal unilateral, para evitar recidiva, eliminar sintomas urinários, tratar infecção e evitar abscessos.^{37,38}

A recidiva é mais comum se o rim excluído não for removido, porque pode não haver esterilização do bacilo.³⁷ Em casos de rim obstruído com cortical > 5 mm, filtração glomerular maior que 15 mL/min ou estenose ureteral distal, uma cirurgia reconstrutiva pode ser alternativa (Figura 4).³⁷



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 4. Produto de nefrectomia mostrando destruição calicinal e parenquimatosa pela tuberculose.

O objetivo do tratamento cirúrgico para bexiga contraída é melhorar a qualidade de vida, endereçando aumentar a capacidade vesical, tratar a incontinência e preservar o trato urinário superior. Pode ser feito através de ampliação ou neobexiga ortotópica. Não há necessidade de reimplante ureterovesical por refluxo secundário a bexiga contraída. Para ampliação vesical pode-se usar íleo (o mais usado) ou sigmoide detubulizado e o segmento ileocecal. Este pode ser usado sem detubulização, sendo classicamente utilizado em casos

de necessidade de reimplante ureterovesical, quando usamos o ceco para ampliar a bexiga e o ureter é anastomosado no íleo terminal. Na neobexiga, os mesmos segmentos podem ser utilizados. Após a ampliação vesical, diferentemente dos pacientes paraplégicos, a maioria não necessita de autocateterismo e tem micção com prensa abdominal (manobra de Valsalva).

No estudo urodinâmico, após a ampliação vesical, em 72% dos pacientes há presença de contrações involuntárias, que não alteram a capacidade vesical.^{5,9,12} De forma geral, o tratamento cirúrgico melhora a frequência urinária em mais de 80% dos casos, mas pode não impedir a progressão para insuficiência renal terminal em pacientes que foram operados já com algum grau de insuficiência renal crônica.

Perspectivas para o futuro

A vacinação continua sendo uma forma eficaz de proteger a população. No Brasil, usamos a BCG, feita a partir de bacilos atenuados de *Mycobacterium bovis*. É uma das vacinas mais antigas do mundo, usada há 99 anos. Aplicada pelo SUS em crianças de até cinco anos, preferencialmente antes do primeiro ano, protege contra as formas mais graves, a miliar e meníngea. Sua capacidade em prevenir TB pulmonar e reativação tem sido questionada. Por outro lado, seu papel na prevenção de outras doenças tem sido estudado, já que a BCG diminui a mortalidade infantil por potencial ação antiviral em herpes simples (HSV), papiloma humano (HPV), febre amarela (YFV), influenza tipo A (H1N1) e vírus sincicial respiratório (RSV).³⁹

Novos métodos de detecção também têm sido desenvolvidos. A identificação de DNA livre por *real-time* PCR em fluidos como plasma, urina e líquidos pleurais tem sido documentada⁴⁰ e constitui ferramenta potencialmente promissora para um diagnóstico não invasivo e precoce.

Não menos importante é a melhora das condições de vida da população, especialmente no tocante à condição social, nutricional e de assistência médica. Melhor padrão de vida pode ajudar a inibir migrações em massa, diminuindo impacto da doença até mesmo no sistema de saúde. Em países com baixos índices de TB, muitos médicos ainda não estão bem preparados para atender esse tipo de doença.⁴⁰

Referências

1. Ministério da Saúde. Tuberculose. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/t/tuberculose>>. Acesso em: mar. 2021.
2. World Health Organization (WHO). Tuberculosis. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>>. Acesso em: mar. 2021.
3. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2ª ed. 2019. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf>. Acesso em: mar. 2021.
4. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
5. Figueiredo AA, Lucon AM, Junior RF, Srougi M. Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide. *International Journal of Urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2008;15(9):827-32.
6. Kulchavenya EV, Shevchenko SY, Kholobin DP. The features of the recurrence of urogenital tuberculosis. *Urologia*. 2020;(5):15-9.
7. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary tuberculosis. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(1).
8. Schlossberg D (ed). Tuberculosis and nontuberculosis micobacterial infections. 6ª ed. Washington, DC, USA: ASM Press; 2001.
9. de Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Bladder augmentation for the treatment of chronic tuberculous cystitis. Clinical and urodynamic evaluation of 25 patients after long term follow-up. *NeuroUrol Urodyn*. 2006;25(5):433-40.
10. el Khader K, el Fassi J, Karmouni T, Tazi K, Ibnattaya A, Hachimi M, et al. La tuberculose uro-génitale. A propos de 40 cas [Urogenital tuberculosis. Apropos of 40 cases]. *Ann Urol (Paris)*. 1997;31(6-7):339-43.
11. Induhara R, Vaidyanathan S, Radotra BD. Urethral tuberculosis. *Urol Int*. 1992;48(4):436-8.
12. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev Urol*. 2008;10(3):207-17.
13. Symes JM, Blandy JP. Tuberculosis of the male urethra. *British Journal of Urology*. 1973C;45(4):432-6. PubMed PMID: 4199709.
14. Ramachandran A, Das CJ, Razik A. Male genital tract tuberculosis: A comprehensive review of imaging findings and differential diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;10.1007/s00261-020-02811-0.
15. Kulchavenya E. Urogenital tuberculosis: definition and classification. *Ther Adv Infect Dis*. 2014;2(5-6):117-22.
16. Kulchavenya E, Kim CS, Bulanova O, Zhukova I. Male genital tuberculosis: epidemiology and diagnostic. *World J Urol*. 2012;30(1):15-21.
17. Ramesh V, Vasanthi R. Tuberculous cavernositis of the penis: case report. *Genitourin Med*. 1989;65(1):58-9.
18. Banerji JS. Primary tuberculosis of the glans penis in an immunocompetent male. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):509.
19. Qureshi RN, Samad S, Hamid R, Lakha SF. Female genital tuberculosis revisited. *J Pak Med Assoc*. 2001;51(1):16-8.
20. Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res*. 2017;145(4):425-36.
21. Kholobin DP, Kulchavenya EV. Masks of urogenital tuberculosis as the cause of diagnostic errors. *Urologia*. 2017;(5):100-5.
22. Das P, Ahuja A, Gupta SD. Incidence, etiopathogenesis and pathological aspects of genitourinary tuberculosis in India: A journey revisited. *Indian J Urol*. 2008;24(3):356-61.
23. Arora SM, Merchant R, Allahbadia GN. Reproductive medicine: Challenges, solutions and breakthroughs. New Delhi: JP Medical LTD. 2014.
24. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Yao M, Dheda K, Denkinger CM, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD012768.
25. Mehta P, Kamra E. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis. *Future Microbiol*. 2020;15:159-62.
26. Lu X, Li C, Li W, Long X, Fang Y, Sun R, et al. Use of Interferon-γ release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(1):e22621.
27. Shapiro AL, Viter VI. Tsitoskopiia i éndovezikal'naia biopsiia pri tuberkuleze pochki Cystoscopy and endovesical biopsy in renal tuberculosis. *Urol Nefrol (Mosk)*. 1989;(1):12-5.
28. Hemal AK, Gupta NP, Rajeev TP, Kumar R, Dar L, Seth P. Polymerase chain reaction in clinically suspected genitourinary tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. *Urology*. 2000;56(4):570-4.
29. Figueiredo AA, Lucon AM, Gomes CM, Srougi M. Urogenital tuberculosis: patient classification in seven different groups according to clinical and radiological presentation. *Int Braz J Urol*. 2008;34(4):422-32.
30. Figueiredo AA, Lucon AM, Arvellos AN, Ramos CO, Toledo AC, Falci R Jr, et al. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. *Eur J Radiol*. 2010;76(2):246-57.
31. Radwan A, Menias CO, El-Diasty MT, Etchison AR, Elshikh M, Consul N, et al. Multimodality imaging of genitourinary tuberculosis. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020;S0363-0188(20)30201-2.
32. Wong SH, Lau WY, Poon GP, Fan ST, Ho KK, Yiu TF, et al. The treatment of urinary tuberculosis. *J Urol*. 1984;131(2):297-301.
33. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ProgramaTB.pdf>>. Acesso em: mar. 2021.
34. Skutil V, Varsa J, Obsitnik M. Six-month chemotherapy for urogenital tuberculosis. *Eur Urol*. 1985;11(3):170-6.
35. Weinberg AC, Boyd SD. Short-course chemotherapy and role of surgery in adult and pediatric genitourinary tuberculosis. *Urology*. 1988;31(2):95-102.
36. Psihramis KE, Donahoe PK. Primary genitourinary tuberculosis: rapid progression and tissue destruction during treatment. *J Urol*. 1986;135(5):1033-6.
37. Wong SH, Lau WY. The surgical management of non-functioning tuberculous kidneys. *J Urol*. 1980;124(2):187-91.
38. Adesanya OA, Uche-Orji CI, Adedeji YA, Joshua JI, Adesola AA, Chukwudike CJ. Bacillus Calmette-Guerin (BCG): the adroit vaccine. *AIMS Microbiol*. 2021;7(1):96-113.
39. Fernández-Carballo BL, Broger T, Wyss R, Banaei N, Denkinger CM. Toward the development of a circulating free DNA-based in vitro diagnostic test for infectious diseases: a review of evidence for tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2019;57(4):e01234-18.
40. Mantica G, Van der Merwe A, Terrone C, Gallo F, Zarrabi AD, Vlok AL, et al. Awareness of European practitioners toward uncommon tropical diseases: are we prepared to deal with mass migration? Results of an international survey. *World J Urol*. 2020;38(7):1773-86.

CAPÍTULO 9

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Fisiologia renal

Dr. Giovanni Scala Marchini

Dr. Kauy Martinez Faria

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A prática clínica urológica nos apresenta diversos desafios diários. O conhecimento da fisiologia renal torna-se de extrema importância no manejo do paciente urológico, tanto na compreensão das patologias cirúrgicas quanto no manejo de complicações pós-operatórias. Este capítulo tem como objetivo visitar as principais características da fisiologia renal, de modo a recapitular os principais alicerces que regulam o balanço hidroeletrólítico e homeostase do nosso organismo.

Anatomia

Rins e néfrons

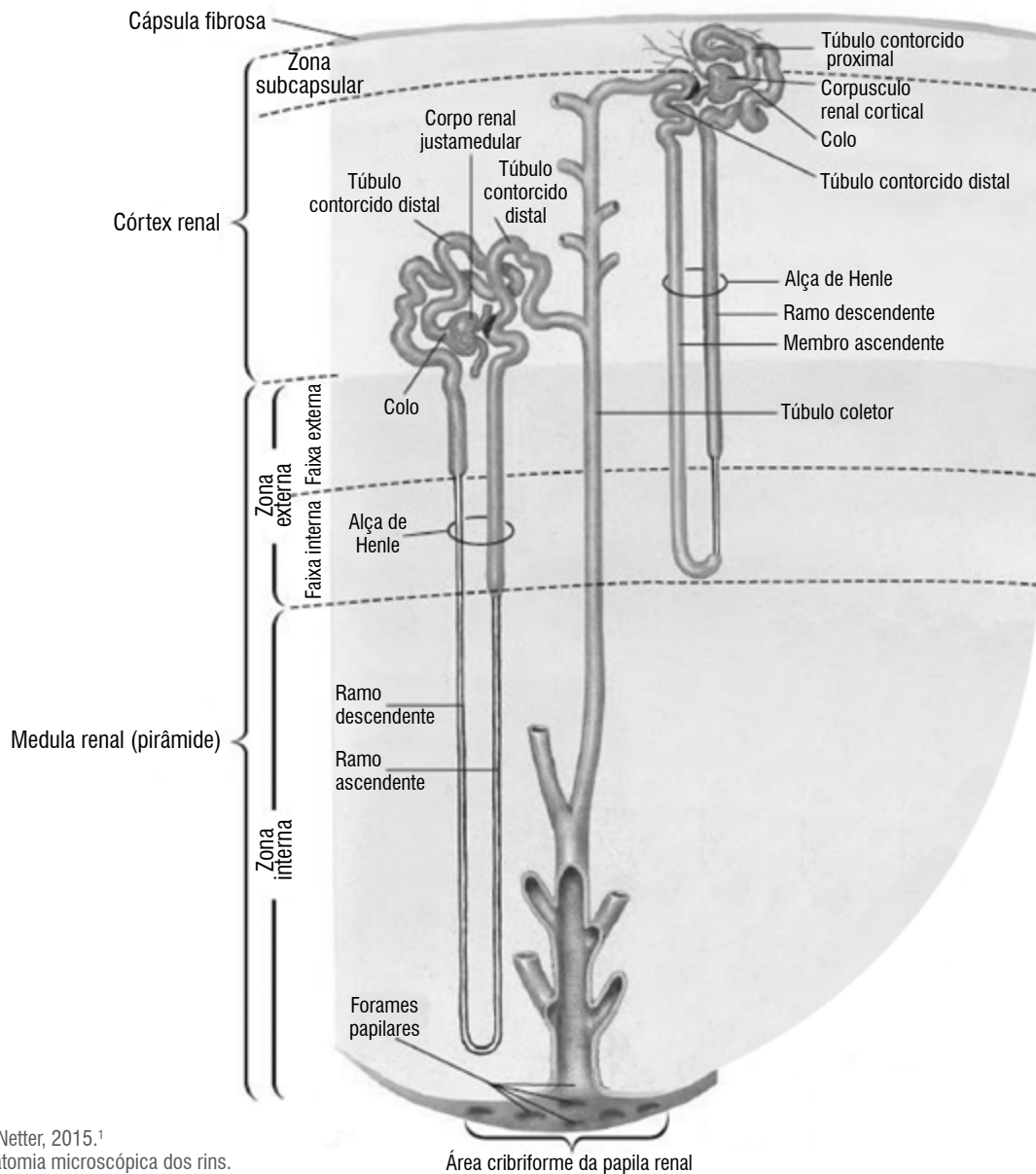
Anatomia vascular renal

As artérias renais possuem a seguintes ramificações, que são consideradas terminais:

Artérias renais → Artérias segmentares → Artérias interlobares → Artérias arqueadas → Artérias interlobulares → Arteriolas aferentes → Arteriolas eferentes

Anatomia tubular dos néfrons

O túbulo renal pode ser subdividido nas seguintes porções: Túbulo convoluto proximal → Alça de Henle → Túbulo convoluto distal → Ducto coletor (Figura 1)



Adaptada de Netter, 2015.¹

Figura 1. Anatomia microscópica dos rins.

Filtração glomerular

O fluxo sanguíneo renal corresponde a 20% do débito cardíaco (DC), variando ligeiramente entre homens e mulheres. Essa porção do DC sofre influência direta da resistência vascular das artérias e arteríolas envolvidas nesse processo. Notadamente, o fluxo sanguíneo renal no córtex externo é duas a três vezes maior que no interno. E neste, é duas a quatro vezes maior que na medula.²

O filtrado glomerular corresponde à parte do plasma que entra no glomérulo e é filtrada através da membrana glomerular; o fluxo sanguíneo restante sai dos capilares glomerulares através das arteríolas eferentes. A função mais importante do rim é o processo de filtração glomerular, através do qual há o controle da quantidade total de água e eletrólitos do nosso corpo, junto com a excreção dos produtos da metabolização de proteínas (Figura 2).

O processo de filtração glomerular é controlado pelas forças de Starling, sendo a taxa de filtração glomerular resultado da diferença entre as pressões hidrostáticas e oncóticas do glomérulo capilar e do espaço de Bowman. A taxa ou Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) não pode ser medida diretamente, é apenas estimada através de métodos indiretos, principalmente pela taxa de filtração glomerular de alguma substância. O *clea-*

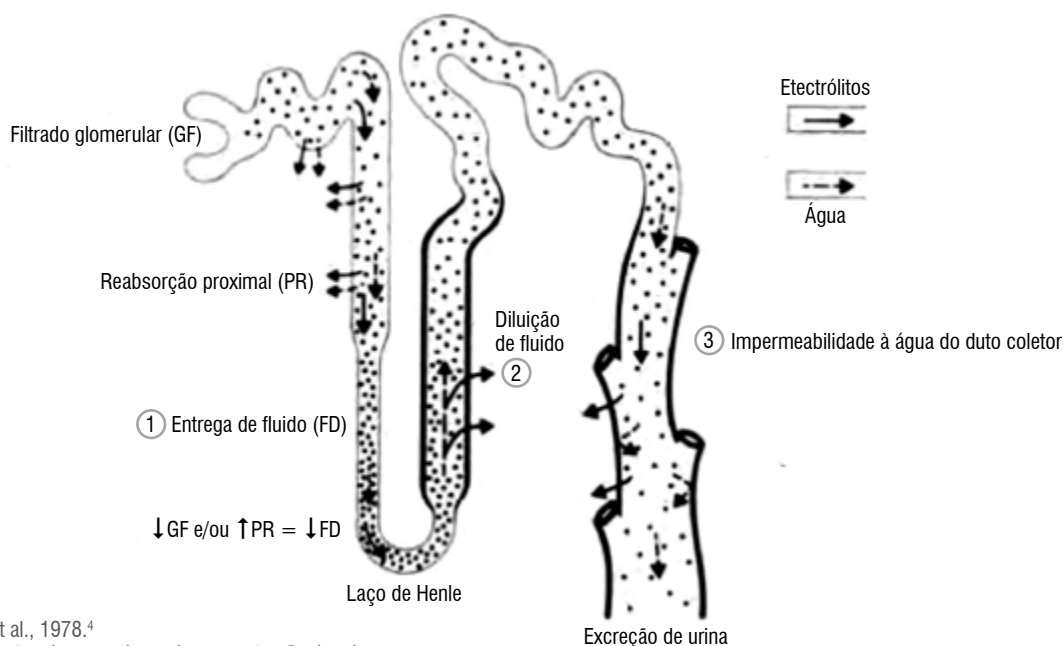
rance renal dessa substância ideal é a melhor estimativa do RFG.

A substância considerada nesse processo deve apresentar as seguintes características:³

- Concentração plasmática estável;
- Totalmente filtrada através do glomérulo renal;
- Não ser secretada, reabsorvida, sintetizada ou metabolizada nos túbulos renais;
- Não sofrer influência da filtração de outras substâncias plasmáticas.

Na prática clínica, a substância que teve seu uso consagrado foi a creatinina, com o *clearance* de creatinina na urina de 24h. Sua utilização não é ideal, apresentando certas particularidades, mas é amplamente utilizada pelo seu baixo custo, fácil manejo e disponibilidade. A creatinina é produzida em ritmo constante, podendo variar entre indivíduos, mas estável quando analisada em um mesmo paciente.

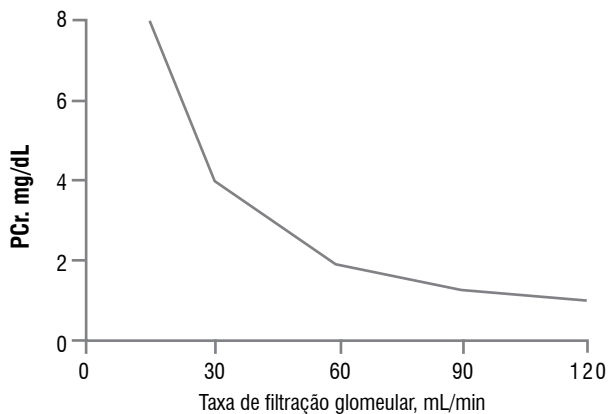
Outras substâncias estudadas, como a inulina e radioisótopos (DTPA), apresentam dificuldades técnicas e de custo para se estabelecerem. Formas mais simples de estimar o RFG são os níveis plasmáticos de determinadas substâncias. A creatinina plasmática é amplamente utilizada, devendo ter seu nível "normal" particularizado para cada paciente, uma vez que é influenciada pela idade, sexo e massa cor-



Adaptada de Berl et al., 1978.⁴

Figura 2. Componentes do mecanismo de concentração de urina.

pórea. A relação entre creatinina plasmática e RFG é relativamente constante, com mudanças na creatinina plasmática refletindo em alterações no RFG. As principais críticas no seu uso são a secreção tubular da creatinina (demorando para alterar quando o RFG diminui (Figura 3), aumento da produção de creatinina durante estados de catabolismo proteico ou suplementação proteica, e diminuição da produção em cirrose hepática, superestimando o RFG.⁵⁻⁶



Adaptada de Campbell-Walsh.⁷

Figura 3. Variação do RFG em relação à creatinina plasmática.

A ureia plasmática e a cistatina C também são marcadores utilizados na prática médica, sendo menos fiáveis que a creatinina.

Existem algumas fórmulas matemáticas com o intuito de melhorar a acurácia da estimativa do RFG através da creatinina sérica. As principais são as seguintes:

1. Cockcroft-Gault: Fórmula simples para estimar o clearance de creatinina (não o ritmo de RFG), corrigida para idade, sexo e massa corpórea. Formulada através de indivíduos com função renal normal. (Cockcroft and Gault, 1976).

$$CrCl = \frac{\{(140 - idade) \times (IBW \text{ em kg})\}}{[PCr \text{ (mg/dL} \times 72)]} \times 0,85 \text{ (mulher)}$$

2. MDRD fórmulas: Mais complexa e mais acurada que a Cockcroft-Gault. Estima o RFG por quatro variáveis, e pode ser usada em indivíduos com disfunção renal. (Manjunath et al., 2001).

$$GFR \text{ (mL/Min/1.73 m}^2) = 186 \times [PCr \text{ [mg/dL]}]^{-1.154} \times (idade)^{-0.203} \times (0.742 \text{ se sexo feminino}) \times (1.210 \text{ da América africana)}$$

Logo, o RFG deve ser entendido como função renal e sua estimativa deve ser obtida em pacientes que apresentam disfunção renal.

Controle hormonal do tônus vascular renal

O RFG também é influenciado por diversas substâncias vasoativas e hormônios, que exercem seus efeitos no tônus vascular dos vasos renais. Esse controle é fundamental na manutenção do fluxo sanguíneo renal, RFG e dos níveis pressóricos. Entre os vasoconstritores, a endotelina aparece como a substância mais potente, contrastando com o óxido nítrico e monóxido de carbono como as substâncias vasodilatadoras mais importantes⁸ (Tabela 1).

Tabela 1. Substâncias vasoativas no rim

Vasoconstritores	Vasodilatadores
Angiotensina II	Óxido nítrico
Norepinefrina	Monóxido de carbono
Vasopressina	Prostaglandina E2
Endotelina	Acetilcolina
Peptídeo natriurético atrial	Serotonina/Bradicinina
	Glicocorticoides

Elaborada a partir de Shemesh et al., 1985.⁸

Eritropoiese

A produção de hemácias é um processo estritamente regulado, no qual o rim exerce um papel fundamental de controle através do hormônio eritropoetina (EPO). A EPO exerce seu efeito de fator de crescimento sobre as células progenitoras das hemáticas (BFU-E e CFU-E), sendo essencial para desenvolver as formas celulares maduras.⁹

O rim é responsável pela produção de 90% da EPO (fibroblastos intersticiais e células tubuloproximais), sendo o restante produzido pelo fígado. Sua produção é regulada pelos níveis circulantes de O2 sanguíneo (quanto menor seu nível, maior estímulo à produção) e é afetada por estados crônicos de inflamação (diminuem sua produção), insuficiência renal crônica (diminuem sua produção), e neoplasias malignas (aumentam sua produção), provocando estados de anemia crônica ou policitemia, respectivamente.

Metabolismo ósseo

O rim exerce um papel central no controle da vitamina D e do hormônio da paratireoide, chamado paratormônio (PTH), substâncias fundamentais na manutenção dos níveis séricos de cálcio e fosfato. O metabolismo ósseo ocorre com a homeostase dessas duas substâncias, estando sob influência final da atividade renal no controle da vitamina D e PTH.¹⁰

Vitamina D

- Sua produção se inicia na pele (90% é sintetizada na derme), na forma de vitamina D3 (colecalciferol); nessa forma, não tem ação biológica importante, precisa de duas hidroxilações para se tornar ativa;
- A primeira é no fígado: a primeira hidroxilação do colecalciferol ocorre pela 25-hidroxilase, formando calcidiol (25-hidroxicolecalciferol; forma ativa da vitamina D);
- A segunda ocorre no rim: calcidiol, no túbulo renal, sofre ação da 1-alfa-hidroxilase, gerando o 1,25-di-hidroxicolecalciferol, conhecido como calcitriol; este funciona por receptor intracelular (não membrana), e é a forma ativa e potente, mantém homeostase de cálcio. O calcitriol atua aumentando a absorção intestinal de cálcio, e também estimula a reabsorção renal de cálcio, além de inibir a liberação de PTH pelas paratireoides;

PTH

- Os níveis de PTH são influenciados diretamente pelos níveis séricos de cálcio através de receptores sensíveis à calcemia localizados nas paratireoides. O calcitriol exerce um efeito supressivo na síntese de PTH, mediado por receptores de vitamina D localizados nas paratireoides;
- O PTH exerce sua atividade através de receptores PTH/PTHrP localizados nos rins e nos ossos. Seus efeitos principais são estimular a reabsorção de cálcio nos ossos, enquanto no rim estimula a reabsorção de cálcio no túbulo distal, diminui reabsorção de fosfato no túbulo proximal, e estimula a 1-alfa.
- Estimula a produção de PTH: hipocalcemia, hipovitaminose D, hiperfosfatemia;

- Inibe a produção de PTH: hipercalcemia, elevação sérica da vitamina D.

Hormônio antidiurético

Secretado pela parte posterior da hipófise, o hormônio antidiurético (ADH) atua na manutenção da osmolaridade sérica e regulação da excreção de água livre pelos rins ao nível dos ductos coletores. Há dois potentes estímulos para liberação de ADH pela hipófise: hiperosmolalidade e redução do volume efetivo circulante. Sua ação ocorre pela estimulação de aquaporina-2 na membrana luminal das células principais, permitindo à água entrar nas células e ser difundida para a circulação sistêmica.

Função tubular renal

Os túbulos renais (Figura 4) são estruturas altamente especializadas que estão envolvidas em dois processos fisiológicos primordiais nos glomérulos renais. São eles:

- **Reabsorção:** Transporte de substâncias da luz tubular para o sangue.
- **Secreção:** Transporte de substâncias do sangue para a luz tubular.

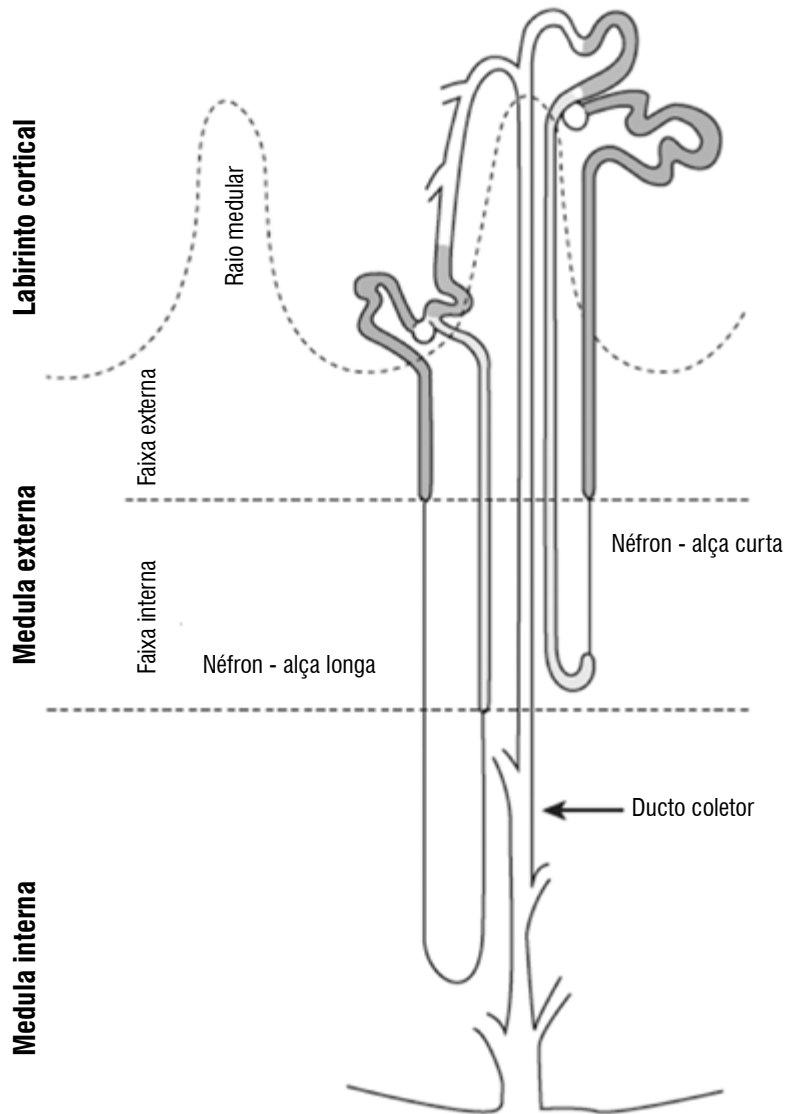
Esses processos fisiológicos de transporte de substâncias podem acontecer através de duas vias:

- **Transcelular:** Entre as membranas luminas e basolaterais.
- **Paracelular:** Entre as células dos túbulos renais.

Os túbulos renais são segmentados, apresentando mecanismos de transportes diferentes de acordo com a sua porção. Essa especialização torna-se fundamental nos processos de homeostase das substâncias filtradas pelos glomérulos renais e no controle hídrico dos nossos pacientes. Cada porção dos túbulos renais apresenta um mecanismo de transporte de substâncias especializado, promovendo a reabsorção ou secreção, utilizando diversos mecanismos fisiológicos de transporte de íons, moléculas e água. Veremos adiante as principais particularidades desses segmentos.

a. Túbulo Convoluta Proximal (TCP)

- Realiza 60% da reabsorção do filtrado glomerular, englobando 65% do sódio, potássio e cálcio filtrado; também reabsorve 80% da água, bicarbonato e fosfato filtrado; 100% da glicose e aminoácidos filtrados são reabsorvidos nesse segmento.¹¹



Adaptada de Knepper et al., 2004.¹²
Figura 4. Organização do túbulo renal.

- * Sódio: soluto mais significativo no TCP (envolvido na reabsorção da maioria dos solutos e de água);
- * Água: reabsorvida de forma passiva, conforme a reabsorção de outros solutos e formação de um gradiente osmótico.

b. Alça de Henle (AH)

- Responsável pela reabsorção de 40% do filtrado glomerular não reabsorvido no TCP.
- Reabsorve 25%-30% do sódio filtrado.¹³
- Consiste em quatro segmentos: Porção descendente delgada; Porção ascendente delgada; Por-

ção ascendente espessa medular; Porção ascendente espessa cortical.

• **Mecanismo de contracorrente**

Observamos nesse segmento o mecanismo de contracorrente, necessário para a preservação de água livre no organismo. Tal mecanismo corresponde à produção de um gradiente osmótico intersticial na alça de Henle, proporcionando uma intensa reabsorção passiva de água livre nos túbulos contorcidos medulares.

c. Túbulo Convoluto Distal (TCD)

- Envolvido na reabsorção de sódio (5-10%) e cálcio (10-15%).

d. Túbulo Coletor (TC)

- Responsável pela reabsorção final do ultrafiltrado e mudanças finais qualitativas na urina.
- Dividido em túbulos coletores corticais e túbulos coletores medulares.

d.1. Túbulo Coletor Cortical (TCC)

Dividido em dois tipos de células:

- Células principais (65%): Envolvidas na reabsorção de cloreto de sódio e na regulação do potássio.
- Células intercaladas (35%): Secreção de hidrogênio e regulação do potássio.

d.2. Túbulos Coletores Medulares (TCM)

- Porção responsável pela concentração da urina bem acima da concentração plasmática,

através da sua impermeabilidade à água e influência local do ADH;

- Divididos em tubo coletor medular externo e interno;
- Atua no manejo do sódio, potássio, hidrogênio e bicarbonato.

Conforme pudemos lembrar neste capítulo, a homeostasia é controlada por diferentes segmentos funcionais dos néfrons, tendo cada um deles sua importância no conjunto da manutenção do balanço hidroeletrolítico. O túbulo proximal é responsável pela maior parte da reabsorção de água, bicarbonato e íons, correspondendo à principal porção tubular renal. A estrutura da alça de Henle é fundamental para o desenvolvimento do interstício hipertônico e consequente concentração urinária, mantendo o controle dos níveis de água livre no corpo. A compreensão desses mecanismos torna-se aliada do urologista no manejo das principais situações clínicas na rotina da nossa especialidade.

Referências

1. Netter FH. Atlas de Anatomia Humana. 6ed. Elsevier, 2015.
2. Dworkin DL, Brenner BM. The renal circulation. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 309-52.
3. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38:167-84.
4. Berl T, Schrier RW. Water metabolism and the hypo-osmolar syndrome. In: Brenner BM, Stein JH, editors. Sodium and water homeostasis. New York: Churchill Livingstone. 1978;1-23.
5. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-8.
6. Schnermann J, Traynor T, Yang T, et al. Tubuloglomerular feedback: new concepts and developments. *Kidney Int Suppl.* 1998;67:S40-5.
7. Wein AJ, Louis RK, Meredith F. Campbell-Walsh Urology 10th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012.
8. Segarra G, Medina P, Vila JM, et al. Increased contraction to noradrenaline by vasopressin in human renal arteries. *J Hypertens.* 2002;20:1373.
9. Suda T, Suda J, Ogawa M. Disparate differentiation in mouse hemopoietic colonies derived from paired progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81:2520-4.
10. Portale AA, Halloran BP, Morris RCJ. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest.* 1989;83:1494-9.
11. Moe O, Baum M, Berry C, et al. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride and water. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 413-52.
12. Knepper MA, Gamba F. Urine concentration and dilution. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 601.
13. Yang B, Bankir L. Urea and urine concentrating ability: new insights from studies in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288:F881-96.

CAPÍTULO 10

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Hipertensão renovascular

Dr. Gustavo Miranda Leal

Dr. Armando dos Santos Abrantes

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A definição da hipertensão renovascular (HRV) pode ser sintetizada como a principal causa de hipertensão arterial secundária que ocorre em resposta à diminuição do fluxo renal (hipoperfusão) pela hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inicialmente pela hipersecreção renal da renina. Apesar da incidência rara, cerca de 1% dos pacientes hipertensos, a HRV permanece entre as mais importantes causas de hipertensão secundária e disfunção renal.

Pode ser definida, de uma forma prática, como aquela condição em que pode se aliviar o quadro quando tratamos a lesão arterial renal ou quando remove-se o rim. Isto é, o achado de doença arterial renal isoladamente não indica correção no paciente hipertenso, a lesão deve ser funcionalmente significativa (diminuindo fluxo suficiente a ponto de interferir na renina).

Em grupos isolados, a incidência da HRV pode estar aumentada. Pacientes com elevação abrupta dos níveis pressóricos, mesmo naqueles previamente hipertensos, quadros de difícil controle ou ainda refratários à terapia convencional, doentes com manifestações sistêmicas de aterosclerose (doença coronariana, doença arterial obstrutiva periférica e arteriopatía aórtica), nesses grupos a incidência pode chegar a cerca de 30%.

Etiologia

Aproximadamente 70% de todas as lesões renovasculares são causadas pela aterosclerose. Essa causa pode-se limitar à artéria renal, embora habitualmente envolva também aorta abdominal, coronárias, vasos cerebrais e artérias periféricas. As lesões por aterosclerose ocorrem com mais frequência no óstio ou na porção proximal (primeiros 2 cm) da artéria renal. Evolução para oclusão total do vaso acontece mais frequentemente e mais rapidamente naqueles casos que são inicialmente envolvidos com um alto grau de estenose (> 75%).

A doença aterosclerótica da artéria renal progride em muitos pacientes, e a seqüela mais comum é a

perda de parênquima renal funcionante. Essa perda de função devido à progressão da obstrução arterial pode resultar em doença renal em estágio terminal.

A displasia fibromuscular é uma doença não inflamatória e não aterosclerótica. Possui múltiplos subtipos, de acordo com a porção da parede do vaso primariamente envolvida. É mais comum em mulheres acima dos 50 anos, acomete ramos distais e pode levar não somente a estenose, mas também a dissecação da parede e aneurismas.

A HRV é a principal causa de hipertensão arterial em crianças, tendo como etiologia predominante a displasia fibromuscular. O trauma da artéria renal também pode evoluir com estenose clinicamente significativa e desenvolver quadros clínicos de hipertensão secundária, apesar de ser uma etiologia menos frequente que as já citadas.

Diagnóstico

Antes de falarmos sobre métodos diagnósticos e as características de cada um deles, devemos lembrar a importância de saber quais pacientes possuem indicação precisa de iniciar investigação imagiológica e laboratorial, tendo em vista que muitos desses métodos podem ser invasivos e nem sempre terapêuticos.

Nem todo paciente hipertenso merece investigação. Alguns sinais e sintomas levantam a suspeita da doença renovascular; a partir dessa suspeita, procede-se investigação específica. Início da hipertensão em pacientes jovens sem história familiar, hipertensão severa, início abrupto de quadro hipertensivo, aumento dos níveis de creatinina, hipertensão com episódios de edema agudo de pulmão e assimetria renal sem causa aparente são alguns dos mais comuns quadros que merecem atenção para o início de propedêutica diagnóstica.

O exame padrão-ouro para diagnóstico da HRV é a arteriografia, e por se tratar de um exame invasivo e com altas doses de contraste, ele deve ser indicado somente nos casos em que a terapêutica trará benefício ao paciente. Dentre os pacientes desse

grupo, vale ressaltar: hipertensão de curta duração (quadros mais crônicos tendem a desenvolver alterações histológicas no rim contralateral, que podem manter níveis pressóricos altos após o tratamento do lado comprometido), falha de controle dos níveis pressóricos com terapia específica, intolerância a tratamento com anti-hipertensivos (como aumento da creatinina após uso de inibidores de renina-angiotensina), edema pulmonar agudo recorrente ou insuficiência cardíaca e estenoses bilaterais com perda progressiva da função renal.

Na prática do dia a dia, o ultrassom doppler das artérias renais possui grande aplicabilidade, por se tratar de um exame não invasivo e sem administração de contraste ou radiação, além de custo pouco elevado e amplamente disponível, e por isso pode ser citado como exame de escolha para início de uma investigação em pacientes com suspeita para o quadro de HRV.

A base para o diagnóstico ultrassonográfico de estenose da artéria renal é o padrão de fluxo alterado distal à estenose, com um jato turbulento durante a sístole e uma diminuição no fluxo diastólico. Velocidades superiores a 300 cm/s sugerem estenoses importantes, isto é, comprometendo mais de 60% da luz do vaso. O índice de resistividade das artérias intrarrenais, quando elevado acima de 80, sugere alto grau de comprometimento da função renal; sendo assim, esse dado do exame também é importante, pois quando alterado dessa forma, indica uma taxa de sucesso limitado após uma revascularização.

A ressonância nuclear magnética é uma modalidade diagnóstica moderna e não invasiva, que se tornou disponível para o diagnóstico de estenose da artéria renal. Possui a vantagem de ser não invasiva, sem radiação, com baixa falha técnica e sem contraste iodado (adequado então para pacientes com função renal prejudicada). Apresenta qualidade de imagem inferior comparada com imagens de arteriografia. Seus resultados são considerados positivos quando evidenciam estenoses superiores a 70% da

luz ou maiores que 50% com dilatação da artéria proximal à estenose. Perde acurácia quando o acometimento das lesões ocorre em ramos menores ou intrarrenais, achados mais comuns na displasia fibromuscular.

Angiotomografia computadorizada oferece opção de imagem rápida e com menor custo que a ressonância. Entretanto, é indispensável uso de contraste iodado, porém sem possuir o poder terapêutico da arteriografia armada. Apresenta sensibilidade semelhante à da angiorressonância, ao redor de 90%.

A utilização de dosagens séricas tem sido cada vez menor com a melhora dos métodos de imagem. Atualmente praticamente abandonadas, ficam restritas a casos com suspeita clínica de displasia fibromuscular. Possuem especificidade e sensibilidade menores para a detecção da HRV. Dentre os testes laboratoriais, vale destacar a dosagem de renina sérica, que se apresenta aumentada em 60% dos pacientes, e sua sensibilidade aumenta quando realizado o teste com administração de captopril.

Dosagem de renina na veia renal do lado suspeito da estenose pode ser feita por meio de cateterismo; o diagnóstico é dado pela hipersecreção de renina pelo rim isquêmico combinada com supressão de renina na veia do rim contralateral.

Tratamento

As opções de tratamento nos pacientes com doença arterial renal resultando em HRV ou nefropatia isquêmica compreendem manejo clínico medicamentoso, revascularização cirúrgica ou nefrectomia e tratamento endovascular. O tratamento medicamentoso com inibidores de angiotensina, apesar de diminuir o fluxo renal no rim acometido, aumenta a perfusão do rim contralateral, mantendo assim a taxa de filtração glomerular. Em pacientes com idade avançada e múltiplas comorbidades, o tratamento clínico torna-se opção mais atraente, tendo em vista o alto risco de correções cirúrgicas e mesmo em abordagens endovasculares.

O tratamento endovascular com stent, angioplastia, é o tratamento padrão-ouro da estenose de artéria renal. Seu sucesso pode ser minimizado em oclusões totais e lesões ostiais. Mas as taxas de sucesso são elevadas, ao redor de 90%, com melhora rápida dos níveis pressóricos, havendo estabilização dos níveis cerca de 48 h após o procedimento. Pode haver reestenose em até 40% dos casos em dois anos após a angioplastia.

A revascularização cirúrgica possui pouco espaço nos dias atuais, tornando-se opção de exceção. Remoção cirúrgica do rim acometido ocasionalmente pode ser mais apropriada. A cirurgia original para tratamento da HRV, a nefrectomia, está bem indicada em pacientes com rim atrofiado unilateral e comprovação de baixa função renal ipsilateral à lesão. O desenvolvimento e o refinamento das técnicas minimamente invasivas para nefrectomia tornaram essa opção ainda mais atrativa.

Cirurgia de exceção, o autotransplante ou derivações esplenorrenais e hepatorrenais podem ser considerados em situações especiais, como é o caso de doenças vasculares concomitantes (aneurismas de aorta, por exemplo).

Em pacientes com aorta saudável, *by-pass* aorto renal pode ser realizado com enxertos de safena e artéria hipogástrica, ou também com próteses de politetrafluoretileno expandido (PTFE). Em pacientes com aorta abdominal muito doente e intensa aterosclerose, é possível utilizar aorta supracelíaca ou mesmo aorta torácica inferior. Opção também à nefrectomia é a embolização completa da artéria renal, nesses casos a indicação é semelhante à da nefrectomia, rins já crônicos, hipoplásicos e sem função para preservação do órgão.

Referências

1. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *American Journal of Hypertension*. 2010;23:1159.
2. Campbell-Walsh Urology. 11th Edition, 2015.

CAPÍTULO 11

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Transplante renal

Dr. Guilherme Alonso Daud Patavino

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O transplante de rim (TxR) é uma alternativa de terapia renal substitutiva para pacientes com doença renal crônica (DRC) nos estágios finais. Seu principal objetivo é melhorar a qualidade de vida, por possibilitar o retorno do paciente às atividades habituais, desvinculando a dependência por uma máquina de diálise.¹

Apesar do aumento progressivo no número de transplantes ao longo dos anos, a inclusão de pacientes na lista de espera por um órgão cresce em maior velocidade.² Mesmo não trabalhando com transplante, cada vez mais o urologista geral terá contato com pacientes que aguardam ou já realizaram TxR. Desta forma, é importante conhecer o funcionamento do processo de doação-transplante e o manejo desses pacientes.

Receptor

A doença de base que desencadeou a perda renal, os efeitos secundários da DRC a longo prazo e as diversas outras comorbidades geralmente presentes nos candidatos ao TxR determinam um elevado risco de adversidades nos períodos peri e pós-operatório.

As principais causas de DRC, no Brasil, são hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito.³ Doenças urológicas também são motivos de perda de função renal, principalmente em crianças. Algumas nefropatias possuem risco de recorrência no rim transplantado, entre elas: glomerulose segmentar (GESF), vasculites (ex.: lúpus eritematoso sistêmico), síndrome hemolítico urêmica (SHU), glomerulopatia por IgA e hiperoxalúria primária.⁴

Os critérios de exclusão para TxR incluem: infecção, neoplasia maligna ativa, doenças psiquiátricas pelo risco de não aderência ao tratamento imunossupressor subsequente, presença de *crossmatch* (prova cruzada) positiva e expectativa de vida inferior a dois anos.⁵

O acompanhamento multidisciplinar é fundamental, sendo papel do urologista avaliar o risco operatório e a necessidade de procedimentos pré-transplante, a fim de evitar o comprometimento do enxerto futuramente.

A bexiga (ou reservatório) deve, de preferência, possuir boa capacidade e complacência, ser continente e apresentar esvaziamento satisfatório (por micção ou cateterismo).⁴

O longo período em diálise geralmente ocasiona diminuição da diurese residual, levando à atrofia da musculatura detrusora por desuso. Nestes casos, algumas correções cirúrgicas podem ser postergadas para o período pós-TxR, aguardando o aumento do volume urinário. Em geral, quando não existe histórico de disfunção miccional prévia, a bexiga desfuncionalizada retorna ao parâmetro basal após três meses de transplante, sem necessidade de procedimentos complementares.⁶

A nefrectomia pré-TxR é indicada: (A) na doença renal policística, quando os rins ocupam todo o abdome ou apresentam complicações (hematúria, infecção, dor); (B) suspeita de neoplasia maligna; (C) rins cronicamente infectados, que podem ser ocasionados por uropatia obstrutiva, litíase ou doença refluxiva; (D) hipertensão arterial refratária a tratamento clínico.⁵ A depender do caso, pode ser realizada durante o mesmo procedimento do TxR, contudo eleva o risco operatório e pode comprometer o resultado cirúrgico.

Doador

Existem duas formas de realizar o TxR: utilizando rins de doadores vivos ou falecidos. Todos os pacientes que iniciam diálise podem ser incluídos na lista de espera de TxR com doador cadavérico, desde que não apresentem contraindicações. Cada estado brasileiro possui uma lista independente, sendo os candidatos ao transplante separados pelo tipo sanguíneo.⁷

Nos últimos 20 anos, houve aumento expressivo no número de doadores falecidos no Brasil, prevalecendo como o tipo de doador mais frequente.² Porém, devido à alta demanda de pacientes em lista de espera, a utilização de rins cadavéricos com critério estendido tornou-se estratégica para expandir o suprimento de órgãos. Esses são definidos como rins de pacientes em morte encefálica com idade acima de 60 anos ou acima de 50 anos que possuam dois dos três critérios: (A) morte por

doença cerebrovascular, (B) hipertensão arterial sistêmica e/ou (C) creatinina sérica final maior que 1,5 ng/dL. Porém, recentemente foi proposto o Kidney Donor Profile Index (KDPI), índice baseado em dez características do doador, resultando em uma avaliação mais gradual da qualidade do órgão.⁸

Os potenciais doadores são identificados pelas notificações de morte encefálica feitas nos hospitais. Após avaliação especializada e autorização familiar, procede-se à cirurgia de extração de órgãos. A alocação do rim (quem receberá o órgão) é determinada por: (A) identidade ABO (mesmo tipo sanguíneo); (B) compatibilidade antígeno leucocitário humano (HLA); (C) *crossmatch* negativo, indicando ausência de anticorpos contra o doador. Desta forma, cada doador possui uma lista com sequência de receptores diferentes. A lista pediátrica é independente dos adultos, formada apenas por candidatos menores de 18 anos.⁹

Alguns pacientes possuem prioridade para o transplante, assumindo as primeiras posições das listas. São casos como (A) priorização por falta de acesso vascular, (B) transplantados com outros órgãos sólidos, (C) doadores renais que evoluíram com DRC terminal e (D) quando existe a compatibilidade HLA completa (chamado zero *mismatch*).⁹

Caso o candidato ao transplante possua algum conhecido com desejo de doar o rim de forma altruísta, não há necessidade de aguardar o órgão na lista de espera. O doador precisa ser um indivíduo saudável, com anatomia da via urinária normal, função renal adequada e ausência de doenças transmissíveis. Legalmente podem doar parentes até 4º grau, cônjuges ou doadores não aparentados com autorização judicial, desde que exista compatibilidade sanguínea ABO (neste caso não precisa ser do mesmo tipo sanguíneo).⁷ Há preferência pela retirada do rim esquerdo, mas o número de artérias e a presença de alterações renais influenciam a escolha.¹⁰

Enxerto

Uma vez retirado o rim, teoricamente ele suporta até 48 horas de isquemia fria. Porém, o ideal é transplantar o quanto antes, de preferência em menos de 24 horas.¹¹ Nesse momento, empregamos

métodos de preservação dos órgãos com intuito de controlar o edema celular, manter o equilíbrio entre gradiente eletrolítico intra e extracelular, tamponar acidose, fornecer reserva de energia e diminuir os radicais oxidativos para minimizar a lesão após reperfusão.⁴ Durante a extração, os órgãos são perfundidos e armazenados nas soluções específicas de preservação.

Cirurgia do transplante

A primeira etapa da cirurgia é o *back table* (cirurgia em banco), em que o rim é dissecado, avaliado e preparado para o implante. Algumas técnicas, como anastomoses arteriais, alongamento de veia ou enucleação de lesões parenquimatosas podem ser realizadas nesse momento.¹⁰

A decisão do local do implante é baseada na história do paciente. No primeiro transplante, em receptor sem uso prévio de cateter femoral e com pelve livre, é preferível utilizar a fossa ilíaca direita devido ao posicionamento dos vasos ilíacos. Mas não é incomum a escolha pelo implante do lado esquerdo, dependendo da padronização do centro transplantador. Transplantes ortotópicos são reservados para pacientes com múltiplos transplantes, trombose extensa de vasos ilíacos bilaterais e pelve “congelada”.¹⁰

As anastomoses vasculares precisam ser amplas e os vasos renais devem permanecer retificados. O implante ureteral pode ser feito na bexiga com técnica extravesical ou intravesical, ou utiliza-se o ureter nativo do receptor para pielo- ou ureteroureterostomia.¹⁰ Normalmente a técnica padrão é a extravesical Lich-Gregoir por apresentar menos complicações urológicas.¹² O uso rotineiro do Duplo J é controverso.¹³

Manejo pós-operatório

Após o transplante, o enxerto renal deve produzir volume urinário adequado e garantir queda da creatinina sérica (denominado função imediata do enxerto, em inglês, *immediate graft function* [IGF]). No entanto, o mecanismo de isquemia e reperfusão influenciado pelas características do doador, preservação do órgão e do receptor podem

determinar um atraso no seu funcionamento, mantendo a necessidade de diálise após o procedimento (função tardia do enxerto ou *delayed graft function* [DGF]). Normalmente é ocasionada por necrose tubular aguda e resolve espontaneamente após alguns dias, se bem conduzida.¹⁴

A terapia imunossupressora (ISS) é composta por medicamentos que suprimem a cascata de eventos imunológicos responsáveis pela rejeição. Em contrapartida, também ocasionam uma gama de efeitos colaterais e determinam maior risco de malignidade e infecções oportunistas. Como esses efeitos colaterais são dose-dependentes, os protocolos atuais utilizam um regime sinérgico entre as drogas ISS com posologias menores, sem comprometer a eficácia.¹¹

Apesar de variar entre cada centro transplantador, em geral os protocolos são compostos por uma terapia de indução com corticoide intraoperatório mais basiliximabe ou timoglobulina, associado a terapia de manutenção com três classes diferentes: corticoide, inibidores da calcineurina mais micofenolato, azatioprina ou everolimo.

Em estágios tardios do transplante, como ocorre uma “adaptação” do enxerto com menores taxas de rejeição, há possibilidade de redução gradual desses remédios. É importante destacar que um dos efeitos deletérios dos inibidores da calcineurina é a nefrotoxicidade. Se sua dosagem sérica não for bem controlada, pode motivar uma disfunção aguda do enxerto.¹⁵

A rejeição aguda (RA) é uma lesão tecidual produzida por mecanismos efetores da resposta adaptativa aloimune por proliferação e ativação das células T CD4+ e CD8+ do receptor e ativação concomitante da produção de anticorpos pelas células B.¹¹ Classificada como RA celular ou RA mediada por anticorpos, seu diagnóstico é feito através de biópsia renal. A evolução da terapêutica ISS e os avanços da avaliação imunogenética possibilitaram a redução progressiva na incidência de RA ao aloenxerto. Porém, ainda é considerada como importante fator de risco para o desenvolvimento de rejeição crônica – a maior causa de perda do enxerto a longo prazo.¹⁶

Outros motivos frequentes de disfunção do enxerto são as complicações cirúrgicas. Podem ser divididas em complicações urológicas, vasculares, de parede abdominal ou loja do enxerto.¹⁷

A fístula urinária, definida como perda de continuidade do trato urinário provocando extravasamento de urina, é a principal complicação no pós-operatório precoce. Comumente relacionada à isquemia ureteral ou a falha técnica, também pode ocorrer por obstrução da via urinária ou lesão inadvertida na extração que não é identificada durante o transplante.^{11,17} A estenose de ureter possui apresentação mais tardia, frequentemente diagnosticada quando há disfunção aguda do enxerto com sinais de dilatação da via urinária em exame de imagem.^{11,17} Nestes casos é importante fazer diagnóstico diferencial com refluxo vesicoureteral, muito frequente em pacientes transplantados.

As principais complicações vasculares precoces são as trombozes arteriais e venosas.^{11,17} Apesar de multifatoriais, usualmente envolvem um dos componentes da tríade de Virchow: estase sanguínea, lesão endotelial e hipercoagulabilidade. Diferem-se na apresentação clínica: a trombose arterial é silenciosa, enquanto a trombose venosa possui diversas apresentações, incluindo risco de rotura renal. São complicações devastadoras, que geralmente acarretam perda do enxerto.¹⁷ As estenoses de artéria renal incidem mais tardiamente, sendo difíceis de determinar se são hemodinamicamente significantes ou não.¹⁷ Quando há necessidade de tratamento, a angioplastia percutânea transluminal com ou sem stent é a opção inicial de escolha.¹¹

As complicações da loja do enxerto incluem linfocele e hematoma. A maioria é pequena e assintomática, sem necessidade de abordagem cirúrgica.¹¹ As complicações de parede, hérnia incisional e infecção de ferida operatória são comuns nesses pacientes, principalmente em obesos, diabéticos e desnutridos.¹⁷

Alguns cânceres urológicos são mais prevalentes em pacientes transplantados, por possuírem relação com infecção viral, como câncer de pênis (HPV) e bexiga (poliomavírus), além do câncer renal (mais frequente em pacientes com DRC).¹⁸

Referências

1. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International*. 1996;50:235-42.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. 2017.
3. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 suppl. 1):1-3.
4. Wien AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C. *Campbell-Walsh Urology*. 12th ed. Elsevier Inc.; 2016.
5. Sallenave MP, Françoso MM, Gusukuma LW, Pestana JOM. Transplantar ou não transplantar. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:109-11.
6. Inoue T, Satoh S, Obara T, Saito M, Numakura K, Narita S, et al. Cystometric evaluation of recovery in hypocompliant defunctionalized bladder as a result of long-term dialysis after kidney transplantation. *Int J Urol*. 2016;23(8):694-700.
7. Brasil. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 19 out 2017. ed 201, Seção I, p.2.
8. Sandes-Freitas TV de. Expanded donor criteria in kidney transplantation: a suitable option to increase the donor pool in Brazil? *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):273-4.
9. Lima MG, Marco R. Critérios de alocação de rim de doador falecido no estado de São Paulo. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:90-101.
10. Almeida MCM, Neto JFN. O procedimento de transplante renal: técnica cirúrgica. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:109-11.
11. Breda A, Budde K, Figueiredo A, Lledó García E, Olsburgh J, Regele H. EAU Guidelines on Renal Transplantation [Internet]. 2020. Disponível em: <<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Transplantation-2020.pdf>>. Acesso em: abr. 2021.
12. Alberts VP, Idu MM, Legemate DA, Laguna Pes MP, Minnee RC. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2014;27(6):593-605.
13. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6).
14. Freitas TVS. Função tardia do enxerto. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:109-11.
15. Gusukuma LW, Freitas TVS. Protocolos de imunossupressão. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:148-58.
16. Aldworth CAR. Rejeição aguda ao aloenxerto renal. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:184-91.
17. Offerri JCM, Pessoa Júnior AF. Complicações cirúrgicas pós-transplante renal. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:161-74.
18. Vajdic CM, Van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. 2009;125(8):1747-54.

CAPÍTULO 12

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Urgências urológicas não traumáticas

Dr. Fernando Gomes Filho

Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Dr. José Carlos S. Trindade Filho

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Urgência é toda situação clínica ou cirúrgica na qual se impõe um tratamento rápido e eficaz, com o objetivo de evitar uma emergência ou visando à solução de uma patologia; já na emergência, o tratamento deve ser imediato e inadiável. Neste capítulo abordaremos situações de urgência e algumas de emergência dentro da urologia, de origens não traumáticas.¹

Patologias abordadas neste capítulo:

1. **Escroto agudo:** conjunto de patologias que acometem os testículos ou a bolsa.
2. **Parafimose:** estrangulamento do pênis pelo prepúcio, levando a isquemia distal.
3. **Obstruções urinárias:** qualquer processo obstrutivo das vias urinárias, agudo ou subagudo, que leva a comprometimento da função renal e maior risco de infecções.

São urgências/emergências urológicas não traumáticas, porém serão abordadas em outros capítulos:

4. **Priapismo:** ereção dolorosa de longa permanência, independente da atividade sexual.
5. **Hematúria macroscópica** com presença de coágulos intravesical e obstrução.
6. **Infecções do trato urinário** com repercussão hemodinâmica, como por exemplo, a pielonefrite aguda e o abscesso renal.
7. **Litíase urinária** com dor e obstrução.

Escroto agudo

Toda dor escrotal/testicular de início agudo ou subagudo é classificada como escroto agudo. Trata-se de uma emergência urológica devido à possibilidade de torção testicular como principal causa, porém há causas não emergenciais frequentes, como as infecciosas (orquite/epididimite), varicocele com dor aguda e até causas menos frequentes, como o edema escrotal agudo, púrpura de Henoch-Schönlein, entre outras.^{1,2}

É de suma importância afastar causas traumáticas que não serão abordadas neste capítulo, como hematocole, contusão testicular, ruptura testicular e até torção traumática.

Há ainda a torção de apêndices testiculares (hidátide de Morgagni) ou do epidídimo, a qual se apresenta semelhante a uma torção de testículo, porém com sintomas mais brandos e que pode ser tratada conservadoramente.²

Dessa forma, se faz necessário diferenciar o diagnóstico de torção testicular das demais causas, sendo o principal as orquiepididimites.

Diagnóstico

Torção testicular

Epidemiologia

Comum em jovens, há dois picos, o primeiro na infância e o segundo pico entre 12 a 15 anos. A torção mais comum é a intravaginal, a extravaginal ocorre mais no período embrionário ou em neonatos.^{1,3}

História

Dor de início agudo, geralmente durante o sono, de forte intensidade, associada a náuseas e vômitos.

Exame físico

Sinais flogísticos presentes, a intensidade depende do tempo de história, testículo acometido horizontalizado e alto comparado com o contralateral, piora à elevação da bolsa (sinal de Prehn positivo) e reflexo cremastérico ausente. Logo, quando o reflexo cremastérico está presente, pode-se afastar a torção como provável causa.³

Sinais

- Brunzel: posição transversa e elevada do testículo
- Prehn: manutenção da dor à elevação da bolsa
- Ger: retração da pele escrotal
- Blue dot: ponto azul (relacionado à torção de apêndices)
- Reflexo cremastérico: que é a tração superior do testículo por suave toque na face interna da coxa

Orquiepididimite

Epidemiologia

Ocorre em todas as fases do homem com diferentes etiologias, na infância associada a infecções virais, no homem sexualmente ativo associada a infecções bacterianas sexuais, como as das uretrites e no homem idoso associada a infecções bacterianas do trato urinário.^{4,5}

História

Dor de início subagudo, de intensidade leve a moderada, e em crianças geralmente ocorre após infecção viral de trato respiratório.

Exame físico

Sinais flogísticos presentes e mais intensos que na torção; entretanto, depende do tempo de evolução,

há endurecimento do testículo e epidídimo à palpação, o paciente apresenta melhora da dor durante a elevação da bolsa (manobra de Prehn negativa), o reflexo cremastérico pode estar ausente, porém maioria presente.

Avaliação complementar

A ultrassonografia com doppler é um ótimo exame complementar porque a manutenção do fluxo sanguíneo está presente na infecção e ausente nos casos de torção, apresentando sensibilidade entre 63% a 100% para resolução normal até 97%, para alta resolução e especificidade de 97% a 100%. Entretanto, em fases iniciais da torção ou mesmo em torções não completas, o fluxo ainda pode ser presente ou mesmo aumentado quando comparado ao contralateral.⁶

O ultrassom com doppler deve ser realizado quando há dúvida no diagnóstico e o exame não atrasará uma possível abordagem cirúrgica, com intuito de evitar uma cirurgia em uma causa não associada à torção.⁷

Para essa decisão é de suma importância se ter em mente que o diagnóstico da torção é essencialmente clínico, baseado na história e exame físico, não sendo necessários exames complementares. Testículos torcidos com menos de seis horas de história apresentam acima de 98% de viabilidade após distorção. Após esse tempo, a viabilidade testicular diminui progressivamente, chegando até 20% em testículos com mais de 12 horas de história e com inviabilidade com mais de 24 horas.^{6,7}

A cintilografia também pode ser utilizada no diagnóstico complementar do escroto agudo, com resultados comparáveis com o ultrassom com doppler, porém devido a sua baixa disponibilidade e altos custos em nossa realidade, não é amplamente realizada.

Tratamento

A distorção manual está indicada quando o procedimento cirúrgico não pode ser realizado em menos de duas horas após o diagnóstico. Após anestesia local, o testículo deve ser destorcido de medial para lateral (a torção ocorre de lateral para medial), sendo a melhora da dor e do ultrassom com doppler os parâmetros de sucesso. Devido à impossibilidade de sucesso absoluto após a distorção manual (não se conhecer o número de voltas/torção que o testículo apresenta), a cirurgia de urgência com orquiopexia bilateral deve ser indicada.^{8,9}

A cirurgia de exploração é realizada pela rafe mediana com exploração do testículo acometido, distorção, aquecimento, e em seguida avaliar a viabilidade deste testículo para fazer a orquiopexia ou a orquiectomia. Após isso, a abordagem do testículo contralateral e realizar a orquiopexia é mandatória.

A orquiepididimite deve ser tratada de maneira geral com anti-inflamatórios não esteroidais, elevação da bolsa e repouso, além do tratamento específico, segundo a faixa etária do paciente. Para crianças, o tratamento geral é suficiente, por se tratar de causas virais; para adultos sexualmente ativos, é importante associação com antibióticos com espectro adequado para patógenos das uretrites, e para idosos, patógenos das infecções de trato urinário, particularmente as cistites.⁸

Síndrome de Fournier

A síndrome de Fournier é uma fasciíte necrotizante da região perineal que acomete tecidos moles, em geral associada a focos iniciais na região genital e anal. Ocorre associada com outras morbidades, como diabetes melito em 60% dos casos, além de outras, como desnutrição, maus cuidados genitais, alcoolismo, câncer e cirrose.⁵

O diagnóstico precoce é imperativo para o bom prognóstico, sendo necessária a prescrição de antibióticos de amplo espectro com cobertura para anaeróbios e desbridamento cirúrgico amplo e agressivo nos estágios iniciais, com reabordagens múltiplas sempre que necessário.¹⁰

A principal causa de óbito relacionada à síndrome de Fournier é a sepse, por isso o suporte hemodinâmico com análise de acidose metabólica é importante.

Devido acometer partes moles, a túnica albugínea, em geral, não é acometida, sendo necessária, em algumas vezes, a exposição dos testículos após desbridamento cirúrgico com curativos e síntese em segundo tempo (quando houver resolução da infecção local e presença de tecido de granulação) com retalho de coxa para cobertura dos testículos.¹⁰

Parafimose

A parafimose é uma emergência urológica associada a uma fimose, seja primária (mais comum em crianças) ou secundária (adultos com balanopostites de repetição), definida pela retração prepucial este-nótica com exposição da glândula e estrangulamento

abaixo do sulco balanoprepucial, levando a um edema congestivo, isquemia distal e necrose em estágios mais avançados.¹¹

O tratamento consiste em sua redução mecânica, lançando mão de manobras para tal, como o uso de gelo com o intuito de reduzir o edema, aspiração do edema distal e da congestão glandar venosa, injeção de hialuronidase abaixo da faixa estreita ou manitol 20% podem ajudar na redução do edema, compressão do edema com manobra de redução bimanual e bidigital (polegar opositor à prega entre o indicador e mediano).^{11,12,13}

Na grande maioria das vezes, a compressão do edema e a manobra de redução são suficientes; quando não funcionam adequadamente, deve ser lançado mão de manobras cirúrgicas, como a dorsotomia (incisão dorsal do anel estenótico subglandar) ou postectomia. A postectomia como tratamento iminente da parafimose não é contraindicada pelos atuais *Guidelines* (European Association of Urology [EAU] e American Urological Association [AUA]), porém deve ser evitada, pois o resultado estético pode ser comprometido devido ao edema.¹⁴

A postectomia em um segundo tempo deve ser indicada quando houver sucesso na redução manual, para se evitar uma recidiva.

Obstruções urinárias

Todo processo obstrutivo das vias urinárias deve ser encarado como urgência urológica, devido ao risco de agudização da função renal, seja temporário, quando menor de quatro semanas, ou definitivo, quando maior. Logo deve ser realizada a desobstrução urinária, em conjunto ou não do tratamento da causa-base.⁵

Referências

1. Tekgul S, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R. EUA Guidelines 21: Paediatric urology. 2016.
2. Cavusoglu YH, Karaman A, Karaman I, Erdogan D, Aslan MK, Varlikli O, et al. Acute scrotum – etiology and management. *Indian J Pediatr.* 2005;72:201.
3. McAndrew HF, Pemberton R, Kikiros R, Gollow I. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:435.
4. Sakellaris GS, Charissis GC. Acute epididymitis in Greek children: a 3-year retrospective study. *Eur J Pediatr.* 2008;167(7):765-9.
5. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F. EUA Guidelines 21: Urological infections. 2018.
6. D'Andrea A, Coppolino F, Cesarano E, Russo A, Cappabianca S, Genovese EA, et al. US in the assessment of acute scrotum. *Crit Ultrasound J.* 2013;5:S8.
7. Yusuf GT, Sidhu PS. A review of ultrasound imaging in scrotal emergencies. *J Ultrasound.* 2013;16:171.
8. Kadish HA, Bolte RG. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. *Pediatrics.* 1998;102:73.
9. Yerkes EB, Robertson FM, Gitlin J, Kaefer M, Cain MP, Rink RC. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? *J Urol.* 2005;174:1579.
10. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg.* 2000;87:718.
11. Oster J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child.* 1968;43:200.
12. Anand A, Kapoor S. Mannitol for paraphimosis reduction. *Urol Int.* 2013;90(1):106-8.
13. DeVries CR, Miller AK, Packer MG. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. *Urology.* 1996;48:464.
14. Weiss HA, Larke N, Halperin D, Schenker I. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. *BMC Urol.* 2010;10:2.

O conhecimento da causa-base é essencial para a escolha do momento da derivação e técnica escolhida. Por exemplo, um microcálculo de ureter distal com obstrução unilateral pode ser optado por seguimento clínico em um primeiro momento e derivação apenas se fatores complicadores ou refratariedade ao tratamento; já em uma neoplasia vesical obstrutiva pode ser necessária uma derivação alta, com o intuito de preservar a função renal.⁵

São possíveis causas de obstruções de vias urinárias:

- Litíase urinária
- Neoplasias urológicas
- Obstruções intrínsecas (ex.: estenoses ureterais) e extrínsecas (ex.: neoplasias de órgãos adjacentes, como as ginecológicas)
- Hiperplasia prostática
- Distopias genitais
- Causas congênitas (megaureter obstrutivo, válvula de uretra)
- Iatrogênicas
- Outras causas

São possíveis as derivações tipo:

- Duplo J
- Nefrostomia
- Sondagem uretral
- Cistostomia
- Ureterostomias

A escolha do momento de derivação e técnica utilizada deve ser individualizada caso a caso, levando em consideração o paciente em questão, a causa-base e o tempo de obstrução.

CAPÍTULO 13

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Priapismo: Fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. Maurício Jacomini Verotti

Dra. Karina Peta Fernandez Echeverria

Dr. Rodrigo Andrade de Medeiros

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Definição e epidemiologia

Define-se priapismo como ereção completa ou parcial contínua, com duração superior a quatro horas, não relacionada a desejo ou estímulo sexual.¹ Sua ocorrência é rara; todavia, em populações específicas, como portadores de anemia falciforme, ocorre em 29%-42% dos homens ao longo da vida, sendo esta condição a causa mais comum de priapismo na infância (63%).²⁻⁴

Classificação

Priapismo isquêmico de baixo fluxo ou veno-oclusivo

Marcado por ereção dolorosa com veno-oclusão, fluxo arterial baixo ou ausente, hipoxemia, hipercarbia e acidose tecidual. Responde por 95% dos casos e o priapismo intermitente ou recorrente é a forma redicivante do priapismo isquêmico.

Priapismo não isquêmico, de alto fluxo ou arterial

Causado por aumento do fluxo arterial, com retorno venoso normal em decorrência de fístula entre artéria e espaço lacunar do tecido sinusoidal, decorrente de trauma perineal, peniano ou erosões vasculares.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e informações de exames físico, laboratoriais e de imagem ajudarão a diferenciar os tipos de priapismo. Devemos questionar sobre anemia falciforme, anormalidades hematológicas e estados de hipercoagulabilidade, histórias de trauma pélvico, genital ou perineal, duração da ereção, presença e grau de dor, episódios anteriores, função erétil progressiva, uso de medicações intracavernosas e orais, drogas lícitas e ilícitas (ex.: cocaína), picadas de animais peçonhentos, doenças neurológicas centrais ou periféricas, neoplasias, distúrbios metabólicos e nutrição parenteral prolongada (NPP) com alto teor lipídico. Anestesia geral ou regional são outras possibilidades envolvidas.⁵⁻⁸

A anemia falciforme estará presente em cerca de 30% dos casos. A investigação de malignidades hematológicas ou não deve ser atendida em crianças. Em

relação a medicamentos, destacam-se injetáveis intracavernosos, em que a ocorrência varia de 0,4%-35%, sendo mais frequente com papaverina e menos com prostaglandina.^{2,9}

Em relação ao priapismo não isquêmico, a principal etiologia são traumatismos em região do períneo ou pênis, fraturas pélvicas, laceração vascular por agulha, erosões vasculares decorrentes de infiltração metastática do corpo cavernoso. Casos após lesão iatrogênica em uretrotomia interna, corporoplastia de Nesbitt, são relatados.¹

O exame físico do priapismo isquêmico evidencia ereção completa dos corpos cavernosos, mas não da glândula e corpo esponjoso. No priapismo não isquêmico, a ereção é em geral menos intensa e dolorosa, podendo ser incrementada com desejo sexual. Intervalo entre trauma e estabelecimento do priapismo é frequente, podendo ser de duas a três semanas, tempo envolvido por vezes para estabelecimento da fístula após lesão arterial.¹

Exames laboratoriais

Na avaliação laboratorial, destacamos o hemograma completo, coagulograma e a eletroforese de proteínas. Avaliações toxicológicas em amostras de urina podem ser solicitadas em casos de suspeita clínica.

A gasometria dos corpos cavernosos, coletada após bloqueio peniano, sob técnica estéril, é parte fundamental na avaliação do tipo de priapismo em questão: no padrão isquêmico, teremos hipóxia, acidose e hipercarbia. Na doença de alto fluxo, padrão arterial com altos níveis de PaO₂, ausência de acidose ou hipercarbia, enquanto o padrão normal em si, é misto (Tabela 1).

Tabela 1. Gasometria sanguínea esperada

Origem	Po ₂ (mm Hg)	Pco ₂ (mm Hg)	pH
Priapismo isquêmico (sangue cavernoso)	< 30	> 60	< 7,25
Sangue arterial normal (ar ambiente)	> 90	< 40	7,40
Sangue venoso normal (ar ambiente)	40	50	7,35

Adaptada de Montague et al., 2003.¹⁰

Exames de imagem¹

- **Ultrassom com doppler:** pode ser útil na diferenciação do tipo de priapismo, porém sua maior utilidade está no controle de bom resultado ao documentar a perfusão tecidual.
- **Ressonância nuclear magnética:** documentação de fibrose em casos isquêmicos de maior tempo de história. Pode identificar infiltrações tumorais e detectar fístula.
- **Arteriografia seletiva:** método invasivo com aplicação apenas em conjunto com o tratamento, nos casos de priapismo de alto fluxo.

Fisiopatologia

Priapismo isquêmico

Alterações metabólicas decorrem da isquemia intracavernosa em razão de redução ou ausência de fluxo arterial, com grande aumento da pressão intracavernosa, caracterizando síndrome compartimental após fenômeno veno-oclusivo. O tempo é variável da maior importância para o estabelecimento de lesões subsequentes.

Análise histológica de biópsia de músculo liso do corpo cavernoso evidencia após 12h edema intersticial, destruição do endotélio sinusoidal e exposição da membrana basal. Em 24h há intensa adesão plaquetária, com trombos no espaço sinusoidal e área de necrose decorridas 48h. Após a reperfusão por vias naturais ou terapêuticas, haverá ainda lesão celular adicional por estresse oxidativo.^{11,12}

Intervenções após 48-72h do início podem ajudar a aliviar a ereção e a dor, mas terão pouco benefício na prevenção da disfunção erétil.¹³

Priapismo não isquêmico

Lesão de artéria ou arteríola com formação de fístula sinusoidal e retorno venoso preservado. O hiperfluxo promove ereção que pode ser incrementada com estímulo sexual, postulando-se maior liberação de óxido nítrico via estímulo do óxido nítrico sintetase endotelial, pelo fluxo sanguíneo em turbilhamento.

Por não haver isquemia, não há dano tecidual, nem emergência terapêutica. Pode acontecer como complicação após tratamento do priapismo isquêmico, devendo ser lembrado em casos de recidiva rápi-

da, persistência de ereção com rigidez peniana parcial ou priapismo intermitente não associado a dor.¹³

Tratamento

Priapismo isquêmico, baixo fluxo ou veno-oclusivo

Caracteriza emergência médica, requerendo intervenções assertivas rápidas e sequenciais, com o objetivo de restabelecer detumescência peniana, controle da dor e prevenção de dano do corpo cavernoso.

Tratamento não cirúrgico

Sob técnica asséptica, realizar o bloqueio nervoso dorsal do pênis e em seguida efetuar aspiração dos corpos cavernosos, com coleta de gasometria, através de punção corporal transglandar ou em base peniana “às 3 e/ou 9h”, de modo a evitar lesão uretral ou neurovascular.

A aspiração deve ser repetida até que se evidencie sangue vermelho rutilante, podendo ser associada a irrigação dos corpos cavernosos com solução salina a 0,9% e produz bons resultados em cerca de 30% dos casos.³

O passo subsequente consiste na instilação e aspiração de soluções com simpaticomiméticos, sendo a fenilefrina o mais recomendado. Alíquotas de 200 microgramas podem ser injetadas a cada três a cinco minutos, não ultrapassando 1 mg por hora. Tal medida resolve até 80% dos casos.⁶ Outras drogas, como azul de metileno, terbutalina, adrenalina e etilefrina também podem ser usadas.

Nos priapismos secundários à injeção intracavernosa de drogas vasoativas, a aspiração dos corpos cavernosos deve ser substituída por administração de uma droga simpaticomimética, como primeiro passo.

Crianças e pacientes com doenças cardiovasculares requerem volumes e/ou concentrações menores, além de monitorização concomitante, sendo contraindicada em pacientes usuários e inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou doença cerebrovascular.

Se na causa couber terapia sistêmica (ex.: anemia falciforme) fazê-la em conjunto, com hidratação venosa, administração de oxigênio, alcalinização com

bicarbonato e transfusão sanguínea eventualmente, além de interconsulta hematológica em momento oportuno.

Não havendo resposta em relação às manobras supracitadas, geralmente após uma hora ou na gênese de efeito colateral cardiovascular significativo, devemos prosseguir para a próxima etapa.

Tratamento cirúrgico

Os *shunts* são comunicações entre corpo cavernoso e glândula, corpo esponjoso ou veia para drenagem do sangue isquêmico, evacuação de trombos, redução de pressão local e restabelecimento da circulação. Geralmente são realizados no sentido distal para proximal, pela facilidade e menor risco de complicações.¹⁴

O sucesso deverá ser clínico e gasométrico, documentado por doppler, sendo tempo-dependente. Biópsia do corpo cavernoso deve ser realizada com importância prognóstica e para documentação médico-legal.

Shunts distais percutâneos

- **Punção de Winter:** insere-se uma agulha tipo Tru-cut através da glândula no corpo cavernoso, objetivando a criação de fístula corpoglandar.
- **Manobra de Ebbehøj:** mesmo objetivo da punção de Winter, feita com bisturi, perfurando-se a glândula de modo perpendicular e bilateral até o corpo cavernoso, com rotação do instrumento em 90 graus.

Shunts distais abertos (desvio corpoglandar)

- **Al-Ghorab:** incisão transversa no dorso glandar, com seção em cone da porção distal dos corpos cavernosos, com drenagem vigorosa e sutura da glândula.
- **Burnett:** mesmo princípio do Al-Ghorab, com dilatação retrógrada dos corpos cavernosos.

Shunts proximais abertos (desvio corpo esponjoso aberto)

- **Quackels/Sacher:** entre corpo cavernoso e esponjoso, por via escrotal ou perineal.

Shunts na veia safena ou veia dorsal

- **Grayhack:** a veia safena é mobilizada abaixo da veia femoral e anastomosada no corpo cavernoso.
- **Barry:** anastomose terminolateral entre veia dorsal superficial ou profunda e corpo cavernoso, após excisão em elipse da albugínea.

A maioria desses *shunts* irá ocluir com o tempo e a lesão do tecido cavernoso é a principal causa da disfunção erétil, não a fístula confeccionada. O tempo é o principal fator para resposta aos tratamentos estabelecidos. Dentre as complicações destacam-se edema peniano, hematoma, infecção, fístula uretral, necrose do pênis e fenômenos tromboembólicos nos *shunts* vasculares.¹

Implante de prótese peniana

O implante de prótese peniana na fase aguda não é consensual, apresentando como vantagens evitar encurtamento e deformidade peniana, além da dificuldade de implantação tardia diante de fibrose estabelecida. Em relação às desvantagens, destacam-se erosões e infecções, com maiores taxas de revisões.

Os modelos semirrígidos são preferíveis, havendo necessidade de documentação adequada da falha terapêutica, tempo superior a 48-72 h, além de biópsia de corpo cavernoso demonstrando fibrose.

Na fase tardia, o implante de prótese peniana pode tratar a disfunção erétil e outras sequelas do priapismo, sendo por vezes de difícil implantação e uma possibilidade a ser considerada nos casos de anemia falciforme com recorrências facilitadas por inibidores da 5-fosfodiesterase 2 ou injetáveis.¹⁵⁻¹⁷

Priapismo não isquêmico, alto fluxo ou arterial

Em razão de não haver isquemia, não é emergência, havendo resolução da fístula em até 62% dos casos, sem intervenção,⁶ evitando riscos da intervenção vascular, como disfunção erétil, gangrena peniana, isquemia do glúteo, abscesso e cavernosite. Além disso, não haverá maiores consequências relacionadas ao intervalo terapêutico. A aspiração do corpo cavernoso é de utilidade diagnóstica e a injeção de simpatomiméticos está contraindicada.

Aplicação de gelo ou compressão perineal são recomendadas, especialmente em crianças, visando vasoespasmo e trombose da fístula arterial. Agentes com ação antiandrogênica, como cetoconazol, bicalutamida e leuprolida, encontram uso respaldado, a fim de reduzir ereções matinais e noturnas, promovendo maior chance de fechamento da fístula.

Na falha terapêutica, a angiografia arterial seletiva com embolização está indicada, com taxas de sucesso ao redor de 75%-90%. O procedimento é desafiador em crianças, devendo ser realizado em centro de referência. Seguimento atento deve ser feito, especialmente nas duas semanas subsequentes, em que recorrências podem se apresentar em 7%-27% dos casos, com necessidade de nova intervenção.¹⁸⁻²¹

Dentre os materiais utilizados, há coágulo autólogo, Gelfoam®, mola, colas, sendo preferíveis os não permanentes (autólogos/absorvíveis), os quais se associam a menores complicações, especialmente em relação à disfunção erétil.^{22,23}

A cirurgia é destinada a falha ou indisponibilidade da angioembolização, como o recurso final, por via transcorpórea, utilização de ultrassom com doppler intraoperatório, com objetivo de ligadura cirúrgica da fístula e maiores riscos relacionados à disfunção erétil.

Priapismo recorrente ou intermitente

Deve ser tratado à semelhança do priapismo isquêmico, quando houver duração superior a 4h. Em relação ao tratamento medicamentoso preventivo, existem várias drogas disponíveis, porém escassez de estudos robustos, muitos efeitos adversos, em população jovem e sem prole constituída, que deverá ser informada sobre os efeitos colaterais.

Referências

1. Broderick GA. Priapismo. In Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Craig A P. Campbell-Walsh Urologia - revisão científica e tradução Wilson F. S. Busato Jr. [et al]. 11ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
2. Nelson JH, Winter CC. Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series. J Urol. 1977;117:455.
3. Ateyah A, El-Nashar RA, Zohdy W, Arafa M, El-Den HS. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. J Sex Med. 2005;(2):248-53.
4. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. J Sex Med. 2012;9(1):79-87.
5. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R, et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. J Sex Med. 2010;7(1):476-500.
6. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. Urol Clin North Am. 2011;38(2):185-194.

Manipulações hormonais antiandrogênicas: como estrogênios, cetoconazol, agonistas/antagonistas hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), visam à supressão dos efeitos androgênicos na ereção peniana e não devem ser usadas em pacientes sem maturação sexual completa e estatura adulta. Alterações da libido, fertilidade e saúde óssea são outros efeitos indesejados. O emprego de estrogênio a longo prazo se associa a efeitos cardiovasculares deletérios.

O uso de alfa-adrenérgicos orais é mal tolerado e a auto injeção intracavernosa de simpaticomiméticos pode ser útil em casos e pacientes específicos, especialmente na doença falciforme, em que a hidroxureia, um bloqueador da síntese de DNA via inibição da enzima ribonucleotídeo redutase, constitui tratamento da doença em si.⁴

A terbutalina é beta-agonista com ação relaxadora da musculatura lisa e relatos de até 36% de resposta em casos recorrentes induzidos por alprostadil. O baclofeno é uma medicação gabaérgica, com atividade antiespasmódica e relaxante muscular, com vistas à inibição de ereções reflexas/prolongadas, com maior plausibilidade em neuropatas.²⁴

A gabapentina é anticonvulsivante, ansiolítico e redutor de nocicepção através da inibição do canal de Ca⁺⁺, além de diminuir os níveis de testosterona através da redução do hormônio luteinizante (LH). Assim como a digoxina, embora postulado, há baixa evidência e efetividade de seu uso.²⁴

Inibidores da 5-fosfodiesterase têm efeito paradoxal, levando a aumento de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) do corpo cavernoso em estado disfuncional do óxido nítrico e “*down regulation*”. Devem ser utilizados fora da crise, com pênis em flacidez.²⁵

7. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med.* 2012;9(1):88-103.
8. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1980;140(11):1434-7.
9. Kilic M, Serefoglu EC, Ozdemir AT, Balbay MD. The actual incidence of papaverine-induced priapism in patients with erectile dysfunction following penile colour Doppler ultrasonography. *Andrologia.* 2010;42(1):1-4.
10. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JPW, Lue TF, et al. American Urological Association Guideline on the management of priapism. *J Urol.* 2003;170:1318.
11. El-Bahnasawy MS, Dawood A, Farouk A. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int.* 2002;89(3):285-90.
12. Costa WS, Felix B, Cavalcanti AG, Medeiros Jr. J, Sampaio FJ. Structural analysis of the corpora cavernosos in patients with ischaemic priapism. *BJU Int.* 2010;105(6):838-41.
13. Zacharakis E, Garaffa G, Raheem AA, Christopher AN, Muneer A, Ralph DJ, et al. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. *BJU Int.* 2014;114(4):576-81.
14. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Leuret T, Levine L, et al. Priapism. *J Sex Med.* 2004;1(1):116-20.
15. Nixon RG, O'Connor JL, Milam DF. Efficacy of shunt surgery for refractory low flow priapism: a report on the incidence of failed detumescence and erectile dysfunction. *J Urol.* 2003;170(3):883-6.
16. Salem EA, El Aasser O. Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion. *J Urol.* 2010;183(6):2300-3.
17. Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A, Freeman A, Rees R, Christopher AN, et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol.* 2009;56(6):1033-8.
18. Cakan M, Gcaron UA, Aldemir M. Is the combination of superselective transcatheter autologous clot embolization and duplex sonography-guided compression therapy useful treatment option for the patients with high-flow priapism. *Int J Impot Res.* 2006;18(2):141-5.
19. Numan F, Cantasdemir M, Ozbayrak M, Sauli O, Kadioglu A, Hasanefendioglu A, et al. Post-traumatic non ischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. *J Sex Med.* 2008;5(1):173-9.
20. Kim KR, Shin JH, Song HY, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, et al. Treatment of high-flow priapism with superselective study. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(10):1222-6.
21. Gorich L, Ermis C, Kramer SC. Interventional treatment of traumatic priapism. *J End Vasc Ther.* 2002;9(5):614-7.
22. Savoca G, Pietropaolo F, Scieri F, Bertolotto M, Mucelli FP, Belgrano E. Sexual function after highly selective embolization of cavernous artery in patients with high flow priapism: long-term follow-up. *J Urol.* 2004;172(2):644-7.
23. Tonseth AK, Egge T, Kolbenstvedt A, Hedlund H. Evaluation of patients after treatment of arterial priapism with selective micro-embolization. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(1):49-52.
24. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl.* 2012;14(1):156-63.
25. Burnett AI, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med.* 2006;3:1077-84.

CAPÍTULO 14

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Hematúria: Como avaliar e conduzir

Dr. Lucas Mira Gon

Dr. Arnold Peter Paul Achermann

Dr. Ivan Borin Selegatto

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A associação entre hematúria e adoecimento já era documentada desde a antiguidade.¹ Trata-se de um sinal clínico que desperta preocupação e atualmente é um dos principais motivos de busca por avaliação urológica.² A presença de hemácias na urina pode ocorrer por filtração glomerular ou por uma quebra de barreira ao longo do sistema urotelial. Desta forma, dividimos as causas de hematúria em glomerular e não glomerular, como descrito na tabela 1. As causas glomerulares requerem avaliação em conjunto com um nefrologista.

Hematúria microscópica

O consenso da Associação Americana de Urologia (AUA) define hematúria microscópica (HMi) quando há presença de três ou mais hemácias por campo de grande aumento (x400).³ A prevalência de HMi em pacientes saudáveis se aproxima de 6,5%. Apesar de poder ocorrer a passagem de hemácias para a urina em situações normais, como após atividade sexual ou exercícios físicos vigorosos, a presença de HMi intermitente pode ser sinal de uma malignidade do trato urinário e este é um dos principais focos de investigação.⁴

Em até dois terços dos casos de HMi são encontradas causas como hiperplasia prostática benigna (HPB) (13%), cálculos (6%), infecção urinária, estenose de uretra e glomerulonefrites. Já a presença de neoplasias pode ser diagnosticada em aproximadamente 4% dos casos. A história e o exame físico são fundamentais na investigação: sintomas do trato urinário inferior, dor lombar, massa palpável, doença viral, cirurgia re-

cente, corpo estranho, tabagismo, uso de medicações, anticoagulantes, histórico de glomerulonefrites ou rim policístico.

O teste urinário com fita deve ser sempre confirmado por microscopia. A presença de dismorfismo eritrocitário ou cilindros hemáticos pode sugerir hematúria glomerular e indica complementação de avaliação por um nefrologista. A confirmação microscópica é importante para descartar pseudo-hematúria, causada por pigmentos de medicamentos, mioglobina, bilirrubinas, porfirinas, entre outros.

A investigação inicial deve sempre descartar a infecção do trato urinário (ITU); caso presente, deverá ser tratada e a urianálise repetida. Na persistência de HMi, o paciente deverá ser submetido a exames para investigação. Todos os pacientes com HMi e mais de 35 anos de idade, ou com fatores de risco para neoplasia, devem ser avaliados com exames de função renal, tomografia computadorizada de abdome e pelve e cistoscopia.

Os principais fatores de risco para malignidade são: gênero masculino, idade acima de 50 anos e tabagismo. São também considerados fatores de risco o histórico de radiação pélvica, uso de ciclofosfamida e exposição ocupacional em indústria química. A presença de mais de 25 hemácias por campo apresenta maior risco para malignidade. Aproximadamente 11% dos pacientes com fatores de risco são diagnosticados com neoplasia.⁵ Mesmo pacientes que fazem uso de anticoagulantes ou de anti-inflamatórios não esteroides devem ser submetidos a uma avaliação completa.^{6,7}

O método de imagem de escolha é a urotomografia, pois apresenta alta sensibilidade para identificar

Tabela 1. Causas de hematúria

Causas glomerulares	Causas não glomerulares		
	Rim	Ureter/bexiga	Próstata/uretra
Nefropatia por IgA (Sd Berger) Sd Alport Glomerulonefrite aguda Vasculites	Pielonefrite Tumores Doença renal policística Tuberculose genital Cálculo renal/ureteral	ITU Carcinoma urotelial Estenose de ureter Cistite hemorrágica Manipulação cirúrgica Endometriose Malformação arteriovenosa Cistite intersticial Fístula uterovesical – Sd Youssef	HPB Traumatismo em cateterismo vesical Neoplasia próstata Uretrite

HPB, hiperplasia prostática benigna; ITU, infecção do trato urinário; Sd, síndrome.

lesões do parênquima renal. A ressonância magnética pode ser usada como opção em casos de contraindicação à tomografia, como alergia a contraste iodado ou para evitar radiação.

A cistoscopia é o exame com maior sensibilidade para diagnóstico precoce de neoplasia de bexiga e deve ser realizada mesmo que a tomografia tenha identificado alguma alteração que justifique a HMi, segundo *Guideline* da AUA. O objetivo é não perder a oportunidade do diagnóstico precoce de uma neoplasia na bexiga. Embora seja um exame invasivo, permite a identificação de lesões neoplásicas vesicais e a realização de biópsias. Não há indicação de cistoscopia com luz azul, segundo o consenso da AUA, nem mesmo a realização de outros exames urinários, como citologia oncológica e biomarcadores como proteína do aparelho mitótico nuclear (NMP22) e hibridização fluorescente *in situ* (FISH).³

Os tratamentos são direcionados às condições de base. No caso de não encontrar nenhum fator causal, o paciente deve ser acompanhado anualmente com exames de urianálise por três a cinco anos. Em casos de recorrência, persistência ou avaliação inicial incompleta, o paciente deverá ser submetido a nova investigação.

Hematúria macroscópica

Nos casos de hematúria macroscópica, a investigação está sempre indicada e em até 50% dos casos existe uma causa demonstrável, sendo que 20% a 25% apresentam neoplasia do trato urinário. Quando inicial, a uretra é o provável foco de sangramento; enquanto hematúria terminal sugere origem no trígono, colo vesical ou próstata. Nos casos de hematúria franca, as origens principais são vesical, ureteral ou renal.⁸

Na avaliação inicial, é importante avaliar o histórico de doenças, neoplasias, cirurgias prévias, radioterapia (RxT), medicações de uso contínuo, histórico de tabagismo e de exposição ocupacional, além de sintomas associados, como dor lombar, disúria, anemia e episódios de sangramentos prévios. A avaliação inicial na urgência deve contemplar avaliação do estado hemodinâmico, realizar estabilização, reposição volêmica, coletar dados hematimétricos e coagulograma, e realizar transfusão de hemoderivados se indicado.

A grande maioria dos pacientes apresenta-se hemodinamicamente estável e muitas vezes sem nenhuma repercussão hematimétrica.

A hematúria macroscópica deve ser abordada com sonda vesical de demora (SVD) de 3 vias 22 ou 24 French (Fr) e iniciada irrigação vesical com soro fisiológico. Recomenda-se no momento do cateterismo realizar a lavagem da sonda vesical com seringa urológica de 50 ou 60 mL e soro fisiológico: após introduzir e aspirar o soro fisiológico, é possível remover grande parte dos coágulos que eventualmente se formaram. Ácido tranexâmico pode ser considerado neste momento, após a remoção dos coágulos, de forma intravenosa, oral ou intravesical.⁹

O paciente deve ser observado e monitorado nas próximas horas quanto aos sinais clínicos, controle hematimétrico seriado e coagulograma. A investigação com urotomografia e cistoscopia está indicada para todos os casos, mesmo que o evento seja único.

Em muitos casos a hematúria é autolimitada e opta-se por suspender a irrigação; e mantendo diurese clara, retirar a SVD e prosseguir investigação ambulatorial. Para os casos nos quais não se obtém diurese clara mesmo após 24 a 48h de irrigação vesical, a cistoscopia com evacuação de coágulos torna-se necessária. Não existe um consenso sobre tempo exato de indicação de evacuação de coágulos; considera-se a disponibilidade do serviço, eventual queda dos níveis de hemoglobina e provável etiologia. Casos de hematúria por litíase tendem a ser autolimitados; pacientes com ITU tendem a apresentar melhora logo após o tratamento com antibiótico; casos de sangramento prostático, em geral causado por HPB ou por trauma de sondagem, tendem a resolver após sondagem corretamente posicionada e eventualmente tração de Foley para auxiliar na compressão e hemostasia da loja prostática. Por outro lado, casos de cistite hemorrágica e casos de neoplasias do trato urotelial têm menores índices de resolução com tratamento conservador e geralmente vão necessitar de abordagem endoscópica.

O tratamento endoscópico é realizado sob anestesia, com cistoscopia diagnóstica e evacuação de coágulos. É possível realizar ressecção transuretral (RTU) de lesões tumorais de bexiga, assim como hemostasia de eventuais anomalias vasculares vesicais, ou de pontos de sangramento de cistite hemorrágica.

Cistite hemorrágica

A cistite hemorrágica é uma condição em que ocorre inflamação difusa da mucosa vesical levando a sangramento, sendo uma das principais causas de procura pela unidade de emergência por hematúria. As principais causas são RxT e quimioterapia (QT): aproximadamente 5% dos pacientes submetidos a RxT pélvica desenvolvem cistite hemorrágica e o tempo para aparecimento de hematúria pode variar de seis meses a dez anos.¹⁰ Os principais quimioterápicos que causam cistite hemorrágica são: ciclofosfamida, ifosfamida e tiotepa. Alguns medicamentos orais (bleomicina, alopurinol e metenamina) e outros intravesicais (BCG, mitomicina e doxorrubicina, entre outros) também podem provocar cistite hemorrágica.

Embora possa se apresentar como HMI esporádica, a cistite hemorrágica pode causar hematúria vigorosa, com presença de coágulos e causar complicações sérias, como instabilidade hemodinâmica, piora de função renal, hospitalização prolongada e até mesmo óbito.¹¹

Durante a cistoscopia, observam-se múltiplas áreas de hiperemia na submucosa, frequentemente com capilares aumentados em quantidade e volume. O tratamento com RTU com cauterização das áreas de sangramento seguido de irrigação com soro fisiológico gelado tem boa resposta na maioria dos casos. Para os casos refratários, ou que recidivam pouco tempo após a RTU, está indicado uso de agentes hemostáticos intravesicais, entre os quais o alume é a primeira escolha.

O sulfato potássico de alumínio (alume) tem ação adstringente sobre a mucosa, estimula a vasoconstrição e a diminuição da permeabilidade capilar. Recomenda-se a utilização após a evacuação completa dos coágulos, com concentração de 1% em irrigação contínua entre 200 e 300 mL/h por 24 horas e não requer anestesia. Uma opção de preparo da solução é dissolver 50 g de alume em 5 L de água. Em casos de insuficiência renal, pode haver absorção, que pode levar à toxicidade neurológica. Os principais sintomas são encefalopatia, alteração de fala e convulsões. Estas podem ocorrer quando a concentração sérica supera 7,4 $\mu\text{mol/L}$; no entanto, pacientes com função renal normal apresentam concentrações séri-

cas entre 1,7 a 3,4 $\mu\text{mol/L}$. Portanto, a insuficiência renal constitui a principal contraindicação.¹²

Como alternativa, existem os inibidores de fibrinólise, como o ácido épsilon-aminocaproico. Este medicamento pode ser usado em irrigação vesical contínua com solução de 200 mg/L após evacuação de coágulos e mantido por 24 h com resolução em até 92% dos casos.¹³ O ácido tranexâmico, embora tenha menos evidências, pode ser usado como opção em irrigação vesical ou por via endovenosa.

O uso de prostaglandinas já foi proposto, acredita-se que possa causar vasoconstrição e promover agregação plaquetária. As taxas de resposta no tratamento de cistite hemorrágica foram de 40% a 50% e as evidências são muito fracas. Outra opção é a injeção intravesical de ácido hialurônico, uma vez que se acredita haver comprometimento de glicosaminoglicanos na camada superficial do urotélio da bexiga nestes casos. A utilização dessa substância está mais direcionada para o tratamento a longo prazo, prevenção de recorrência e tratamento dos sintomas.^{14,15}

A oxigenoterapia hiperbárica é uma das terapias com melhores resultados para cistite hemorrágica por RxT ou por ciclofosfamida: tanto para melhora dos sintomas quanto para diminuição de recidivas. A maior oferta tecidual de O^2 diminui o edema e promove neovascularização e cicatrização.¹⁶ É realizada em câmara hiperbárica com oferta de oxigênio a 100%, sob duas a três atmosferas por 90 minutos, e chegou-se a obter 80% a 90% de resposta após 30 a 40 sessões.¹⁷

O tratamento de casos refratários costuma ser desafiador e a escolha do tratamento baseia-se principalmente no estado clínico. A nefrostomia bilateral tem por objetivo reduzir a presença de uroquinase na bexiga e facilitar a hemostasia. Já a instilação intravesical de formol causa fixação dos vasos da microvasculatura e telangiectasias com resposta bastante satisfatória.¹⁸

Entre as possíveis complicações deste procedimento, podem ocorrer a diminuição de capacidade vesical e eventualmente hidronefrose. A presença de refluxo vesicoureteral contraindica este procedimento e a uretrocistografia sempre deve ser realizada previamente à instalação de formol intravesical. A concentração preconizada é de 1% a 2%, com irrigação gravitacional. São necessários aproximadamente 300 mL de

solução com pressão de 15 cm acima do nível do púbis e esta solução deve ser mantida por 10 a 15 minutos. Recomenda-se realizar o procedimento sob anestesia e com leve tração na SVD para evitar extravasamento e lesão da uretra.

Concentrações maiores, entre 2% a 4%, podem ser usadas em casos de recidiva após falha anterior e estão mais associadas a complicações, como perfuração vesical. Considerando os riscos e efeitos colaterais do procedimento, a formalização deve ser reservada para tratamento de segunda linha.

Na presença de sangramento volumoso e instabilidade, a embolização seletiva ou mesmo a embolização unilateral ou bilateral das artérias ilíacas internas promovem resolução em até 90% dos casos. Entretanto, algumas complicações como isquemia vesical, necrose, dor glútea e síndrome de Brown-Sequard podem ocorrer.

Como última escolha de tratamento, restam as abordagens cirúrgicas, como a ligadura das artérias ilíacas internas ou cistectomia de urgência, com elevada morbidade e extrema raridade.

Referências

1. Armstrong JA. Urinalysis in Western culture: a brief history. *Kidney Int.* 2007;71(5):384-7.
2. Yun EJ, Meng MV, Carroll PR. Evaluation of the patient with hematuria. *Med Clin North Am.* 2004;88(2):329-43.
3. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al; American Urological Association. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA Guideline. *J Urol.* 2012;188(6 Suppl):2473-81.
4. Kohanpour MA, Sanavi S, Peeri M, Zare AH, Mirsepani M. Effect of submaximal aerobic exercise in hypoxic conditions on proteinuria and hematuria in physically trained young men. *Iran J Kidney Dis.* 2012;6(3):192-7.
5. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(2):129-38.
6. Buteau A, Seideman CA, Svatek RS, Youssef RF, Chakrabarti G, Reed G, et al. What is evaluation of hematuria by primary care physicians? Use of electronic medical records to assess practice patterns with intermediate follow-up. *Urol Oncol.* 2014;32(2):128-34.
7. Jeong CW, Lee S, Byun SS, Lee DH, Lee SE. No increase in risk of microscopic hematuria with aspirin use by asymptomatic healthy people. *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1145-6.
8. Sokolosky MC. Hematuria. *Emerg Med Clin North Am.* 2001;19(3):621-32.
9. Thompson A, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis. *Journal of Clinical Urology.* 2013;7:25-35.
10. Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nature Reviews Urology.* 2010;7:206-14.
11. Pascoe C, Duncan C, Lamb BW, Davis NF, Lynch TH, Murphy DG, et al. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management. *BJU Int.* 2019;123(4):585-94.
12. Ho CC, Md Zainuddin Z. Alum irrigation for the treatment of intractable haematuria. *Malays J Med Sci.* 2009;16(4):66-8.
13. Singh I, Laungani GB. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology.* 1992;40(3):227-9.
14. Payne H, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges. *BJU Int.* 2013;112(7):885-97.
15. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int.* 2012;109(5):691-4.
16. Hader JE, Marzella L, Myers RA, Jacobs SC, Naslund MJ. Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 1993;149(6):1617-21.
17. Ribeiro de Oliveira TM, Carmelo Romão AJ, Gamito Guerreiro FM, Matos Lopes TM. Hyperbaric oxygen therapy for refractory radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol.* 2015;22(10):962-6.
18. Ziegelmann MJ, Boorjian SA, Joyce DD, Montgomery BD, Linder BJ. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: A contemporary cohort. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(3-4):E79-E82.
19. Choong SK, Walkden M, Kirby R. The management of intractable haematuria. *BJU Int.* 2000;86(9):951-9.

CAPÍTULO 15

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Trauma de rim e ureter: Avaliação e tratamento

Dr. Guilherme Braga Lamacchia

Dr. Jônatas Teixeira Santos



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O trauma é responsável por grande parte dos óbitos no mundo todo, principalmente em jovens. No trauma geniturinário, especificamente, o órgão mais lesado é o rim, que cada vez mais é submetido a tratamento não operatório, devido aos avanços no estadiamento radiológico, monitorização hemodinâmica e radiologia intervencionista.

Trauma renal

Apresentação e história clínica

Os rins são os órgãos geniturinários mais acometidos no trauma, estando presentes em até 5% dos casos de trauma; esse quadro é mais comum em homens jovens e tem uma incidência de 4,9 por 100 mil habitantes.¹ O principal mecanismo de trauma renal é a desaceleração seguida de grande impacto, comumente associado às quedas e acidentes automobilísticos, podendo inclusive causar graves lesões vasculares, como trombose arterial ou avulsão de pedículo. A fratura de costela sempre deve alertar para trauma renal contuso concomitante.²

Os traumas penetrantes, por sua vez, são causados principalmente por ferimento por arma de fogo (84% dos casos) ou por arma branca.³ Esses ferimentos são mais associados a sangramento importante, com maior necessidade de cirurgia para renorráfia ou nefrectomia.⁴

A hematúria macroscópica é o melhor indicador de trauma geniturinário, principalmente quando associada aos traumas com desaceleração, trauma penetrante ou hipotensão. É importante lembrar que a intensidade da hematúria não se correlaciona necessariamente com a gravidade do trauma urinário. Mesmo em traumas graves, a hematúria pode não estar presente. Em 50% dos pacientes com trauma de junção ureteropielica (JUP), a hematúria não está presente, inclusive microscópica. Dos pacientes com trauma renal grau IV, 7% não apresentam hematúria e 36% dos pacientes com trauma vascular renal não apresentam esse sinal.

Dessa forma, a ausência de hematúria não exclui o trauma renal.⁵

Avaliação

O exame de escolha para avaliação do trauma renal é a tomografia de abdome e pelve com contraste intravenoso, visto que é barato, amplamente disponível, verifica a presença de rim contralateral, lesões de órgãos associados, lesões vasculares, malformações preexistentes e permite graduar as lesões adequadamente. A fase nefrogênica da tomografia, realizada após 80 segundos da injeção do contraste, permite identificação de extravasamento arterial. A fase excretora, realizada dez minutos após administração do contraste, permite identificação de lesões parenquimatosas e extravasamento de urina. A principal limitação da tomografia, neste contexto, é a identificação de lesões venosas, especialmente se isoladas.³

Os critérios para realização de tomografia são:

- Hematúria macroscópica.
- Hematúria microscópica com episódio revertido de hipotensão.
- Mecanismo de trauma por aceleração/desaceleração.
- Dor, equimose, abrasão ou abaulamento em flanco.
- Fratura de costela.
- Trauma penetrante (flanco/transição toraco-abdominal).

Classificação

Na tabela 1 é possível ver as classificações do trauma renal.

Conduta

Manejo não operatório

A maioria dos pacientes pode ser tratada de maneira conservadora; a observação é a conduta padrão para todas as lesões renais, inclusive as penetrantes, desde que o paciente esteja estável hemodinamicamente. Todos os pacientes selecionados

Tabela 1. Classificação do trauma renal

Grau da lesão	Natureza da lesão	Achado
I	Contusão	Hematúria com estudos urológicos normais
	Hematoma	Subcapsular, não expansivo, sem laceração do parênquima
II	Hematoma	Perirrenal, não expansivo, confinado ao retroperitônio
	Laceração	Laceração < 1 cm em profundidade sem extravasamento de urina
III	Laceração	Laceração > 1 cm em profundidade sem acometimento do sistema coletor ou extravasamento de urina
IV	Laceração	Laceração do parênquima estendendo-se até o córtex, medula e sistema coletor renal
	Vascular	Lesão da artéria ou veia renal com hemorragia contida
V	Laceração	Rim completamente fragmentado
	Vascular	Avulsão do hilo renal com desvascularização

Adaptada de Wein et al., 2016.³

para conduta conservadora devem ser internados em unidades de terapia intensiva, mantidos em repouso no leito até resolução da hematúria, devem ter dosagens de hemoglobina e hematócrito seriadas. Pacientes com extravasamento de urina e parênquima não viável podem ser acompanhados com exames de imagem, principalmente na presença de febre, dor lombar e queda de hematócrito. Se houver urinoma, antibióticos de amplo espectro devem ser administrados. Cerca de 25% dos pacientes tratados conservadoramente apresentam sangramento tardio.³

Angioembolização

Pode ser utilizada em todos os graus de lesão renal, porém o ideal é realizá-la quando há sangramento renal ativo (“blush” arterial), desde que não haja indicação de exploração cirúrgica.⁶ Outras indicações precisas são: fístula arteriovenosa e pseudoaneurisma traumático.⁷

Complicações

As principais complicações do tratamento conservador do trauma renal são: fístulas arteriovenosas, hipertensão, abscesso perirrenal, sangramento, urinoma e exclusão renal. A indicação de drenagem da via urinária (cateter duplo J/nefrostomia) é a presença de urinoma sintomático e refratário à observação.⁸

Manejo operatório

Indicações para tratamento cirúrgico podem ser divididas em absolutas e relativas.

Absolutas

Instabilidade hemodinâmica, hematoma pulsátil e expansivo, suspeita de avulsão do pedículo e avulsão de JUP.

Relativas

Extravasamento de contraste, lesão renal associada a lesão colônica ou pancreática, diagnóstico tardio de lesão arterial.

A abordagem deve ser feita por via transabdominal e então realizado o inventário da cavidade (lesões penetrantes têm até 94% de lesões associadas). Devem ser feitos o reparo transmesentérico dos grandes vasos e a exposição do retroperitônio; então todo o rim deve ser exposto e realizado o controle da artéria e veia renal, tecido não viável deve ser debridado. Realiza-se a hemostasia com sutura de controle nos vasos sangrantes, fechamento do sistema coletor, reaproximação do parênquima e cobertura do defeito.³

Lesões vasculares graves devem ser tratadas com nefrectomia. Trombose da artéria renal pode ser tratada com nefrectomia, revascularização endovascular e revascularização cirúrgica, esta última com raro sucesso e altas taxas de hipertensão secundária.³

A figura 1 representa o algoritmo de tratamento do trauma renal recomendado pela European Urologic Association.¹

Trauma ureteral

Introdução

O trauma de ureter é uma lesão rara, pois ele é protegido pelo seu pequeno tamanho, mobilidade e posição anatômica. A causa mais comum é a iatrogênica (cerca de 80%), sendo as principais: histerectomia (54%), colectomia (14%), cirurgias pélvicas como ooforectomia (8%), hysteropexia (8%) e procedimentos vasculares (6%). Outras lesões podem ser causadas por procedimentos endourológicos, por trauma penetrante e menos frequentemente por trauma contuso.

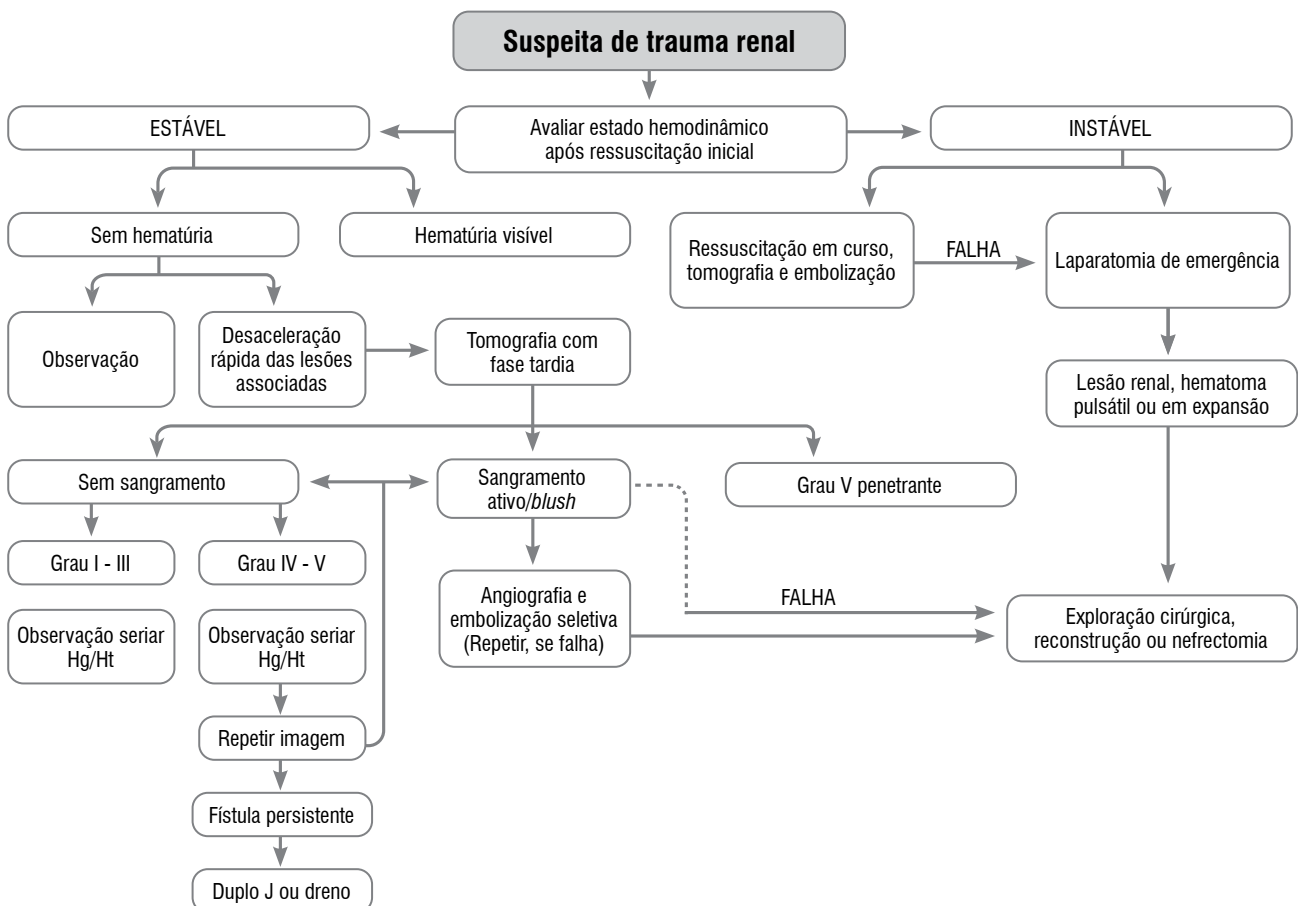
Lesões ureterais são responsáveis por 1%-2,5% dos traumas urinários, causados principalmente por lesões penetrantes; apenas um terço é causado por traumas contusos.³

Diagnóstico

Por se tratar de uma estrutura delicada e de difícil

acesso, a melhor maneira de diagnosticar o trauma de ureter é pela suspeita clínica, principalmente o reconhecimento intraoperatório, avaliação cuidadosa do mecanismo e topografia do trauma, além de avaliação criteriosa de hematúria.⁹ Entretanto, entre 25% a 45% das lesões ureterais por trauma não apresentam nem hematúria microscópica.³

Ainda assim, cerca de 11% das lesões ureterais não são prontamente diagnosticadas durante a laparotomia, o que aumenta o tempo de internação e aumenta as taxas de nefrectomia. Febre, leucocitose e irritação peritoneal são os principais sintomas destas lesões não diagnosticadas e indicam imediata reavaliação com tomografia contrastada. Lesões não reconhecidas podem levar a complicações significativas, como urinoma, abscesso, estenose de ureter, fístula urinária e perda da unidade renal ipsilateral.³



Adaptada de Kitrey et al., 2021.¹

Figura 1. Tratamento do trauma renal.

Exames de imagem

Assim como no trauma renal, a grande ferramenta diagnóstica no trauma de ureter é a tomografia computadorizada com contraste intravenoso, porém a atenção deve ser na realização da fase tardia, que deve ser feita até 20 minutos após a infusão do contraste. O principal achado é o extravasamento de contraste ou a não eliminação de contraste pelo ureter (lesões proximais). Deve-se ter atenção em extravasamentos de urina perirrenal, visto que é difícil diferenciar se este achado ocorre pelo trauma renal ou por lesão de ureter proximal.¹⁰⁻¹² Frequentemente, o trauma de ureter é diagnosticado tardiamente através de achados de urinoma, fístulas ou dilatação ureteral.¹³

Classificação

Na tabela 2 está indicada a classificação de gravidade de lesão de órgão para ureter.

Tabela 2. Classificação de gravidade de lesão de órgão para ureter		
Grau	Tipo	Descrição da lesão
I	Hematoma	Contusão ou hematoma sem desvascularização
II	Laceração	Transecção < 50%
III	Laceração	Transecção > 50%
IV	Laceração	Transecção completa com desvascularização < 50%
V	Laceração	Transecção completa com desvascularização > 50%

Adaptada de Wein et al., 2016.³

Tratamento

Contusões graves ou extensas devem ser tratadas com excisão da área acometida e ureteroureterostomia. Contusões menores podem ser tratadas com passagem de cateter duplo J; observação rigorosa deve ser feita, pois estenoses tardias ou perfurações isquêmicas secundárias a dano da microvasculatura podem ocorrer.

Quando em dúvida, a porção acometida deve ser excisada. Transecções parciais podem ser tratadas com reparo primário, desde que sejam causadas por ferimento por arma branca (FAB) ou ferimento por

arma de fogo (FAF) por projéteis de baixa velocidade. A lesão deve ser suturada convertendo uma laceração longitudinal em uma transversa, pela técnica de Heineke-Mikulicz, para que não haja estrangulamento da luz do ureter. Deve ser locado um cateter duplo J e o retroperitônio drenado.³

Ureteroureterostomia, ou anastomose terminoterminal, é a técnica de preferência para reparo dos dois terços proximais do ureter e tem taxa de sucesso de 90%. As complicações agudas mais comuns são extravasamento de urina, abscessos e fístulas. A complicação crônica mais comum é a estenose ureteral.³

Avulsão ureteral da pelve e lesões do ureter proximal podem ser tratadas com reimplante direto na pelve. Em situações de exceção, quando há extenso dano da pelve, pode-se realizar uma ureterocalicostomia. Autotransplante tem sido usado quando há lesão ureteral extensa ou múltiplas tentativas de reparo ureteral sem sucesso. Lesões extensas também podem ser tratadas por interposição de um conduto ileal ou pela cirurgia de Monti. Essas técnicas devem ser evitadas no reparo da fase aguda da lesão, sendo indicadas apenas em reparos tardios.³

Lesões do ureter médio podem ser tratadas com transureteroureterostomia, técnica que consiste em uma anastomose terminolateral do ureter acometido com o ureter contralateral normal. Essa técnica é raramente utilizada, porém tem altas taxas de sucesso (90%-97%). Como inconveniente, o acesso endourológico ao ureter acometido fica comprometido. Histórico de neoplasias uroteliais e cálculos são contraindicações.³

Lesões do ureter distal podem ser tratadas com reimplante ureteral, quando a lesão ocorre perto da bexiga. Deve ser confeccionado um túnel submucoso, com comprimento pelo menos três vezes maior que a largura do ureter, com o objetivo de evitar refluxo. Se o comprimento do ureter não for suficiente para a tunelização, pode ser realizada anastomose não tunelizada. Em ambos os casos, um cateter duplo J deve ser mantido no pós-operatório por quatro a seis semanas. Se não houver comprimento suficiente para reimplante ureteral, devem ser realizadas técnicas de mobilização vesical para permitir uma anastomose sem tensão, as mais comuns são Psoas Bladder Hitch e Boari Flap,

ambas com alta taxa de sucesso descrita na literatura.³

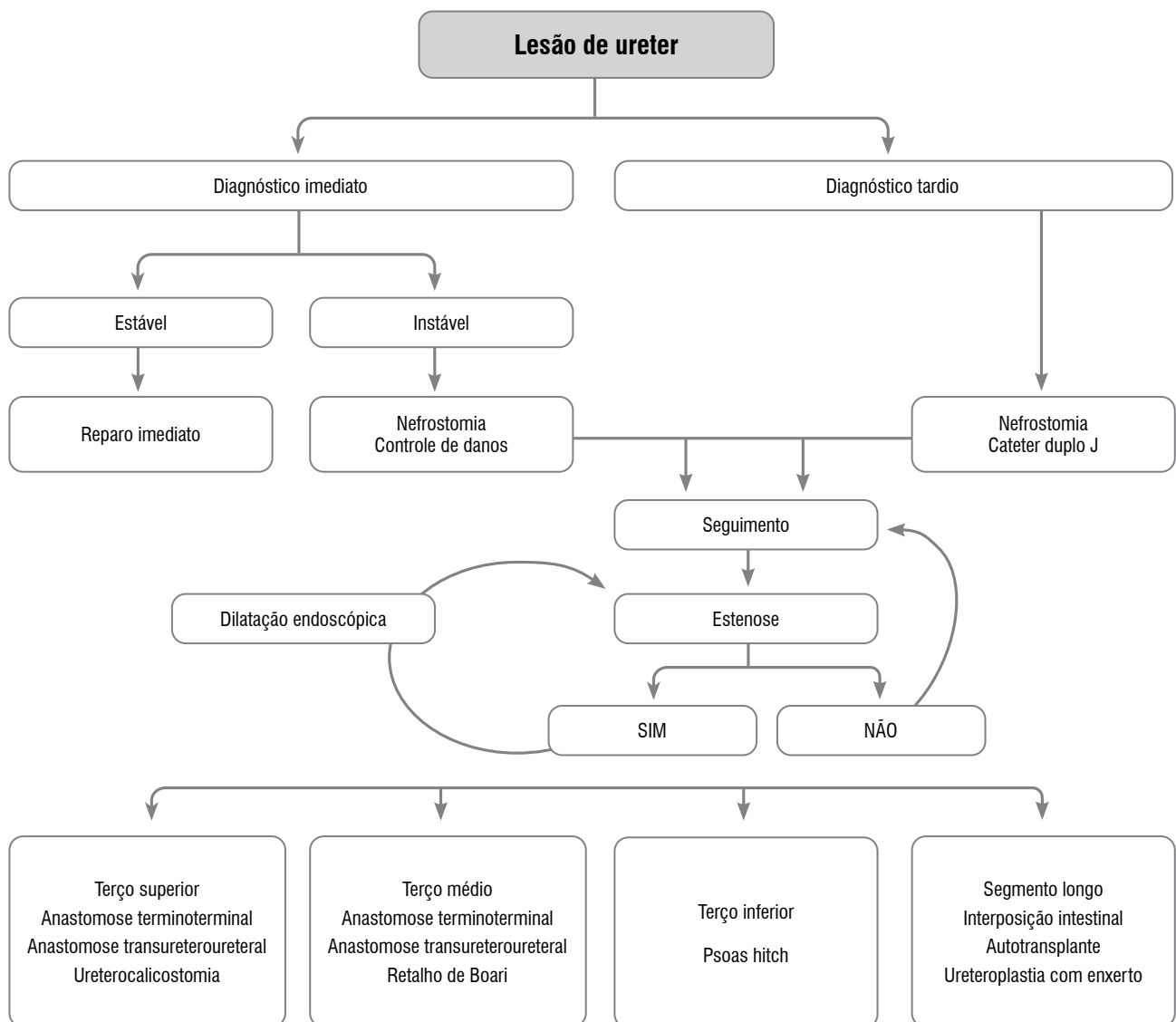
Há situações em que o paciente encontra-se muito instável para tolerar o tempo cirúrgico necessário para um reparo definitivo do ureter, como choque hemorrágico, sangramento intraoperatório de difícil controle ou lesões colônicas graves que demandam colectomia. Nessas situações, o reparo deve ser evitado e realizada nefrectomia ou reparo estagiado do ureter.

Há quatro opções para o controle de danos em lesões de ureter: não fazer nada e programar reabordagem em 24 horas; apenas locar um cateter no ureter; exteriorização do ureter e ligadura do ureter com realização de nefrostomia.

As técnicas de reparo devem sempre seguir os princípios de reparo da European Urology Association:¹

- Desbridamento de tecidos necróticos.
- Espatulação ureteral.
- Anastomose impermeável com fios absorvíveis.
- Cateter ureteral.
- Drenagem externa.
- Isolamento da lesão por interposição de omento ou peritônio.

A figura 2 sumariza o algoritmo de avaliação e tratamento do trauma ureteral de acordo com o *guideline* da European Urology Association.¹



Adaptada de Kitrey et al., 2021.¹

Figura 2. Algoritmo de avaliação e tratamento do trauma ureteral.

Referências

1. Kitrey ND, Hallscheidt P, Kuehhas FE, Lumen N, Serafetinidis E, Sharma DM et al. EAU Guidelines on Urological Trauma. <http://uroweb.org/Guidelines/compilations-of-all-Guidelines/>. 2021.
2. Kuan JK, Kaufman R, Wright JL, Mock C, Nathens AB, Wessells H, et al. Renal injury mechanisms of motor vehicle collisions: analysis of the crash injury research and engineering network data set. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 1):935-40; discussion 40.
3. Wein AJ, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology* 12th edition 2016.
4. McAninch JW, Carroll PR, Armenakas NA, Lee P. Renal gunshot wounds: methods of salvage and reconstruction. *J Trauma*. 1993;35(2):279-83; discussion 83-4.
5. Shariat SF, Jenkins A, Roehrborn CG, Karam JA, Stage KH, Karakiewicz PI. Features and outcomes of patients with grade IV renal injury. *BJU Int*. 2008;102(6):728-33; discussion 33.
6. Lanchon C, Fiard G, Arnoux V, Descotes JL, Rambeaud JJ, Terrier N, et al. High grade blunt renal trauma: predictors of surgery and long-term outcomes of conservative management. a prospective single center study. *J Urol*. 2016;195(1):106-11.
7. Charbit J, Manzanera J, Millet I, Roustan JP, Chardon P, Taourel P, et al. What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy? *J Trauma*. 2011;70(5):1219-27; discussion 27-8.
8. Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol*. 1997;157(6):2056-8.
9. McGinty DM, Mendez R. Traumatic ureteral injuries with delayed recognition. *Urology*. 1977;10(2):115-7.
10. Brown SL, Hoffman DM, Spirnak JP. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of blunt renal trauma. *J Urol*. 1998;160(6 Pt 1):1979-81.
11. Kawashima A, Sandler CM, Corl FM, West OC, Tamm EP, Fishman EK, et al. Imaging of renal trauma: a comprehensive review. *Radiographics*. 2001;21(3):557-74.
12. Mulligan JM, Cagiannos I, Collins JP, Millward SF. Ureteropelvic junction disruption secondary to blunt trauma: excretory phase imaging (delayed films) should help prevent a missed diagnosis. *J Urol*. 1998;159(1):67-70.
13. Gayer G, Zissin R, Apter S, Garniek A, Ramon J, Kots E, et al. Urinomas caused by ureteral injuries: CT appearance. *Abdom Imaging*. 2002;27(1):88-92.

CAPÍTULO 16

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Trauma de bexiga e uretra: Avaliação e tratamento

Dr. Sandro Nassar de Castro Cardoso



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Lesões de uretra posterior

Etiologia

Lesões da uretra posterior são quase exclusivamente associadas a fraturas pélvicas e ocorrem entre 1,5% e 10% das fraturas da pelve; lesões vesicais concomitantes estão presentes em 15% dessas lesões uretrais.¹ A fratura do anel pélvico anterior ou diástase púbica está quase sempre presente quando ocorre lesão de uretra posterior e um maior grau de deslocamento tem sido correlacionado com um maior risco de lesão uretral.² Como a uretra posterior é densamente aderida ao púbis através do diafragma urogenital e dos ligamentos pubo-prostáticos, a junção bulbo-membranosa é mais vulnerável a lesões durante a fratura pélvica do que a junção prostatomembranosa.³

Apresentação clínica

Sinais indicativos de lesão uretral incluem sangue no meato uretral, hematoma escrotal ou perineal, próstata elevada ou descolada que não pode ser palpada no toque retal, retenção urinária aguda caracterizada por globo vesical palpável. Sangue no meato uretral (uretorragia) é o achado mais comum, presente em 37% a 93%.⁴

Diagnóstico

O diagnóstico é feito por uretrografia retrógrada, que deve sempre ser realizada após um trauma pélvico ou genital com suspeita de lesão uretral.⁴ A uretrografia retrógrada pode demonstrar lesão parcial ou completa da uretra, com orientações sobre a melhor forma de realizar a drenagem vesical. Extravasamento de contraste com ausência de contrastação da uretra proximal e da bexiga indica ruptura completa da uretra, enquanto extravasamento com chegada de contraste até a bexiga traduz lesão parcial. A passagem do cateter vesical antes da realização da uretrografia retrógrada deve ser evitada. No quadro de uma lesão parcial da uretra, uma única tentativa com cateter bem lubrificado pode ser tentada por um membro da equipe experiente.⁵

Tratamento

Reconstrução aberta imediata

Reconstrução anastomótica imediata de lesões de uretra posterior em homens foi abandonada devido à sua associação com resultados insatisfatórios, tais como impotência e incontinência, formação de estenose e perda sanguínea operatória.⁶ Nos casos de ruptura uretral feminina relacionada à fratura pélvica, a maioria dos especialistas sugere reparo primário imediato ou, pelo menos, realinhamento uretral sobre um cateter, para evitar fístulas uretrovaginais subseqüentes ou obliteração uretral.⁷ A reconstrução tardia é problemática porque a uretra feminina é muito curta (cerca de 4 cm) para poder ser mobilizada durante uma reparação anastomótica quando se torna embutida na cicatriz.⁸

Cistostomia suprapúbica

A colocação imediata de cateter vesical suprapúbico continua sendo a melhor opção em homens com lesões de uretra posterior. A colocação pode ser realizada através de uma pequena incisão infraumbilical, que permite a inspeção e reparo da bexiga e colocação adequada de um cateter na cúpula da bexiga. A colocação de cateter vesical suprapúbico é segura e conveniente quando a bexiga é obviamente distendida e não existem outras indicações para a cirurgia.

Realinhamento primário

Uma tentativa de realinhamento primário com um cateter uretral é razoável em pacientes cuja condição é estável⁹ e pode ser feita de forma aguda ou dentro de vários dias após a lesão. Prefere-se uma técnica simples, que consiste em passar um cateter Coudé anterógrado de uma cistotomia anterior para o meato uretral, depois ligá-lo a outro cateter que é levado de volta para a bexiga. Várias abordagens mais elaboradas foram descritas, frequentemente com cistoscópios flexíveis retrógrados e anterógrados.¹⁰ Tentativas prolongadas de realinhamento endoscópico podem infectar o hematoma pélvico e não podem ser recomendadas. Quando o cateter uretral é removido após quatro a seis semanas, é imperativa a colocação de um cateter vesical suprapúbico, porque muitos pacientes, apesar do realinhamento, desenvolverão

estenose uretral posterior. Se o doente urinar satisfatoriamente através da uretra, o cateter suprapúbico pode ser removido sete a 14 dias mais tarde. O realinhamento primário às vezes pode permitir a cicatrização sem estenose, mas uma estenose leve de 1 a 2 cm de comprimento se desenvolve em muitos pacientes.¹¹

Os pacientes tratados com cateter suprapúbico quase sempre desenvolvem estenose completa, necessitando de uretroplastia posterior. Embora o realinhamento nem sempre possa impedir a estenose sintomática, pode permitir que as estenoses resultantes sejam administradas endoscopicamente ou aliviar a dificuldade da uretroplastia posterior aberta, alinhando a próstata e a uretra e reduzindo o comprimento da estenose.¹²

As lesões uretrais incompletas são mais bem tratadas por sondagem com um cateter uretral. Não existe nenhuma evidência de que uma tentativa delicada de colocar um cateter uretral possa converter uma lesão incompleta em uma transecção completa. A confirmação radiográfica do posicionamento adequado é imperativa. Em nenhum caso a tração é utilizada após a colocação do cateter uretral. É desnecessária e pode causar incontinência.¹³

Reconstrução tardia

Na lesão uretral posterior, o defeito entre as duas extremidades lesadas enche-se de tecido cicatricial, resultando em completa falta de continuidade uretral. Esta separação não é uma estenose, na verdade é um verdadeiro defeito de ruptura uretral preenchido com fibrose. Aos três meses, o tecido cicatricial no local de ruptura uretral é estável o suficiente para permitir que a uretroplastia posterior seja realizada de forma segura, desde que as lesões associadas sejam estabilizadas e o paciente seja ambulatorial. Após esse período são necessários estudos de imagem para delinear as características do defeito de ruptura uretral. A drenagem de cistostomia suprapúbica deve ser mantida até que as lesões associadas tenham cicatrizado e o paciente possa ser adequadamente posicionado para o procedimento reconstrutivo.¹⁴

Tratamentos endoscópicos

Tratamentos endoscópicos, como a uretrotomia interna por via direta, são melhor reservados para

estenoses uretrais curtas selecionadas, como lesões parciais, para as quais o cateterismo precoce alcançou a continuidade uretral. Na maioria dos casos, quando a avaliação pré-operatória indica defeitos de 1 cm ou mais, procedimentos endoscópicos são ineficazes e não têm outra vantagem além do tempo operatório reduzido.¹⁵

Reconstrução cirúrgica

A uretroplastia posterior aberta através de uma abordagem anastomótica perineal é o tratamento de escolha para a maioria das lesões de uretra posterior, porque cura definitivamente o paciente sem a necessidade de múltiplos procedimentos. Quando os estudos pré-operatórios determinaram que o ápice uretral prostático pode ser atingido por uma abordagem perineal, o paciente é colocado na posição de litotomia alta, e uma incisão na linha média é feita. A uretra bulbar é liberada e mobilizada a partir do local da ruptura uretral para o meio do escroto. O tecido cicatricial do defeito de ruptura uretral é excisado, e a uretra prostática é identificada no ápice da próstata. Deve-se tomar cuidado para eliminar com cuidado e meticulosamente todo o tecido fibrótico da margem uretral proximal até que pelo menos uma vela de 28 Fr passe sem resistência.¹⁶ A uretra bulbar é então anastomosada de uma forma livre de tensão para a uretra prostática. Em 95% dos pacientes, a anastomose uretral posterior é conseguida com sucesso por uma abordagem perineal isolada.¹⁷ É importante limitar o tempo de litotomia a cinco horas ou menos para evitar complicações nas extremidades inferiores quando se realiza qualquer reconstrução uretral complexa.¹⁸

Complicações

Disfunção erétil

Alguns níveis de disfunção erétil (DE) são observados em 82% dos pacientes com fratura pélvica e lesão uretral (Flynn et al., 2003), embora a taxa média relatada seja de aproximadamente 50%.¹⁹ A etiologia é multifatorial e atribuída de forma variável à lesão do nervo cavernoso, à insuficiência arterial, à fuga venosa e à lesão corpórea direta.²⁰ Fatores que correspondem à gravidade da lesão, como diástase da sínfise púbica e deslocamento lateral da uretra, têm

correlação com a DE.²¹ Algumas séries cirúrgicas mostraram um pequeno número de pacientes com DE de novo aparecimento ou agravada após a reconstrução. Entretanto, as complicações da lesão pélvica original são difíceis de diferenciar das complicações das tentativas de reparar lesões uretrais e da bexiga. Vários estudos têm demonstrado que pacientes tratados com técnicas modernas de realinhamento endoscópico primário têm taxas de DE e incontinência semelhantes às dos pacientes que não tiveram nenhum tratamento ou reconstrução aberta tardia.¹² Estes estudos suportam a conclusão de que essas complicações são geralmente o resultado da própria lesão e não do tratamento.²²

Estenose recorrente

Após a uretroplastia posterior, 5% a 15% dos pacientes apresentamestenose recorrente na anastomose.²³ O tratamento endoscópico (por exemplo, com uretrotomia interna de visão direta) é frequentemente bem-sucedido neste contexto, porque a maior parte do tecido fibrótico foi eliminada.²⁴

Incontinência

A continência urinária após a lesão uretral é a regra e não a exceção, apesar da destruição do esfíncter externo da própria lesão ou da reparação subsequente. As taxas de incontinência após a reconstrução são baixas - menos de 4%.¹⁹ Acredita-se que o mecanismo da continência seja em grande parte atribuível à função do colo da bexiga.²⁵ Dados urodinâmicos mostram que uma proporção significativa de pacientes também possui função do rabdoesfíncter distal identificável.²⁶

Lesões uretrais anteriores

Introdução

A maioria das lesões na uretra anterior é causada por trauma perineal que comprime a uretra contra o púbis e a forma mais comum é conhecida como “queda a cavaleiro”. Envolvem a uretra bulbar, que é suscetível a lesões por compressão devido à sua localização fixa debaixo do púbis. Uma porcentagem menor de lesões na uretra anterior é resultado de lesão penetrante direta no pênis. Como no caso da lesão uretral posterior, deve ser

mantido um índice elevado de suspeita em todos os pacientes com trauma na região urogenital, e uretrografia deve ser realizada em qualquer caso de lesão uretral suspeita.²⁷

Os sinais clínicos de lesões uretrais anteriores incluem sangue no meato, hematoma perineal, hematúria macroscópica e retenção urinária. Em traumatismos graves, a fásia de Buck pode ser interrompida, resultando em extravasamento sanguíneo e urinário no escroto.²⁸

Tratamento

A lesão da uretra anterior (peniana) pode estar associada a fratura peniana, em cerca de 9% a 20% dos casos. A exploração cirúrgica precoce com evacuação do coágulo, controle da hemorragia e reparo da lesão associada (inclusive uretral), está associada a melhores resultados se comparada com a exploração tardia ou manejo não cirúrgico.²⁹

Armenakas e McAninch³⁰ propuseram um esquema de classificação simples e prático, dividindo lesões uretrais anteriores com base em achados radiográficos em contusão, ruptura incompleta e interrupção completa. Contusões e lesões incompletas podem ser tratadas apenas com passagem de cateter uretral. A realização de cistostomia suprapúbica como tratamento inicial das lesões contusas da uretra bulbar nos oferece segurança tanto no manejo de lesões completas como parciais.²⁸ Entretanto, o realinhamento uretral anterior primário mostrou resultados promissores com relação à taxa de estenose e à DE.³¹

Reconstrução tardia

Antes de qualquer procedimento planejado, uma cistografia miccional e uma uretrografia retrógrada devem ser obtidas para definir claramente o local e o comprimento da uretra obliterada. A uretroplastia anastomótica é o procedimento de escolha na uretra bulbar totalmente obliterada. A cicatriz típica tem 1,5 a 2 cm de comprimento e pode ser facilmente excisada. A uretra proximal e distal pode ser mobilizada para uma anastomose terminoterminal livre de tensão. Este é um procedimento altamente bem-sucedido em mais de 95% dos casos.³²

A incisão endoscópica através do tecido cicatricial de uma uretra obliterada é um procedimento sem esperança, condenado ao fracasso. O estreitamento parcial da uretra pode inicialmente ser tratado por incisão endoscópica ou dilatação com maior sucesso. A manipulação endoscópica repetida não é eficaz para o tratamento de estenoses uretrais.³² Os pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos repetidos também são mais propensos a requerer procedimentos reconstrutivos complexos, como enxertos.^{28,33}

Lesões de bexiga

Etiologia

A bexiga é geralmente protegida de trauma externo devido à sua localização profunda na pelve óssea. A causa mais comum de trauma contuso são acidentes automobilísticos, mas muitas também ocorrem por quedas, traumas pélvicos e traumatismo direto (no abdome inferior com a bexiga cheia).^{1,34-37} Outras causas importantes de ruptura da bexiga incluem trauma penetrante, complicações cirúrgicas iatrogênicas e ruptura espontânea em pacientes com história de doença neuropática, doença preexistente da bexiga ou cirurgia urológica prévia.³⁸⁻⁴¹

As lesões vesicais isoladas são raras, 80% a 94% dos pacientes têm lesões não urológicas associadas e geralmente as lesões não urológicas são causa de morte. Existe uma relação direta entre fraturas pélvicas e lesões vesicais, que está associada a 83% a 95%. Por outro lado, a lesão da bexiga foi relatada em apenas 5% a 10% das fraturas da pelve.^{34,42,43}

A lesão vesical extraperitoneal é a mais comum e pode estar associada a lesão intra-abdominal de outros órgãos em 44%, e estar associada a lesão de uretra em 15%, e estão quase sempre associadas a fraturas pélvicas. A força repentina aplicada a uma bexiga cheia pode resultar em um aumento rápido nas pressões intravesicais e levar à ruptura intraperitoneal sem fratura pélvica, e é a cúpula a área de lesão mais comum.^{39,44,45}

Quase metade de todas as lesões da bexiga são iatrogênicas, sendo estas as mais comuns do sistema urinário, entre as causas estão procedimentos obstétricos ou ginecológicos, cirurgia geral e procedimentos urológicos.⁴⁶

Diagnóstico

O diagnóstico de lesão vesical pode ser mascarado por outros traumas; pela magnitude do mecanismo, nas lesões extraperitoneais da bexiga geralmente a lesão está associada à fratura pélvica. As lesões intraperitoneais podem estar associadas à fratura pélvica, mas são geralmente causadas por lesões penetrantes ou em trauma direto em uma bexiga repleta. O principal sinal de lesão vesical é hematúria macroscópica, e pode ocorrer em até 95% dos casos.³⁹⁻⁴¹

Pacientes conscientes apresentam sintomas inespecíficos, como dor abdominal, distensão abdominal e retenção urinária. Os principais sinais são hematúria macroscópica, hematomas no abdome inferior, abdome em tábua, edema de períneo e/ou escrotal e ruídos intestinais diminuídos.

O cateterismo imediato deve ser realizado quando se suspeita de ruptura brusca da bexiga, pois o indicador mais confiável é a hematúria macroscópica, que está presente em quase todos os casos. Se o sangue for observado no meato ou o cateter não passar facilmente, a uretrografia retrógrada está indicada, pois lesões uretrais ocorrem concomitantemente em 10% a 29% dos pacientes com ruptura da bexiga.^{34,46}

No trauma contuso, a hematúria franca associada à fratura pélvica é indicação absoluta de cistografia imediata, pois aproximadamente 29% dos pacientes que apresentam esta combinação de achados têm ruptura da bexiga.⁴⁷ As indicações relativas à cistografia após trauma contuso incluem hematúria macroscópica sem fratura pélvica e micro-hematúria com fratura pélvica. Em trauma penetrante, a presença de orifício de entrada e/ou saída em abdome inferior, períneo e nádegas deve sempre suspeitar de lesão vesical.

Exames de imagens

A cistografia retrógrada é o método preferido para o diagnóstico de lesão vesical, pois possui uma alta sensibilidade se executada adequadamente. A bexiga deve ser preenchida por pelo menos 350 mL, e deve-se obter três imagens: uma antes da administração do contraste, da bexiga completa e uma após a drenagem.

Uma coleção densa, em forma de chama, de material de contraste na pelve é característica do

extravasamento extraperitoneal. Dependendo da integridade fascial, o material de contraste pode se estender além dos limites da pelve e ser visualizado no retroperitônio e escroto. A quantidade de extravasamento nem sempre é proporcional à extensão da lesão da bexiga. O extravasamento intraperitoneal é identificado quando o material de contraste delinea as alças do intestino e/ou a porção lateral inferior da cavidade peritoneal.⁴⁸

Contudo, a tomografia é o principal exame para pacientes politraumatizados estáveis; sendo assim a cisto-tomografia (CT) vem substituindo a cistografia convencional, com sensibilidade e especificidade semelhantes a ela, desde que a bexiga seja preenchida de forma retrógrada com material de contraste diluído a 2% a 4% (6:1 com salina) para um volume de 350 mL.⁴⁸

A diluição do material de contraste é obrigatória porque o material de contraste não diluído é tão denso que a qualidade da CT é comprometida pelo artefato de dispersão. A tentativa de distensão anterógrada da bexiga por meio de contraste intravenoso é inadequada para o diagnóstico de ruptura da bexiga - é necessário preenchimento retrógrado. A tomografia computadorizada (TC) abdominal convencional de um paciente com trauma pode apresentar achados sugestivos de lesão na bexiga, mas não é considerada adequada para a avaliação da bexiga sem distensão de contraste retrógrada.

A cistoscopia é método preferido para avaliação de lesões intraoperatórias, em que não houve abertura abdominal, como *sling*, histerectomias vaginais e outras.

A ultrassonografia não é um método eficiente para o diagnóstico.

Tratamento

No tratamento de lesões extraperitoneais não complicadas da bexiga, em condições ideais, o tra-

tamento conservador é o preferido, com drenagem uretral com um cateter de Foley de grande diâmetro (20 a 24-Fr) para promover drenagem adequada. Idealmente, uma cistografia é realizada após 14 dias da lesão para avaliar se houve a cicatrização completa. Durante o período do tratamento, o uso de antibióticos é recomendado para evitar infecção em retroperitônio. No entanto, se apresentar lesão de colo vesical, presença de fragmento ósseo na parede vesical ou lesão de reto associada, está indicada a reparação aberta imediata para evitarmos complicações como fístula, abscesso e outras, devendo sempre avaliar o meato ureteral.

Se um paciente com lesão extraperitoneal for submetido a uma laparotomia e/ou fixação interna de fratura pélvica, a rafia concomitante da bexiga deve ser realizada, evitando-se assim possíveis complicações.⁴⁹

Nas lesões penetrantes ou intraperitoneais deverá ser realizado tratamento cirúrgico imediato, com reparo da lesão devido ao elevado risco de peritonite e sepse. Devemos sempre avaliar os meatos ureterais, e se houver lesão dele, realizar o replante ou mesmo colocação de um cateter ureteral. No reparo direto deve-se empregar o uso de dreno perivesical, devido ao risco de fístula, e manter antibioticoterapia terapêutica. Uma cistografia deverá ser obtida sete a 10 dias após a cirurgia,^{50,51} antes de se retirar a sonda de Foley.

O diagnóstico imediato e o manejo adequado das lesões da bexiga promovem excelentes resultados e morbidade mínima. No entanto, em casos de tratamento inadequado e no diagnóstico tardio, podem ocorrer complicações graves. Casos de fraturas pélvicas graves podem causar lesões neurológicas transitórias ou permanentes e resultar em dificuldades miccionais, apesar de um reparo adequado da bexiga.

Referências

1. Bjurlin MA, Fantus RJ, Mellett MM, Goble SM. Genitourinary injuries in pelvic fracture morbidity and mortality using the National Trauma Data Bank. *J Trauma*. 2009;67:1033-9.
2. Basta AM, Blackmore CC, Wessells H. Predicting urethral injury from pelvic fracture patterns in male patients with blunt trauma. *J Urol*. 2007;177:571-5.
3. Brandes S, Borrelli J Jr. Pelvic fracture and associated urologic injuries. *World J Surg*. 2001;25:1578.
4. Martinez-Pineiro L, Djakovic N, Plas E, Mor Y, Santucci RA, Serafetinis E, et al. EAU Guidelines on urethral trauma. *Eur Urol*. 2010;57:791.
5. Jeong SH, Park SJ, Kim YH. Efficacy of urethral catheterisation with a hydrophilic guidewire in patients with urethral trauma for treating acute

- urinary bladder retention after failed attempt at blind catheterisation. *Eur Radiol.* 2012;22:758.
6. Webster GD, Mathes GL, Selli C. Prostatomembranous urethral injuries: a review of the literature and a rational approach to their management. *J Urol.* 1983;130:898-902.
 7. Black PC, Miller EA, Porter JR, Wessells H. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *J Urol.* 2006;175:2140-5.
 8. Podesta ML, Jordan GH. Pelvic fracture urethral injuries in girls. *J Urol.* 2001;165:1660-5.
 9. Elliott DS, Barrett DM. Long-term follow-up and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol.* 1997;157:814-6.
 10. Hadjizacharia P, Inaba K, Teixeira PGR, Kokorowski P, Demetriades D, Best C et al. Evaluation of immediate endoscopic realignment as a treatment for traumatic urethral injuries. *J Trauma.* 2008;64:1443-50.
 11. Leddy LS, Vanni AJ, Wessells H, Voelzke BB. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. *J Urol.* 2012;188:174-8.
 12. Mouraviev VB, Coburn M, Santucci RA. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol.* 2005;173:873-6.
 13. Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, Saylik A, Yilmaz AF, Yildiz S. Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33:228-33.
 14. Koraitim MM. Assessment and management of an open bladder neck at posterior urethroplasty. *Urology.* 2010;76:476-9.
 15. Levine L, Wessells H. Comparison of open and endoscopic treatment of posttraumatic posterior urethral strictures. *World J Surg.* 2001;25:1597-601.
 16. Morey AF, McAninch JW. Reconstruction of posterior urethral disruption injuries: outcome analysis in 82 patients. *J Urol.* 1997;157:506-10.
 17. Carr LK, Webster GD. Posterior urethral reconstruction. *Atlas Urol Clin North Am.* 1997;5:125-37.
 18. Anema JG, Morey AF, McAninch JW, Mario LA, Wessells H. Complications related to the high lithotomy position during urethral reconstruction. *J Urol.* 2000;164:360-3.
 19. Koraitim MM. On the art of anastomotic posterior urethroplasty: a 27-year experience. *J Urol.* 2005;173:135-9.
 20. Shenfeld OZ, Kiselgorf D, Gofrit ON, Verstandig AG, Landau EH, Podes D, et al. The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption. *J Urol.* 2003;169:2173-6.
 21. Koraitim MM. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. *Urology.* 2013;81:1081-5.
 22. Corriere JN. 1-Stage delayed bulboprostatic anastomotic repair of posterior urethral rupture: 60 patients with 1-year followup. *J Urol.* 2001;165:404-7.
 23. Cooperberg MR, McAninch JW, Alsikafi NF, Elliott SP. Urethral reconstruction for traumatic posterior urethral disruption: outcomes of a 25-year experience. *J Urol.* 2007;178:2006-10.
 24. Koraitim MM. Failed posterior urethroplasty: lessons learned. *Urology.* 2003;62:719-22.
 25. Iselin CE, Webster GD. The significance of the open bladder neck associated with pelvic fracture urethral distraction defects. *J Urol.* 1999;162:347-51.
 26. Whitson JM, Tanagho EA, Metro MJ, Rahman NU. Mechanism of continence after repair of posterior urethral disruption: evidence of rhabdosphincter activity. *J Urol.* 2008;179:1035-9.
 27. Husmann DA, Boone TB, Wilson WT. Management of low velocity gunshot wounds to the anterior urethra: the role of primary repair versus urinary diversion alone. *J Urol.* 1993;150:70-2.
 28. Park S, McAninch JW. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J Urol.* 2004;171:722-5.
 29. Ibrahim El, El-Tholoth HS, Mohsen T. Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention. *J Urol.* 2010;75:108.
 30. Armenakas NA, McAninch JW. Acute anterior urethral injuries: diagnosis and initial management. In: McAninch JW, editor. *Traumatic and reconstructive urology.* Philadelphia: Saunders. 1996. p. 543-50.
 31. Ying-Hao S, Chuan-Liang X, Xu G, Guo-Qiang L, Jian-Guo H. Urethroscopic realignment of ruptured bulbar urethra. *J Urol.* 2000;164:1543-5.
 32. Greenwell TJ, Castle C, Andrich DE, MacDonald JT, Nicol DL, Mundy AR. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. *J Urol.* 2004;172:275-7.
 33. Hudak SJ, Atkinson TH, Morey AF. Repeat transurethral manipulation of bulbar urethral strictures is associated with increased stricture complexity and prolonged disease duration. *J Urol.* 2012;187:1691-5.
 34. Cass AS. The multiple injured patient with bladder trauma. *J Trauma.* 1984;24:731-4.
 35. Parry NG, Rozycki GS, Feliciano DV, Tremblay LN, Cava RA, Voeltz Z, et al. Traumatic rupture of the urinary bladder: is the suprapubic tube necessary? *J Trauma.* 2003;54:431-6.
 36. Hsieh C, Chen R, Fang J, Lin BC, Hsu YP, Kao JL, et al. Diagnosis and management of bladder injury by trauma surgeons. *Am J Surg.* 2002;184:143-7.
 37. Volpe MA, Pachter EM, Scalea TM, Macchia RJ, Mydlo JH. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? *J Urol.* 1999;161:1103-5.
 38. Wirth GJ, Peter R, Poletti PA, Iselin CE. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. *BJU Int.* 2010;106(9):1344.
 39. Gomez RG, Ceballos L, Coburn M, Corriere JN, Dixon CM, Lobel B, et al. Consensus statement on bladder injuries. *BJU Int.* 2004;94(1):27.
 40. Tonkin JB, Tisdale BE, Jordan GH. Assessment and initial management of urologic trauma. *Med Clin North Am.* 2011;95(1):245.
 41. Bjurlin MA, Goble SM, Fantus RJ, Hollowell CMP. Outcomes in geriatric genitourinary trauma. *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):415.
 42. Peters PC. Intraoperative rupture of the bladder. *Urol Clin North Am.* 1989;16:279-82.
 43. Aihara R, Blansfield JS, Millham FH, LaMorte WW, Hirsch EF. Fracture locations influence the likelihood of rectal and lower urinary tract injuries in patients sustaining pelvic fractures. *J Trauma.* 2002;52:205-9.
 44. Rödder K, Ollianas R, Fisch M. Bladder injury. *Diagnostics and treatment.* *Urologe A.* 2005;44(8):878.
 45. Deibert CM, Spencer BA. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. *J Urol.* 2011;186(1):151.
 46. Dobrowolski ZF, Lipczynski W, Drewniak T, Jakubic P, Kusionowicz J. External and iatrogenic trauma of the urinary bladder: a survey in Poland. *BJU Int.* 2002;89:755-6.
 47. Morey AF, Carroll PR. Evaluation and management of adult bladder trauma. *Contemp Urol.* 1997;9:13-22.
 48. Campbell-Walsh *Urology.* Eleventh Edition. 2016;101:2384-2388.
 49. Nardi AC, Nardoza Jr A, Bezerra CA, Fonseca CEC, Truzi JC, Rios LAS, et al. *Urologia Brasil.* Editora Planmark, São Paulo, 2013;35:383-5.
 50. Corriere JN, Sandler CM. Management of extraperitoneal bladder rupture. *Urol Clin North Am.* 1989;16:275-7.
 51. Sandler CM, Corriere JN Jr. Urethrography in the diagnosis of acute urethral injuries. *Urol Clin North Am.* 1989;16:283-9.

CAPÍTULO 17

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Trauma genital

Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Epidemiologia e fisiopatologia

De todos os traumas urológicos, os traumas genitais correspondem de 33% a 66% do total.¹ O trauma genital é mais comum em homens do que em mulheres e é mais comum abaixo dos 40 anos.² O risco de acometimento de órgãos adjacentes é mais comum em mulheres do que em homens.

O trauma genital mais comum é o contuso, acontece em 80% dos casos, e geralmente são unilaterais.³ Realização de esportes está relacionada com trauma genital externo como futebol, rúgbi, motocicletas de trilha, ciclismo de trilha e esportes de combate.⁴⁻⁶ Ferimentos penetrantes são mais comumente realizados por arma de fogo em 75% das vezes.⁷

A apresentação mais frequente de trauma fechado peniano é a fratura peniana. Geralmente acontece durante o intercurso sexual, em que mais frequentemente a mulher está por cima do homem (*woman in top*), o qual acontece em 60% dos casos.⁸ O mecanismo acontece quando o pênis ereto escorrega da vagina e é comprimido contra a sínfise púbica com vigor. A fratura de pênis ocorre por laceração da túnica albugínea do pênis, que pode levar a um hematoma, edema local e trauma uretral em 10% a 30% dos casos.^{9,10}

Ferimentos genitais por arma de fogo são usualmente não causadores de perigo de vida, mas podem trazer sequelas importantes. De todo trauma urológico, a genitália externa pode ser afetada em 40% a 60% das vezes.^{11,12} Em homens e mulheres, os traumas penetrantes acometem outros órgãos em 70% das vezes.¹³ Em homens, traumas penetrantes escrotais acometem ambos os testículos em 30% dos casos, em comparação com 1% em traumas fechados.^{14,15}

O deslocamento traumático testicular raramente ocorre e é mais comum em vítimas de acidente automobilístico.¹⁶⁻¹⁹ O deslocamento bilateral dos testículos acontece em 25% dos casos.¹⁸ Ruptura testicular ocorre em aproximadamente 50% dos casos de trauma testicular fechado.^{20,21} Isso decorre da intensa compressão dos testículos contra ramo púbico ou sínfise, resultando em ruptura de túnica albugínea testicular.

Comentaremos os traumas genitais em traumas testiculares, escrotais e penianos.

Traumas testiculares

Os traumas testiculares podem ser divididos em deslocamentos testiculares, hematoceles e rupturas testiculares.

Deslocamentos testiculares

Usualmente frequentes em traumas fechados e geralmente em acidentes automobilísticos, os deslocamentos testiculares podem ocorrer pelo subcutâneo ou via subfascial ao nível do anel inguinal externo, interno ou abdominal. Se possível devem ser reposicionados manualmente ao escroto e realizar a orquidopexia. Quando não for possível realizar a descida manual, deve ser realizada a orquidopexia imediata.

Hematocele

Por definição, hematocele é o acúmulo de sangue entre as fâscias testiculares, geralmente na túnica vaginalis que envolve o testículo. Pode estar associada com ruptura testicular. Por este motivo, o ultrassom escrotal deve ser sempre realizado. Na dúvida se há ou não ruptura, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) podem ser solicitadas.^{22,23}

Se não houver ruptura testicular, as hematoceles traumáticas menores que três vezes o volume testicular podem ser tratadas conservadoramente.²⁴ Acima desse volume, a taxa de complicações aumenta, sendo necessária a exploração cirúrgica.^{2,6,24-26} Intervenções cirúrgicas precoces permitem evitar a orquiectomia em 90% das vezes, contra 45% a 55% numa abordagem tardia.²⁶ Além disso, o tratamento conservador aumenta o tempo de internação.

Portanto, para grandes hematoceles deve-se realizar a exploração cirúrgica, mesmo se não houver ruptura testicular.²⁴⁻²⁶

Ruptura testicular

A ruptura testicular está associada a dor imediata, náuseas, vômitos e, às vezes, desmaios. O hemiescroto é edemaciado e equimótico. O testículo pode ser difícil de palpar.

O ultrassom deve ser realizado para determinar hematoma intra e/ou extra-testicular, contusão testicular ou ruptura.^{20,27-35} No entanto, a literatura é controversa quanto à utilidade do ultrassom em comparação apenas com o exame clínico. Alguns estudos

relataram achados ultrassonográficos convincentes, com especificidade de até 98,6%.³⁵

Padrão de eco heterogêneo do parênquima testicular com a perda da definição de contorno é um achado radiográfico altamente sensível e específico para ruptura testicular.³⁶ Outros relataram baixa especificidade (78%) e sensibilidade (28%) para a diferenciação entre ruptura testicular e hematocele, enquanto a precisão é tão baixa quanto 56%.²⁸

O ultrassom com doppler pode fornecer informações úteis quando usado para avaliar a perfusão testicular. Se o ultrassom escrotal for inconclusivo, a tomografia testicular ou a RM podem ser úteis;²² no entanto, essas técnicas não aumentaram especificamente as taxas de detecção de ruptura testicular.

É essencial explorar cirurgicamente pacientes sempre que os estudos de imagem não puderem excluir definitivamente a ruptura testicular. Isso envolve exploração com evacuação de coágulos sanguíneos e hematoma, excisão de quaisquer túbulos testiculares necrosados e fechamento da túnica albugínea, geralmente com suturas 3-0 absorvíveis.

Complicações pós-operatórias foram relatadas em 8% dos pacientes submetidos a reparo testicular após trauma penetrante.¹² Apesar do bom manejo e do acompanhamento regular de ferimentos por arma de fogo em genitais externos, tais feridas estão repletas da possibilidade de complicações, como disfunção erétil, estenoses uretrais e infertilidade. Complicações tardias incluem dor crônica e atrofia testicular.

Trauma escrotal

Lesões penetrantes no escroto requerem exploração cirúrgica com desbridamento de tecido não viável. Dependendo da extensão da lesão, a reconstrução primária dos testículos e do escroto geralmente pode ser realizada. Em completa interrupção do cordão espermático, o realinhamento sem vasoanastomose pode ser considerado se cirurgicamente viável. A vasostomia microcirúrgica secundária pode ser realizada após a reabilitação, embora apenas alguns casos tenham sido notificados.³⁷ Se houver uma destruição extensiva da túnica albugínea, a mobilização de túnica vaginalis livre pode ser realizada para o fechamento testicular. Se o paciente estiver instável ou a reconstrução não puder ser alcançada, a orquiectomia é indicada.

Antibióticos profiláticos são recomendados após trauma de penetração escrotal, embora faltem dados para apoiar essa abordagem. Laceração prolongada da pele escrotal requer intervenção cirúrgica para fechamento da pele. Devido à elasticidade do escroto, na maioria dos defeitos pode ser realizada sem grandes problemas.¹³ No caso de perda extensiva de tecido genital devido a lesões explosivas, procedimentos cirúrgicos reconstrutivos complexos e em etapas são frequentemente necessários.¹³

Traumas penianos

Trauma peniano contuso

Trauma contundente no pênis flácido não costuma causar lacerações da túnica peniana. Hematoma subcutâneo após a relação sexual, sem ruptura associada da túnica albugínea cavernosa, não requer intervenção cirúrgica. Nestes casos, anti-inflamatórios não esteroides e bolsas de gelo são recomendados.³⁸

Fratura peniana

A espessura da túnica albugínea no estado flácido (aproximadamente 2 mm) diminui na ereção para 0,25-0,5 mm e, portanto, é mais vulnerável a lesões traumáticas.^{22,39} Quando uma fratura peniana é diagnosticada, recomenda-se a intervenção cirúrgica com fechamento da túnica albugínea.

Este procedimento garante a menor taxa de sequelas negativas a longo prazo e não tem efeito negativo sobre o bem-estar psicológico do paciente.⁴⁰ A abordagem é geralmente através de uma incisão circunferencial proximal ao sulco coronal, que permite o deslucamento completo do pênis. Cada vez mais, incisões longitudinais locais centradas no pênis são mais utilizadas com mesma taxa de sucesso. Se constatada uretrorragia, impossibilidade para urinar ou hematúria macroscópica, uma uretrografia retrógrada ou uretrrocistoscopia deve ser indicada, mediante a melhor disponibilidade pelo urologista ou disponibilidade do método.⁴¹ Se houver laceração da uretra, o reparo com sutura absorvível 3-0 deve ser realizado sobre um cateter uretral. O uso de cistostomia pode ser feito ou não. A sutura da albugínea do corpo cavernoso pode ser realizada com poligalactina 2-0 ou 3-0.

As complicações pós-operatórias foram relatadas em até 20% dos casos, entre elas: o desenvolvimento de placas ou nódulos após cirurgia, formação de curvatura pós-operatória e disfunção erétil, que ocorrem em 13,9%, 2,8% e 1,9% dos pacientes, respectivamente.⁴²

O manejo conservador da fratura peniana aumenta complicações, como abscesso peniano, estenose uretral, curvatura peniana e hematoma persistente, que pode requerer intervenção cirúrgica tardia.⁴³ Complicações tardias após a conduta conservadora foram fibrose e angulações em 35% e disfunção erétil em até 60% dos casos.⁴³

Trauma peniano penetrante

O tratamento não operatório de trauma peniano penetrante é recomendado para pequenas lesões superficiais com fáscia de Buck intacta.¹² Em lesões penianas penetrantes mais significativas, recomendam-se a exploração cirúrgica e o desbridamento do tecido necrosado. Mesmo em lesões extensas do pênis, o alinhamento primário dos tecidos rompidos pode permitir uma cicatrização aceitável, devido ao robusto suprimento sanguíneo peniano.⁶

Os princípios do cuidado são o desbridamento do tecido desvitalizado, com a preservação do máximo de tecidos viáveis possível, hemostasia, derivação urinária em casos selecionados e remoção de corpos estranhos. Uretrografia retrógrada ou uretrocistoscopia deve ser realizada na presença de uretrorragia, impossibilidade de urinar e lesão direta de ferimento penetrante na região da uretra.⁴¹

Tecidos de viabilidade questionável podem ser deixados para cirurgia definitiva subsequente. Se for necessário um reparo tardio, dependendo do tipo de lesão e da extensão dos danos teciduais, geralmente ocorre de quatro a seis semanas após o trauma ter ocorrido. A abordagem cirúrgica depende do local e extensão da lesão, mas uma incisão subcoronal com deslucamento peniano geralmente garante boa exposição. Inicialmente, um defeito na túnica albugínea deve ser fechado após irrigação abundante. Se houver muita perda de tecido, o defeito pode ser reparado imediatamente ou tardiamente com um *patch* (seja de uma veia safena autóloga ou xenoenxerto).

A elasticidade da pele genital significa que geralmente é possível controlar a perda de uma quantidade moderada de pele peniana; no entanto, o manejo é mais difícil em lesões extensas com perda significativa

de pele. O tecido escolhido para reconstrução após o trauma precisa proporcionar uma boa cobertura e deve ser adequado para reconstrução. O enxerto de pele parcial proporciona uma boa cobertura e é confiável, sendo reprodutível e durável. No entanto, os enxertos de pele parcial contraem mais do que enxertos de pele total e seu uso no corpo peniano deve ser mantido ao mínimo. Enxertos de pele mais ou menos espessos que 0,4 mm são preferíveis, pois diminuem a contração.⁶

Enxerto de pele de espessura total no corpo peniano dá menos contratura, melhor aparência cosmética e mais resistência ao trauma durante a relação sexual, quando restabelecido.³⁸ O local do doador pode ser retirado do abdome, nádega, virilha, coxa ou axila e é escolhido de acordo com a preferência do cirurgião e o padrão de lesão. Em casos de lesão extensa de tecidos mais profundos, a colocação de próteses posteriores pode ser considerada, ou mesmo retalhos de pele, com seu suprimento vascular seguro, podem ser utilizados.

Amputação de pênis total ou parcial

O manejo agudo envolve ressuscitação hidroeletrolítica do paciente e preparação para a reimplantação cirúrgica do pênis se ele tiver sido recuperado e não estiver muito danificado. A reimplantação cirúrgica deve ser considerada para todos os pacientes e deve ser realizada dentro de 24 horas após a amputação.⁴⁴

O pênis amputado deve ser lavado com soro fisiológico estéril, envolto em gaze salina, colocado em um saco estéril e imerso em água gelada. O pênis não deve entrar em contato direto com o gelo. Um curativo de pressão ou um torniquete devem ser colocados ao redor do coto peniano para evitar perda excessiva de sangue. O alinhamento pode ser conseguido de forma não microcirúrgica, mas oferece maiores taxas de estenose uretral pós-operatória e mais problemas com perda de sensibilidade.⁴⁵

Ao operar microscopicamente, a corporação cavernosa e a uretra são em primeiro lugar alinhadas e reparadas. Posteriormente, as artérias penianas dorsais, a veia dorsal e os nervos dorsais são anastomosados. As artérias cavernosas são geralmente muito pequenas para anastomose. A fáscia e a pele são fechadas em camadas e tanto um cateter uretral quanto um cateter supra púbico são colocados.

Se o pênis amputado não pode ser encontrado, ou é inadequado para a cirurgia, então a extremidade deve ser fechada, como é feito em penectomia parcial.

Reconstrução posterior pode ser empregada para alongar o pênis (por exemplo: divisão de ligamento suspensor e plastia V-Y, formação pseudoglande com enxerto de pele parcial etc.).

Um procedimento reconstrutivo maior tardio, ou seja, faloplastia (artéria radial ou púbico), às vezes é necessário para lesões que deixam um coto peniano muito pequeno ou não funcional.⁴⁴

Referências

- Brandes SB, Buckman RF, Cheksly MJ, Hanno PM. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. *J Trauma*. 1995;39(2):266-71.
- Monga M, Hellstrom WJ. Testicular trauma. *Adolesc Med*. 1996;7:141-48.
- Frauscher F, Klausner A, Stenzl A, Helweg G, Amort B, zur Nedden D. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. *Radiology*. 2001;219(2):427-31.
- de Peretti F, Cambas PM, Veneau B, Argenson C. Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis. *Presse Med*. 1993;22(2):61-3.
- Lawson JS, Rotem T, Wilson SF. Catastrophic injuries to the eyes and testicles in footballers. *Med J Aust*. 1995;163(5):242-4.
- Grigorian A, Livingston JK, Schubl SD, Haslim BJ, Mayers D, Kuncir E, et al. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. *Res Rep Urol*. 2018;10:51-6.
- Haas CA, Brown SL, Spirnak JP. Penile fracture and testicular rupture. *World J Urol*. 1999;17(2):101-6.
- Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, McAninch JW. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol*. 1983;130:917-9.
- Tsang T, Demby AM. Penile fracture with urethral injury. *J Urol*. 1992;147:466-68.
- De Luca F, Garaffa G, Falcone M, Raheem A, Zacharakis E, Shabbir M, et al. Functional outcomes following immediate repair of penile fracture: a tertiary referral centre experience with 76 consecutive patients. *Scand J Urol*. 2017;51:170.
- Selikowitz SM. Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. *Urology*. 1977;9:371-6.
- Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol*. 2008;(1):180:192-5.
- Hudak SJ, Hakim S. Operative management of wartime genitourinary injuries at Balad Air Force Theater Hospital. 2005 to 2008. *J Urol*. 2009;182(1):180-3.
- Cass AS, Ferrara L, Wolpert J, Lee J. Bilateral testicular injury from external trauma. *J Urol*. 1988;140:1435.
- Lee JY, Cass AS, Streitz JM. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. *Urology*. 1992;40(6):506-8.
- Nagarajan VP, Pranikoff K, Imahori SC, Rabinowitz R. Traumatic dislocation of testis. *Urology*. 1983;22(5):521-4.
- Pollen JJ, Funckes C. Traumatic dislocation of the testes. *J Trauma*. 1982;(3):22:247-9.
- Shefi S, Mor Y, Dotan ZA, Ramon J. Traumatic testicular dislocation: a case report and review of published reports. *Urology*. 1999;54(4):744.
- Cass AS, Luxenberg M. Testicular injuries. *Urology*. 1991;37(6):528-30.
- Wang Z, Yang JR, Huang YM, Wang L, Liu LF, Wei YB, et al. Diagnosis and management of testicular rupture after blunt scrotal trauma: a literature review. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(12):1967-76.
- Wasko R, Goldstein AG. Traumatic rupture of the testicle. *J Urol*. 1966;95(5):721-3.
- Lee SH, Bak CW, Chor MH, Lee HS, Lee MS, Yoon SJ. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int*. 2008;101(2):211-5.
- Muglia V, Tucci Jr. S, Elias Jr. J, Trad CS, Bilbey J, Cooperberg PL. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. *Urology*. 2002;59(3):419-23.
- Tiguert R, Harb JF, Hurley PM, Gomes de Oliveira J, Frontera RJC, Triest JA, et al. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. *Urology*. 2000;55(2):193-7.
- Altarac S. Management of 53 cases of testicular trauma. *Eur Urol*. 1994;25(2):119-23.
- Cass AS, Luxenberg M. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. *J Urol*. 1988;139(4):746-7.
- Andipa E, Liberopoulos K, Asvestis C. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. *World J Urol*. 2004;22(5):382-91.
- Corrales JG, Corbel L, Cipolla B, Staerman F, Darnault P, Guille F, et al. Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. *J Urol*. 1993;150(6):1834-6.
- Fournier GR Jr, Laing FC, McAninch JW. Scrotal ultrasonography and the management of testicular trauma. *Urol Clin North Am*. 1989;16(2):377-85.
- Kratzick C, Hainz A, Kuber W, Donner G, Lunglmayr G, Frick J, et al. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? *J Urol*. 1989;142(5):1243-6.
- Martinez-Pineiro L Jr, Cerezo E, Cozar JM, Avellana JA, Moreno JA, Martinez JA, et al. Value of testicular ultrasound in the evaluation of blunt scrotal trauma without haematocele. *Br J Urol*. 1992;69(3):286-90.
- Micallef M, Ahmad I, Ramesh N, Hurley M, McInerney D. Ultrasound features of blunt testicular injury. *Injury*. 2001;32(1):23-6.
- Mulhall JP, Gabram SG, Jacobs LM. Emergency management of blunt testicular trauma. *Acad Emerg Med*. 1995;2(7):639-43.
- Patil MG, Onuora VC. The value of ultrasound in the evaluation of patients with blunt scrotal trauma. *Injury*. 1994;25(3):177-8.
- Churukanti GR, Kim A, Rich DD, Schuyler KG, Lavien GD, Stein DM, et al. Role of ultrasonography for testicular injuries in penetrating scrotal trauma. *Urology*. 2016;95:208-12.
- Buckley JC, McAninch JW. Diagnosis and management of testicular ruptures. *Urol Clin North Am*. 2006;33(1):111-6.
- Altarac S. A case of testicle replantation. *J Urol*. 1993;150:1507.
- Summerton DJ, Campbell A, Minhas S, Ralph DJ. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(8):391-7.
- Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. *Urology*. 1998;51:616-9.
- Penbegul N, Bez Y, Atar M, Bozkurt Y, Sancaktutar AA, Soylemez H, et al. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res*. 2012;24(1):26-30.
- Morey AF, Brandez S, Dugi DD, Armstrong JH, Breyer BN, Broghammer JA, et al. Uro trauma: AUA Guidelines. *J Urol*. 2014;192(2):327-35.
- Amer T, Wilson R, Chlosta P, Albuheissi S, Qazi H, Fraser M, et al. Penile fracture: a meta-analysis. *Urol Int*. 2016;96(3):315-29.
- Bozzini G, Albersen M, Otero JR, Margreiter M, Cruz EG, Mueller A, et al. Delaying surgical treatment of penile fracture results in poor functional outcomes: results from a large retrospective multicenter european study. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):106-10.
- Virasoro R, Tonkin JB, McCammon KA, Jordan GH. Penile amputation: cosmetic and functional results. *Sex Med Revs*. 2015;3(3):214-22.
- Babaei AR, Safarinejad MR. Penile replantation, science or myth? A systematic review. *Urol J*. 2007;4(2):62-5.

CAPÍTULO 18

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Estenose de uretra

Dr. Henrique Donizetti Bianchi Florindo

Dr. André Antônio Batista

Dr. Pedro Lugarinho Menezes

Dr. Silvio Tucci Júnior

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A uretra masculina mede de 16 a 18 cm e é dividida nos segmentos anterior e posterior. A uretra anterior inclui a uretra bulbar (que se estende até o ligamento suspensor do pênis e está circundada pelo bulbo do corpo esponjoso) e a uretra peniana (que se estende até a fossa navicular ou uretra glandar). A uretra posterior estende-se do colo vesical ao diafragma urogenital e compreende a uretra prostática e membranosa.¹

Toda a uretra anterior é circundada pelo corpo esponjoso, que se expande em suas porções mais distal (formando a glândula) e proximal (formando o bulbo). Na uretra peniana, o corpo esponjoso é concêntrico, tornando-se ventralmente excêntrico na uretra bulbar, e dorsalmente excêntrico na uretra glandar.

O suprimento arterial da uretra provém das artérias bulbares emparelhadas, as quais se originam das artérias pudendas internas e perfuram a membrana perineal para fornecer sangue ao bulbo do corpo esponjoso. A uretra anterior tem um suprimento sanguíneo duplo, o qual pode ser mantido pelo fluxo retrógrado através das artérias cavernosas e dorsal do pênis (que se comunicam com a glândula peniana), além de artérias circunflexas penetrantes.²

Deve-se considerar situações especiais nas quais essa irrigação é anômala (como em casos de hipospádia, em que não há comunicação das artérias cavernosas com o corpo esponjoso uretral), ou se a irrigação foi comprometida, em abordagens prévias ou pós-trauma, como na fratura de bacia (rotura traumática da uretra).³ Nesses casos, opta-se por não seccionar a uretra na abordagem cirúrgica (técnicas de substituição).⁴

A estenose da uretra é caracterizada por um processo fibrótico que leva à formação de um tecido de baixa complacência, associado à diminuição do calibre da luz do órgão, que pode levar a um impacto significativo no padrão miccional dos pacientes e a grave comprometimento em sua qualidade de vida.⁵

Essa doença pode atingir qualquer segmento uretral e, apesar da simplificação de uma terminologia única, “estenose de uretra” é, na verdade, uma

doença complexa, de múltiplas apresentações, que exigem diferentes abordagens, o que está relacionado diretamente aos resultados dos tratamentos. Novas terminologias individualizam essas diferentes entidades⁶ e definem a nomenclatura baseada em dados anatômicos, determinando três categorias para descrever o que antes era conhecido apenas como “estenose de uretra”:

- A)** “estreitamento uretral”, para acometimentos localizados na uretra anterior, onde se tem um afilamento anormal de qualquer segmento da luz uretral que é envolvido por corpo esponjoso (como consequência da espongiofibrose ou cicatriz do corpo esponjoso);
- B)** “estenose de uretra” para acometimentos localizados na uretra posterior, onde se tem afilamento anormal do segmento da uretra membranosa (com exceção dos traumas de bacia), da uretra prostática e do colo vesical (onde não há corpo esponjoso); e
- C)** o termo “lesão da uretra pela fratura de bacia” (*pelvic fracture urethral injuries*), utilizado nas roturas da uretra decorrentes deste tipo de trauma, pela descontinuidade da luz uretral na junção bulbomembranosa.

A apresentação clínica é variável e relaciona-se com a magnitude do estreitamento. A diminuição progressiva do jato urinário, seguida de sensação de mau esvaziamento vesical são as queixas mais frequentes. Infecção urinária de repetição e hematuria também são achados comuns. Durante a evolução pode ocorrer episódio de retenção urinária aguda. Nos casos decorrentes de trauma, a queixa depende da gravidade da lesão, muitas vezes com obstrução completa e necessidade de derivação urinária supra púbica por cistostomia.

A avaliação do paciente com patologia uretral envolve o estudo da uretra e do corpo esponjoso, ao se procurar definir a localização e o comprimento, além do comprometimento do tecido esponjoso

(espongiofibrose). Toda a uretra, distal e proximal à estenose, deve ser avaliada antes da realização de qualquer tratamento, endoscópico ou por cirurgia aberta. Esta avaliação inclui o uso de uretrocistografia retrógrada e miccional (padrão-ouro), uretrocistoscopia, ultrassonografia ou ressonância magnética (de principal aplicação nas lesões de uretra posterior). A urofluxometria livre apresenta uma curva achatada com valores abaixo de 10 mL/s para pacientes obstruídos.

O tratamento da estenose de uretra visa ao restabelecimento do fluxo urinário, que pode ser obtido por meio de dilatações programadas, uretrotomias endoscópicas ou cirurgia aberta com suas diversas técnicas. A decisão final depende da doença e do paciente.

Sabe-se que dilatações e uretrotomias são consideradas tratamentos paliativos, mas têm seu papel no arsenal terapêutico. A uretrotomia é considerada um tratamento definitivo e é dividida em anastomótica e de substituição. A técnica anastomótica tem como princípio a remoção completa do tecido cicatricial e reconstrução do trajeto por anastomose das extremidades saudáveis da uretra. As técnicas de substituição englobam as correções uretrais que exigem a utilização de tecidos extras, como retalhos ou enxertos, esses últimos aplicados em reconstruções em tempo único⁷ ou de forma estagiada,⁸ e se reservam para lesões mais longas que não permitem a simples ressecção e anastomose primária, assim como na hipospádia recidivada ou líquen escleroso.

A análise dos resultados em longo prazo mostrou que não é recomendada a utilização de retalhos ou enxertos tubulares, sendo as técnicas “onlay” as de melhores resultados.⁹ As técnicas com retalhos pediculados ficaram restritas à uretra peniana. A utilização da mucosa oral ampliou as possibilidades de reconstrução uretral por sua versatilidade e bons resultados. É um tecido de fácil obtenção e em quantidade suficiente, apresenta inosculação precoce e grande resistência a infecção. Pode ser obtida da região jugal bilateral,¹⁰ labial (mais delicado) e lingual.¹¹

A retirada do enxerto é realizada sob anestesia geral, não necessariamente com intubação nasal. Após a dissecação da uretra e mensuração do tamanho necessário do enxerto, procede-se a demarcação na cavidade oral, com atenção para identificação e preservação do ducto parotídeo.¹² Na uretra bulbar distal e uretra peniana, prefere-se o posicionamento dorsal,¹³ por carência de tecido esponjoso ventral para sustentação e nutrição do enxerto. Na uretra bulbar proximal, não há diferença entre o posicionamento ventral e dorsal.¹³⁻¹⁵

Estreitamento de meato uretral e fossa navicular

Acometimentos nessas localizações uretrais são geralmente de etiologia inflamatória (33%-47%) ou iatrogênica (33%-37%), com comprometimento médio de 2,6 cm.¹⁶ As causas iatrogênicas são: ressecção transuretral da próstata (41%), sondagem vesical (36%) e cistoscopia (12%). A meatotomia pode ser realizada quando o acometimento uretral é mais distal e curto, sendo realizado usualmente na porção ventral, ou na posição dorsal em casos selecionados (melhores resultados estéticos e funcionais, porém, com maior risco de sangramento). Em casos de líquen escleroso, a recorrência é frequente e a abordagem tecnicamente difícil. Os retalhos ficam reservados aos casos nos quais o acometimento é mais extenso e a meatotomia simples não seria resolutive, sempre confeccionados com pele total (pelo maior risco de retração quando de espessura parcial), sendo a técnica de Jordan aquela com melhor aceitação.¹⁷

Os retalhos são contraindicados em casos de líquen escleroso (pela predileção do líquen ao epitélio da pele).¹⁸ Para esses casos, reservam-se as técnicas substitutivas com uso de enxertos, com procedimentos em um ou mais estágios. As técnicas de enxertia também são aplicadas em complicações pós-correção de hipospádias, nestes casos, sempre estagiadas.¹⁹ As técnicas estagiadas podem apresentar retração do enxerto como uma das principais complicações, e podem levar à falha em até 19% dos casos.²⁰

Estreitamento de uretra peniana

As características anatômicas desse segmento não permitem grande mobilização pela menor elasticidade do corpo esponjoso peniano. Dessa forma, a uretroplastia anastomótica não é o padrão de tratamento, sendo a uretroplastia substitutiva a técnica de escolha para os acometimentos de uretra peniana. Suas principais etiologias são: iatrogênica (sondagem ou instrumentação, principalmente ressecções transuretrais), inflamatória (uretrites), líquen escleroso (de origem inflamatória ou autoimune, não totalmente entendida)²¹ e traumática (menos frequente). Em casos selecionados, as dilatações podem ser uma alternativa para o manejo de acometimentos inferiores a 2 cm. A uretrotomia interna tem modestas taxas de sucesso, devido ao corpo esponjoso menos espesso nessa porção uretral e, conseqüentemente, espongiopfibrose mais intensa, tendo sua aplicabilidade somente em estreitamentos ultracurtos (anelares).²²

A uretrotomia externa, com posterior sutura das bordas da mucosa à pele peniana (técnica de Johanson), tem sua extensão da abertura determinada pelo comprimento longitudinal do estreitamento uretral, e é condicionada ao grau de comprometimento dos tecidos. Em uma segunda etapa, seis meses após, a uretra é reconstruída por técnicas de ampliação do seu lúmen.

A técnica do retalho circular de McAninch (também utilizada para pan-estenoses) foi atualmente suplantada pela técnica de Kulkarni-Barbagli. Na técnica de Orandi (retalho longitudinal de pele glabra do pênis), o retalho de pele é suturado na mesma extensão do estreitamento uretral, após uretrotomia na face lateral da uretra; uma segunda incisão no retalho é realizada para o liberar do pênis, sendo esta face suturada na outra margem da uretrotomia.¹⁶

A técnica de Asopa²³ consiste em uma uretroplastia substitutiva com uso de enxerto, em estágio único, onde são realizadas duas uretrotomias (ventral e dorsal), sendo o enxerto de mucosa oral fixado na face dorsal da uretra, junto à túnica albugínea, com sutura simples da face ventral; apresenta como vantagens rapidez no acesso à uretra e pouca dissecação teci-

dual, com utilização para casos de acometimento por líquen e aplicabilidade tanto para estreitamentos penianos ou bulbares.¹⁵

Uma desvantagem dessa técnica é a de que a abertura ventral e dorsal do corpo esponjoso pode reduzir sua vascularização. Na técnica descrita por Palminteri (variação da técnica de Asopa), são realizados dois enxertos (um dorsal e outro ventral), com conseqüente aumento do lúmen uretral,¹⁵ sendo especialmente útil em acometimentos de uretra bulbar.

A técnica de Kulkarni-Barbagli (enxerto dorsal com abertura dorsolateral da uretra) é utilizada para pan-estenoses uretrais; é um procedimento versátil, pois, mediante desenlramento e luxação perineal do pênis, é permitido acesso a toda extensão da uretra anterior com apenas uma incisão e com menor risco de fístulas,²⁴ apresenta taxas de sucesso de 88% a 93%, com melhores resultados frente às técnicas com retalhos de pele, em especial, nos pacientes com líquen²⁵ e se tornou a escolha em pacientes com longos acometimentos uretrais secundários à essa patologia.

A técnica substitutiva com enxertia em multiestágios descrita por Bracka, inicialmente para estreitamentos em casos de hipospádias infantis, tem ampla aceitação para o uso em adultos^{26,27} e consiste em duas fases:

- 1) uretrectomia e enxertia de mucosa oral sobre o leito em que se encontrava a placa uretral e;
- 2) após um período de 6 a 12 meses, tubulização da área enxertada, dando origem a um novo lúmen uretral.

Estreitamento de uretra bulbar

Os estreitamentos uretrais bulbares podem corresponder a até 50% dos casos dos acometimentos. Por décadas, as uretrites e os traumas foram considerados as etiologias mais comuns. No entanto, em estudos mais recentes, demonstrou-se que a maioria dos estreitamentos é idiopático (34%) ou iatrogênico (32%), seguido da etiologia inflamatória (20%) e traumática (14%).²⁸ Os estreitamentos de origem traumática

costumam ser mais curtos e causados pelo estiramento do corpo esponjoso contra o púbis.¹⁶ Já os iatrogênicos acometem um maior comprimento uretral; os causados por cateterismo vesical são mais distais (próximos da junção penoescrotal), enquanto os decorrentes de instrumentação urológica tendem a ser mais proximais.¹⁶

A uretroplastia bulbar anastomótica terminoterminal consiste resumidamente na remoção completa do tecido doente e reconstrução das extremidades saudáveis da uretra. A taxa de sucesso desta técnica supera os 90%.²⁹ Sua aplicação apresenta limites, pois a anastomose deve ser realizada sem tensão e sem causar curvatura peniana. Nesse segmento uretral é possível maior manipulação, pois a uretra bulbar é mais elástica e pode ser liberada proximal e distalmente, sendo a liberação proximal com menor prejuízo para o paciente, pois diminui a chance de curvatura. Lesões de até 2,5 cm podem ser tratadas com segurança, sendo descritas correções de até 5,0 cm.³⁰

A abertura da crura pode ser utilizada para permitir uma anastomose mais adequada. Em casos selecionados de estreitamentos mais curtos, pode-se realizar a anastomose sem transecção do corpo esponjoso.³¹

Em estreitamentos não obliterantes com extensões mais longas e de etiologia não traumática, são indicadas técnicas de substituição com enxerto de mucosa oral, como Asopa (enxerto dorsal), Barbagli (enxerto dorsal com abertura lateral da uretra) ou Palminteri (enxerto dorsal e ventral), ou ainda uma técnica mista, com ressecção e enxerto de mucosa oral (anastomose ampliada).³²

Estendem-se as indicações dessas técnicas com mucosa oral para cenários de recidiva de estreitamentos bulbares, a fim de se evitar uma nova mobilização do corpo esponjoso, o que pode aumentar a desvascularização e prejudicar a uretroplastia devido a isquemia local.

Estenose de uretra posterior

Em torno de 10% das fraturas de bacia levam a lesão de uretra posterior e a quase totalidade desses casos acarreta obstrução total da uretra, o que con-

ceitualmente não é considerado estenose, mas uma disjunção da uretra, pois não existe tecido uretral ou esponjoso na região acometida. Em geral, opta-se pelo acesso perineal. A uretra deve ser liberada completamente até a obstrução, onde deverá ser ressecada. A identificação do coto proximal, geralmente na região do ápice prostático, é realizada por meio da passagem de Beniqué pela cistostomia, com manobras delicadas para evitar o falso trajeto. A cistostomia posicionada mediamente facilita essas manobras.

Após ressecção da fibrose, com os cotos preparados e exposição de mucosa saudável, deve-se checar se é possível uma anastomose sem tensão. Em caso negativo, realizam-se manobras sequenciais de aproximação (manobras de Webster), até que não haja dificuldade para a reconstrução:

- A)** liberação da uretra até o nível do ligamento suspensor do pênis;
- B)** abertura dos corpos cavernosos;
- C)** pubectomia inferior e;
- D)** transposição dos corpos cavernosos.

Alguns casos mais complexos exigem a abordagem combinada abdominoperineal. O acesso abdominal é semelhante ao da prostatectomia retropúbica e facilita a identificação do coto proximal, principalmente nos traumas por esmagamento laterolateral da bacia.

Considerações finais

A abordagem dos acometimentos de uretra ainda é um desafio na prática urológica. Não existe uma padronização para o tratamento das lesões uretrais, sejam elas estreitamento, estenose ou a lesão decorrente de fratura de bacia. O tratamento depende da etiologia, localização, extensão e condições do paciente. O urologista deve estar habilitado a realizar todas as técnicas disponíveis quando se propõe a tratar este tipo de acometimento, pois durante o ato cirúrgico podem aparecer situações que exijam diferentes abordagens.

Referências

1. Angermeier K. Surgical anatomy of the penis. In Novik et al. *Operative Urology at the Cleveland Clinic*. Humana Press Inc Totowa, NJ, 2006 p. 377-383.
2. Jordan G. Reconstruction for urethral stricture. In: Jordan G (ed.). *Atlas of the urologic clinics of North America*. Vol. 5. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997.
3. Yu GW, Miller HC. *Critical operative maneuvers in urologic surgery*. St. Louis: Mosby; 1996.
4. Jordan GH, Eltahawy EA, Virasoro R. The technique of vesel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. *The Journal of Urology*. 2007;177(5):1799-802.
5. Heyns CF, Marais DC. Prospective evaluation of the American Urological Association symptom index and peak urinary flow rate for the follow-up of men with known urethral stricture disease. *J Urol*. 2002;168:2051-54.
6. Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein JY. SIU/ICUD Consultation on urethral strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenosis, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014;83(3 Suppl):S1-7
7. Orandi A. One-stage urethroplasty. *Br J Urol*. 1968;40(6):717-9.
8. Johanson B. Reconstruction of the male urethra in strictures: application of the buried intact apithelium technic. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1953;Suppl.176:1-103.
9. Mangera A, Patterson JM, Chapple CR. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol*. 2011;59:797-814.
10. Fabbroni G, Loukota RA, Eardley I. Buccal mucosal grafts for urethroplasty: surgical technique and morbidity. *British J of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;43:320-3.
11. Simonato A, Gregori A, Ambrosi C, Venzano F, Varca V, Romagnoli A, et al. Lingual mucosal graft urethroplasty for anterior urethral reconstruction. *Eur Urol*. 2008;54:79-87.
12. Wood DN, Allen SE, Andrich DE, Greenwell TJ, Mundy AR. The morbidity of buccal mucosal graft harvest for urethroplasty and the effect of nonclosure of the graft harvest site on posoperative pain. *J Urol*. 2004;172(2):580-3.
13. Barbagli G, Selli C, Tosto A, Palminteri E. Dorsal free graft urethroplasty. *J Urol*. 1996;155:123-6.
14. Morey AF, Mcaninch JW. When and how to use buccal mucosal grafts in adult bulbar urethroplasty. *Urology*. 1996;48(2):194-8.
15. Palminteri E, Mangoni G, Berdondini E, Di Fiore F, Testa G, Poluzzi M, et al. Combined dorsal plus ventral double buccal graft in bulbar urethral reconstruction. *Eur Urol*. 2008;53(1):81-90.
16. Brandes SB, Morey AF. *Advanced male urethral and genital reconstructive surgery*. 2nd ed. New York: Humana Press/Springer; 2014.
17. Naude AM, Heyns CF. What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(11):538-45.
18. Granieri M, Peterson A, Madden-Fuentes R. Effect of lichen sclerosis on success of urethroplasty. *Urol Clin North Am*. 2017;44(1):77-86.
19. Figler BD, Gomella A, Hubbard L. Staged urethroplasty for penile urethral strictures from lichen sclerosis and failed hypospadias repair. *Urology*. 2018;112:222-4.
20. Campos-Juanatey F, Bugeja S, Dragova M, Frost AV, Ivaz SL, Andrich DE, et al. Single-stage tubular urethral reconstruction using oral graft is an alternative to classical staged approach for selected penile urethral strictures. *Asian J Androl*. 2019.
21. Erickson BA, Elliot SP, Myers JB, Voelzke BB, Smith TG, McClung CD, et al. Understanding the relationship between chronic systemic disease and lichen sclerosus urethral strictures. *J Urol*. 2016;195(2):363-8.
22. Steenkamp JW, Heyns CF, de Kock ML. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *The Journal of Urology*. 1997;157(1):98-101.
23. Asopa HS, Grag M, Singhal GG, Singh L, Asopa J, Nischal A. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. *Urology*. 2001;58(5):657-9.
24. Kulkarni S, Kulkarni J, Surana S, Joshi PM. Management of panurethral stricture. *Urol Clin North Am*. 2017;44(1):67-75.
25. Zumurbas AE, Ozlulerden Y, Celen S, Kucuker K, Aybek Z. The outcomes of Kulkarni's one-stage oral mucosa graft urethroplasty in patients with panurethral stricture: a single centre experience. *World J Urol*. 2019.
26. Bracka A. Hypospadias repair: the two-staged alternative. *BJU Int*. 1995;76:31.
27. Barbagli G, De Angelis M, Palminteri E, Lazzeri M. Failed hypospadias repair presenting in adults. *Eur Urol*. 2006;49(5):887-94.
28. Fenton AS, Morey AF, Aviles R. Assessment of a new transurethral balloon dilatation cateter in the treatment of urethral stricture disease. *Urology*. 2005;65:1055-58.
29. Eltahawy EA, Virasoro R, Schlossberg SM, McCammon KA, Jordan GH. Long-term follow-up for excision and primary anastomosis for anterior urethral strictures. *J Urol*. 2007;177:1803-6.
30. Morey AF and Kizer WS. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach - What are the limits? *J Urol*. 2006;175(6):2145-9.
31. Ivaz S, Bugeja S, Frost A, Andrich D, Mundy AR. The non transecting approach to bulbar urethroplasty. *Urol Clin North Am*. 2017;44(1):57-66.
32. Guralnick MI and Webster G. The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. *J Urol*. 2001;165(5):1496-501.

CAPÍTULO 19

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Síndrome do corrimento uretral

Prof. Dr. Júlio José Máximo de Carvalho

Dr. Júlio Zonzini Máximo de Carvalho

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Generalidades

Definição

Consiste na inflamação da uretra com sintoma de ardor e saída de secreção.

Forma de transmissão

Sexual (vaginal, anal e oral), podendo ocorrer por compartilhamento de objetos sexuais sem os cuidados de higienização.

Sintomas e sinais

Presença de secreção uretral de aspecto purulento ou mucoso, acompanhado de disúria, estrangúria.

Fatores predisponentes

Nível socioeconômico baixo, não uso de preservativo, jovens, multiplicidade de parceiras, presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).

Prevenção

Uso de preservativos, realizar exames antes do relacionamento no casal, evitar multiplicidade de parceiras.

Observação

Assintomática: Alguns homens apresentam um dos agentes infecciosos na uretra sem apresentar sintomas, e podem ser transmitidos durante sexo vaginal, anal e oral. Esse foi um dos motivos para a mudança do nome doença sexualmente transmissível (DST) para IST, pois pode haver a infecção sem haver sintomas.

Classificação (Quadro 1)

Quadro 1. Classificação

1. Uretrite gonocócica
2. Uretrite não gonocócica
 - a. *Chlamydia trachomatis*
 - b. *Mycoplasma genitalium*
 - c. *Ureaplasma urealyticum*
 - d. *Trichomonas vaginalis*
 - e. Herpesvírus
 - f. Enterobactérias

Uretrite gonocócica

Agente etiológico

Neisseria gonorrhoeae (diplococo Gram-negativo intracelular).

Período de incubação

De dois a cinco dias após contato suspeito.

Risco de transmissão

Risco de 50%.

Sintomas

Com sintomas em 90% dos casos e disúria em menos de 50% dos casos.

Complicações mais comuns

Prostatite e epididimite.

Complicações menos comuns

Retite, faringite, endocardite, pericardite, meningite e sepse com febre, artralgia e artrite.

Diagnóstico

- Bacterioscopia (Gram) - Diplococos Gram-negativos intracelulares em leucócitos polimorfonucleares fazem diagnóstico em 95% dos casos.
- Cultura em meio Thayer-Martin.
- Proteína C reativa (PCR) da secreção.
- Captura híbrida.

Tratamento

Ceftriaxona 500 mg intramuscular (IM), dose única, primeira escolha.

Cefotaxima 1.000 mg, IM, dose única.

Uretrite não gonocócica

Chlamydia trachomatis

Agente etiológico

Chlamydia trachomatis sorotipos B C D E F G K. Corresponde a 50% dos casos de uretrite não gonocócica.

Transmissão

Contato sexual (vaginal, anal ou oral).

Período de incubação

De 14 a 21 dias.

Complicações

Conjuntivite, epididimite, prostatite, síndrome de Reiter (síndrome uretroconjuntivossinovial). Se a parceira contaminada não for tratada, pode evoluir para doença inflamatória pélvica (DIP) e infertilidade.

Diagnóstico

- PCR da secreção
- Captura híbrida
- Imunofluorescência
- Cultura

Tratamento

Azitromicina 1 g, comprimidos dose única ou Doxiciclina 100 mg, via oral (VO), 2x dia, por 7 dias ou Amoxicilina 500 mg, VO, 3x dia, por 7 dias ou Eritromicina 500 mg VO, 6/6h por 7 dias.

Mycoplasma genitalium**Agente etiológico**

Mycoplasma genitalium.

Diagnóstico

- Captura híbrida da secreção
- PCR da secreção
- Cultura

Tratamento *M. genitalium* e *U. urealyticum*

Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, dose única.

Ureaplasma urealyticum**Agente etiológico**

U. urealyticum e *U. parvum*.

Diagnóstico

- Captura híbrida da secreção
- PCR da secreção
- Cultura da secreção

Tratamento *M. genitalium* e *U. urealyticum*

Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, dose única.

Trichomonas vaginalis**Agente etiológico**

Trichomonas vaginalis. É um protozoário eucariótico flagelado de forma globular ameboide com cinco flagelos móveis, sendo quatro livres e um aderido à parede (membranas ondulantes).

Diagnóstico

- PCR, maior especificidade
- Bacterioscopia, positividade em 60% dos casos
- Cultura anaeróbios, positividade em 95% dos casos
- Imunoensaio enzimático

Tratamento *Trichomonas vaginalis*

Metronidazol 2 g, VO, dose única.

Herpesvírus**Agente etiológico**

Herpes simplex vírus (HSV) 1 e 2.

Quadro clínico

Disúria, estrangúria e secreção.

Diagnóstico

- Citologia com multinucleação e balonização
- Biópsia, presença de corpúsculos de inclusão
- Uretroscopia, presença de ferida
- PCR no primeiro jato urinário

Tratamento

Aciclovir 200 mg 2 cp VO, 3x ao dia, 7 a 10 dias.

Valaciclovir 1 g VO 8/8 h, 7 a 10 dias.

Fanciclovir 500 mg 1 cp VO, 12/12 h, 7 a 10 dias.

Enterobactérias**Quadro clínico**

Disúria e secreção.

Diagnóstico

Cultura com antibiograma.

Tratamento baseado no antibiograma

Candida ssp

Quadro clínico

Disúria e secreção.

Diagnóstico

Cultura da secreção.

Tratamento

Fluconazol 150 mg, VO dose única.

Itraconazol 200 mg, VO dose única.

Traumática

Causas

Ordenha sem controle.

Sondagens.

Inserção de objetos de masturbação na uretra.

Piercings parauretrais.

Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases, Treatment Guidelines, 2010. Atlanta: CDC, 2010. 15 abr. 2015.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes: Norma Técnica. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
4. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) 2015.
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) 2019.

Trauma uretral químico por uso de lubrificantes e espermicidas.

Diagnóstico

É um diagnóstico de exclusão. Importante incluir questionamento em história clínica.

Tratamento

Retirar o fator traumático.

Analgésicos e sintomáticos.

Avaliar antibioticoterapia, se necessário.

Uretrites persistentes

Tratamento inadequado.

Resistência bacteriana.

Não tratou parceiro/a.

Não fez o tratamento adequadamente.

CAPÍTULO 20

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Úlceras genitais e HPV

Dr. Zein Mohamed Sammour

Prof. Dr. Júlio José Máximo de Carvalho

Dr. Júlio Zonzini Máximo de Carvalho

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Cancroide

O cancroide é uma infecção sexualmente transmissível (IST) caracterizada pela presença de ulcerações na região genital. Essa doença é causada por um estreptobacilo Gram-negativo detectado no exsudato das lesões, o *Haemophilus ducreyi* (HD). A lesão genital originada pelo HD também é designada como cancro mole.

A ulceração provocada pelo HD é dolorosa, profunda e produz um exsudato purulento.¹ Muitas vezes a lesão genital é acompanhada de linfadenopatia inguinal. As ulcerações genitais podem ser múltiplas e surgem a partir de três semanas após o contato sexual.² O HD também pode provocar lesões na cavidade oral e na região anal. A aparência do cancroide ostenta similaridade com as ulcerações produzidas por outros agentes. Assim, frequentemente o diagnóstico definitivo é estabelecido somente após confirmação laboratorial.³

Atualmente, os métodos diagnósticos mais aceitos compreendem a detecção do agente em cultura do líquido da lesão ou a identificação do HD pela técnica de reação da polimerase em cadeia (PCR) no mesmo material.

Os dados epidemiológicos referentes às infecções causadas pelo HD são pouco documentados, em decorrência das dificuldades no diagnóstico dessa doença. Recentemente, o HD tem sido identificado como agente etiológico de ulcerações cutâneas em crianças de regiões tropicais.⁴ Acredita-se que estas infecções sejam provocadas por moscas domésticas que transportam o HD e promovem a contaminação.

As infecções provocadas pelo HD não acarretam comprometimento sistêmico ou visceral. Entretanto, complicações locais são comuns e incluem a formação de abscessos, com necessidade de drenagem. Ulcerações múltiplas e extensas podem necessitar de desbridamento cirúrgico.

A primeira opção de tratamento para o cancroide é o uso de macrolídeos, representados pela azitromicina 1 g via oral, com a comodidade de ser dose única. O tratamento prolongado com eritromicina via oral 500 mg de 8 em 8h durante sete dias também pode ser utilizado. Se o uso de macrolídeos não for possível, a administração de ceftriaxona 250 mg via intramuscular em aplicação única ou ciprofloxacino via oral 500 mg de 12 em 12h durante três dias representam regimes alternativos que podem ser utilizados.⁵

Herpesvírus

A infecção provocada pelo herpesvírus, um vírus da família *Herpesviridae*, é causa comum de úlceras genitais.⁶ A família *Herpesviridae* reúne sete subfamílias (sete tipos de vírus) e as úlceras genitais são causadas principalmente pelo herpesvírus tipo 2 (HSV-2). Com menor frequência, o HSV-1 também pode causar ulcerações genitais.

Dados do Centers for Disease Control (CDC) estimam que a prevalência desse vírus na população geral seja de 12%, com predomínio na população negra não hispânica.⁷ O contágio pode ocorrer pela saliva e/ou durante o ato sexual. O período de incubação pode ser de poucos dias a até três ou quatro semanas. A ulceração provocada pelo HSV-2 é dolorosa e superficial.¹ Pode comprometer a região ocular, pele, órgãos genitais e ânus. Nas áreas acometidas, os vírus migram através dos axônios e passam a habitar definitivamente as raízes ganglionares dorsais nos nervos periféricos.⁸

Dessa forma, a infecção pelo HSV-2 produz uma doença crônica e as ulcerações genitais são recidivantes. Além das ulcerações, os principais sintomas da infecção pelo HSV-2 incluem prurido, dor, linfadenopatia, febre e disúria.⁹ Complicações graves, como disfunção vesical neurogênica com retenção urinária, cistite hemorrágica e herpes neonatal são frequentemente atribuídas ao HSV-2.

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HSV-2 inclui a cultura para vírus no material coletado das ulcerações, que pode ser positiva em 70% dos casos. O exame de PCR no material (*swab* ou escovado) da lesão oferece sensibilidade e especificidade superiores a 90% e representa o melhor recurso diagnóstico.¹⁰

Estudos randomizados recomendam aciclovir, valaciclovir e fanciclovir no tratamento da infecção pelo HSV-2. As três drogas apresentam eficácia similar.

Os regimes de tratamento para a infecção inicial contam com extensão de sete a dez dias. O aciclovir 400 mg via oral deve ser administrado de 8 em 8h. No caso do valaciclovir, a dose é 1 g via oral de 12 em 12h. O fanciclovir 250 mg deve ser consumido por via oral de 8 em 8h. Pacientes com crises recorrentes de herpes genital (acima de seis crises por ano) são candidatos ao tratamento supressivo com uso prolongado de drogas antivirais. Nestes casos, o regime mais comumente empregado é aciclovir 400 mg via oral de 12 em 12h por três a seis meses.⁷

Donovanose

Donovanose, ou granuloma inguinal, é uma rara IST que provoca ulcerações na região genital. A bactéria que causa a donovanose é um coco Gram-negativo denominado *Klebsiella granulomatis*.

A donovanose é transmitida durante o ato sexual, mas existem relatos de casos de ulcerações cutâneas em crianças lactentes sem exposição sexual. O contágio em crianças pode ocorrer por meio de contaminação fecal ou durante o parto.

Com período de incubação entre seis a sete semanas, as ulcerações provocadas pela *Klebsiella granulomatis* apresentam coloração avermelhada e normalmente não são dolorosas. Em alguns casos podem exibir aspecto granulomatoso e verrucoide. As lesões podem comprometer a cavidade oral, laringe, genitais externos e ânus. Normalmente, as ulcerações provocadas pela donovanose não são acompanhadas de linfadenopatia.¹¹

O diagnóstico laboratorial é realizado com a pesquisa direta dos corpúsculos de Donovan no material coletado por *swab* ou escovado das ulcerações. Outras formas de pesquisa dos corpúsculos de Donovan incluem biópsia da ulceração por *punch* (biópsia profunda com cilindro cortante) ou biópsia excisional de parte da ulceração. O exame PCR no *swab* ou escovado da lesão também representa um importante recurso diagnóstico. Entretanto, o exame PCR para pesquisa de *Klebsiella granulomatis* está disponível em poucos centros.¹²

O tratamento da donovanose deve ser feito com dose inicial de azitromicina (1 g) via oral, seguida de 500 mg diariamente até o desaparecimento da ulceração. Outros regimes de tratamento compreendem doxiciclina 100 mg via oral de 12 em 12h, ciprofloxacino 750 mg via oral de 12 em 12h e eritromicina 500 mg via oral de 6 em 6h.⁷

Sífilis

A sífilis é uma IST sistêmica causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. A transmissão pode ocorrer durante o ato sexual. Transmissão vertical, transplante de órgãos e transfusão de sangue também são outros meios de contaminação dessa doença.¹³

Apesar de ser uma condição frequente e facilmente detectada, a incidência desta doença continua

crescendo em países ricos e emergentes. Existe um aumento na prevalência da sífilis em pacientes com o vírus HIV, usuários de drogas e nos homossexuais masculinos.¹⁴

No estágio inicial, a sífilis manifesta-se por meio de ulceração genital, oral, anal e linfadenopatia. A ulceração indolor e endurecida, cognominada cancro duro, acomete membranas mucosas ou alguma parte da pele que tenha recebido atrito.¹ Se não for tratada, pode progredir para as formas secundária, latente ou terciária. A sífilis secundária caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas (sífilides), que surgem cerca de 10 a 90 dias após a lesão inicial. A sífilis latente recebe esta denominação porque não apresenta sintomas e nestes casos o diagnóstico é comprovado por exames sorológicos. Na sífilis terciária, os pacientes desenvolvem lesões granulomatosas que comprometem o tegumento, mucosas, sistema cardiovascular, ossos e fígado.¹⁵

O diagnóstico da sífilis baseia-se na história e exame físico. No exame de *swab* ou escovado da lesão é possível realizar a pesquisa de *Treponema* em campo escuro ou o exame de PCR.

Existem dois tipos de testes sorológicos para pesquisa da sífilis. Os testes não treponêmicos e os treponêmicos.

Os dois testes não treponêmicos mais frequentemente utilizados são o *veneral diseases research laboratory* (VDRL) e o *rapid plasma reagin* (RPR). Estes testes não são específicos e podem ser positivos em outras infecções febris ou em doenças autoimunes. Os testes treponêmicos incluem o *treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA), *treponema pallidum particle agglutination assay* (TPPA) e o *fluorescente treponemal antibody absorption tests* (FTA-ABS). Os testes treponêmicos são altamente específicos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) certifica o diagnóstico sorológico da sífilis quando o paciente demonstra teste não treponêmico positivo, confirmado por teste treponêmico positivo.¹⁶ Nos pacientes infectados, os testes treponêmicos tendem a permanecer positivos para sempre (85% dos casos), mesmo após o tratamento.

Para o tratamento da sífilis primária, recomenda-se a administração de penicilina G benzatina, com dose de 2.400.000 UI por via intramuscular. As outras formas de sífilis também são tratadas com penicilina

benzatina. Pacientes alérgicos à penicilina podem utilizar doxiciclina, tetraciclina ou azitromicina.

Para os pacientes tratados, preconiza-se seguimento durante período mínimo de dois anos. Nesse período, espera-se uma redução expressiva ou status soronegativo dos títulos não treponêmicos para a maioria dos pacientes.¹⁷

Linfogranuloma venéreo

O linfogranuloma venéreo (LGV) é uma IST causada pela bactéria *Chlamydia trachomatis* sorotipos L1, L2 e L3. O surgimento da ulceração genital ocorre após período de incubação de três a 30 dias. Secreção vaginal e uretral também são sintomas do LGV.

O LGV pode não ser detectado em sua fase inicial, apresentando-se na forma de pápula, pústula ou pequena ulceração. Além disso, a lesão pode cicatrizar-se de forma espontânea poucos dias após sua manifestação inicial.

Nestes casos, o diagnóstico do LGV torna-se muito difícil. Sendo assim, a detecção da doença passa a depender de testes sorológicos, cultura e mais recentemente do PCR.¹⁸

Surtos de LGV comprometendo homossexuais masculinos têm ocorrido em alguns países. Nestes pacientes, o LGV manifesta-se com ulcerações na região perianal e proctocolites.¹⁹

Se não for tratado na fase inicial, após algumas semanas o LGV pode alcançar um segundo estágio, provocando linfangites. Os gânglios comprometidos na região inguinal e femoral sofrem necrose e consequente formação de abscessos. Febre, artrites, pneumonites e peri-hepatites acompanham esta fase. No terceiro estágio, os pacientes apresentam proctite crônica, fístulas, estenose do reto e linfedema genital (elefantíase).

A droga de escolha para o tratamento do LGV é a doxiciclina 100 mg de 12 em 12h por via oral durante 21 dias.¹⁹

Papilomavírus humano

O papilomavírus humano (HPV, do inglês *human papilloma virus*) é uma IST que frequentemente promove o surgimento de verrugas nas regiões anogenital, boca e garganta. Até o ano de 2019 foram reconhecidos 228 tipos deste vírus.²⁰ Cerca de 10% dos HPV são oncogênicos e nos últimos anos tem sido constatado

um aumento expressivo na incidência de neoplasias anogenitais associadas ao HPV.

O diagnóstico do HPV é feito por meio do exame físico, com a confirmação da presença de lesões verrucosas, planas, visíveis ou microscópicas na área afetada, notadamente nos genitais e regiões circunvizinhas. É importante avaliar todas as regiões possíveis de infecção pelo HPV, incluindo cavidade oral, pênis, escroto, meato uretral, região inguinal bilateral, pube, períneo e ânus.

O exame de genitoscopia com o uso de lentes para amplificação de imagem e aplicação de ácido acético (3% a 5%) na região suspeita permite avaliação de todas as regiões citadas, com o objetivo de identificar áreas esbranquiçadas suspeitas, verrugas e micropápulas. As áreas acetorreagentes (esbranquiçadas) e outras áreas suspeitas podem ser biopsiadas. O material coletado deve ser encaminhado para estudo histológico apropriado.

As técnicas de diagnóstico molecular permitem a identificação dos diversos tipos de HPV de alto risco. Ademais, tais técnicas oferecem maior precisão no diagnóstico, propiciando melhor planejamento terapêutico. Diversas técnicas moleculares estão disponíveis atualmente. A captura híbrida é um método de amplificação com identificação do DNA do HPV. Tem elevados percentuais de sensibilidade e especificidade, representando um dos mais importantes recursos no diagnóstico do HPV.²¹ O PCR *real time* é outra técnica de diagnóstico molecular por amplificação que também oferece elevada sensibilidade para identificação do DNA do HPV. O PCR é um teste bastante recomendado e utilizado no rastreamento de HPV de alto risco.²²

O tratamento do HPV deve ser conduzido contra as lesões macroscópicas, microscópicas e lesões pré-neoplásicas. Ocasionalmente as lesões do HPV podem desaparecer espontaneamente. As principais modalidades de tratamento do HPV recomendadas pelo *Guideline* europeu publicado em 2019 incluem produtos de uso tópico, crioterapia, eletrocauterização, excisão cirúrgica, interferon e laser.²³

A podofilotoxina em solução a 0,5% e o imiquimode creme a 5% são produtos que podem ser administrados pelo próprio paciente (autoaplicação). Estes tratamentos demoram de quatro a 16 semanas. Os principais problemas relacionados a este tipo de tera-

pia incluem a aplicação incorreta dos produtos, com o risco de não eliminar todas as lesões presentes. Ademais, o seu emprego excessivo pode acarretar ulcerações, manchas e sequelas na pele.

Os tratamentos de crioterapia com o uso de nitrogênio líquido na forma de spray e a aplicação tópica de ácido tricloroacético devem ser conduzidos pelo médico.

Muito eficiente, o laser usa feixe concentrado de luz infravermelho que provoca calor e consequente cauterização das lesões. A vantagem do laser é representada pela emissão de alta concentração de energia em pequenos volumes de tecidos. O laser de dióxido de carbono (CO₂) e o *neodymium-yttrium aluminium garnet* (Nd-YAG) são os mais utilizados para esta finalidade. Estudos recentes reportam índices de recidivas inferiores nos pacientes tratados com laser, comparando-o com as outras terapias. Um estudo controlado abrangendo dois grupos de 80 pacientes com verrugas genitais comparou laser de CO₂ versus crioterapia. A eficácia do laser de CO₂ foi duas vezes superior à crioterapia, além de promover menores taxas de recorrências em três meses de seguimento.²⁴

Referências

- DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis*. 1997;25(2):292-8.
- Spinola SM, Bauer ME, Munson RS. Immunopathogenesis of *Haemophilus ducreyi* infection (chancroid). *Infect Immun*. 2002;70(4):1667-76.
- Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect*. 2003;79(1):68-71.
- Mitjā O, Lukehart SA, Pokowas G, Moses P, Kapa A, Godornes C, et al. *Haemophilus ducreyi* as a cause of skin ulcers in children from a yaws-endemic area of Papua New Guinea: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(4):e235-41.
- Romero L, Huerfano C, Grillo-Ardila CF. Macrolides for treatment of *Haemophilus ducreyi* infection in sexually active adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD012492.
- Looker KJ, Johnston C, Welton NJ, James C, Vickerman P, Turner KME, et al. The global and regional burden of genital ulcer disease due to herpes simplex virus: a natural history modelling study. *BMJ Glob Health*. 2020;5(3):e001875.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em: <<https://www.cdc.gov/>>. Acesso em: maio 2021.
- Huang J, Lazear HM, Friedman HM. Completely assembled virus particles detected by transmission electron microscopy in proximal and mid-axons of neurons infected with herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and pseudorabies virus. *Virology*. 2011;409(1):12-6.
- Groves MJ. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician*. 2016;93(11):928-34.
- LeGoff J, Péré H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virology*. 2014;11:83.
- Belda Junior W. Donovanosis. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):675-83.
- O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. 2018 UK national Guideline for the management of donovanosis. *Int J STD Aids*. 2018;29(10):946-8.
- Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. *Sex Health*. 2015;12(2):103-9.
- Kojima N, Klausner JD. An update on the global epidemiology of syphilis. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(1):24-38.
- Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect*. 2005;81(6):448-52.
- World Health Organization (WHO). Disponível em: <<https://www.who.int/>>. Acesso em: maio 2021.
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17.
- Ceovic R, Gulic SJ. Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. *Infect Drug Resist*. 2015;8:39-47.
- de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. 2019 European Guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1821-8.
- International Human Papillomavirus (HPV) Reference center. Human Reference Clones. Disponível em: <https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/>. Acesso em: maio 2021.
- Thai H, Rangwala S, Gay T, Keating K, McLeod S, Nazarenko I, et al. An HPV 16, 18, and 45 genotyping test based on Hybrid Capture technology. *J Clin Virol*. 2009;45 Suppl 1:S93-7.
- Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(9):817-26.
- Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe Guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1644-53.
- Azizjalali M, Ghaffarpour G, Mousavifard B. CO(2) Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a randomized controlled trial (RCT). *Iran J Microbiol*. 2012;4(4):187-90.

CAPÍTULO 21

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Cirurgia de redesignação sexual

Dr. Odair Paiva

Dr. Paulo Roberto dos Anjos Cabral

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A transgenitalização, ou cirurgia de redesignação sexual, é a consequência necessária no tratamento multiprofissional da disforia de gênero em que há identidade sexual divergente da anatomia genital. Estudos evidenciaram os efeitos benéficos da cirurgia de redesignação sexual, tais como o bem-estar subjetivo, a estética e a função sexual.¹

Quadro clínico e diagnóstico

A disforia de gênero é caracterizada como um quadro de sofrimento decorrente da incongruência entre o gênero experimentado ou expresso e o gênero designado de uma pessoa. Em consequência, o sofrimento não se limita ao desejo de simplesmente pertencer ao outro gênero, podendo incluir também o desejo de ser de um gênero alternativo, desde que diferente do designado.

No Brasil, a Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2265/19 estabelece os critérios para atendimento de pacientes transgênero, ou seja, quando não há paridade entre a identidade de gênero e o sexo do nascimento, incluindo-se neste grupo transexuais, travestis e outras expressões identitárias.²

Assim, as cirurgias de transgenitalização como tratamentos médicos necessários para a disforia de gênero devem ser realizadas somente após a indicação de sua necessidade por equipe multiprofissional, composta por psiquiatra, psicólogo e endocrinologista. Devem ser confeccionados laudos de cada profissional detalhando as características do sofrimento (disforia) decorrente da inadequação da identidade sexual com a anatomia, com especificação da necessidade do procedimento cirúrgico.

Tratamento

A legislação vigente estipula período mínimo de um ano de acompanhamento multiprofissional e idade mínima de 18 anos para a realização das cirurgias de afirmação sexual. A hormonioterapia é obrigatoriamente utilizada no período pré-operatório, devendo-se avaliar se as transformações cor-

porais atingiram o estágio adequado para indicar os procedimentos cirúrgicos.²

Antes mesmo de realizar os procedimentos para alterar a anatomia genital, cabe ao cirurgião esclarecer sobre as técnicas cirúrgicas disponíveis, os resultados esperados, riscos, complicações, limitações técnicas e de desfecho, mas ainda observar quanto ao caráter irreversível dos procedimentos e sobre as consequências na capacidade reprodutiva. Deve ser apresentado termo de consentimento livre e esclarecido.

O procedimento cirúrgico genital para a afirmação de gênero do masculino para o feminino é a neovulvovaginoplastia (Quadro 1).

A transgenitalização do feminino para o masculino é realizada através de faloplastia.

O procedimento cirúrgico de redesignação sexual visa melhorar a qualidade de vida e a autoestima.

Quadro 1. Tempos cirúrgicos comuns à neovulvovaginoplastia

Entre uretra/bexiga e reto para a criação de uma cavidade onde será a neovagina
Encurtamento da uretra
Ressecção do tecido erétil da haste peniana
Orquiectomia
Utilização da pele e tecido subcutâneo do escroto para a conformação dos grandes lábios vaginais

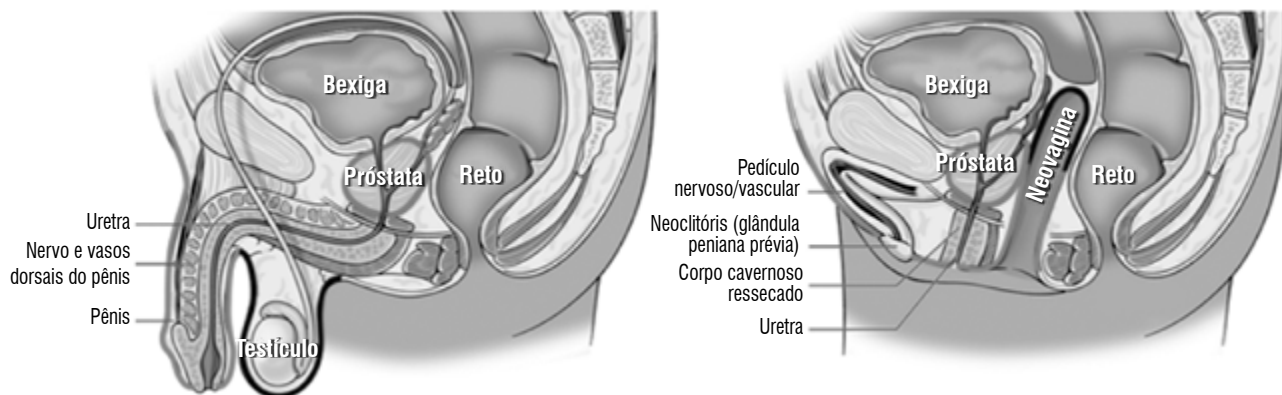
Elaborado pelos autores.

Neovulvovaginoplastia

A transgenitalização do masculino para o feminino pode ser realizada através de diferentes técnicas.

Há diferenças entre as técnicas quanto ao tecido que fará o revestimento da neovagina e quanto ao posicionamento ou utilização determinados para a glândula, se levada ao fundo da neovagina conjuntamente à pele da haste peniana, ou se utilizada para a confecção de um neoclitoris, técnica esta descrita por Perovic,³ que é o padrão atualmente.

As técnicas descritas há mais tempo consideram a utilização de enxerto de pele ou de mucosa para revestir a neovagina (Figura 1).⁴



Adaptada de Doo et al., 2019.⁵
Figura 1. Anatomia pré- e pós-cirurgia.

Gilles e Millard descreveram uma técnica mais avançada, com a utilização da pele da haste peniana em conjunto com a glândula para ser levada na condição de retalho para revestir o canal vaginal, e que ainda é bastante utilizada.⁶

As técnicas com o uso de segmentos intestinais, de sigmoide ou de intestino delgado, para revestimento do canal vaginal foram menos utilizadas por muitos anos devido à necessidade de acesso à cavidade abdominal e aos riscos relacionados às gastrocirurgias. Esse quadro tem se alterado com a utilização de acessos por videolaparoscopia e, possivelmente, necessidade de tecidos alternativos à pele da haste peniana para revestimento do canal vaginal. Ressalva deve ser feita em relação à Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) que estabelece que as neovulvovaginoplastias com uso de segmentos intestinais devem ser realizadas somente no caso de falha ou impossibilidade de realização do procedimento primário.²

As técnicas de revestimento da neovagina utilizando segmentos intestinais têm como vantagens baixas taxas de estenose da neovagina, porém podem apresentar desvantagens, como íleo paralítico, obstrução intestinal, colite ulcerativa e adenocarcinoma, além de prolapsos, que variam entre 3% a 8%.

O enxerto de pele pode ser utilizado na cirurgia de neovagina e em reabordagens cirúrgicas de complicações, usando pele da própria pessoa, o que pode gerar cicatrizes no local ou depender de banco de pele nem sempre disponível.

A técnica considerada de escolha mundialmente é aquela em que são separados os corpos

cavernosos, a uretra, a glândula e a pele da haste peniana, que terão destinos diferentes.⁷ Os corpos cavernosos serão amputados; a uretra, encurtada; a glândula será reduzida e formará um neoclitoris; e a pele será suturada em fundo cego e levada invertida, com o epitélio voltado internamente, para revestir o canal vaginal (Figuras 2 e 3).

A uretra encurtada deve ser espatulada para a confecção do novo meato uretral, visando diminuir o risco de estenose. A pele e o tecido subcutâneo do escroto servirão para a criação de grandes lábios.

A literatura atual descreve a neovagina ideal sem pelos (e isto requer epilação a laser no pré-operatório), com profundidade de pelo menos 10 cm e diâmetro de pelo menos 3 cm de largura, porém isto requer dedicação no pós-operatório em relação às dilatações.

As complicações referentes a esta cirurgia podem ser divididas em:⁸

- **Precoces:** sangramento; necrose tecidual; deiscências, hematomas, abscessos.
- **Tardias:** dor pélvica; estética; crescimento de cabelo intravaginal; complicações urinárias (externas e do meato uretral e/ou uretra); prolapsos; perda e/ou estenose do canal vaginal e fístulas de neovagina.

Deve-se ressaltar a importância da dilatação da neovagina no pós-operatório. Esta dilatação é realizada com dilatadores de tamanhos progressivos, visando aumentar o canal vaginal, tanto em largura como em profundidade, e a sua evolução está relacionada a múltiplos fatores que envolvem a própria



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Técnica de neovulvovaginoplastia com inversão peniana, com separação da glândula para confecção de neoclitorís.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Pós-operatório tardio de neovulvovaginoplastia pela técnica de inversão peniana e confecção de neoclitorís.

paciente. Após a alta, a paciente usa um modelador vaginal por um mês e, a partir daí, começa a dilatação vaginal por pelo menos seis meses. O início da atividade sexual vaginal está permitido a partir do sexto mês após a cirurgia.

Cuidado urogenital

O seguimento multiprofissional após a cirurgia genital é necessário. Enquanto os cirurgiões aconselham sobre o cuidado urogenital pós-operatório, médicos da atenção primária e ginecologistas também devem estar familiarizados com as preocupações genitais específicas das pacientes.

Especial atenção deve ser dada quanto ao aconselhamento a respeito da higiene genital, sexualidade e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis; também deve haver orientações sobre a necessidade da dilatação vaginal ou relação sexual com penetração regular para manter as dimensões vaginais.

As infecções do trato urinário inferior podem ser mais comuns em pacientes que realizaram a cirurgia devido ao encurtamento da uretra.

Além disso, as pacientes podem sofrer de distúrbios funcionais do trato urinário inferior; tais transtornos podem ser causados por dano à inervação autônoma do fundo da bexiga durante a dissecação realizada entre o reto e a bexiga.

Faloplastia

Os objetivos das cirurgias de modificações corporais masculinas são para aumentar volumes osteomusculares faciais e corporais, mudar o aspecto das mamas e alterar a genitália. Estas mudanças cirúrgicas conferem um aspecto estético mais viril, que remete ao padrão masculino.

A anatomia e a funcionalidade complexa do pênis dificilmente são replicadas cirurgicamente. Some-se a isso o alto grau de expectativas dos pacientes em relação à faloplastia, conforme descrito por Hage et al.⁹

Os objetivos principais da faloplastia são: a formação de um pênis com dimensões adequadas para permitir o intercurso sexual, que comporte uma prótese peniana, se for o caso, e que permita ao paciente urinar em pé.¹⁰

Além disso, a transgenitalização do feminino para o masculino inclui outros procedimentos anteriores à aloplastia, como a histerectomia, ooforectomia, salpingectomia e colpectomia.

Quando se opta por cirurgia de redesignação sexual, seja por meio de metoidioplastia ou neofaloplastia (Quadro 2), a histerectomia é sempre indicada, uma vez que é feito o fechamento do canal vaginal.

A metoidioplastia é considerada como o procedimento padrão no Brasil² para a transgenitalização do feminino para o masculino, e consiste em avançar o clitorís, que foi hipertrofiado após a hormonização, e

Quadro 2. Procedimentos cirúrgicos para homens transexuais

	Vantagens	Desvantagens
Metoidioplastia	<ul style="list-style-type: none"> • Conformação de pênis com diferenciação entre glande e haste • Sequelas mínimas das áreas doadoras • Preservação da sensibilidade • Possibilidade de ereção sem necessidade de prótese 	<ul style="list-style-type: none"> • Formação de um pênis de dimensões reduzidas que não permite o ato sexual, ou permite com penetração incompleta • Não apresenta volume debaixo das roupas
Faloplastia	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de um neofalo com dimensões maiores com bons resultados estéticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sequelas de área doadora • Necessidade de próteses penianas para permitir a penetração sexual • Complicações uretrais como estenoses e fístulas

Elaborado pelos autores.

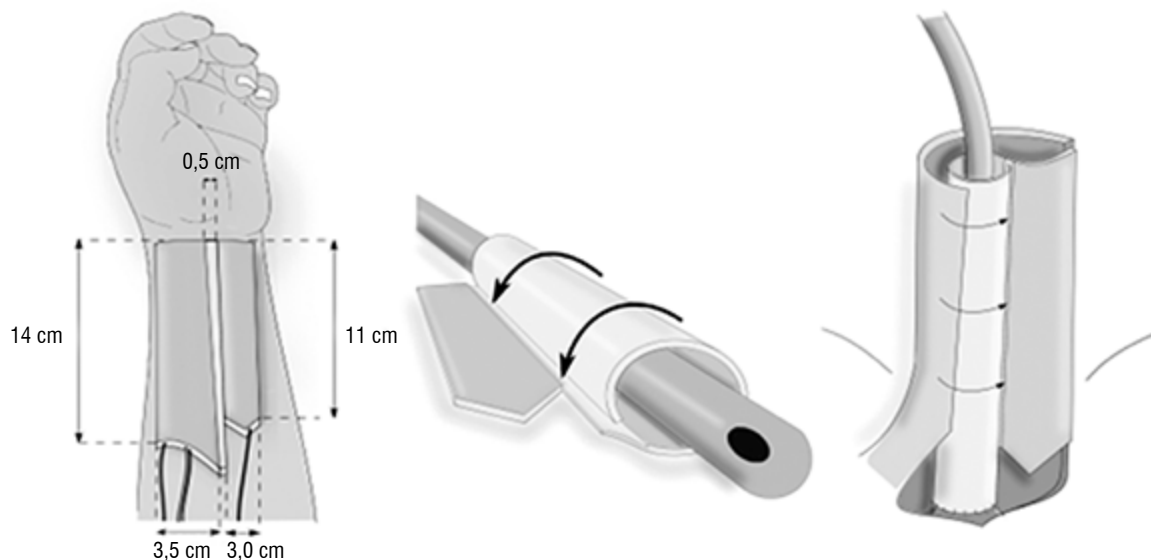
avançar a uretra até a extremidade, para permitir que o paciente consiga urinar em posição ortostática.

A técnica consiste na utilização combinada de tecidos locais bem vascularizados, como a pele do clitóris e dos lábios menores, com enxertos de mucosa oral, para avançar a uretra até a extremidade da glande clitoriana. A região ventral do clitóris é composta por mucosa, que é glabra e se prolonga até a extremidade clitoriana e compõe uma espécie de placa uretral. Essa placa formará a porção proximal da neouretra, que será prolongada até a extremidade com o uso de enxerto de mucosa e cobertura com tecidos bem vascularizados da pele do clitóris e retalhos dos pequenos lábios, de maneira a reduzir os riscos de fístulas uretrais. A média de casos de estenose e fístula uretral ocorre ao redor de 0,27% e a morbidade do sítio doador em 6,5%.^{11,12}

A escrotoplastia é realizada a partir dos lábios internos da vulva, com colocação de próteses testiculares. Alguns serviços utilizam-se de expansores prévios ao tratamento cirúrgico para a criação do escroto, mas isto não é obrigatório.

Dentre as diversas técnicas descritas e considerando a evolução histórica dos procedimentos cirúrgicos, a neofaloplastia com utilização de retalho microcirúrgico do antebraço se destaca mundialmente. Na literatura encontram-se relatos de que menos de 5% dos homens trans são submetidos a completa reconstrução genital.¹³

A neofaloplastia com uso de retalho de antebraço (retalho chinês) é um procedimento complexo, em que se faz a transferência microcirúrgica do tipo “tubo dentro de tubo”, para que parte do retalho seja utilizada para a confecção da neouretra e parte seja utilizada para a formação da haste peniana e glande (Figura 4).¹⁴



Adaptado de Morrison et al., 2016.¹⁵

Figura 4. Neofaloplastia com retalho antebraquial, desenho do retalho à esquerda, com um retângulo central, que será o segmento para confecção da neouretra. À direita, a neouretra foi suturada em tubo sobre uma sonda uretral.

A técnica consiste em levantar o retalho antebraquial baseado na artéria radial, com possibilidade de que seja levada inervação do antebraço para permitir sensibilizar o retalho. É necessária aplicação de técnica microcirúrgica para anastomoses vasculares e neurorrafias, que geralmente são realizadas nos nervos do dorso do clitóris e ilioinguinal, o que permite a sensibilidade erógena e tátil/dolorosa do neofalo (Figura 5).

Atualmente existem outras técnicas menos utilizadas para a criação do neofalo: como a técnica de Gilles, com retalhos tubulares de pele abdominal; e

a técnica com retalhos pediculados, retalhos mais seguros sem anastomose microcirúrgica, utilizando-se o músculo tensor da fáscia lata e o músculo anterolateral da coxa.

As principais complicações são a trombose arterial, que acarreta perda total precoce do retalho microcirúrgico por necrose em horas; e a trombose venosa, com perda dos retalhos nos primeiros dias. Outras complicações são as fístulas uretrocutâneas, as estenoses de neouretra e a presença de pelos na neouretra.¹⁶



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 5. Pós-operatório imediato após a transferência do retalho para a região genital, com anastomoses microcirúrgicas nos vasos femorais e neurorrafias nos nervos do dorso do clitóris e ilioinguinal.

Referências

1. WPATH. Standards of care version 7. World Professional Association for Transgender Health (WPATH). 2012. Table of contents XI. Surgery 54; XII. Postoperative care and follow-up 64.
2. Brasil. Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2265/2019, de 20 de setembro de 2019. Dispõe sobre o cuidado específico à pessoa com incongruência de gênero ou transgênero e revoga a Resolução CFM nº 1.955/2010. Diário Oficial da União.
3. Perovic SV, Stanojevic DS, Djordjevic ML. Vaginoplasty in male transsexuals using penile skin and a urethral flap. *BJU Int.* 2000;86(7):843-50.
4. McIndoe AH, Banister JB. An operation for the cure of congenital absence of the vagina. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1938;45:490-4.
5. Doo FX, Khorsandi A, Avanesian B, Bowers M, Somwaru AS. Gender Affirmation Surgery: A Primer on Imaging Correlates for the Radiologist. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(6):1194-203.
6. Gillies H, Millard Jr. RD. *Genitalia. The principles and art of plastic surgery.* Butterworth, London, UK, 1957; pp. 369-88.
7. Perovic SV, Stanojevic DS, Djordjevic ML. Vaginoplasty in male transsexuals using penile skin and a urethral flap. *BJU Int.* 2000;86:843-50.
8. Schardein JN, Zhao LC, Nikolavsky D. Management of vaginoplasty and phalloplasty complications. *Urol Clin North Am.* 2019;46(4):605-18.
9. Hage JJ, De Graaf FH. Addressing the ideal requirements by free flap phalloplasty: some reflections on refinements of technique. *Microsurgery.* 1993;14:592-8.
10. Frey JD; Poudrier G, Chiodo MV, Hazen A. A systematic review of metoidioplasty and radial forearm flap phalloplasty in female-to-male transgender genital reconstruction: is the "ideal" neophallus an achievable goal? *PRS Global Open.* 2016:1-7.
11. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM n. 25/2019. Cirurgias usadas no processo de reafirmação de gênero FTM (feminino para masculino: faloplastia total e metoidioplastia. Brasil; 2019.
12. Irwig MS. Clinical dilemmas in the management of transgender men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(3):233-9.
13. Hadj-Moussa M, Agarwal S, Ohl DA, Kuzon WM Jr. Masculinizing genital gender confirmation surgery. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):141-55.
14. Sun GC, Huang JJ. One-stage reconstruction of the penis with composite iliac crest and lateral groin skin flap. *Ann Plast Surg.* 1985;15:519-28.
15. Morrison SD, Shakir A, Vyas KS, Kirby J, Crane CN, Lee GK. Phalloplasty: A Review of Techniques and Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(3):594-615.
16. Jun MS, Santucci RA. Urethral stricture after phalloplasty. *Transl Androl Urol.* 2019;8(3):266-72.

CAPÍTULO 22

SEÇÃO II UROLOGIA GERAL

Princípios da laparoscopia e robótica

Dr. Diego Moreira Capibaribe

Dr. Eduardo Quirino dos Santos

Dra. Marília Buenos Aires Cabral Tavares

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Sir William Osler, há mais de 100 anos, desafiou seus alunos cirurgiões a perpetuamente refinar suas técnicas, pois “doenças que causam mal requerem tratamentos que causam menos mal”. Ralph Clayman então, em 1991, fez história ao realizar com sucesso a primeira nefrectomia laparoscópica.¹

A cirurgia robótica se fez presente como armamentário médico com a primeira plataforma de que se tem registro, chamada PUMA 200, utilizada para biópsia cerebral em neurocirurgia.² Hoje dispomos da plataforma Da Vinci Robotic Surgical Systems, produto da Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, empresa que surgiu da fusão entre a Intuitive Surgical e a Computer Motion, que uniram as plataformas da Vinci Surgical System e ZEUS, dando origem às gerações de robôs disponíveis no Brasil, totalizando hoje pouco mais de 80 plataformas em todo o nosso território.

Pré-operatório

Hoje em dia, virtualmente todo procedimento cirúrgico aberto pode ser replicado por laparoscopia e o advento da cirurgia robótica empurrou ainda para mais longe o limite das cirurgias minimamente invasivas.

Contraindicações absolutas para procedimentos laparoscópicos

1. Coagulopatia incorrigível;
2. Obstrução intestinal, a não ser que o motivo da laparoscopia seja sua correção;
3. Infecção de parede abdominal significativa;
4. Hemoperitônio ou hemoretroperitônio massivo;
5. Peritonite generalizada;
6. Ascite maligna.

Contraindicações relativas

Obesidade mórbida, cirurgia abdominal ou pélvica prévia, fibrose pélvica, organomegalia, ascite benigna, gestação, hernias e outros defeitos de parede abdominal, aneurisma ilíaco ou aórtico.

Posicionamento do paciente

Especial atenção deve ser dada às estruturas ósseas em contato com superfícies duras ou entre si, como cristas ilíacas, ombros, cotovelos, joelhos e

maléolos, que devem ser devidamente acolchoados e protegidos, ou com materiais molhados ou metálicos, que possam transmitir energia fora do circuito do bisturi elétrico. Cuidado deve ser tomado também para evitar hiperextensões de membros, pescoço e articulações.

Cirurgia abdominal superior

Transperitoneal

Abordagem utilizada para cirurgias no rim e adrenal, com o paciente em decúbito lateral 45 graus e braços perpendiculares ao corpo em 90 graus. O flanco é estendido com inclinação do dorso para aumentar a área de trabalho. O cirurgião deve se posicionar de frente para o paciente com o auxiliar, enquanto instrumentação e torre de vídeo devem ficar às costas dele. A cirurgia robótica segue um posicionamento semelhante, ficando a torre robótica às costas do paciente, mas a instrumentação se posiciona junto com o cirurgião auxiliar à frente do paciente (Figura 1).

Retroperitoneal

Nesse caso, o paciente agora em 90 graus, com a mesa cirúrgica e braços em posição semelhante, o cirurgião e auxiliar devem se posicionar às costas do paciente, enquanto a mesa de instrumentação e torre de vídeo ficam a sua frente. Na abordagem robótica permanece a mesma posição, apenas com maior angulação da torre robótica, que se aproxima cranialmente ao ombro ipsilateral ao órgão-alvo.

Cirurgia pélvica

O paciente deve ser posicionado em decúbito dorsal com afastamento de membros inferiores ou posição de litotomia modificada em pernas de Allen, com os membros superiores bem acomodados ao lado do corpo e a mesa em inclinação de Trendelenburg. É importante prestar atenção à fixação correta do paciente à mesa, para evitar deslize e quedas (Figura 2). O posicionamento dos trocateres pode ser em linha reta ou em V invertido, tanto em laparoscopia como robótica (Figura 3). Distanciamento de pelo menos 8 cm entre as pinças principais evita colisões de instrumentos e cirurgiões (Figura 4).



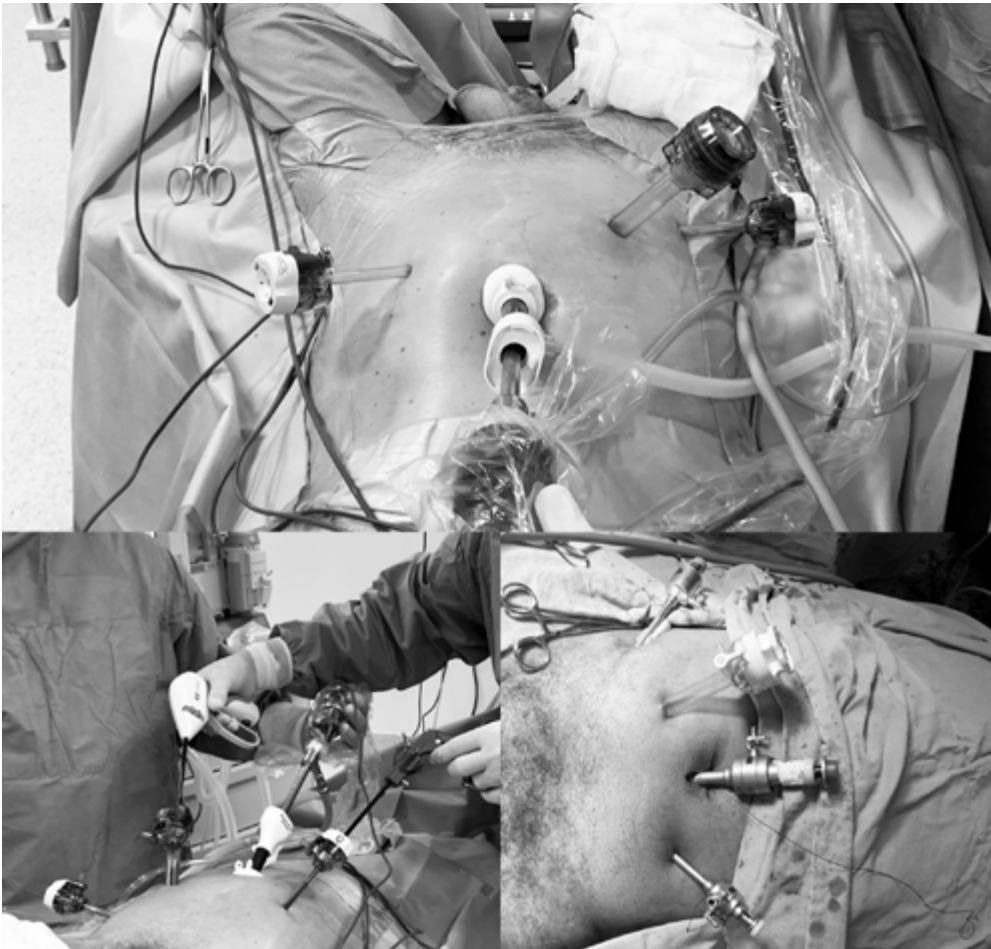
Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Paciente em posição para cirurgia minimamente invasiva de abdome superior, em decúbito lateral 45-90 graus, com extensão de tronco. O cirurgião deve se encontrar de frente para o paciente, enquanto a torre de vídeo fica às suas costas e também a torre robótica.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Paciente com tórax fixado com esparadrapo em X.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 3. Posicionamento de trocateres em V invertido na abordagem extraperitoneal das cirurgias pélvicas em laparoscopia.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 4. Posicionamento de trocateres em linha reta para acoplagem da torre robótica Da Vinci XI em linha reta, com espaçamento de 8 cm entre sítios de punção.

Confecção dos espaços cirúrgicos

Transperitoneal

É confeccionado com auxílio de agulha de Veress em punção fechada ou por técnica aberta, com visualização do espaço intra-abdominal, conhecida como técnica de Hasson. O sítio de punção na técnica fechada no caso de cirurgia em abdome superior com o paciente em decúbito lateral pode ser realizado no quadrante inferior, no local do portal da câmara, a uma distância aproximada de quatro dedos do rebordo costal, onde faz interseção com a linha pararretal.

Outro sítio comum de punção é o ponto de Palmer, subcostal na linha clavicular média à esquerda, principalmente em situações de suspeita de aderências intra-abdominais.³

Na técnica fechada, deve-se atentar para os seis sinais de uma boa punção com a agulha de Veress. Na introdução da agulha são percebidos dois *clicks* ao atravessar a aponeurose e o peritônio; então, mais cinco testes são realizados:

- Aspiração negativa de conteúdo hemático ou entérico;
- Injeção de soro pelo tambor da agulha sem resistência;
- Aspiração negativa do soro infundido;
- Queda livre do soro do tambor quando elevada a aponeurose por pinças ou suturas de reparo desta;
- Avanço sem resistência da agulha.

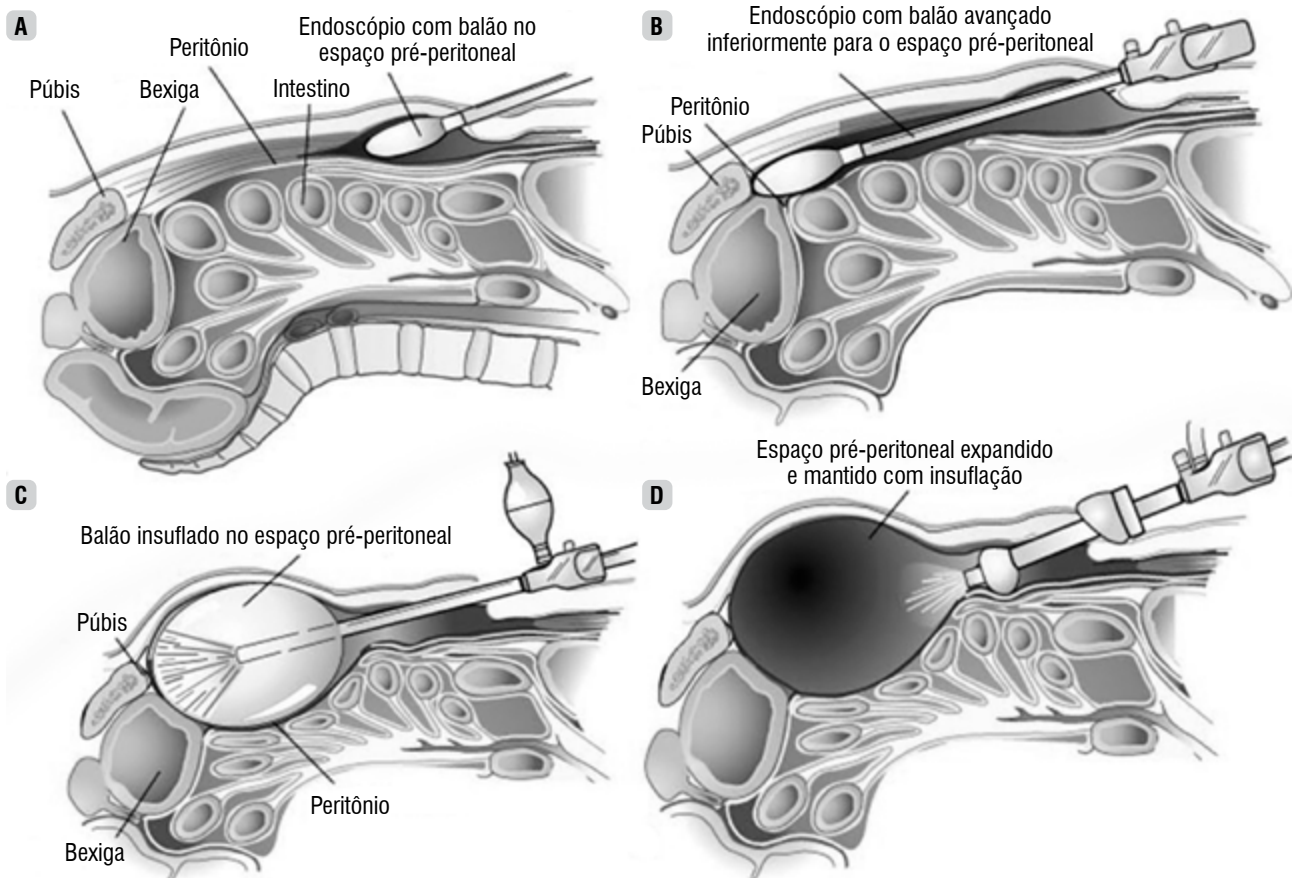
A partir daí, deve-se iniciar a infusão do gás.

Retroperitoneal

Pode ser confeccionado digitalmente, dissecação romba com a câmara, aparelho com balão específico (ex.: SpaceMaker Pro™ - Covidien) ou confeccionado pelo cirurgião.⁴

Extraperitoneal

Pode ser confeccionado com dissecação digital, com a câmara, balão confeccionado pelo cirurgião⁴ ou com equipamento específico dissecador (ex.: SpaceMaker Plus Auto-Suture™ - Covidien) (Figura 5).



Adaptada de Katkhouda et al., 2019.⁵

Figura 05. Confecção do espaço extraperitoneal com trocater acoplado a balão de dissecação sob visão laparoscópica.

Vantagens e limites do acesso retroperitoneal

Algumas das limitações são marcos anatômicos restritos, menor espaço de manobras e maiores curvas de aprendizado e necessidade de habilidade técnica nas suturas. Estas limitações têm na cirurgia robótica uma alternativa mais fácil.⁶ Os benefícios dessa abordagem retroperitoneal são: menor risco de lesão de alça intestinal, menos íleo paralítico e hérnia de sítio de punção de trocater,⁷ rápido acesso posterior ao hilo renal e conseqüentemente à artéria renal.

Vantagens e limites do acesso extraperitoneal

Nesta abordagem, algumas das principais limitações são os trocateres ficarem mais próximos, podendo haver mais colisões e menor acesso aos templates de linfadenectomia. Os principais benefícios englobam menores tempo cirúrgico,⁸⁻¹⁰ necessidade de posição de Trendelenburg, com menor angulação, risco de lesão de alça, íleo paralítico e necessidade de lise de aderências.

Complicações

As complicações mais comuns em laparoscopia são lesões vasculares, seguidas por lesão de órgãos adjacentes.^{11,12} Complicações essas que podem ser evitadas com treinamento específico em laparoscopia e uso de *proctor* (responsável pelo acompanhamento e treinamento de cirurgiões em cirurgia robótica) no início da curva de aprendizado.

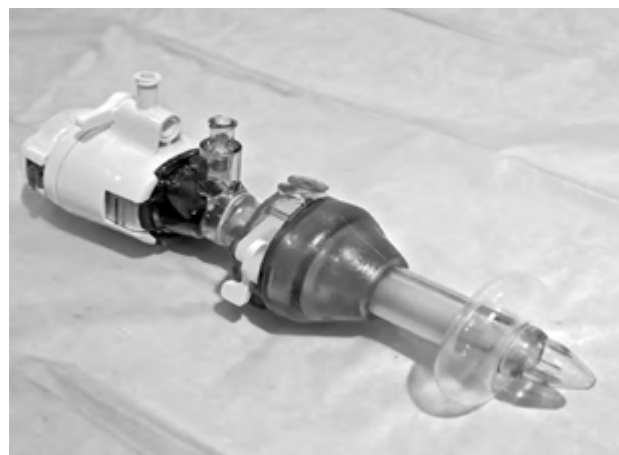
Trocateres

Trocateres são instrumentos com uma bainha oca externa e um obturador interno (que é removido após inserido na cavidade) por meio dos quais o cirurgião irá introduzir os elementos de trabalho para a execução do procedimento cirúrgico na cavidade cheia de gás.

Uma variedade de trocateres permanentes e descartáveis estão disponíveis no mercado. Os trocateres de mandril rombo hoje são de uso preferencial, já que entram no abdome divulsionando a musculatura da parede abdominal em vez de cortando-a, resultando

em uma menor chance de sangramento¹³ (por diminuir risco de lesão de vasos da parede abdominal e da musculatura) e de formação de hérnia de parede abdominal (risco cinco vezes menor do que com o trocater laminado).^{14,15}

Mecanismos desenvolvidos para evitar o deslocamento do trocater e vazamento de gás durante o procedimento cirúrgico e surgimento de enfisema subcutâneo estão presentes em modelos de trocater mais atuais, como os trocateres de Hasson (Figura 6), que vêm com uma área em formato de pirâmide que ajuda na vedação do local de incisão, minimizando o vazamento de gás.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 6. Trocater de Hasson com balão e mecanismo antivazamento de ar com regulagem de altura.

No sistema robótico Da Vinci XI, a câmera se encaixa em qualquer um dos trocateres de 8 mm (Figura 7), enquanto a câmera Si requer um trocater de 12 mm para uso.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 7. Trocater de cirurgia robótica. Plataforma Da Vinci XI.

Gás insuflante e alternativas

O dióxido de carbono é o mais utilizado, por suas convenientes características, como ser incolor, não combustível, muito solúvel no sangue e barato. Gases como óxido nítrico e hélio, apesar de possíveis alternativas em casos muito específicos, apresentam limitações importantes, como combustão ao uso de eletricidade e risco alto de embolia, respectivamente.^{16,17}

Aparelhos hemostáticos

O eletrocautério monopolar é o mais comumente disponível e conhecido. Entretanto, esse tipo de energia é menos preciso e necessita de condução através do paciente, sendo necessário que o paciente esteja aterrado. Na laparoscopia é de suma importância uma camada isolante no instrumento para evitar dispersão inadvertida de energia, que pode causar danos em profundidades de 5-7 mm. Cautério bipolar conduz energia através apenas de dois pontos, tornando sua energia mais controlável.

Bipolares avançados, como LigaSure Vessel Sealing System (Medtronic, Minneapolis, MN) reduziram a dispersão da energia a campos de 1-3 mm¹⁸ e isso ocorre através de mecanismos de *feedback* interno da pinça que ajustam a energia ao tecido.

O bisturi ultrassônico transforma energia em vibrações de alta frequência (aproximadamente 55kHz), gerando desnaturação proteica e permitindo o corte e selagem de vasos maiores que 5 mm.¹⁹

Clipes

Clipes de titânio medem entre 5 e 10 mm. Deve ser notado que clipes de polímero, como o Hem-o-lock, são contraindicados pelo fabricante para uso em doadores renais, devido relato de soltura do mesmo da artéria renal.²⁰ Entretanto, em estudo com 1.695 pacientes, Ponsky concluiu ser seguro o uso do Hem-o-lock em doadores renais.²¹ Não é citado como contraindicação o uso em doenças benignas e malignas do rim.²²

Colas e selantes

Cola à base de fibrina

Composta por fibrinogênio e trombina, proporciona hemostasia local e característica selante e adesiva após secar (ex.: Tisseel VH Fibrin Sealant).

Hemostáticos cirúrgicos que não possuem base de fibrina

Esses agentes são à base de trombina humana. Não possuem capacidade adesiva, porém são excelentes hemostáticos na presença de sangramento ativo (ex.: Floseal, Surgiflo).

Selantes de base química

Feitos de produtos sintéticos, esses selantes devem ser usados em superfícies secas (ex.: BioGlue, Coseal).

Fisiologia do pneumoperitônio

Apesar da pressão mais comumente usada em cirurgias minimamente invasivas ser 15 mmHg, estudos demonstram que uma pressão de 12 mmHg é mais benéfica, por diminuir as alterações cardiovasculares²³ e a dor abdominal.²⁴

Efeitos cardiovasculares

Os efeitos cardiovasculares do pneumoperitônio são respostas às alterações na resistência vascular, resposta simpática e parassimpática da distensão peritoneal, e à absorção sistêmica do dióxido de carbono. A insuflação inicial pode desencadear reflexo vagal, que tipicamente é autolimitado.²⁵ O efeito do pneumoperitônio no retorno venoso está ligado à pressão atrial, que sofre diminuição em casos de hipovolemia e aumento na hipervolemia.^{26,27} Esses efeitos são geralmente notados em pressões intra-abdominais maiores que 20 mmHg.^{28,29} Taquicardia e extrasístoles ventriculares podem ser observadas como resultado da hipercarbica.³⁰

Efeitos pulmonares

A restrição da mobilidade diafragmática pode gerar uma diminuição da reserva funcional pulmonar.³¹ Com o aumento da pressão intra-abdominal, ocorre uma necessidade de aumento do pico de pressão pulmonar para manter um volume corrente constante.^{29,32}

A posição de Trendelenburg gera elevação do diafragma e tende a aumentar o pico de pressão inspiratório, enquanto diminui a complacência pulmonar.

Essa posição também está relacionada a edema pulmonar em pacientes cardiopatas.³³

Efeitos renais

Oligúria e anúria são fenômenos conhecidos durante cirurgias laparoscópicas, sendo mais comuns em cirurgias urológicas e em crianças menores de um ano.^{34,35} Essas alterações surgem pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, compressão direta do parênquima renal, além de alterações hormonais e compressão ureteral.³⁶ Para evitar a oligúria, recomenda-se manter o pneumoperitônio em 10 mmHg ou menos. O uso de fármacos como furosemida e manitol se mostra mais seguro para combater a oligúria do que a hiper-hidratação.³⁷

Efeitos no fluxo sanguíneo mesentérico e na motilidade intestinal

Não há alteração significativa da perfusão intestinal durante longos períodos de pneumoperitônio em uma pressão de 15 mmHg³⁸ e por motivos ainda desconhecidos, cirurgias laparoscópicas estão relacionadas a menor distúrbios da motilidade intestinal comparadas a cirurgias abertas.³⁹

Efeitos hormonais e metabólicos

Hormônios como β -endorfina, cortisol, prolactina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, aumentam durante a cirurgia laparoscópica em resposta à manipulação de tecido, trauma intraoperatório e dor pós-operatória,⁴⁰⁻⁴² porém de forma menos pronunciada que na cirurgia aberta.

A reação catabólica do corpo é diminuída com uma abordagem laparoscópica versus uma abordagem aberta.⁴³ O estresse catabólico hepático pós-operatório reduzido associado a menor perda tecidual de nitrogênio-amino pode, de alguma forma, ser responsável pela convalescença mais rápida, que é a marca registrada da laparoscopia em geral.

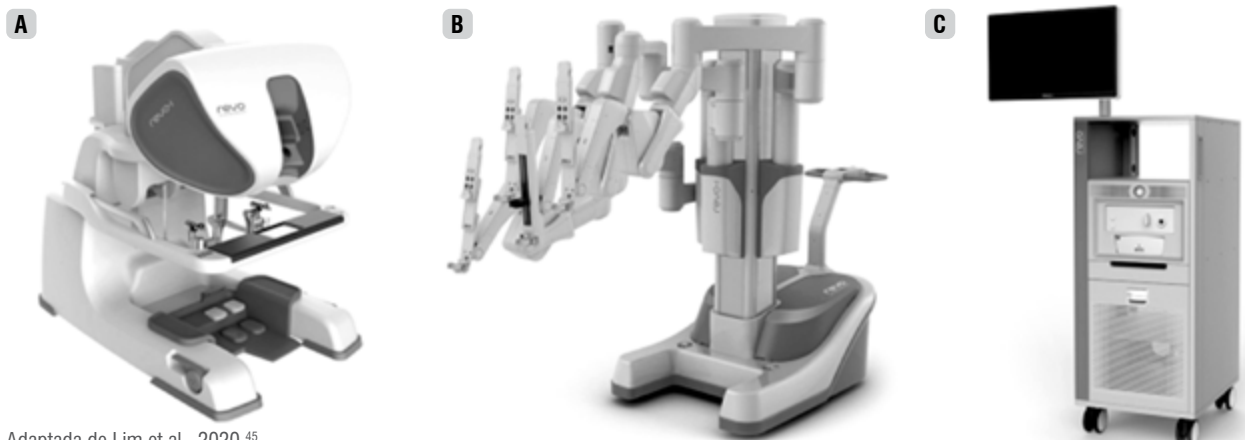
Efeitos na resposta imunológica

Alguns estudos sugeriram que procedimentos laparoscópicos em geral resultam em menos imunossupressão do que a cirurgia aberta; no entanto, não houve diferença de resposta em um estudo que comparou nefrectomia radical aberta versus laparoscópica.⁴⁴

Novas plataformas robóticas

Hoje, no mundo, já existem algumas plataformas para cirurgia laparoscópica em atividade clínica, além do Da Vinci. O REVO-I (Figura 8), da empresa Meere Company (Coreia do Sul), semelhante ao robô Da Vinci, o Sistema Senhance da empresa americana Asensus Syrgical (Ex-TransEnterix), que traz as vantagens de *feedback* tátil, controle da câmera do cirurgião por meio de detecção ocular e ergonomia aprimorada, além do console aberto, todos os instrumentos reesterilizáveis e reutilizados.

O sistema cirúrgico Versus, da inglesa CRM, em atividade clínica na Índia e Europa, tem um design com braços montados em carrinhos portáteis e cada um articula em punho, cotovelo e ombro, imitando o braço humano.



Adaptada de Lim et al., 2020.⁴⁵

Figura 8. Plataforma coreana REVO-i. A) Console. B) Torre robótica. C) Torre de vídeo.

No Japão já foi aprovado para uso o robô Hinotori (da Medcaroid Corporation), que em breve deverá ser lançado no mercado.^{46,47}

Ainda para 2021/22 temos a promessa de lançamento do Avatera System (Figura 9), da empresa Alemã Avatera Surgical, já em fase de testes clínicos, a plataforma HUGO da empresa Medtronic e a plataforma Ottava, da gigante Johnson & Johnson, com promessa de testes clínicos em 2022, trazendo um sistema projetado com seis braços integrados à mesa de operação para fornecer mais controle e flexibilidade na cirurgia.⁴⁸

Certificação robótica

Até 2019, a empresa Intuitive Surgical detinha todo o poder de certificação em cirurgia robótica, o que só poderia ser alcançado após a realização de curso de preparação em centro de treinamento específico da empresa (no exterior) e seguida por atuação prática de pelo menos 10-20 cirurgias, em que o aluno seria o cirurgião principal sob supervisão de um preceptor ci-

rurgião robótico (o proctor). Para isso o aluno precisava ser indicado por um preceptor ou hospital certificado ou que estivesse implantando a plataforma Da Vinci e passar pela aprovação da empresa para embarcar rumo à certificação.

Desde 2019, a Associação Médica Brasileira (AMB), e as Sociedades Médicas do Brasil, lançaram normas para regulamentar o uso da tecnologia no Brasil e a capacitação do cirurgião (o que até então estava sob controle exclusivo da empresa e hospitais). Desde então, vários hospitais lançaram programas de pós-graduação e capacitação, seguindo as diretrizes de certificação da AMB/Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) ou Colégio Brasileiros de Cirurgiões (CBC).^{49,50}

Todos os hospitais aceitam certificação emitida pela empresa Intuitive. Alguns hospitais já aceitam certificação obtida por meio de curso de pós-graduação/capacitação, mas não todos. É importante se informar que tipo de certificação é exigida pela instituição em que o cirurgião irá trabalhar e que tipo de certificação cada curso oferece.



Adaptada de Avatera. Avatera Sytem.⁵¹

Figura 9. Sistema Avatera. Plataforma de cirurgia robótica alemã.

Referências

1. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Merety KS, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy. *N Engl J Med*. 1991;324:1370-1.
2. Shah J, Vyas A, Vyas D. The history of robotics in surgical specialties. *Am J Robot Surg*. 2014;1(1):12-20.
3. Palmer R. Safety in laparoscopy. *J Reprod Med*. 1974;13:1-5.
4. Gaur D. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. *J Urol*. 1992;148:1137-9.
5. Katkhouda N, Sandhu KK, Samakar K, Alicuben E, et al. Inguinal Hernia Repair: Laparoscopic. In: Yeo CJ (ed.). *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set. Eighth Edition*. Elsevier, 2019. ISBN 9780323402323.
6. Kaouk JH, Hafron J, Parekattil S, Moynadeh A, Stein R, Gill IS, et al. Is retroperitoneal approach feasible for robotic dismembered pyeloplasty: initial experience and long-term results. *J Endourol*. 2008;22(9):2153-9.

7. Kavoussi L, Sosa E, Chandhoke P, Chodak G, Clayman RV, Hadley HR, et al. Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. *J Urol*. 1993;149:322-5.
8. Erdogru T, Teber D, Frede T, Hammady A, Seemann O, Rassweller J. Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using match-pair analysis. *Eur Urol*. 2004;46(3):312-9, discussion 320.
9. Madi R, Daignault S, Wood DP. Extraperitoneal v intraperitoneal robotic prostatectomy: analysis of operative outcomes. *J Endourol*. 2007;21(12):1553-7.
10. Ruiz L, Salomon L, Hoznek H, Vordos D, Yíou R, de la Taille A, et al. Comparison of early oncologic results of laparoscopic radical prostatectomy by extraperitoneal versus transperitoneal approach. *Eur Urol* 2004;46(1):50-4, discussion 54-6.
11. Permpongkosol S, Link RE, Su LM, Romero FR, Bagga HS, Pavlovich CP, et al. Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol*. 2007;177(2):580-5.
12. Breda A, Finelli A, Janetschek G, Porpiglia F, Montorsi F. Complications of laparoscopic surgery for renal masses: prevention, management, and comparison with the open experience. *Eur Urol*. 2009;55(4):836-50.
13. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Blunt versus bladed trocars in laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2312-20.
14. Hashizume M, Sugimachi K. Needle and trocar injury during laparoscopic surgery in Japan. *Surg Endosc*. 1997;11(12):1198-201.
15. Thomas MA, Rha KH, Ong AM, Pinto PA, Montgomery RA, Kvoussi LR, et al. Optical access trocar injuries in urological laparoscopic surgery. *J Urol*. 2003;170(1):61-3.
16. Bongard F, Planin M, Liu SY, Lippmann M, Davis I, Klein S. Using helium for insufflation during laparoscopy. *JAMA*. 1991;266(3131).
17. Leighton T, Liu S, Bongard FS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. *Surgery*. 1993;113:527-31.
18. Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, et al. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol*. 2003;169(2):697-700.
19. Msika S, Deroide G, Kianmanesh R, Iannelli A, Hay JM, Fingerhut A, et al. Harmonic scalpel™ in laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(3):432-6.
20. Friedman A, Peters T, Ratner L. Regulatory failure contributing to deaths of live kidney donors. *Am J Transplant*. 2012;12(4):829-34.
21. Ponsky L, Cherullo E, Moizadeh A, Desai M, Kaouk J, Haber GP, et al. The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. *Urology*. 2008;71(4):593-6.
22. Friedman AL, Peters TG, Jones KW, Boulware LE, Ratner LE. Fatal and nonfatal hemorrhagic complications of living kidney donation. *Ann Surg*. 2006;243(1):126-30.
23. Mertens zur Borg IR, Lim A, Verbrugge SJC, Ijzermans JNM, Klein J. Effect of intraabdominal pressure elevation and positioning on hemodynamic responses during carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic donor nephrectomy: a prospective controlled clinical study. *Surg Endosc*. 2004;18(6):919-23.
24. Sarli L, Costi R, Sansebastiano G, Trivelli M, Roncoroni L. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *Br J Surg*. 2000;87(9):1161-5.
25. Aghamohammadi H, Mehri S, Mohammad Ali Beigi F. Prevention of bradycardia by atropine sulfate during urological laparoscopic surgery a randomized controlled trial. *Urology J*. 2009;6(2):92-5.
26. Diamant M, Benumof J. Hemodynamics of increased intra-abdominal pressure: interaction with hypovolemia and halothane anesthesia. *Anesthesiology*. 1978;48:23-7.
27. Kashtan J, Green J, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. *J Surg Res*. 1981;30:249-55.
28. Kelman G, Swapp GH, Smith I, Benzie RJ, Gordon NL. Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy. *Br J Anaesth*. 1972;44:1155-62.
29. Motew M, Ivankovich A, Bieniear J, Albrecht RF, Zahed B, Scommegna A. Cardiovascular effects and acid-base and blood gas changes during laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;115:1002-12.
30. Scott D, Julian D. Observations on cardiac arrhythmias during laparoscopy. *BMJ*. 1972;1:411-3.
31. Wolf JS, Stoller M. The physiology of laparoscopy: basic principles, complications and other considerations. *J Urol*. 1994;152:294-302.
32. Alexander G, Noe F, Brown EM. Anesthesia for pelvic laparoscopy. *Anesth Analg*. 1969;48:14-8.
33. Prentice J, Martin J. The Trendelenburg position: anesthesiologic considerations. Philadelphia, WB Sanders 1987, pp 127-145.
34. Dammeier BG, Karanik E, Glüer S, Jesch NK, Kübler J, Latta K et al. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study. *J Pediatr Surg*. 2005;40(9):1454-8.
35. Harmann P, Kron I, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg*. 1982;196:594-7.
36. Chiu A, Azadzi K, Hatzichristou DG, Siroky MB, Krane RJ, Babayan RK. Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. *J Endourol*. 1994;8:99-103.
37. Perez J, Taura P, Rueda J, Blust J, Anglada T, Beltran J, et al. Role of dopamine in renal dysfunction during laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2002;16(9):1297-301.
38. Goitein D, Pappasavvas P, Yeane W, Gagne D, Hayetian F, Caushaj P, et al. Microsphere intestinal blood flow analysis during pneumoperitoneum using carbon dioxide and helium. *Surg Endosc*. 2005;19(4):541-5.
39. Sezeur A, Benoit J, LeClerc P, Boureau F, Vibert JF, Deslandes M, et al. Elective cholecystectomy by celioscopy versus subcostal approach cholecystectomy. Comparative study of postoperative pain and discomfort. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17:833-8.
40. Cooper F, Scoggins A, Ward ID, Murphy D. Laparoscopy — a stressful procedure. *Anesthesia*. 1982;37:266-9.
41. Lefebvre G, Thirion A. Laparoscopic surgery versus laparotomy. Comparative analysis of stress markers. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. (Paris) 1992;21:507-11.
42. Lehtinen A, Laatikainen T, Koskimies AI, Hovorka J. Modifying effects of epidural analgesia or general anesthesia on the stress hormone response to laparoscopy for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1987;4:23-9.
43. Fischer J. The metabolic response to laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*. 1995;221:211-3.
44. Landman J, Olweny E, Sundaram CP, Chen C, Rehman J, Lee DI, et al. Prospective comparison of the immunological and stress response following laparoscopic and open surgery for localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004;171(4):1456-60.
45. Lim JH, Lee WJ, Choi SH, Kang CM. Cholecystectomy using the Revo-i robotic surgical system from Korea: the first clinical study. *Updates Surg*. 2020.
46. Koukourikis P, Rha KH. Robotic surgical systems in urology: What is currently available? *Investig Clin Urol*. 2021;62(1):14-22.
47. Rao PP. Robotic surgery: new robots and finally some real competition. *World J Urol*. 2018;36(4):537-41.
48. Newmarker C. February 23, 2021. Medical Design and Outsourcing. Disponível em: <<https://www.medicaldesignandoutsourcing.com/12-surgical-robotics-companies-you-need-to-know-2020/>>. Acesso em: maio 2021.
49. Normativa de certificação de habilitação em cirurgia robótica em urologia. Sociedade Brasileira de Urologia – SBU, set/2020.
50. Diretrizes de certificação em cirurgia robótica. Colégio Brasileiro de Cirurgiões – CBC, 2020.
51. Avatera. Avatera Sytem. Disponível em: <<https://www.avatera.eu/en/avatera-system>>. Acesso em: jun. 2021.

CAPÍTULO 23

SEÇÃO III UROLOGIA INFANTIL

Embriologia do trato urogenital

Dr. Riberto Luiz de Siqueira Liguori

Dr. Fábio José Nascimento

Dra. Marcela Leal da Cruz

Dr. João Luiz Gomes Parizi

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

As descobertas em embriologia seguem um fluxo à luz das novas metodologias de estudos patológicos e marcadores bioquímicos que permitem elucidar a evolução embrionária dos órgãos e seus equívocos, que constituem a gênese de diversas patologias.

Órgãos do trato urinário e trato genital têm origem comum, porque estruturas urinárias primitivas convertem-se em genitais definitivas, com atividade funcional determinada pelo sexo do embrião. No embrião masculino, por exemplo, os dutos que coletaram e conduziram secreções urinárias primitivas transformam-se em dutos que conduzirão as secreções espermáticas. No embrião feminino, aqueles mesmos dutos sofrerão atrofia, mas seus resíduos serão identificados em órgãos genitais. Na embriologia em geral, as matrizes que não evoluem, involuem, mas deixam vestígios da sua existência. Como decorrência desta mudança de função e do aspecto temporal dos eventos, consagrou-se estudar a organogênese do trato urinário antes daquela do genital, e a normal, antes da patológica.¹⁻⁵

Trato urinário

Na espécie humana, as funções de elaboração, coleta e condução das secreções urinárias são realizadas por três gerações de pares de órgãos que se sucedem cronológica, topográfica e funcionalmente. Desta forma, cronologicamente temos o prônefro, o mesonefro e o metanefro, que se desenvolvem, respectivamente, nas regiões cefálica, lombar e pélvica do embrião. O prônefro é o rim mais primitivo, o mesonefro tem função intermediária e o metanefro é o rim definitivo. O surgimento destes órgãos ocorre de forma sequencial e subentrante, de forma que, ao mesmo tempo em que o prônefro involui, o mesonefro evolui, e à medida que este involui, evolui o metanefro, sendo impossível determinar com precisão onde começa a involuir um par e a evoluir o outro.²

Estas gerações de pares de órgãos têm origem no folheto mesodérmico, situam-se no retroperitônio, ao longo do eixo craniocaudal, e cada unidade do par posiciona-se de cada lado do corpo do em-

brião. Admite-se que esses três pares de órgãos sejam segmentos diferentes de uma mesma matriz, o cordão nefrogênico, no qual o segmento mais cranial corresponderia ao prônefro, o intermediário, ao mesonefro, e o pélvico, ao metanefro (Figura 1).

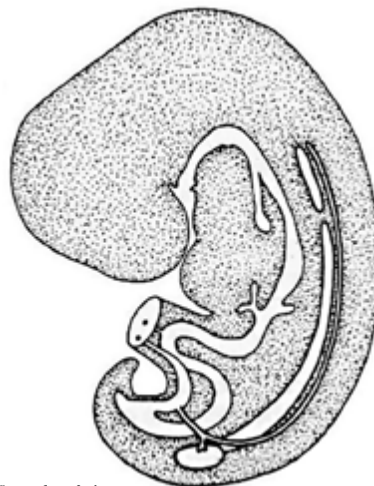


Figura 1. Cordão nefrogênico.

As secreções urinárias drenam para uma câmara de reserva, menos ou mais diferenciada em função da fase de desenvolvimento do embrião. As pronéfricas drenam para um órgão de reserva primitivo, a câmara alantoide-cloacal, mais conhecida como cloaca (Figura 2).^{2,3}

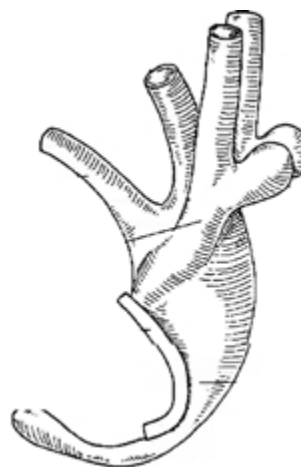


Figura 2. Câmara alantoide-cloacal.

Respeitando a sequência fisiológica de que a urina formada é coletada, conduzida, armazenada e eliminada, a embriologia do trato urinário será dividida em três blocos sequenciais: aquele dos elementos secretores e coletadores, dos armazenadores e o bloco dos emissores.

Organogênese dos elementos que formam, coletam e conduzem a urina

Prônefro

Serve o embrião do fim da terceira ao término da quarta semana e sendo, tanto morfológica quanto funcionalmente, uma unidade muito rudimentar, é difícil distinguir os elementos secretores dos coletodutores e o seu destino.¹⁻⁵

Mesonefro

À medida que o embrião se desenvolve, o trato urinário passa para a fase de mesonefro, o qual irá servir o embrião da quarta à oitava semana. Tem maior atividade funcional que o pronefro e também é constituído de elementos secretores e coletodutores, os túbulos e os dutos mesonéfricos (mais conhecidos como dutos de Wolff). Normalmente dois, são grosseiramente cilíndricos e relativamente longos, motivo pelo qual é didático considerar os dutos de Wolff como sendo constituídos de três segmentos, superior, médio e inferior.¹⁻⁵

Destino dos túbulos mesonéfricos

A maior densidade destes túbulos se localiza nas regiões lombares, próximo das matrizes que formarão as gônadas. Em razão desta posição, os resíduos dos túbulos mesonéfricos serão identificados nos hilos dos testículos ou dos ovários, sob a forma de órgãos de Giraldes ou Rosenmuller, respectivamente. São estruturas vestigiais, localizáveis por microdissecção e sem qualquer função reconhecida.¹⁻⁵

Destinos dos dutos mesonéfricos ou de Wolff

Depende do sexo do embrião e seu estudo será feito com base em sua divisão em três segmentos. Há evidências de que as extremidades superiores dos dutos de Wolff deixam como vestígios as hidátides pediculadas de Morgagni, estruturas atróficas identificadas na cabeça dos epidídimos ou das trompas de Falópio.¹⁻⁵

Nos embriões masculinos, a maior extensão dos dutos de Wolff converte-se nas vias espermáticas. Respeitadas as dificuldades demarcatórias, aceita-se que os segmentos superiores formem os epidídimos, os intermediários, os canais deferentes e as vesículas seminais, e os inferiores, os canais ejaculadores. Nos embriões femininos, os dutos de Wolff

sofrem atrofia e se convertem nos dutos de Malpighi-Gartner, resíduos embrionários dificilmente identificáveis nas faces laterais da vagina e do útero.¹⁻⁵

Metanefro

É o terceiro e último par, começa a diferenciar-se a partir da quinta semana e começará a servir o embrião a partir da oitava. Localiza-se na região pélvica e, assim como os pares que o antecederam, é formado por túbulos, que secretam urina, e dutos, que a coletam e a conduzem até a cloaca.¹⁻⁵

Há evidências de que no metanefro existe uma relação “binária” determinante entre os elementos que o compõem; os dutos induzem a diferenciação e o desenvolvimento dos túbulos metanéfricos. Em outras palavras, os elementos coletodutores, os dutos, são considerados as “matrizes indutoras”, enquanto os secretores, os túbulos, as “matrizes induzidas”. Como consequência desta dependência organogênica, é mais lógico iniciar o estudo do metanefro pelas matrizes indutoras, os dutos metanéfricos, mais conhecidos como brotos ureterais.¹⁻⁵

Brotos ureterais

Em número de dois, são identificados como estruturas com forma diverticular (em dedo de luva), que emergem das faces posterolaterais do segmento pélvico de cada duto de Wolff, de cada lado da cloaca (Figura 2).

A partir do momento em que se identificam os brotos ureterais implantando-se nos dutos de Wolff, os segmentos destes situados abaixo dessas implantações, são denominados dutos comuns. Recebem tal denominação porque servem simultaneamente ao meso e ao metanefro, em vias de involução e de evolução, respectivamente. No processo de ampliação e adequação da câmara alantoide-cloacal, ou cloaca, os dutos comuns devem ser progressivamente incorporados a ela. Ao final, os brotos ureterais e as estruturas que lhe deram origem, os dutos de Wolff, devem ficar independentes e se distanciar entre si à medida que a câmara de reserva cresce. Progressivamente, os meatos dos brotos ureterais vão sendo deslocados superolateralmente e os meatos dos dutos de Wolff, inferomedialmente. Completadas tais migrações, configura-se na câmara de reserva uma estrutura de forma grosseiramente triangular, denominada trígono urogenital (Figura 3).

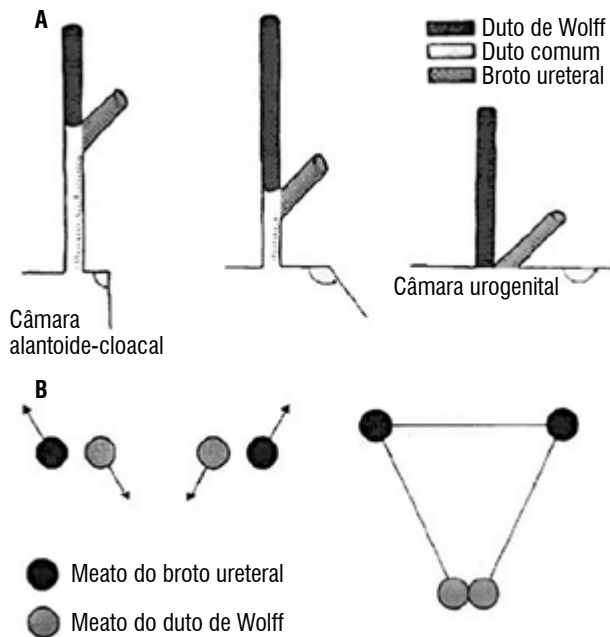


Figura 3. A) Esquema do duto comum e sua incorporação pela câmara alantoide-cloacal. B) Esquema da migração dos meatos ureterais e dos dutos de Wolff para determinar o triângulo urogenital.

A base desse triângulo é determinada pelos meatos ureterais e o vértice, pelos meatos de dutos genitais, qualquer que seja o sexo do embrião. No masculino, o vértice do triângulo urogenital está posicionado ao nível dos meatos dos dutos ejaculadores, no verumontano, ao lado do utrículo. No sexo feminino, aquele vértice está posicionado ao nível dos meatos dos dutos de Malpighi-Gartner, correspondentes organogênicos das vias espermáticas, posicionados de cada lado do colo do útero. O triângulo urogenital dos embriologistas não deve ser confundido com o triângulo vesical dos anatomistas. O vértice do triângulo vesical posiciona-se no nível do colo da bexiga, enquanto o do triângulo urogenital situa-se no nível dos meatos dos dutos genitais, qualquer que seja o sexo do embrião (Figura 4).

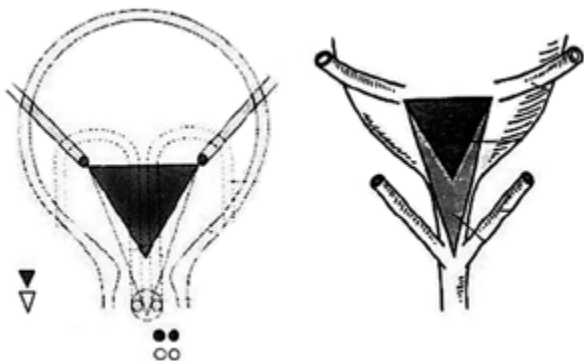


Figura 4. Triângulo urogenital e triângulo vesical.

Estas considerações são importantes porque explicam a localização de meatos ureterais ectópicos fora dos limites do triângulo vesical, mas posicionados dentro dos limites do triângulo urogenital do embrião de ambos os sexos.¹⁻⁵

Destino dos brotos ureterais

Do desenvolvimento desses brotos resultará todo o sistema coletor-condutor do trato urinário definitivo, desde os meatos ureterais até os dutos coletores intrarrenais de terceira ordem. Cada broto deverá desenvolver-se de forma independente do contralateral e “induzir” a diferenciação das matrizes que lhe são adjacentes, os blastemas metanefrogênicos que irão se diferenciar nos néfrons. No retroperitônio, cada broto ureteral primitivo deverá alongar-se superiormente e dilatar a extremidade superior para ir configurando, respectivamente, o ureter e o bacinete. Neste, tem início um processo de divisão progressiva, inicialmente macro e depois microscópica, da qual resultarão os cálices renais e os dutos coletores intrarrenais, de primeira, segunda e terceira ordem (Figura 5).¹⁻⁵

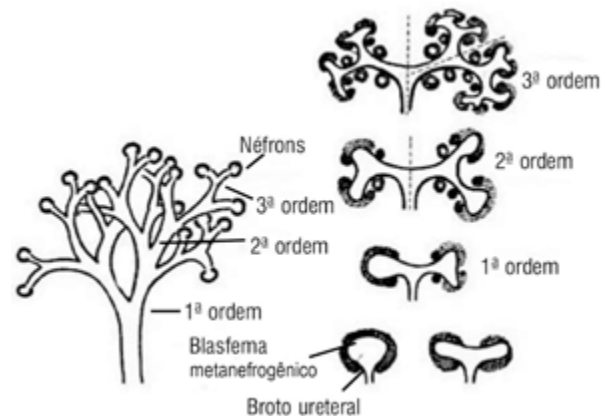


Figura 5. Esquema de dicotomização dos dutos coletores intrarrenais.

As principais anomalias ureterais podem ser de número, dicotomização, implantação e percurso. Na hipótese de o embrião não apresentar brotos ureterais, não haverá condições para os blastemas serem induzidos, ou seja, a agenesia ureteral gera a agenesia renal bilateral, condição incompatível com a sobrevivência. Se houver apenas um broto, teremos a indução de apenas um rim, configurando agenesia renal unilateral, ou rim único congênito. Se dois brotos ureterais se desenvolverem normalmente, mas apenas um deles promover

a diferenciação do blastema adjacente, o outro configura o que se conhece como ureter em fundo cego. Quando a partir de um único duto de Wolff emergem dois brotos ureterais, uni ou bilateralmente, está caracterizada a duplicidade ureteral (Figura 6).

Nessa eventualidade, cada broto ureteral poderá induzir áreas de um mesmo blastema, ou áreas de um blastema que se fragmentou, configurando o rim duplo fundido e o supranumerário, respectivamente. Não se deverá confundir os supranumerários com os rins duplos fundidos, os quais possuem parênquima contínuo e apenas duplicidade das vias excretoras. Em qualquer dos casos, cada broto induzirá a diferenciação das áreas do blastema metanefrogênico que lhes são topograficamente adjacentes.³

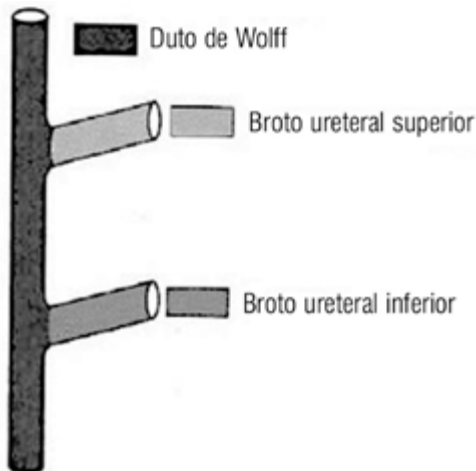


Figura 6. Esquema de duplicidade ureteral.

Diante de uma duplicidade ureteral completa, como consequência da ampliação da câmara alantóide-cloacal, o broto que se implanta inferiormente no duto de Wolff será alcançado antes daquele que se implanta superiormente, ou seja, o broto inferior fica independente da estrutura que lhe deu origem antes que o superior. Em virtude daquela ampliação, o ureter que se implantava inferiormente naquele duto vai sendo deslocado superolateralmente, enquanto o ureter que se implantava superiormente, permanecendo conectado ao duto de Wolff, vai sendo deslocado inferomedialmente. Este tipo de crescimento da câmara alantóide-cloacal fará com que o broto posicionado inferiormente no duto de Wolff fique posicionado superolateralmente na bexiga, enquanto o que se posiciona superiormente no duto fique posicionado inferome-

dialmente. A inversão da posição primitiva do meato do broto no duto de Wolff para a posição do meato do ureter na bexiga é conhecida como lei de Weighert-Meyer, que estabelece: nas duplicidades ureterais, o ureter que drena a unidade renal superior tem o meato posicionado medial e inferiormente em relação ao meato que drena a unidade renal inferior (Figura 7).

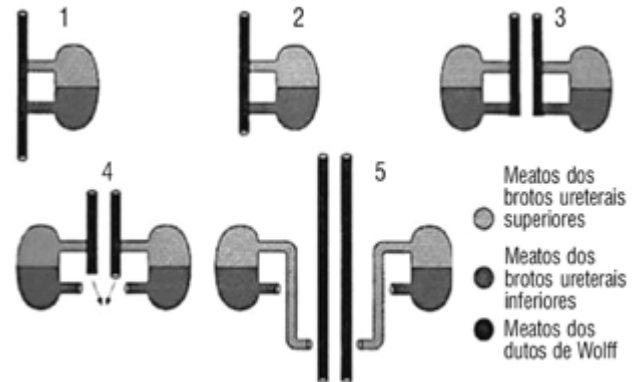


Figura 7. Duplicidade ureteral. Esquema de migração dos meatos ureterais e dos dutos de Wolff (lei de Weighert-Meyer).

Estas particularidades fazem com que numa duplicidade ureteral, o meato que drena a unidade renal superior com implantação mais baixa e trajeto submucoso mais longo tenha predisposição para provocar uma uretero-hidronefrose. O ureter que drena a unidade renal inferior, por sua vez, implantando-se mais alto na bexiga, tem o trajeto submucoso mais curto, condição que o predispõe ao refluxo vesicoureteral. Se numa duplicidade houver associação de ureter com trajeto mucoso longo e estenose de meato, a dilatação ureteral tem início dentro da bexiga, configurando uma ureterocele. No sexo feminino, estas ureteroceles podem se insinuar no colo da bexiga e exteriorizar-se pelo meato uretral, configurando o prolapso da ureterocele, também conhecida por ureterocele parida. No sexo masculino, pela extensão da uretra, a ureterocele não se exterioriza pelo meato, mas pode provocar quadros obstrutivos graves. Outras anomalias de número são mais raras e ocorrem quando de um único duto de Wolff nascem três, ou mais, brotos ureterais.³

Das anomalias de dicotomização, as mais frequentes ocorrem quando um único broto se bifurca precocemente, seja no nível do que será o ureter, seja no nível do que será o bacinete, configurando a bifidez ureteral e piélica, respectivamente (Figura 8).

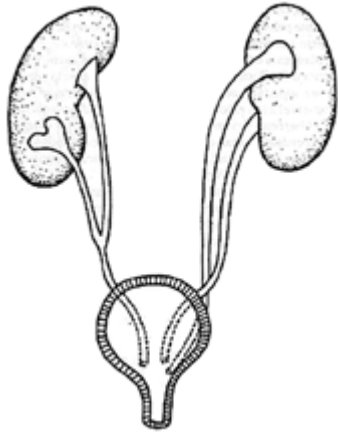


Figura 8. Esquema de bifidez à direita e duplicidade à esquerda.

Não é obrigatório que os dois ramos de um broto bífido induzam as estruturas secretoras adjacentes e, na hipótese de apenas um broto induzir a área do blastema correspondente, o outro ramo será “em fundo cego”, anomalia conhecida como divertículo ureteral.³

As anomalias de implantação dos meatos (ectopias ureterais) são consequentes a vícios de emergência dos brotos ureterais nos dutos de Wolff. As ectopias podem ser encontradas com ureteres simples, bífidos ou duplos, porém ocorrem com maior frequência com os últimos. A sintomatologia das implantações ectópicas depende não só do grau da ectopia, mas também da uni ou bilateralidade e, sobretudo, do sexo do embrião. Os ureteres podem ter seus meatos implantados fora do trígono vesical anatômico, mas estarão dentro do trígono urogenital, em situação extravescical, portanto. Estas diferenças anatômicas entre os sexos permitem concluir que no sexo masculino, as implantações ureterais ectópicas, mesmo que extravescicais (mais frequentemente nas vias espermáticas), não causam incontinência. No entanto, no sexo feminino, as ectopias podem gerar incontinência, porque os meatos ectópicos, ainda que situados dentro do trígono urogenital, podem se implantar ao nível dos genitais, mais frequentemente próximo do meato uretral externo. No sexo feminino, na hipótese de haver meato ureteral tópico na bexiga e ectópico extravescical, haverá perdas urinárias contínuas pelo ureter ectópico e micções conservadas pelo intravesical. Se a ectopia for bilateral e extravescical, a bexiga não se desenvolve, configurando a bexiga anã.^{3,4}

As anomalias de trajeto ocorrem quando o ureter não cursa ipsilateralmente ao meato respectivo, ou seja, cruza a linha média e se dirige para o lado oposto. Esta con-

dição habitualmente coexiste com a ectopia cruzada do rim correspondente. As anomalias de trajeto do ureter também podem ocorrer em relação aos grandes vasos. Quando cruza os vasos ilíacos pela sua face posterior é denominado ureter retroilíaco e, quando cursa atrás da veia cava, de ureter retro ou circuncava.³

Blastemas metanefrogênicos

São dois grupamentos celulares primitivamente amorfos, contínuos, independentes entre si, adjacentes a cada um dos brotos ureterais, inicialmente posicionados na região pélvica e de cada lado da câmara de reserva alantoide-cloacal (Figuras 2 e 5).^{1,5}

Aceita-se que o desenvolvimento dos blastemas metanefrogênicos está subordinado ao desenvolvimento dos brotos ureterais, ou seja, os elementos que formam a urina são induzidos focalmente por aqueles que a coletam e a conduzem. Primitiva e transitoriamente, cada um dos blastemas adquire aspecto que lembra um cacho de uvas (Figura 5).

Posteriormente, cada blastema deverá regularizar sua superfície até que atinja a forma do rim definitivo, comparável a um grão de feijão. Durante seu desenvolvimento, os blastemas devem manter-se como estruturas contínuas e independentes, mas devem abdicar da contiguidade, pois afastam-se entre si e migram da região pélvica primitiva para a lombar definitiva (Figura 9).

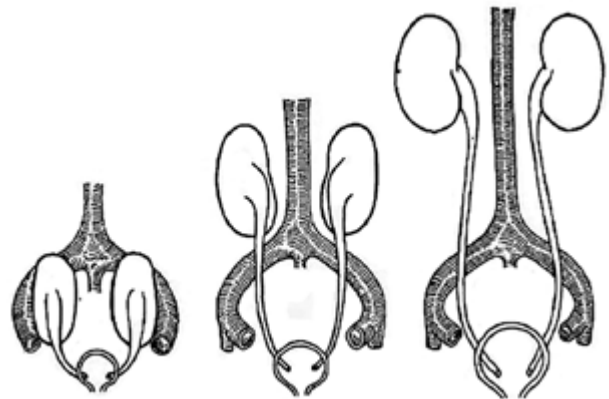


Figura 9. Esquema de migração dos blastemas metanefrogênicos da região pélvica para a lombar.

Simultaneamente à ascensão ipsilateral, os blastemas devem rodar internamente em direção à coluna em um ângulo de aproximadamente 90 graus. Na região pélvica, os blastemas e os hilos respectivos estão anteriorizados, mas, ao final desse movimento, grosseiramente helicoidal e inclinado em direção à

linha média, os rins deverão ficar posicionados nas regiões lombares, com a distância entre os polos superiores menor que a dos inferiores, e hilos mediais aos parênquimas respectivos.¹⁻⁵

O afastamento dos polos inferiores em relação aos superiores faz com que os eixos bipolares de cada rim tenham o ponto de convergência localizado superiormente, condição que favorece uma boa drenagem pieloureteral.⁵

Destino dos blastemas metanefrogênicos

Formarão todos os elementos secretores do rim definitivo, ou seja, toda a população de néfrons, estruturas responsáveis pela formação da urina do embrião definitivo. As malformações que comprometem os diversos segmentos dos néfrons ou dos dutos coletores intrarrenais que, respectivamente, se originam dos blastemas metanefrogênicos e brotos ureterais, configuram as anomalias microscópicas dos parênquimas renais. O somatório de lesões microscópicas pode alterar, ou não, as características macroscópicas dos parênquimas renais, e o prejuízo funcional que podem causar é em função da sua gravidade e extensão. As anomalias micro e macroscópicas dos parênquimas renais não são excludentes, isto é, podem coexistir e estar associadas a malformações dos brotos ureterais. A título ilustrativo, a desconexão, ou conexão patológica entre as estruturas que formam a urina e aquelas que a coletam, dá origem aos cistos renais congênitos, com todas as suas variantes.¹⁻⁵

As principais malformações macroscópicas são aquelas que alteram o número, superfície, volume, forma, migração e rotação dos parênquimas renais. Com relação àquelas de número, algumas já foram referidas quando do estudo das malformações de número dos brotos ureterais, matrizes indutoras do desenvolvimento dos blastemas metanefrogênicos. Esta dependência organogênica permite concluir que pode haver ureter sem rim, mas não haverá rim sem ureter. Na hipótese de haver aproximação excessiva entre os blastemas na região pélvica, deverão resultar parênquimas definitivos com vícios de fusão, que obrigatoriamente alteram as suas formas. A forma que esses rins adquirem é muito variável e as malformações resultantes são identificadas de acordo com algo que se lhes assemelha. Quando a fusão dos blastemas é total, resulta uma massa renal única, conhecida como rim em bolo (Figura 10).

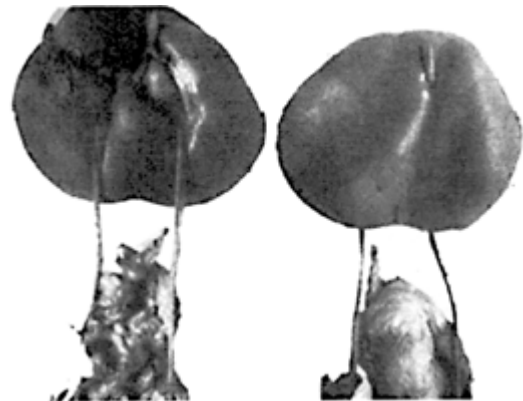


Figura 10. Rim em bolo.

Nessa anomalia, os parênquimas fundidos ocupam mais frequentemente posição pélvica, apresentam bacinetes anteriorizados e vascularização bizarra. Na hipótese de haver fusão apenas dos segmentos mais inferiores dos blastemas, mantendo-se independentes os mais superiores, a anomalia resultante é denominada rim em ferradura. O grau de fusão dos polos inferiores desses rins é muito variável, desde uma pequena faixa de tecido fibroso até um parênquima com características praticamente normais. Da mesma forma que no rim em bolo, a vascularização múltipla e a artéria mesentérica inferior são fatores limitantes para que o rim em ferradura migre superiormente e rode medialmente, razões pelas quais habitualmente se posiciona mais baixo que os normais, porém mais alto que o rim em bolo, e apresenta bacinetes anteriorizados em vez de medializados (Figura 11).

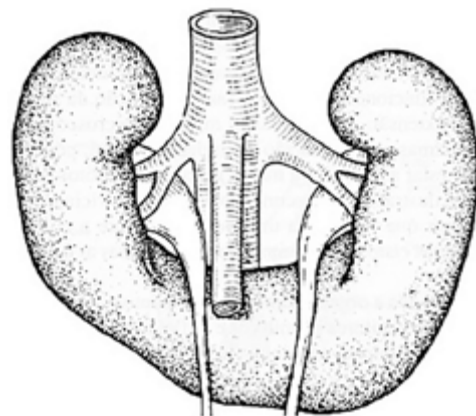


Figura 11. Rim em ferradura.

A união do segmento inferior de um blastema que migrou de forma ipsilateral com o superior do outro, que o fez contralateralmente, dará origem à ectopia re-

nal cruzada com fusão. Tal anomalia reproduz grosseiramente a forma de um S, razão pela qual é também conhecida como rim sigmoide (Figura 12).

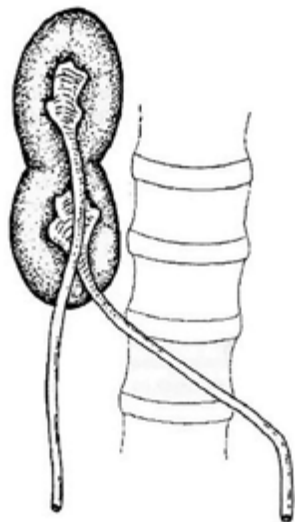


Figura 12. Ectopia renal cruzada com fusão.

Raramente pode ocorrer fusão apenas dos segmentos superiores e inferiores dos blastemas, mantendo-se separados os médios, anomalia que sugere a forma de anel: rim anular.³

Qualquer desvio do padrão de migração ascendente ipsilateral dos blastemas fará com que os rins definitivos apresentem vícios de migração. Quando o rim, uni ou bilateralmente, estiver em uma posição pélvica ou lombar baixa, caracteriza a ectopia renal simples (Figura 13).

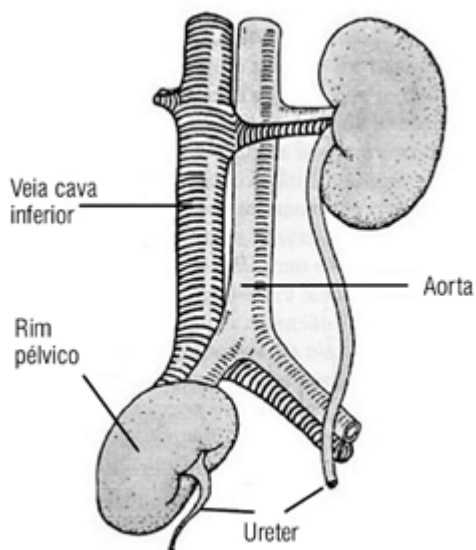


Figura 13. Ectopia renal simples pélvica à direita.

Nessa anomalia, a suprarenal ipsilateral é tópica e o ureter é caracteristicamente curto, aspecto que distingue as ectopias renais simples das nefroptoses, nas quais é redundante. Quando um dos blastemas não obedece à ipsilateralidade da migração ascendente, mas conserva independência com relação ao outro, a anomalia resultante é denominada ectopia renal cruzada sem fusão. Se não houver motivo que o justifique, distinguir a cruzada com fusão daquela sem fusão tem interesse apenas acadêmico. Habitualmente, o blastema que migrou para o lado oposto arrasta consigo apenas as vias excretoras superiores, ou seja, o meato ureteral está normalmente posicionado na bexiga. Quando os blastemas conservam independência com relação ao outro e migram contralateralmente, darão origem à ectopia renal cruzada bilateral. No processo de migração ascendente, pode ocorrer que, uni ou bilateralmente, o blastema ultrapasse a cúpula diafragmática, malformação conhecida como ectopia renal torácica. Nessas condições, o rim ficará alojado, parcial ou totalmente, na cavidade torácica. O diagnóstico dessa anomalia é habitualmente feito durante uma propedêutica com imagem do tórax ou do trato urinário. A ectopia renal torácica é rara, geralmente não compromete a função renal nem a pulmonar, não necessitando de qualquer forma de tratamento.

A migração ascendente dos blastemas é simultânea à rotação interna de cada um em relação à coluna, ao final da qual os hilos ficarão posicionados medialmente aos rins definitivos. Quando esse movimento é incompleto ou incorreto, os hilos renais ficarão em posições variáveis, caracterizando os vícios de rotação, cujos graus extremos são representados pela rotação reversa e a super-rotação. Na reversa, o blastema roda externamente em relação à coluna, enquanto na super-rotação o faz internamente, mas ultrapassa o limite da normalidade. Em ambas, os bacinetes ficarão lateralmente aos rins, não sendo possível caracterizar uma ou outra com base no exame urográfico. Deve-se recorrer a métodos de imagem que localizem o trajeto dos vasos, pois na reversa localizam-se anteriormente ao parênquima e na super-rotação posteriormente a ele. Desde que não haja doenças associadas, o interesse em distingui-las é acadêmico (Figura 14).

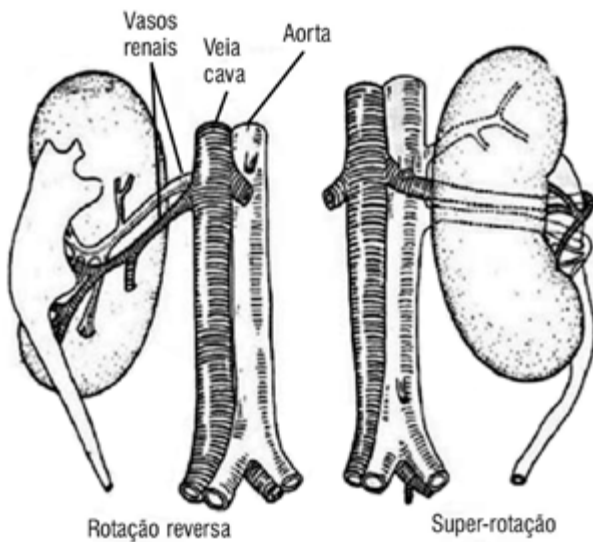


Figura 14. Rotação reversa e super-rotação.

Quando existe fragmentação do blastema metanefrogênico, uni ou bilateralmente, resultam parênquimas independentes, rins supranumerários, que podem ser tópicos ou ectópicos e drenar as secreções para ureteres bífidos ou duplos. As anomalias de número, fusão, migração e rotação dos blastemas podem associar-se aleatoriamente, dando origem a malformações renais complexas, que deverão ser interpretadas individualmente.³

Organogênese dos elementos que armazenam a urina

As câmaras de reserva do trato urinário, diferentemente das estruturas que formam, coletam e conduzem a urina, não são substituídas, ou seja, a mesma estrutura de reserva primitiva passa por adequações morfológicas e funcionais até que se transforme na câmara de armazenamento definitiva. Em condições normais, são sempre únicas, medianas e posicionadas na região pélvica.¹⁻⁵

Cloaca ou câmara alantoide-cloacal

Serve o embrião na fase promesonéfrica e tem como característica fundamental ser um elemento de reserva comum ao trato urinário e digestivo, razão pela qual é mais conhecida como cloaca. Pelo fato de as secreções urinárias e digestivas drenarem na câmara alantoide-cloacal por condutos di-

ferentes, há embriologistas que reconhecem nela dois componentes distintos, um mais abdominal que pélvico, o alantoide, e outro mais pélvico que abdominal, a cloaca. Desses compartimentos, o alantoideano serviria mais ao trato urinário e o cloacal mais ao digestivo. Com base nessa proposta e por julgar mais didático, preferiu-se denominar essa câmara primitiva de alantoide-cloacal, reservando o nome de alantoide a seu segmento anterossuperior e de cloaca ao posteroinferior. O alantoideano continua na cloaca e se comunica amplamente com ela, sendo impraticável determinar com precisão onde termina um e começa o outro. Por essa razão, aceita-se que entre ambos há uma região intermediária que será denominada zona de transição da câmara alantoide-cloacal, no nível da qual emerge uma estrutura que irá separar o componente alantoideano do cloacal (Figura 15).¹⁻⁵

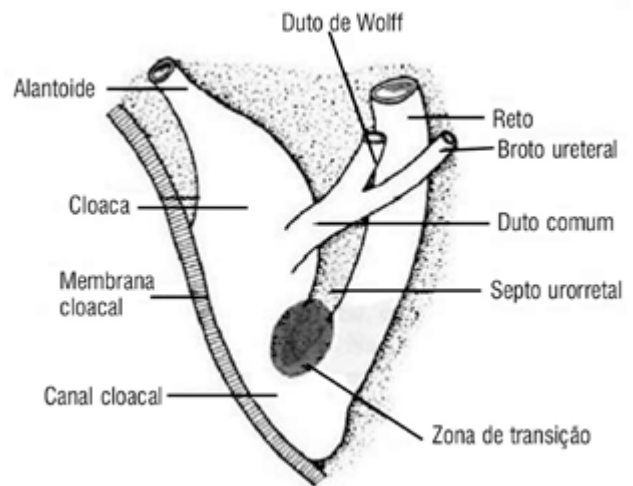


Figura 15. Câmara alantoide-cloacal: zona de transição e futuro septo urorretal.

Destino do alantoide

Como consequência da dificuldade de definir, na câmara alantoide-cloacal, onde termina o alantoide e começa a cloaca, surgem dúvidas no que se refere ao destino de cada um dos elementos que a configuram. Propõe-se que no alantoide sejam identificados três segmentos que são contínuos, mas não se equivalem. Cada um deles terá um destino diferente, independente do sexo do embrião. O segmento superior atrofia-se para converter-se em uma estrutura vestigial obliterada, o úracó. Este

também é conhecido como ligamento vesical médio e distingue-se dos laterais, que se originam da obliteração das artérias umbilicais. Há consenso de que o segmento médio do alantoide passa por uma ampliação centrífuga para formar a maior parte da bexiga supratrigonal, mas não há consenso se o segmento inferior, que forma a região do trígono vesical, deriva do componente alantoideano ou do cloacal. Essa dúvida origina-se do fato de ser difícil determinar os limites de cada um ao nível da zona de transição da câmara alantoide-cloacal, uma área de grande competição epitelial e que explicaria a maior incidência de tumores de células de transição nesta região da bexiga. Apesar desta dificuldade demarcatória, há autores que admitem que o componente alantoideano forma os segmentos trigonal e supratrigonal da bexiga.¹⁻⁵

Destino da cloaca

Para aqueles que admitem que o alantoide se converte no úraco e na totalidade da bexiga, a cloaca daria origem apenas à ampola retal. Há, no entanto, outra proposição: a cloaca participaria na formação não só do intestino terminal, mas também da região que corresponde ao trígono vesical.¹⁻⁵

Membrana cloacal

Na fase promesonéfrica, as secreções uroentéricas estão impedidas de atingir a cavidade amniótica pela existência de uma membrana, a membrana cloacal. Esta estrutura laminar única e contínua que oblitera a extremidade inferior da câmara alantoide-cloacal é constituída de apenas dois folhetos embrionários, o endo e o ectoderma, elementos que determinam sua evolução.¹⁻⁵ Assim como outras estruturas que não são penetradas pelo mesoderma, desaparece. Antes de desaparecer, no entanto, a câmara alantoide-cloacal e a membrana cloacal deverão ser atingidas por um septo, chamado urorretal, o qual separará as secreções urinárias das entéricas.

Após a chegada deste septo à membrana, teremos a divisão dela em dois segmentos: um anterossuperior, a membrana urogenital e outro, posteroinferior, a membrana anal (Figura 16).

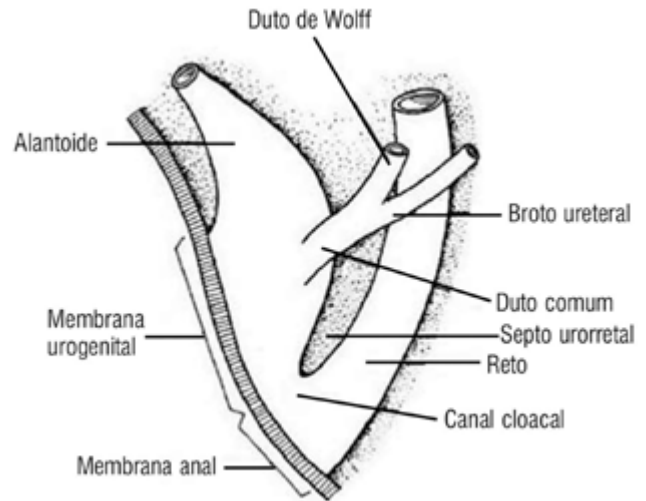


Figura 16. Membrana cloacal com os segmentos urogenital e anal.

A ruptura dessas membranas resulta no orifício urogenital e no orifício anal, respectivamente. A partir desse momento, as secreções urogenitais e as entéricas não mais se misturam e passam a drenar para a cavidade amniótica de forma independente (Figura 17).¹⁻⁵

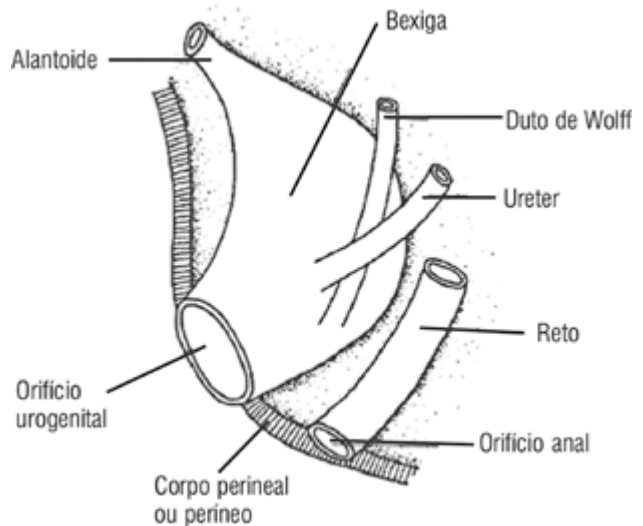


Figura 17. Orifícios urogenital e anal.

À medida que o embrião vai adquirindo essas aberturas perineais, começa o fechamento da parede abdominal anterior ao redor do útero e dos vasos do cordão umbilical. Recorde-se que o desenvolvimento do septo que separa as secreções urogenitais das digestivas, a permeabilização dos orifícios perineais e o fechamento da parede abdominal anterior obedecem

a um cronograma. Em outras palavras, são eventos sequenciais subentrantes e absolutamente harmônicos, nos quais a normalidade de um interfere reciprocamente na do outro.¹⁻⁵

Em condições patológicas pode haver insinuação de mesênquima entre os folhetos endo e ectodérmico da membrana anal, resultando em algum tipo de imperfuração anal.¹⁻⁵

Septo urorretal

Aparece sob a forma de um esporão, posteriormente aos dutos de Wolff e anteriormente ao intestino terminal. Isto é, no nível da zona de transição da câmara alantoide-cloacal. A finalidade do septo urorretal é dividir a câmara alantoide-cloacal em duas outras, o alantoide e a cloaca. Esse septo cresce inferiormente, direciona-se para a membrana cloacal e, antes de completar todo o percurso, o alantoide continuará comunicando-se com a cloaca apenas por uma pequena abertura, o canal cloacal. Essa comunicação uroentérica, que é normal durante certa fase do desenvolvimento, deve desaparecer com a chegada do septo urorretal à membrana cloacal (Figuras 16 e 17).¹⁻⁵

Depois de dividir a câmara alantoide-cloacal, o septo urorretal forma a musculatura perineal, que separa o trato urogenital da ampola retal. Após o septo ter completado seu desenvolvimento, os orifícios urogenital e anal estarão definitivamente separados e drenando as secreções respectivas de forma independente.¹⁻⁵

Quando uma membrana cloacal de dimensões maiores que o normal se rompe antes, ou depois, da septação da câmara alantoide-cloacal pelo septo urorretal, resultam malformações conhecidas como extrofia de cloaca e de bexiga, respectivamente. À medida que o septo vai completando a divisão da câmara alantoide-cloacal em duas, começam a ser identificadas matrizes de órgãos genitais externos na borda superior do orifício urogenital. Por essa razão, a mesma câmara de armazenamento, que já foi conhecida como alantoide-cloacal e que servia aos tratos urinário e digestivo, passa a ser denominada câmara urogenital.¹⁻⁵

Câmara urogenital

Esta câmara de reserva passa por adequações complexas até que se converta na urogenital. Estruturalmente, a câmara urogenital se estende desde a extremidade inferior do úraco até o orifício urogenital.¹⁻⁵

O segmento superior da câmara urogenital passa por uma ampliação centrífuga e converte-se na bexiga supratrigonal, enquanto o segmento médio afunila-se e assume uma forma que lembra um triângulo, o trígono vesical. Até o colo da bexiga, a organogênese do trato urinário é idêntica em ambos os sexos, mas a partir desta referência anatômica, difere fundamentalmente num e outro sexo. Em outras palavras, o nível inferior da câmara urogenital formará a uretra e também os órgãos genitais, estruturas que serão estudadas no terceiro bloco.¹⁻⁵

Organogênese dos elementos que eliminam a urina

Neste espaço, deveriam ser estudadas estruturas emissoras exclusivamente urinárias, ou seja, a totalidade da uretra feminina e o segmento da uretra masculina situada acima dos meatos dos dutos ejaculadores, situados no verumontano. No entanto, a uretra supramontanal que veicula apenas secreções urinárias, se continua com a inframontanal que veicula também secreções espermáticas. Por sua vez, o meato uretral externo feminino posiciona-se na fúrcula superior de uma estrutura eminentemente genital, o vestíbulo vaginal. Em razão da estreita relação entre as estruturas do trato urinário com aquelas do trato genital no segmento mais inferior da câmara urogenital, os embriologistas o estudam em separado sob a denominação de seio urogenital primitivo.¹⁻⁵

Seio urogenital primitivo

É delimitado superiormente pelo futuro colo vesical e inferiormente pelo orifício urogenital, na periferia do qual começam a ser identificadas matrizes que se converterão em estruturas urogenitais masculinas e genitais femininas. Na visão anteroposterior, o seio urogenital primitivo tem configuração ligeiramente cônica, enquanto na lateral os elementos que o compõem reproduzem aproximadamente a forma de um Y (Figura 18).¹⁻⁵

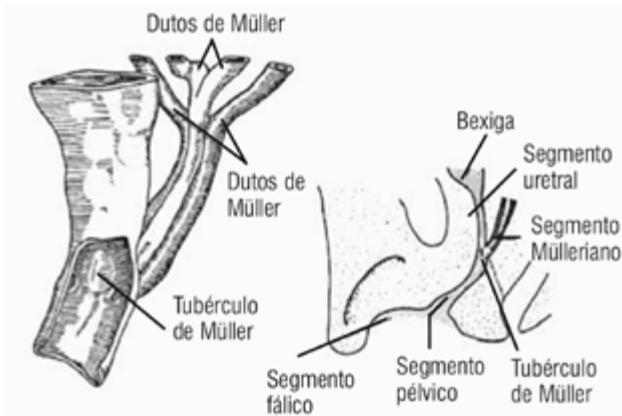


Figura 18. Esquema do seio urogenital: A - Visão anterolateral. B - Visão lateral.

Nesse Y, o braço anterossuperior é denominado segmento uretral, o posterossuperior, segmento mülleriano, o superior da base, segmento pélvico e seu inferior, segmento fálico. O fato de a extremidade inferior de um segmento se continuar com o superior do outro gera dificuldade para a individualização de cada um, ou seja, o limite entre eles é mais presumido que comprovado.¹⁻⁵

A convergência dos segmentos uretral, mülleriano e pélvico determina uma saliência mamilar na face posterior do seio urogenital primitivo, o tubérculo de Müller.¹⁻⁵

Essa região da câmara urogenital dará origem a estruturas exclusivamente urinárias em ambos os sexos, urogenitais masculinas e genitais femininos. No sexo masculino, o segmento uretral dará origem à uretra supramontana, o segmento pélvico formará a uretra membranosa e o fálico, a uretra bulbar (Figura 19).

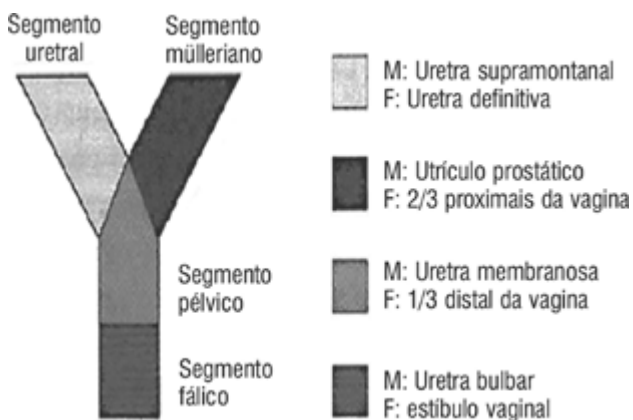


Figura 19. Esquema do seio urogenital primitivo na visão lateral e seu destino no sexo masculino (M) e no feminino (F).

Os segmentos membranoso e bulbar da uretra inframontana são elementos emissores dos tratos urinário e genital, motivo pelo qual foi dito que no sexo masculino o seio urogenital primitivo forma estruturas urogenitais.

No embrião masculino, o tubérculo de Müller mantém a configuração mamilar primitiva e se converte no verumontano. Na cúpula do verumontano se identifica o resíduo do segmento mülleriano atrofiado, o utrículo prostático, ao lado do qual são identificados os meatos dos dutos ejaculadores. Com o desenvolvimento, ao longo do segmento uretral do seio urogenital identificam-se ácinos glandulares, que formarão a próstata e ao redor do segmento pélvico haverá concentração de fibras musculares, as quais se dispõem em círculo para formar o esfíncter uretral externo. Em razão do virtual desaparecimento do segmento mülleriano masculino, na visão lateral do Y primitivo assume características de um I “maiusculo” cuja extremidade inferior deve alongar para formar a uretra peniana. A uretra peniana não mais se origina desse seio, mas da fusão das lâminas uretrais na face ventral do tubérculo genital.¹⁻⁵

No sexo feminino, o seio urogenital primitivo também forma estruturas urinárias e genitais. O segmento uretral formará a totalidade da uretra definitiva, o mülleriano forma os dois terços proximais da vagina, o segmento pélvico origina o terço distal da vagina e o fálico, o vestibulo vaginal. Neste sexo, os segmentos pélvico e fálico muito mais se alargam do que se alongam e, ao final dessas ampliações centrífugas, desaparece o cilindro que formava a base daquele Y primitivo e o segmento uretral fica separado do mülleriano, ou seja, suas extremidades inferiores passam a ter aberturas independentes. Em outras palavras, o Y primitivo adquire características de dois i “minúsculos”, sendo que o anterossuperior corresponderá à uretra e o posterossuperior, à vagina proximal.¹⁻⁵

Trato genital

Introdução

As principais diferenças entre o sexo masculino e o feminino residem nos órgãos genitais. São assim considerados todos os órgãos que, direta ou indiretamente, participam do processo da reprodução, ou seja, gônadas, dutos genitais, órgãos da cópula e glândulas anexas. Com exceção dos dutos que conduzirão os gametas masculinos e femininos, que derivam de matrizes diferentes, os demais se originam de matrizes primitivas indiferenciadas ou ambivalentes, presentes de forma correspondente, mas não equivalente, no embrião de qualquer sexo.⁵

Considera-se que a organogênese dos genitais internos, gônadas e dutos vai da quarta à oitava semana, mas no que se refere aos genitais externos, começam a ser identificados a partir da sexta, e se completam ao redor da décima segunda semana. Acredita-se que todo o embrião passa pela fase indiferenciada do desenvolvimento genital, fase em que (com exceção dos dutos genitais) as matrizes dos órgãos genitais, internos ou externos, são ambivalentes.⁵

A prática consagrou classificar os órgãos da reprodução humana em genitais internos e externos. Tal classificação também é ambígua, pois tanto se pode tomar como referencial as matrizes no embrião primitivo, quanto os órgãos genitais do embrião definitivo, mas pela natureza do texto em pauta, optou-se pelo primeiro.⁵

Genitais internos

Serão assim consideradas as gônadas e os dutos genitais de ambos os sexos. As gônadas, masculinas ou femininas, podem ser consideradas os elementos secretores dos gametas e derivam de matrizes indiferenciadas ambivalentes, as cristas genitais.¹

Cristas genitais

Também conhecidas como epitélios germinativos de Waldeyer, são duas estruturas contínuas, simétricas, posicionadas nas regiões lombares, medialmente aos túbulos promesonéfricos. Em cada crista genital identificam-se duas camadas, uma periférica (camada cortical) e outra mais central (camada medu-

lar), as quais terão destinos diferentes, tanto em um como em outro sexo (Figura 20).¹⁻⁵

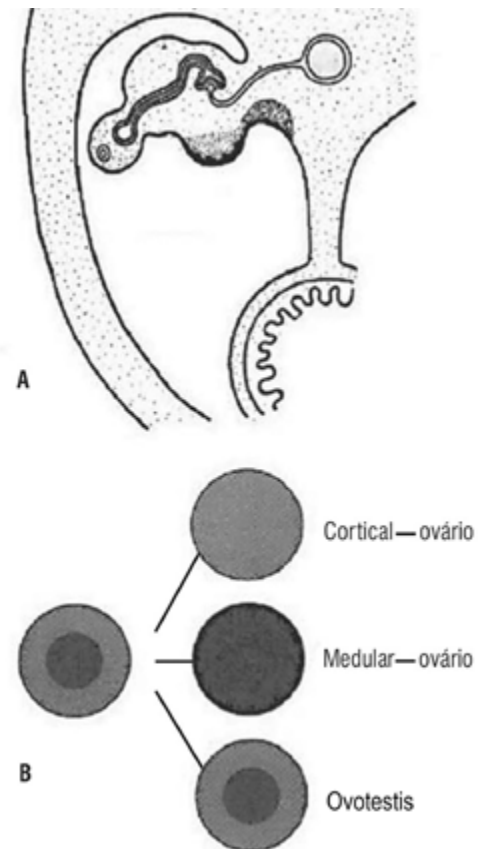


Figura 20. Esquema das cristas genitais: A) Localização nas regiões lombares; B) Camadas cortical e medular.

A diferenciação das cristas genitais começa ao redor da sexta semana e depende do sexo genético do embrião em vias de diferenciação genital. A razão dessas matrizes-alvo ambivalentes terem um destino diferente em um e em outro sexo é atribuída ao fator de diferenciação testicular (TDF) ou gene *SRY*, localizado no braço curto do cromossomo Y e constituído de 204 aminoácidos. Na presença desse gene, haverá hipertrofia da camada medular para dar origem aos testículos. Na sua ausência, hipertrofia-se a camada cortical para formar os ovários. Durante o desenvolvimento, cada crista genital deve manter continuidade e independência e migrar da região lombar para o períneo ou para a cavidade pélvica, se for testículo ou ovário, respectivamente.

Simultaneamente a essa migração linear descendente, os testículos devem rodar externamente em direção à coluna, de forma que ao final desses mo-

vimentos, seus hilos, primitivamente lateralizados na região lombar, ficam definitivamente posteriorizados na região perineal. A descida e a rotação das gônadas masculinas são muito semelhantes ao de subida e rotação dos blastemas, só que em sentidos diametralmente opostos.^{1,5}

As artérias gonadais, testiculares ou ovarianas, que emergem da aorta lombar, são testemunhas da migração descendente das cristas genitais. Discute-se a causa da migração dos testículos; no trajeto abdominal seria devido à ação da gonadotrofina coriônica e no inguinoescrotal conseqüente à pressão abdominal associada à retração das fibras do *gubernaculum testis*.^{1,5}

Em condições patológicas, os testículos podem não atingir a bolsa testicular, configurando os vícios de migração testicular. Aceita-se que quando não atingem a bolsa, mas estão posicionados ao longo do trajeto habitual de descida, configuram as criptorquídias e se fora do trajeto habitual, ectopias. Os testículos formam os espermatozoides e os ovários, os óvulos, sendo esses gametas coletados e conduzidos pelos dutos genitais.³

Dutos genitais

Diferentemente das gônadas, que se originam de uma matriz organogênica ambivalente, os dutos masculinos derivam dos dutos de Wolff e os femininos, dos dutos de Müller, que deverão se harmonizar com as gônadas, com os órgãos da cópula e com as glândulas anexas de cada um dos sexos.^{1,5}

Nos embriões masculinos, as células de Sertoli do testículo elaboram o fator inibidor dos dutos de Müller (*Müllerian Inhibiting Factor*, MIF), ou fator anti-mülleriano, e as de Leydig produzem a testosterona. Aquele fator provoca atrofia dos dutos de Müller, enquanto a testosterona induz a hipertrofia dos dutos de Wolff. De forma inversa, nos embriões femininos, pelo fato de não terem o fator anti-mülleriano e praticamente não elaborarem testosterona, os dutos de Müller continuam o desenvolvimento, enquanto os de Wolff estão condenados à atrofia.^{1,5}

Na fase indiferenciada do desenvolvimento genital do embrião de ambos os sexos, as extremidades inferiores dos dutos genitais, masculinos e femininos, fazem uma saliência mamilar na parede posterior do seio urogenital primitivo, o tubérculo de Müller. No

sexo masculino, o tubérculo de Müller converte-se no verumontano. No sexo feminino, como consequência da hipertrofia dos dutos müllerianos, perde a configuração mamilar primitiva, mas guarda correspondência com a região do colo do útero.^{1,5}

Masculinos: São os mesmos que nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário coletaram e conduziram as secreções urinárias promesonéfricas, ou seja, os dutos de Wolff.^{1,5}

Femininos: Derivam dos dutos de Müller, em número de dois, são estruturas que não desempenhavam outras funções no embrião primitivo e que cursam quase paralelamente aos dutos mesonéfricos, razão pela qual são também denominados paramesonéfricos. Os dutos wolffianos e müllerianos são estruturas com grande relação topográfica, mas ainda não foi demonstrado que tenham relação organogênica. Nas regiões lombares, os dutos de Müller posicionam-se lateralmente aos de Wolff, e na região pélvica, medialmente a eles. Depois de cruzarem a linha média, os dutos müllerianos aproximam-se e devem fundir-se.^{1,5}

Destino dos dutos de Müller

Aceita-se que suas extremidades superiores se convertem nas hidátides de Morgagni, identificadas nos polos superiores dos testículos ou próximo dos ovários; no entanto, a maior extensão dos dutos de Müller terá seu destino determinado pelo sexo do embrião. No masculino, o fator antimülleriano desencadeia atrofia de quase toda a extensão destes dutos, sendo que seus resíduos são identificados como o utrículo prostático ou vagínula masculina. No sexo feminino, os segmentos mais superiores dos dutos müllerianos formam as trompas de Falópio, e os intermediários se fundem para formar os vários segmentos do útero (Figura 21).

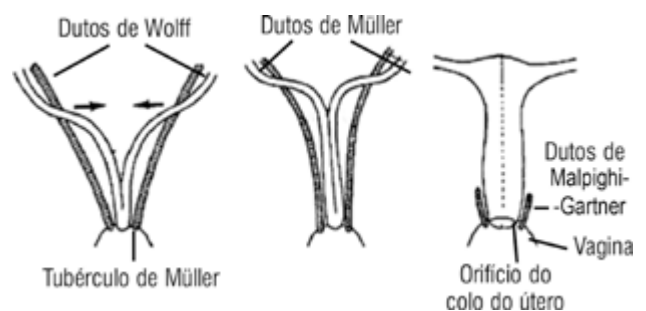


Figura 21. Esquema do processo de diferenciação e fusão dos dutos de Müller no sexo feminino.

A partir do colo uterino, os segmentos mais inferiores dos dutos de Müller se continuam com os demais segmentos do seio urogenital primitivo. Aceita-se que nesse segmento o mülleriano forme os dois terços proximais da vagina, o pélvico, o terço distal e o fálico, o vestibulo vaginal. A vagina como um todo tem, portanto, dupla organogênese. Mas, pelo fato de ser uma estrutura cilindroide contínua, é difícil estabelecer, com precisão, o quanto de sua extensão deriva dos dutos de Müller ou do seio urogenital primitivo. O hímen sinalizaria o limite: a vagina supra-himénal teria origem mülleriana e a infra-himénal, sinusal. Em ambos os sexos, as malformações dos dutos de Müller podem se associar às do seio urogenital, resultando malformações urogenitais complexas, as quais devem ser individualmente interpretadas.¹⁻⁵

Genitais externos

Serão considerados externos os órgãos que derivam de matrizes que se posicionam na periferia do corpo do embrião primitivo. Tais matrizes indiferenciadas são ambivalentes e estão presentes de forma equivalente no embrião de ambos os sexos. No entanto, a diferenciação dessas estruturas para órgãos genitais, masculinos ou femininos, é monitorada, principalmente, pelos hormônios originários dos testículos ou dos ovários.¹⁻⁵ São consideradas matrizes dos órgãos genitais externos o tubérculo genital, as lâminas uretrais e as eminências labioescrotais (Figura 22).¹⁻⁵

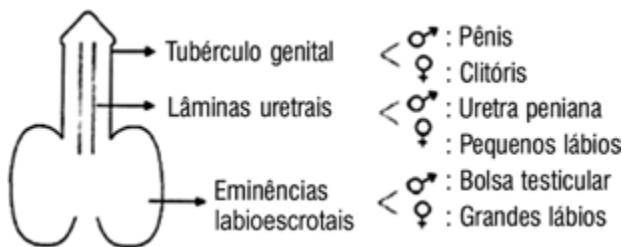


Figura 22. Esquema das matrizes indiferenciadas dos genitais externos e diferenciação para o sexo masculino (M) e para o feminino (F).

Tubérculo genital

Começa a ser identificado por volta da sétima semana no limite anterossuperior da membrana urogenital sob a forma de um cilindro sólido, único e mediano.¹⁻⁵

No sexo masculino desenvolve-se bastante e forma o pênis, enquanto no feminino desenvolve-se pouco e forma o clitóris. Sendo elementos que se originaram da

mesma matriz, as hastes peniana e clitoridiana apresentam estrutura muito semelhante e ambas são constituídas por corpos cavernosos, corpo esponjoso e glândula.¹⁻⁵

Lâminas uretrais

Além do tubérculo genital, há um par de matrizes genitais ambivalentes presentes de forma equivalente no embrião de ambos os sexos, as lâminas uretrais. São estruturas simétricas indiferenciadas que se desenvolvem na região inferolateral do tubérculo genital e que acompanham o desenvolvimento deste. As lâminas uretrais vão crescendo e entre as faces internas de cada lâmina vai se formando uma depressão, a goteira uretral, cujos lábios terão um comportamento diferente num e noutro sexo.¹⁻⁵

No sexo masculino, as extremidades livres dos lábios da goteira uretral se aproximam e se fundem na linha média, do que resulta um cilindro oco, posicionado na face ventral do tubérculo genital, mais precisamente no seu sulco intercavernoso inferior (Figura 23).

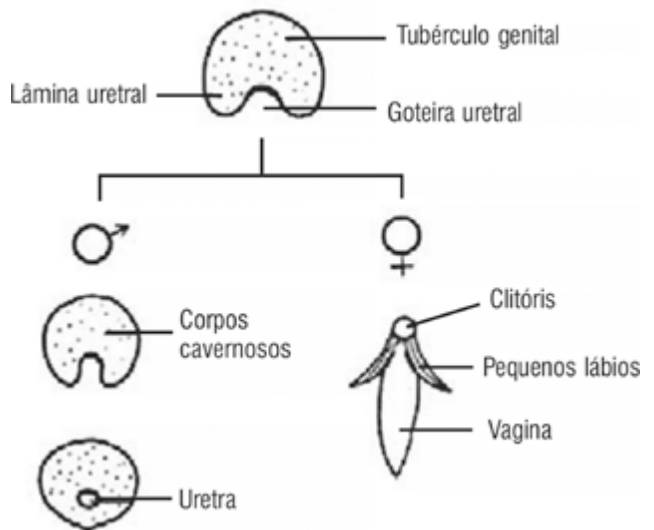


Figura 23. Esquema da goteira uretral.

Completada aquela fusão em toda a extensão do tubérculo, está formada a uretra peniana, cuja extremidade proximal se continua com a uretra bulbar, originária do seio urogenital primitivo. A extremidade distal da uretra peniana configura o meato uretral externo, posicionado no vértice do cone glandar. Este meato teria origem ectomesodérmica, razão pela qual, nas hipospádias distais, não é raro se encontrar uma depressão no vértice do cone glandar que sugere ser o meato da uretra.¹⁻⁵

À medida que o cilindro uretral vai se desenvolvendo e ganhando uma abertura distal, começa o fechamento do orifício urogenital primitivo, de maneira que os segmentos uretrais originários do seio urogenital se continuem com a uretra peniana, originária das lâminas uretrais. A rafe cutânea da bolsa testicular e da face inferior do pênis testemunha a fusão das lâminas uretrais na linha média.^{1,5}

Durante o desenvolvimento, entre as faces interna e externa de cada lâmina, vai se formando um tecido de natureza esponjosa, revestindo toda a circunferência externa do cilindro uretral, o corpo esponjoso da uretra peniana. Esse revestimento tem uma distribuição relativamente homogênea ao longo do cilindro uretral, porém, se desenvolve mais nas extremidades; na proximal, forma o corpo esponjoso da uretra bulbar e na distal, a glândula. À medida que a glândula vai se formando, na sua superfície externa se inicia um processo de vacuolização, ao final do qual resulta uma lâmina que a reveste por completo, o prepúcio, cuja face interna é revestida por mucosa e a externa, pela mesma pele que recobre o corpo do pênis. As aderências balanoprepuciais, fisiológicas no recém-nascido, são resíduos daquela relação organogênica. Quando o meato uretral não se posiciona no vértice do cone glandular, estão caracterizadas as ectopias do meato uretral externo, as quais podem ser ventrais, hipospádias, ou dorsais, epispádias, e atingem embriões de qualquer sexo. As hipospádias masculinas podem ser consideradas como indício de feminização, maiores quanto mais posteriores, e são devidas à falta de fusão das lâminas uretrais na face ventral do tubérculo genital. As hipospádias femininas são explicadas por um erro no desenvolvimento do segmento uretral do seio urogenital primitivo (Figura 19).^{1,5}

No sexo feminino, em razão de toda extensão da uretra definitiva originar-se do seio urogenital primitivo e o tubérculo genital desenvolver-se pouco, as lâminas uretrais permanecem separadas e formarão os pequenos lábios. O tecido esponjoso que se desenvolve entre os folhetos de cada lâmina também é pouco desenvolvido, mas difusamente distribuído, podendo ser identificado na face inferior dos cilindros cavernosos clitoridianos. Esse tecido também se adensa na extremidade distal daqueles cilindros para formar a glândula do clitóris, também recoberta pelo prepúcio.^{1,5}

Eminências labioescrotais

A organogênese dos genitais externos só se completa após o desenvolvimento das eminências labioescrotais, duas matrizes ambivalentes que fazem saliência nas regiões inferolaterais da base do tubérculo genital, qualquer que seja o sexo do embrião.⁴

O desenvolvimento dessas estruturas está subordinado a fatores hormonais, portanto, diferente em cada um dos sexos. No masculino, por atuação da di-hidrotestosterona, cada eminência labioescrotal forma a hemibolsa testicular correspondente, que tende a se fundir na linha média e dar origem a uma estrutura cavitária, única e mediana, a bolsa testicular ou bolsa escrotal. A rafe cutânea e o septo intertesticular são testemunhos da fusão daquelas matrizes na linha média. Antes de ser habitada pelos testículos, a superfície interna de cada hemibolsa é revestida pela mesma serosa que reveste a cavidade abdominal, o peritônio parietal. Nas regiões inguinais, como consequência da descida das gônadas, o folheto posterior daquela serosa será comprimido em direção ao anterior e o que era uma comunicação ampla entre o abdome e a hemibolsa, fica resumido a uma comunicação estreita, o conduto peritônio-vaginal. Os folhetos serosos que o formam devem se fundir de forma que o conduto primitivo desapareça como tal. No processo de descida dos testículos para as hemibolsas correspondentes, o folheto seroso posterior adere-se à túnica albugínea e passa a ser denominado túnica vaginal visceral, ou própria. O folheto anterior é conhecido como túnica vaginal parietal, ou comum, e apresenta-se separado da visceral por um espaço virtual, a cavidade vaginal. O revestimento dos testículos é em tudo semelhante ao de outros órgãos revestidos por serosas, nos quais se distingue um folheto visceral e outro parietal e, entre eles, um espaço virtual. A túnica vaginal visceral reveste quase toda a superfície externa dos testículos, só não o fazendo em uma extensão que corresponde à de implantação dos epidídimos.⁴

Em condições patológicas, o conduto peritônio-vaginal pode não se obliterar, ou obliterar-se em alguns segmentos dele, configurando uma hérnia inguinoescrotal congênita, ou um cisto de cordão, respectivamente. A cavidade vaginal, por sua vez, habitualmente um espaço virtual, pode acumular líquido seroso, sangue ou pus, caracterizando uma hidro, hemato ou piocele, respectivamente.³

No sexo feminino, as eminências labioescrotais formam os grandes lábios. Primitivamente, a superfície interna dessas saliências também é revestida pela serosa peritoneal, mas em razão dos grandes lábios não estarem destinados a dar abrigo a gônadas, ocorre fusão extensa daqueles folhetos serosos, resultando um conduto vestigial, o canal de Nuck.⁴

No sexo feminino, a hiperplasia adrenal congênita “alonga” o tubérculo genital, clitoromegalia, fazendo com que ele se assemelhe a um pênis, e não “larga” o seio urogenital primitivo o suficiente para que a uretra e a vagina tenham aberturas independentes. Estes casos podem sugerir que se trate de pacientes do sexo masculino com vício de migração testicular e hipospádia perineal, configurando o que se conhece como genitais ambíguos. Em outras palavras, a virilização dos genitais externos femininos pode ser confundida com a feminização dos genitais externos masculinos.³

Glândulas anexas

Localizam-se de cada lado dos órgãos genitais definitivos e derivam de matrizes ambivalentes presentes de forma equivalente no embrião indiferenciado. Essas estruturas devem hipertrofiar-se ou atrofiar-se em função de vários fatores, nos quais os hormonais desempenham papel relevante. Em geral, desenvolvem-se mais no sexo masculino que no feminino, o que se atribui à atuação da testosterona e da di-hidrotestosterona sobre aquelas matrizes.¹⁻⁵

No sexo masculino, são consideradas glândulas anexas do trato genital a próstata, as vesículas seminais e as glândulas de Cowper. Com exceção das vesículas seminais, as glândulas anexas derivam de ácinos dispostos ao longo dos segmentos do seio urogenital primitivo de ambos os sexos. A próstata tem origem em ácinos que se situam de cada lado do segmento uretral do seio urogenital primitivo e termina por circundar a uretra supramontana; o sulco mediano é um testemunho do processo de fusão daqueles ácinos na linha média. As vesículas seminais, que derivam dos segmentos terminais dos dutos de Wolff, localizam-se de cada lado das ampolas dos canais deferentes. As glândulas de Cowper, identificadas entre os folhetos superior e inferior da aponeurose perineal média, possuem dutos que drenam de cada lado da uretra bulbar.¹⁻⁵

No sexo feminino, são consideradas anexas as glândulas de Skene e as de Bartholin. As primeiras,

também conhecidas como parauretrais, são estruturas pouco desenvolvidas, seus meatos se localizam mais frequentemente de cada lado do meato uretral e são confundidos com os meatos dos dutos de Malpighi-Gartner. A polêmica surge do fato de que esses orifícios drenam estruturas atrofiadas, sem qualquer função reconhecida. As glândulas de Bartholin, mais desenvolvidas que as de Skene, são identificadas nas paredes laterais do terço distal da vagina.¹⁻⁵

A correspondência observada entre os órgãos masculinos e femininos que derivaram do mesmo segmento do seio urogenital pode ser estendida para as glândulas anexas. Em razão de se originarem do segmento uretral, as glândulas periuretrais supramontanas, que formam a próstata, e as periuretrais femininas, prostate *femelle* de Testut, podem ser consideradas correspondentes. Um indício laboratorial disso seria que o antígeno prostático específico é dosável também no sexo feminino. Esse fato permite supor que o antígeno não seria específico da próstata e, sim, das matrizes das glândulas que se posicionaram no nível do segmento uretral do seio urogenital primitivo.¹⁻⁵

É consenso que os dutos de Wolff convertem-se nas vias espermáticas ou nos dutos de Malpighi-Gartner. Portanto, é razoável admitir que as estruturas glandulares adjacentes a esses meatos sejam correspondentes, ou seja, as vesículas seminais corresponderiam às glândulas de Skene. Pela mesma linha de raciocínio, as de Cowper seriam homólogas às de Bartholin, pois se situam lateralmente a estruturas que derivam do segmento do seio urogenital primitivo que forma a uretra membranosa e o terço distal da vagina.¹⁻⁵

Este capítulo é uma reedição do trabalho realizado nos últimos anos pelo Dr. Fábio José Nascimento e não poderia deixar de homenagear o Prof. Dr. Frederico Arnaldo de Queiroz e Silva, professor de toda uma geração de urologistas, um grande estudioso da área.

Referências

1. Emmet JI. Embryology of the genitourinary tract. In: Clinical Urography. 1964;2(2). Philadelphia: Saunders.
2. Moore KI, Persau TVN. O sistema urogenital. In: Embriologia clínica. 1993;(5). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
3. Silva E. Embriologia urogenital: organogênese normal e patológica. 1997. São Paulo: Sarvier.
4. Testut L. Appareil uro-génital. In: Traité d'anatomie humaine. 1912;4(6). Paris: Octave Doin.
5. Tuchmann-Duplessis HM, Haegel P. Organogênese. In: Embryologie. 1979;2(2). Paris: Masson.

CAPÍTULO 24

SEÇÃO III UROLOGIA INFANTIL

Anomalias congênitas do trato urinário alto (megaureter, estenose JUP, ureteroceles, doença cística)

Dra. Veridiana Costa Andrioli

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Diagnóstico antenatal e neonatos assintomáticos

Com a melhoria da qualidade das imagens e amplo acesso ao ultrassom (US), temos a possibilidade de realizar diagnósticos antenatais e programarmos intervenções precoces, incluindo abordagens fetais intraútero ou pós-natais imediatas, possibilitando, ao menos, o postergar das evoluções desfavoráveis de doenças que no passado eram diagnosticadas tardiamente.

Um outro benefício indiscutível dos avanços dos diagnósticos antenatais foi o conhecimento da evolução natural desses mesmos achados.

Critérios de classificação da dilatação renal intraútero (leve, moderada e acentuada) são obtidos por meio da medida do diâmetro anteroposterior da pelve renal, e mudam conforme o trimestre gestacional. Já no pós-natal, a classificação é baseada na extensão calicinal da dilatação, no envolvimento dos cálices menores e no afilamento do parênquima (Society for Fetal Urology [SFU] 1 a 4).¹

Para os pacientes detectados antenatais, faz-se mandatário o seguimento pós-natal, como sugerido no guia atualizado da European Association of Urology (EAU) *Guideline on Paediatric Urology 2021*, iniciando-se com repetição do US e na confirmação da dilatação, uretrocistografia miccional (UCM) e renogramas com diurético, quando indicado.

Em contrapartida aos benefícios já mencionados, criou-se um novo grupo de pacientes: os neonatos detectados antenatal e assintomáticos, que felizmente em sua maior parte apresentarão evolução pós-natal favorável, sendo seguidos de forma conservadora.

Esforços multidisciplinares têm sido rotina na intenção de unificar as classificações e procurar por achados que sejam capazes de prever fatores de risco para os quais os pacientes assintomáticos teriam maior chance de ser submetidos a cirurgias.²

Mas, a despeito de todos os esforços, a decisão da necessidade e de quando idealmente se faz a indicação cirúrgica ainda não é unânime.

Inicialmente, os pacientes diagnosticados durante o pré-natal foram tratados com expansão dos critérios de intervenção em pacientes sintomáticos, e consequentemente submetidos a cirurgias precoces. Entretanto, a partir da década de 1990 passamos a uma

conduta mais conservadora,³ sendo que se conclui que cerca de 75% dos pacientes com hidronefrose unilateral detectada antenatal não precisarão de cirurgia.

Além do já mencionado, passa-se a definir a diferença entre hidronefrose e obstrução. Importante é reforçar que hidronefrose é uma alteração anatômica e não um achado funcional, sendo que obstrução deve ser considerada como qualquer restrição à drenagem que se deixada sem tratamento irá causar deterioração renal progressiva.

Então, para diferenciarmos hidronefrose de obstrução, além dos achados de US utilizaremos mais frequentemente como ferramenta para avaliação funcional os renogramas com diurético (DTPA ou MAG3), além da ressonância funcional. É importante uma adequada realização do exame para uma correta interpretação das curvas de drenagem.⁴

Das patologias obstrutivas do trato urinário superior, daremos atenção especial ao megaureter obstrutivo primário (MOP) e obstrução da junção ureteropélvica (JUP).

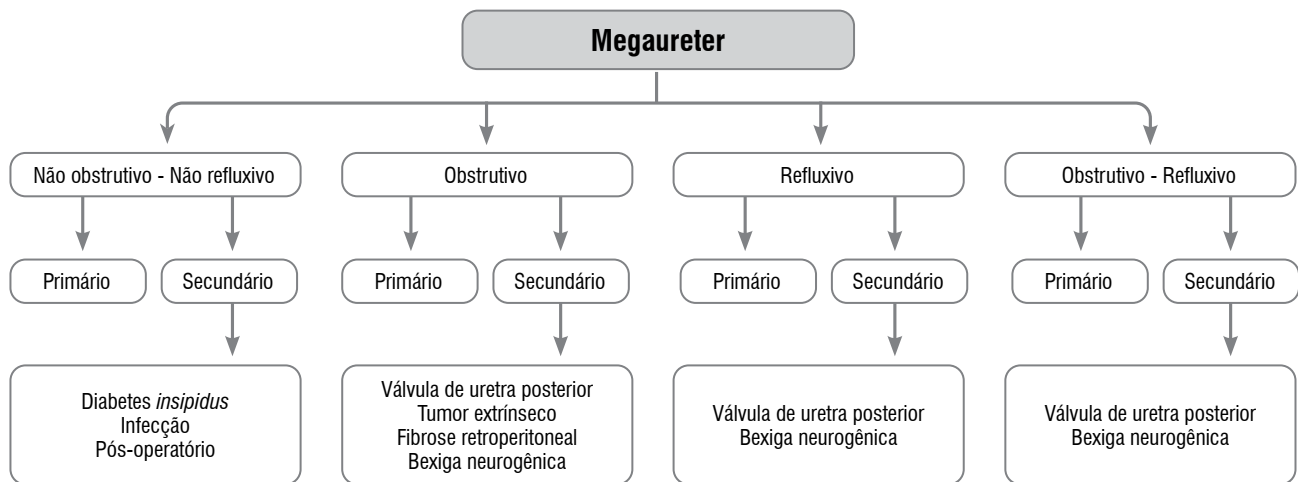
Megaureter

O termo megaureter se reporta ao aspecto dilatado e tortuoso do ureter; entretanto, não descreve a etiologia da dilatação, apenas o aspecto patológico com que este se apresenta (lembrando que ureteres normais não excedem 5 mm de diâmetro). A etiologia do megaureter é separada em primária ou secundária.

Entende-se como primária uma alteração intrínseca do ureter, desde que sobre uma pressão de armazenamento vesical normal. Agora, será considerado megaureter secundário aquele que surge por consequência de alterações vesicais, como na bexiga neurogênica, obstrução da saída vesical ou por quadros infecciosos.

Classificaremos ainda o megaureter de acordo com sua etiologia, como no diagrama a seguir (Figura 1) extraído e traduzido de *Ureterovesical junction anomalies: megaureters. Pediatric Urology (Second Edition)*.⁵

Uma outra classificação que se dá ao ureter dilatado é megaureter segmentar. Trata-se de uma apresentação não frequente na população pediátrica e se caracteriza por uma grande dilatação do ureter médio, sendo que a parte distal pode ser normal ou estenótica. Pode se dar por compressões externas ou relacionadas a um sistema duplo.⁶



Adaptada de Joseph, 2010.⁵
Figura 1. Classificação de megaureter.

Daremos especial atenção ao MOP, uma condição obstrutiva da parte distal do ureter em sua entrada na bexiga (junção ureterovesical [JUV]) por um segmento adinâmico. Histologicamente, configura-se por áreas densas de colágeno com hipertrofia da área muscular circular e displasia muscular com deposição de colágeno na lâmina própria. Apesar de sua apresentação histológica atípica, o orifício do ureter se insere de forma tópica no trígono vesical.⁶

A real incidência não é conhecida (possivelmente por seu curso benigno na maioria dos casos), mas estima-se que represente cerca de 10% a 23% das patologias que são expressas como dilatações do trato urinário superior antenatal.

É mais comum à esquerda, com maior prevalência no sexo masculino, pode ser bilateral em 25% dos casos e com associação com displasia renal contralateral em 10% a 15% dos casos.⁷

Tem alta taxa de resolução espontânea (próxima a 85%), sendo assim recomendada a manutenção em antibioticoprofilaxia e seguimento por imagens de ultrassonografia seriadas.

Acredita-se que a melhora progressiva e/ou resolução espontânea se dá por possível maturação e desenvolvimento do ureter distal nos primeiros dois anos de vida.⁵

Sabe-se, entretanto, que ureteres com mais de 10 mm de diâmetro têm maiores chances de serem sintomáticos, como com presença de infecções urinárias, formação litíase, dor abdominal, hematúria (essa

última possivelmente relacionada a ruptura microvascular do urotélio, secundária a distensão ou presença de cálculos) e apresentam baixa taxa de resolução espontânea de aproximadamente 17% e cerca de 21% dos pacientes necessitarão de intervenções cirúrgicas.

São indicações de cirurgia pacientes sintomáticos (infecções urinárias, dor, cálculo), pacientes com piora/aumento progressivo da dilatação do ureter acometido visto em exames de imagem de seguimento e que apresentem menos de 40% de função renal percentual ou ainda que evoluam com perda de mais do que 5% em exames sequenciais de cintilografias renais comparáveis.

Se uma descompressão cirúrgica se faz necessária em critério de urgência abre-se mão de derivações temporárias como por nefrostomia ou ureterostomia cutânea.

Dilatações endoscópicas com balão também tem sido utilizada e ganhado mais visibilidade na última década, sendo reportada uma taxa de sucesso entre 70% a 80% a médio termo.

Agora, a reconstrução definitiva se dá pela realização de reimplante com remodelamento do ureter de uma forma não refluxiva, como já descrito em literatura na relação comprimento: diâmetro de 5:1.

Complicações como surgimento de refluxo, persistência da dilatação e ainda, piores resultados são mais vistos em pacientes com disfunções miccionais ou na presença de patologias associadas, como pacientes de válvulas de uretra posterior ou bexiga neurogênica.

Obstrução da junção ureteropélvica

Alteração do ureter proximal (intrínseco ou extrínseco) que causa dilatação do sistema coletor com atraso na drenagem da urina produzida e que pode levar a dano da função desse rim.

É a principal causa patológica de hidronefrose antenatal, com uma incidência estimada de 1:1.500 nascidos. Tem particularmente duas apresentações, sendo que as que são detectadas antenatal ou nas crianças pequenas tendem a ser por um estreitamento intrínseco do ureter, têm como achado típico o afilamento do seguimento da transição ureteropélvica e interrupção do desenvolvimento das fibras musculares circulares.

Já em crianças mais velhas e adolescentes, frequentemente é por uma compressão extrínseca de um vaso acessório ao polo renal inferior, que leva a uma compressão extrínseca ou dobra de ureter por um vaso em posição anômala, passando por sobre o ureter. Pode se apresentar com dor abdominal intermitente, frequentemente evidente após sobrecarga hídrica (*Dietl's crisis*) ou como achado de exame de imagem realizado por outra suspeita diagnóstica.

A obstrução da JUP pode ainda ser secundária a refluxo vesicoureteral de alto grau, pode ter associação com sistema duplo, representada por hidronefrose de um dos polos renais e também estar presente do lado contralateral em cerca de 10% a 40% dos pacientes. Há ainda relação com achados contralaterais de rim multicístico displásico ou agenesia renal.

Rins em ferradura, uma anomalia de fusão renal pode ter associada uma estenose de JUP ou por uma compressão intrínseca real ou por um vaso acessório.

Como anteriormente mencionamos, nem toda estenose de JUP tem indicação cirúrgica, e classicamente ainda desperta discussões na literatura.

Terão indicação cirúrgica pacientes que se apresentam com alteração na função renal percentual a cintilografia renal (< 40%), pacientes que evoluam com perda de mais de 10% da função renal percentual em exames sequenciais de comparação cintilográfica e apresentam baixa drenagem ao renograma com diurético. Aumentos progressivos do

diâmetro anteroposterior da pelve e hidronefroses grau 3 a 4 pela SFU além dos pacientes que apresentem sintomas recorrentes como dor lombar, hematuria, litíase ou infecções urinárias de repetição também terão indicação cirúrgica.

O padrão-ouro para correção da obstrução ureteral é a pieloplastia desmembrada a Anderson-Hynes (seja por via aberta, robótica ou laparoscópica). A vantagem da pieloplastia desmembrada é que ela é indicada tanto para estreitamentos intrínsecos como por compressão por vasos anômalos, permitindo a preservação desses e a redução do tecido redundante da pelve renal. A taxa de sucesso reportada com a abordagem desmembrada é de 95% de sucesso.

Ainda para a abordagem cirúrgica ao vaso anômalo, uma possível alternativa para intervenção é denominada transposição vascular ou "*Vascular Hitch*", que traz o vaso anômalo do polo inferior à parte superior e anterior da pelve renal por liberação das aderências e criando com a pelve um "envoltório" a esse vaso. Essa técnica só é indicada para pacientes com hidronefrose moderada, sem dilatação de cálices renais, com preservação de córtex renal, além de função renal preservada a cintilografia renal e v renal a para vasos anômalos anteriores sem obstrução. Ainda é necessária a confirmação de que o ureter e a área da JUP são normais.

Uma outra técnica que ganhou expressão no passado foi a endopielolitomia. Essa não deve ser indicada como abordagem inicial para estenoses de JUP, mas pode ser indicada para alguns casos selecionados, como por exemplo no manejo da reestenose da JUP. Mas atenção, uma contraindicação a essa abordagem é a presença de um vaso anômalo associado.

Ureter ectópico e ureteroceles⁸

O ureter ectópico é aquele ureter que pertença a um sistema simples ou duplo que se insere fora do trígono vesical.

No sistema duplo invariavelmente pertence ao polo renal superior (por uma possível incorporação tardia desse ureter ao seio urogenital em desenvolvimento).

No sexo feminino, a inserção do ureter ectópico pode se dar em qualquer posição do colo vesical até o períneo, ou mesmo no reto. Apenas pacientes do sexo feminino podem apresentar incontinência. Isso se dá pela inserção do ureter no ducto de Gartner (remanescente do ducto de Wolff), e “ruptura” dessa formação cística que corre paralelo à vagina.

Já no sexo masculino, a inserção do ureter ectópico estará sempre acima do esfíncter ou assoalho pélvico, usualmente em estruturas derivadas do ducto de Wolf (deferente, ducto ejaculatório, vesículas seminais). Aqui, a apresentação mais comum é dor ou infecção (epididimite e/ou orquite).

A ureterocele é considerada uma “versão” do ureter ectópico que termina em dilatação cística. Pode ser relacionada ao sistema simples ou ao sistema duplo, neste relacionada ao polo superior (Lei de Weigert-Meyer em que o polo superior se insere inferiormente e tende a ser obstrutivo, e o polo inferior se insere superior e lateralmente e tende a ser refluxivo).

A precisa definição de sua formação é desconhecida, sendo a clássica explicação descrita como uma falha na absorção de uma das membranas do broto uretérico.

Múltiplas são as classificações propostas para ureterocele, sendo que a mais utilizada é aquela que se reporta a importância clínica: e foi proposta em 1984 pela Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics).

Essa classificação distingue ureteroceles intravesical de extravesical (ou ectópica). Esse mesmo comitê em 1984 sugere evitar termos como “ortotópica” ou “simples” com o intuito de evitar confusões de termos.

Historicamente, ureteroceles ectópicas (ou extravesical) inserem-se além do colo da bexiga são chamadas de cecoureteroceles. Nessas cecoureteroceles, o orifício ureteral está dentro na bexiga, mas a dilatação/cavidade da ureterocele se estende além da bexiga, invadindo a uretra, dificultando uma abordagem endoscópica.

O manejo da ureterocele identificada depende de aspectos como função residual do polo/unidade

renal relacionada à ureterocele, existência de refluxo vesicoureteral, localização do orifício ureteral (intravesical ou extravesical), além da presença de sintomas.

Pode-se manter conduta conservadora observacional, realizar técnicas minimamente invasivas como ligadura/clipagem ureteral de unidades não funcionantes, punções endoscópicas (seja nos quadros de urgência, nos pacientes que se apresentam com sepse de foco urinário ou para decompressão por obstrução de unidade funcional) ou ainda abordagens reconstrutivas vesicais ou nefrectomia polar.

O importante é individualizar cada paciente, sempre objetivando manter função residual do polo superior, evitar lesões ao polo inferior, garantir continência e ausência de infecções urinárias.

Doença renal cística

A doença renal cística compreende um amplo conjunto de doenças que são geneticamente determinadas ou adquiridas.

Daremos atenção às doenças renais císticas de maior prevalência e/ou maior impacto na vida do paciente.

No âmbito das doenças renais císticas não genéticas daremos ênfase ao rim multicístico displásico e cistos renais simples, e nas genéticas, à doença renal policística autossômica recessiva (infantil), a doença renal policística autossômica dominante (adulto).

Relembrando que cistos são cavidades derivadas dos túbulos renais e compostos por camadas de tecido epitelial diferenciado e preenchidos por conteúdo líquido e podem ocorrer em qualquer lugar do parênquima renal.

Cistos simples são áreas ocupadas por conteúdo líquido, de paredes finas, não septados, separados do sistema coletor e sem fluxo ao doppler. (A classificação dos cistos renais em pediatria segue os mesmos critérios do adulto [*Classificação de Bosniak*]).^{9,10}

São muito mais raros em crianças do que em adultos, sendo a prevalência estimada na infância menor que 0,5%.

Doença renal policística autossômica recessiva (infantil)

A doença renal policística autossômica recessiva (infantil) frequentemente se apresenta ao pré-natal em achados de imagem de US obstétrico. Oligo-hidrânio e alterações morfológicas extrarrenais, como por exemplo hipoplasia pulmonar corroboram com piores prognósticos.

A descrição do achado clássico na imagem de ultrassonografia é a presença de rins aumentados e parênquimas hiperecogênicos, além da presença de pequenos e inúmeros cistos subparenquimatosos, configurando o aspecto de “sal e pimenta”.

Sua incidência é de 1 em 10.000 a 50.000 nascidos vivos. Apresenta alta taxa de mortalidade neonatal (próxima a 50%).

Há mutação do *gene PKHD1* localizado no cromossomo 6 (6p12), responsável pela produção de proteína fibrocistina (poliductina), que também é expresso nos ductos biliares. Assim, todos os pacientes portadores de doença renal policística autossômica recessiva (infantil) cursam com fibrose hepática associada.

Não há cura. Os pacientes invariavelmente evoluem para terapia renal substitutiva, além da necessidade do seguimento das complicações hepáticas e sistêmicas, como anemia, hipertensão arterial sistêmica, atraso de crescimento somático e outros.

O seguimento da doença policística autossômica se dá por imagens e função renal. A principal razão de manter o seguimento mesmo após evolução para doença renal terminal se dá pela avaliação e programação pré-transplante da necessidade de nefrectomia, além de segmento hepático na antecipação de sinais de hipertensão portal.

A depender da evolução do paciente, pode-se lançar mão de transplante combinado rim-fígado.

Doença renal policística autossômica dominante (adulto)

A doença renal policística autossômica dominante (adulto) é uma doença de manifestação principal nas quarta e quinta década de vida, mas pode se apresentar na adolescência ou infância, incluindo apresentações antenatais. Suspeita-se da presença de doença

renal policística no feto quando há presença de múltiplos cistos corticais e medulares, rins hiperecogênicos e aumentados.

Assim, para pacientes menores de 15 anos, devem ser avaliados para doença renal policística autossômica dominante pacientes com história familiar positiva, presença de cisto(s) renais em rins de tamanho acima da referência normal.

Tem incidência populacional de 1 em 400 a 1 em 1.000 e representa de 7% a 15% do total de pacientes em hemodiálise.

São duas formas genéticas de mutação, genes *PDK1* (cromossomo 16), responsável por 85% dos casos e corresponde a doença de aspecto mais agressivo. Os demais 15% são por alterações do gene *PDK2* braço longo do cromossomo 4 e têm progressão mais lenta.

Rim multicístico displásico

O rim multicístico displásico é uma doença renal cística não genética que se apresenta histologicamente como substituição de todo o parênquima renal por cistos desorganizados, não comunicantes, com mínimo ou ausência de tecido de parênquima renal, e isso se dá pois há uma falha de indução do broto ureteral e blastema metanéfrico e que acontece antes da formação do néfron.

O achado de um rim multicístico displásico unilateral pode ser um achado isolado, mas 1 a cada 3 crianças pode cursar com outras alterações do trato geniturinário. Pode ainda apresentar-se em sistema duplo, tipicamente em polo superior.

Quando bilateral tem apresentação por oligo-hidrânio ou anidrânio com mortalidade fetal ou perinatal, principalmente relacionada ao não desenvolvimento pulmonar adequado.

Tende a ter evolução benigna e é sugerida a monitorização clínica, no intuito de seguimento da massa cística como do rim contralateral. Os protocolos sugerem seguimento por imagens de US nos três primeiros meses, seguidos de US aos 12 e 24 meses. Sugere-se repetir o US na puberdade, e monitorização clínica.

Serão indicativos de nefrectomia se hipertensão arterial sem outras razões, incontinência (em casos de ectopia) ou efeito de massa.¹¹

Referências

1. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23(6):478e80.
2. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol.* 2014;10(6):982-98.
3. Koff SA, Campbell K. Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. *J Urol.* 1992;148(2 Pt 2):525-31.
4. Bayne CE, Majd M, Rushton HG. Diuresis renography in the evaluation and management of pediatric hydronephrosis: What have we learned? *J Pediatr Urol.* 2019;15(2):128-37.
5. Joseph DB. Chapter 21 - Ureterovesical junction anomalies: megaureters. *Pediatric Urology (Second Edition)*. W.B. Saunders, 2010, Pages 272-282, ISBN 9781416032045.
6. Dutta Hemonta Kr. Segmental dilatation of ureter: Report of two cases. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons.* 2014;19(1):41-3.
7. Joseph DB. Megaureter. Docimo SD, Canning DA, Khoury AE. *The Kelalis-King-Belman textbook of clinical pediatric urology.* 5th ed. Informa Healthcare UK: Abington; 2007:577-92.
8. Leonard M, Guerra L. Ureteroceles. 1st edition. *Contemporary Diagnosis and Management.* Academic Press, 2020. ISBN: 9780128178881.
9. Gimpel C, Avni EF, Breysem L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, et al. Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children: an international working group consensus statement. *Radiology.* 2019;290(3):769-82.
10. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: an update proposal and needs assessment. *Radiology.* 2019;292(2):475-88.
11. Chang A, Sivananthan D, Nataraja RM, Johnstone L, Webb N, Lopez PJ. Evidence-based treatment of multicystic dysplastic kidney: a systematic review. *J Pediatr Urol.* 2018 ;14(6):510-9.

CAPÍTULO 25

SEÇÃO III UROLOGIA INFANTIL

Anomalias congênitas do trato urinário baixo

Dr. Ricardo Marcondes de Mattos

Dr. Renan Sohn

Dr. Ricardo Del Debbio Di Migueli

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Válvula de uretra posterior

A válvula de uretra posterior é a causa mais comum de obstrução uretral congênita, acometendo apenas o sexo masculino. Anatomicamente são consideradas pregas de mucosa na uretra posterior, ancoradas ao verumontanum e alongando-se lateralmente, resultando em obstrução ao fluxo urinário. Inicialmente descrita em cadáveres por Morgagni em 1769, foi reconhecida endoscopicamente por Young em 1919, o qual cunhou o nome e a classificou em três subtipos.¹

Segundo a classificação de Young, a válvula do tipo I é a mais frequente, acometendo cerca de 95% dos pacientes, com dois folhetos saindo do verumontanum e fundindo-se na linha média, próximo ao esfíncter uretral externo. No tipo II, os folhetos vão em direção ao colo vesical, sem o caráter obstrutivo típico, enquanto no tipo III existe um anel em toda a circunferência da mucosa, com uma abertura central, semelhante a uma estenose uretral congênita, representando cerca de 5% dos casos.

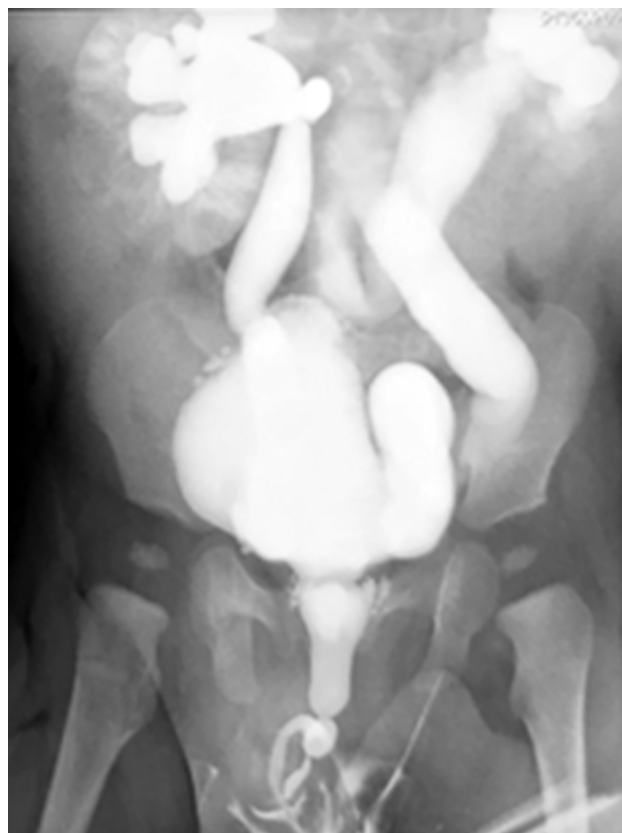
A válvula de uretra posterior é uma patologia obstrutiva do trato urinário inferior que acomete cerca de 1,6-2,1/10.000 nascidos vivos.² Por ser de caráter obstrutivo, acarreta alterações funcionais e anatômicas no desenvolvimento do feto durante a gestação.

Na tentativa de vencer a válvula, devido à barreira ao fluxo urinário anterógrado, ocorrerá a dilatação da uretra posterior e, após, hipertrofia do detrusor, evidenciado na ultrassonografia (USG) por paredes vesicais espessas, em virtude da elevação da pressão intravesical. O aumento da pressão intravesical acarreta elevação da pressão intraureteral e intrarrenal, ocasionando a perda da função renal e displasia.³ O refluxo vesicoureteral (RVU) é evidenciado em até 70% dos pacientes.⁴

A dilatação renal pode ocorrer em graus variados, com acometimento uni ou bilateral. Em 1982, Hoover e Duckett descreveram o mecanismo de “pop-off” renal, no qual um rim é muito acometido por refluxo e displasia, poupando o rim contralateral de altas pressões. Pensava-se que possuía um valor de proteção para a função renal a longo prazo, porém tal fato não foi comprovado no seguimento desses pacientes, conforme descrito por Cuckow, em 1997.

O diagnóstico de válvula de uretra posterior tem se modificado durante os anos. Com a evolução e melhoria das imagens da USG pré-natal, ocorreu aumento do diagnóstico antenatal dessa patologia. Os achados patognomônicos na USG de patologias obstrutivas são: bexiga de paredes espessadas e dilatada, uretero-hidronefrose bilateral, dilatação da uretra posterior e formação do sinal “buraco de fechadura” (este sinal representa a observação na USG da bexiga dilatada, elevação do colo vesical pela hipertrofia e uretra posterior dilatada), associado a oligo-hidrânio. Comumente, observa-se a bexiga constantemente dilatada, sem realizar o ciclo vesical, isto é, o ato miccional e o enchimento vesical posterior.

No período pós-natal é mandatória a realização da cistouretrografia miccional, padrão-ouro para o diagnóstico, devendo ser realizada após estabilização do paciente. Os achados incluem: bexiga trabeculada e com divertículos, refluxo de alto grau, colo vesical elevado e uretra posterior dilatada com afunilamento na uretra (Figura 1).



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Presença de válvula de uretra posterior, associada a bexiga com hipertrofia de colo e refluxo vesicoureteral de alto grau.

Clinicamente, o paciente encontra-se com abdome distendido, decorrente de uma bexiga palpável e na grande maioria das vezes sem observar jato urinário, apenas transbordamento ou gotejamento. Deve-se dar muita atenção à parte pulmonar, devido à hipoplasia pulmonar decorrente do oligo-hidrânio.

No seguimento desses pacientes é de suma importância a função renal, porém o plateau de creatinina só se observa após 65-220 dias de vida do recém-nascido.

Tratamento

O manejo pré-natal por meio de *shunt* vesicoamniótico não possui clara evidência de melhora na função renal no seguimento a longo prazo, não devendo ser realizado.

Após o nascimento realiza-se a passagem de sonda uretral e o manejo clínico do paciente, pois devido ao oligo-hidrânio, o comprometimento respiratório pode ser severo, sendo a hipoplasia pulmonar a principal causa de mortalidade perinatal.

Deve-se lembrar de ter cuidado com a dilatação da uretra posterior, o que pode dificultar a progressão da sonda até a bexiga, não devendo ser utilizadas sondas balonadas. Após a estabilização clínica do paciente, sem infecção e com melhora dos níveis de creatinina, geralmente em torno de 48-72h de vida, realiza-se a intervenção cirúrgica.

A cistoscopia com ablação da válvula é considerada o método preferencial atualmente, restaurando o fluxo e o ciclo vesical de enchimento e esvaziamento. Realiza-se abertura das válvulas às 5 e 7 horas; como os folhetos das válvulas são finos, incisões agressivas não devem ser realizadas.

Cerca de um mês pós-procedimento, deve-se realizar nova cistouretrografia miccional, e em alguns casos de hipertrofia significativa do colo vesical, realiza-se a sua abertura.⁵

A vesicostomia é reservada para os casos de recém-nascido de muito baixo peso, em que a uretra não comporta o aparelho ou nos casos em que existe perda de função renal e deterioração do trato urinário, mesmo após a ablação da válvula e uso de sonda uretral.

Associada à ablação da válvula, a circuncisão reduz o risco de infecção do trato urinário (ITU) em 83%-92% e deve ser considerada.⁶

O seguimento desses pacientes deve ser individualizado e de longo prazo, com grande acometimento na função renal e vesical, podendo evoluir para insuficiência renal crônica e necessidade de terapia de substituição renal em até 20%-30%. Assim, o comportamento vesical deve ser avaliado com estudo uridínamico. A realização de cateterismo intermitente limpo, tratamento com anticolinérgicos e até tratamento cirúrgico com ampliação vesical podem ser necessários no seguimento desses doentes.⁷

Síndrome de Prune-Belly

Síndrome clínica, com graus variados de severidade, com uma tríade clássica de deficiência de musculatura de parede abdominal, criptorquidia intra-abdominal bilateral e anormalidades do trato urinário. Anormalidades associadas podem estar presentes, como alterações cardíaca, musculoesquelética, respiratória e gastrointestinal. Quanto à sobrevivência de longo prazo, é o grau de acometimento renal, principalmente o grau de displasia.

A anormalidade de parede abdominal foi inicialmente descrita por Frölich em 1839, porém o termo síndrome de Prune-Belly foi cunhado por Osler em 1901.

A incidência ocorre em 1-29.000 até 1-40.000 nascidos vivos, ocorrendo em 95% no sexo masculino,⁸ sendo mais comum em gêmeos, negros e filhos de mães jovens.

Achados clínicos

Existe um espectro de anormalidades renais, desde parênquima renal normal até gravemente acometido por displasia. Displasia é encontrada em 50% dos casos, com graus e lateralidade variável.⁹ O sistema coletor geralmente é dilatado, em grau severo, não relacionado ao grau de displasia. Estenose de junção ureteropélvica pode ser encontrada, porém a regra é uretero-hidronefrose não obstrutiva.

Os ureteres são tipicamente dilatados, tortuosos e redundantes, com o segmento proximal menos alterado que o distal. Vale lembrar que os graus de alterações renais e ureterais não estão relacionados com o grau de flacidez da parede abdominal. Existe uma proporção alterada do colágeno frente a músculo liso, o que dificulta o peristaltismo ureteral. Em até 75% dos pacientes o RVU está presente.¹⁰

A bexiga está massivamente dilatada, com pseudo-divertículo no úraco e úraco patente em 25%-30% dos recém-nascidos. A parede vesical é fina, diferentemente do que encontramos em casos obstrutivos. No estudo urodinâmico encontramos complacência normal, com uma grande capacidade vesical, geralmente com um resíduo vesical aumentado, devido a anormalidade e incapacidade de boa contração vesical. Apesar dessas limitações, cerca de 50% dos pacientes apresentaram micção com bom fluxo, pressão normal e resíduo vesical baixo, podendo deteriorar com o crescimento do paciente,¹¹ necessitando de acompanhamento.

Associadas aos testículos abdominais, que se localizam sobre os vasos ilíacos, junto aos ureteres dilatados, geralmente encontram-se alterações epididimárias e durante a ejaculação, usualmente, ocorre ejaculação retrógrada, devido ao não fechamento do colo vesical. Em geral, a uretra posterior é dilatada, podendo ocorrer megalouretra, bem como atresia uretral.

Os testículos apresentam a mesma quantidade de células germinativas e células de Leydig, em comparação com criptorquidia abdominal de pacientes sem síndrome de Prune-Belly, porém o ambiente abdominal é o maior fator para o potencial espermatogênico tardio.¹²

Azoospermia é usualmente encontrada na idade adulta, não sendo encontrada prole espontânea. Desse modo, a infertilidade desses pacientes é multifatorial, tanto pelas alterações testiculares, quanto prostática, uretral e da ejaculação retrógrada.

As anormalidades da parede abdominal dão a aparência típica dos recém-nascidos com a síndrome de Prune-Belly, sendo em alguns casos a ausência total da musculatura abdominal, sobrando uma redundância de pele, o que comumente é descrito como abdome em ameixa.

Anormalidades cardíacas e pulmonares são encontradas, inclusive hipoplasia pulmonar, sendo uma das maiores causas de morbidade pós-natal. Anormalidades do trato gastrointestinal em 30%, como máis rotações, volvo, atresia e estenoses. Alterações ortopédicas são muito frequentes (65%), perdendo apenas para trato geniturinário e da parede abdominal.

Com a introdução da USG pré-natal, a maioria dos diagnósticos das anormalidades geniturinárias é reali-

zada tão precocemente quanto 11-14 semanas de gestação,¹³ sendo os achados mais comuns uretero-hidronefrose e bexiga distendida.

Devido à variação das apresentações clínicas, Woodard classificou a síndrome de Prune-Belly em três tipos:

- O tipo I é o subgrupo mais grave, com oligohidrânio devido a displasia renal grave ou obstrução de saída vesical, acarretando uma hipoplasia pulmonar acentuada e anormalidades esqueléticas;
- O tipo II é o espectro clássico da doença;
- O tipo III é um acometimento menos acentuado da tríade ou casos incompletos, sem acometimento pulmonar.¹⁴

Tratamento

Inicialmente manejam-se os problemas cardíacos e respiratórios. O tratamento urológico precoce só está indicado nos casos de obstrução infravesical, para o que deve se realizar sondagem e/ou cateterismo suprapúbico, associado a coleta de função renal, para termos a linha de base, pois inicialmente é alterado devido à função renal materna. Após, realiza-se USG do trato urinário, e em casos selecionados, cistouretrografia miccional, principalmente nos pacientes com insuficiência renal para avaliação da patência infravesical.

O tratamento cirúrgico desses pacientes é dividido em três componentes: procedimentos do trato urinário, orquidopexia e a reconstrução da parede abdominal.

A reconstrução do trato urinário é reservada para os pacientes com piora progressiva da uretero-hidronefrose, RVU de alto grau, infecção urinária de repetição ou perda de função renal progressiva. Nos refluxos graves, faz-se necessário realizar reimplante ureteral associado a ureteroplastia para diminuir a estase urinária.

No trato urinário baixo, a cistoplastia de redução, reduzindo a capacidade vesical e deixando-a numa forma mais esférica, favorece o esvaziamento vesical.¹⁵ Pelo risco de ITU de repetição pelas anormalidades do trato urinário, a postectomia está indicada nesses pacientes.¹⁶

A orquidopexia transabdominal é o tratamento de escolha para esses pacientes, principalmente pela possibilidade de reconstrução do trato urinário e da parede abdominal no mesmo tempo cirúrgico.

A reconstrução da parede abdominal pode melhorar o trato respiratório, evacuatório, ato miccional, além da parte estética. O tempo para o procedimento cirúrgico depende mais da necessidade de outras reconstruções, como a do trato urinário.

A técnica mais utilizada é a de Monfort,¹⁷ na qual retira-se uma elipse vertical de pele e subcutâneo, expondo completamente o abdome, podendo realizar as reconstruções necessárias. Uma modificação da técnica foi descrita por Dénes, na qual realiza-se a incisão na parte mais flácida, fora da linha média, com a cobertura por camadas com preservação do flap da cicatriz umbilical.¹⁸

No seguimento desses pacientes, um terço irá desenvolver insuficiência renal na infância ou adolescência. O acompanhamento do esvaziamento vesical é de suma importância na prevenção de infecção urinária.

Refluxo vesicoureteral

O RVU representa o fluxo retrógrado de urina da bexiga para o trato urinário superior. Geralmente é assintomático, porém, quando sintomático, pode ser responsável por cicatrizes renais decorrentes de pielonefrites. O RVU é a anomalia urológica mais comum na população pediátrica, com uma prevalência de 1%-2% da população geral e 30%-50% das crianças com ITU.¹⁹

Em crianças assintomáticas seguidas por hidronefrose antenatal, a prevalência de RVU foi de 15% em crianças com USG pós-natal sem hidronefrose ou com hidronefrose leve, e de 38% em crianças com anomalias do trato urinário superior.²⁰ Em um estudo com 117 crianças menores de um ano com dilatação do trato urinário superior, 76% dos pacientes diagnosticados com RVU foram meninos.²¹

Em maiores de um ano, a chance de se ter RVU quando ITUs estão presentes são maiores em meninos, mesmo com a maioria dos RVUs persistentes até esta idade sendo em meninas (85%). É mais frequente na raça branca até os 10 anos de idade, não se observando diferença na incidência após esta idade e afeta 66% de filhos com pais que tiveram RVU.²²

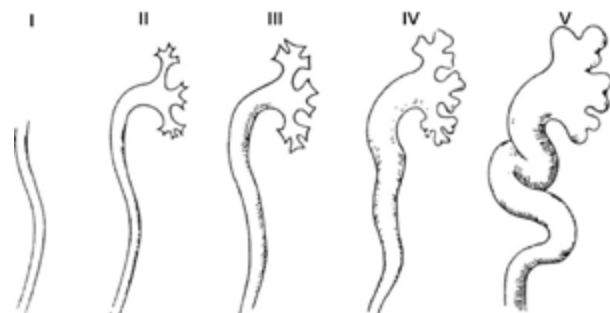
O RVU é considerado primário quando a principal causa é uma deficiência do mecanismo antirrefluxo da junção ureterovesical (JUV), que pode ser tanto anatômico quanto funcional, sendo o principal fator a extensão do trajeto intramural. É considerado secundário quando há associada uma disfunção vesical, tanto congênita como adquirida ou comportamental. Entre essas causas destacam-se a válvula de uretra posterior, ureteroceles, bexiga neurogênica, sistemas duplos e disfunção vesical e intestinal (DVI).²³

Estudos sugerem que pressões vesicais acima de 40 cmH₂O com a bexiga em capacidade máxima são associadas a RVU e deterioração do trato urinário superior, e que tratamentos para manter a pressão abaixo deste nível podem levar à resolução espontânea do RVU. Também é aceito como refluxo secundário, quando há documentação da sua ausência em exames anteriores.

A classificação internacional de RVU (Figura 2) divide o refluxo em cinco graus, sendo:

- grau 1 refluxo para um ureter não dilatado;
- grau 2 para pelve e cálices não dilatados;
- grau 3 para pelve e cálices minimamente dilatados, sem baqueteamento dos cálices;
- grau 4 com tortuosidade moderada e dilatação moderada da pelve e cálices baqueteados; e
- grau 5 com dilatação grosseira do ureter, pelve e cálices, perda da impressão das papilas e tortuosidade ureteral importante.²⁴

Quanto maior o grau do RVU, maior a chance de pielonefrite, devido à ascensão de urina contaminada aos rins e maior a chance de deterioração do trato urinário superior. O RVU é o principal fator predisponente para cicatrizes renais, grande parte dos pacientes com refluxo apresentam cicatrizes, que levam a áreas de retração cortical e progressiva perda da função.



Adaptada de Lebowitz et al., 1985.²⁴

Figura 2. Classificação internacional de refluxo vesicoureteral.

A nefropatia do refluxo é o principal causador da hipertensão na infância, assim como da insuficiência renal terminal, também pode causar proteinúria e déficit de crescimento.²⁵

Diagnóstico

A apresentação mais comum do RVU é a ITU. O RVU primário geralmente não produz sintomas, porém pode aparecer como dilatação do trato urinário superior em USG pré-natal. Geralmente, após o nascimento há suspeita de refluxo quando a criança apresenta ITU ou pielonefrites, devendo levar-se em conta o sexo, idade, presença de febre, se é circuncidado e método de coleta de urina.

O USG é o exame inicial e avalia o tamanho dos rins, o parênquima e o grau de hidronefrose. O USG pode fornecer indícios de RVU quando há dilatação do trato urinário superior, porém não fornece o diagnóstico. A ausência de hidronefrose no USG não descarta RVU. O exame utilizado para identificar e classificar o RVU é a uretrocistografia miccional (UCM), que utiliza iodo como meio de contraste, gradua e fornece a lateralidade, com bom detalhamento anatômico. A cistografia radioisotópica é reservada para controle evolutivo pós-operatório, porque, apesar de apresentar menos detalhes anatômicos, é realizada com doses ionizantes consideravelmente menores, podendo ser uma alternativa à UCM.

A cintilografia renal com ácido dimercaptosuccínico (DMSA) é o padrão-ouro para demonstrar o parênquima renal funcional, portanto pode demonstrar áreas que não captam o contraste, chamadas de cicatrizes renais, que podem ser decorrentes de pielonefrites por RVU, possibilitando a avaliação da função tubular, arquitetura renal e cicatrizes.

Quando o RVU é secundário a disfunções vesicais, se faz necessário o estudo urodinâmico para avaliar o comportamento da bexiga.

História natural

O RVU primário tende a regredir espontaneamente nos primeiros anos de vida, apresentando taxa de resolução de 85% no grau 1, 75% no grau 2, 50% a 65% no grau 3, 15% a 35% no grau 4 e menos de 10% no grau 5.²⁶

A resolução espontânea do RVU depende da idade de diagnóstico, sexo, grau, lateralidade, apresentação clínica e anatomia. Resolução mais rápida é mais provável em crianças menores de um ano, com refluxos de grau baixo, que são assintomáticos com USG pré-natal apresentando dilatação.

Tratamento

Para se decidir o melhor tratamento para o RVU, devemos levar em consideração os seguintes fatores: a resolução espontânea do RVU é muito comum, RVU de alto grau tem menor probabilidade de resolução espontânea, RVU estéril é benigno e o sucesso da correção cirúrgica é alto.

A abordagem clássica consiste no uso de antibioticoprofilaxia diária de baixa dose, aguardando a resolução espontânea, independente do grau do RVU, a fim de evitar as cicatrizes renais, levando em conta que o refluxo estéril raramente produz lesão no parênquima, devendo sempre atentar às medidas comportamentais, higiênicas e dietéticas para prevenção de infecções urinárias associadas à profilaxia antibiótica, como por exemplo DVI, que é comprovadamente causa de recorrência de ITU e maus resultados cirúrgicos, e hábitos urinários, com *toilet training*.²⁷

A profilaxia deve ser indicada principalmente nos casos em que há maior chance de resolução espontânea, como nos refluxos de baixo grau, nas meninas, meninos não circuncidados, nos refluxos de alto grau com diagnóstico antenatal e nos lactentes. A profilaxia deve ser mantida até a resolução do RVU, tanto espontânea quanto cirúrgica, com documentação de pelo menos uma UCM negativa.

O tratamento do RVU pode ser dividido em conservador, cirúrgico (convencional, laparoscópico ou robótico) e endoscópico.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia é indicada nas seguintes situações: ITU refratária ao tratamento clínico com profilaxia antibiótica, não adesão ao tratamento clínico, refluxos cujo grau ou idade tornam improvável a resolução espontânea, crescimento renal inadequado,

aumento de cicatrizes e piora da função renal global, refluxo no sexo feminino após a puberdade e falha de outras modalidades de tratamento.

Os princípios da correção cirúrgica do RVU incluem: exclusão de causas secundárias do refluxo, mobilização do ureter distal sem tensão, mantendo sua irrigação sanguínea e com cuidado com a inervação vesical, criação de um túnel submucoso com calibre generoso e com comprimento cinco vezes maior que o calibre do ureter, atenção ao local de implante do meato, respeitando a direção do túnel submucoso e a anastomose ureteromucosa para prevenir estenose, angulação ou torção do ureter, atenção ao suporte muscular do ureter implantado para se obter um mecanismo antirrefluxo efetivo e manuseio cauteloso da bexiga para evitar hematúria e espasmo pós-operatórios.

Na presença de duplicidade pieloureteral, ambas as unidades devem ser reimplantadas em conjunto, sem a separação dos ureteres, preservando assim a vascularização e não aumentando o risco de estenose da anastomose. Independente da técnica empregada, a cirurgia de RVU tem uma taxa global de sucesso de 92% a 98%; já o tratamento endoscópico tem taxa de 83% para aplicação única.^{28,29}

Técnicas cirúrgicas

Classificamos as técnicas cirúrgicas em três tipos, extravesical, intravesical e mista. A decisão de qual técnica usar deve respeitar a habilidade do cirurgião, preceitos anatômicos, se é bilateral ou se é uma reoperação. As técnicas laparoscópicas e robóticas se assemelham, tanto quanto à técnica quanto ao resultado.

Referências

1. Young HH, Frontz WA, Baldwin JC. Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol.* 1919;3:289-365.
2. Malin G, Tonks AM, Morris RK, Gardosi J, Kilby MD. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG.* 2012;119(12):1455-64.
3. Koff SA, Mutabagani KH, Jayanthi VR. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J Urol.* 2002;167(1):291-7.
4. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helny TE, Dawaba M, Ghali AM, Ibrahim EHI. Posterior urethral valves: multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. *J Urol.* 2011;185(6):2491-5.
5. Androulakakis PA, Karamanolakis DK, Tshouridis G, Stefanidis AA, Palaodimos I. Myogenic bladder decompensation in boys with a history of posterior urethral valves is caused by secondary bladder neck obstruction? *BJU Int.* 2005;96(1):140-3.
6. Mukherjee S, Joshi A, Carrol D, Chandran H, Parashar K, McCarthy I. What is the effect of circumcision on risk of urinary tract infection in boys with posterior urethral valves? *J Pediatric Surg.* 2009;44(2):417-21.
7. Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth ed. Elsevier; 2020. ISBN: 978-0-323-54642-3.

Listaremos aqui as principais técnicas.

A técnica de Lich-Gregoir consiste na abordagem extravesical, confeccionando um túnel submucoso, moldando o ureter, tem como vantagens a facilidade de execução, menores taxas de hematúria e espasmos vesicais, porém deve-se ter cuidado com a dissecação da parede vesical para evitar lesões nervosas.

Na técnica de Cohen realizamos a dissecação intravesical do ureter, confeccionamos um túnel submucoso transtrigonal para cruzar e moldar o ureter; é indicada para abordagem de RVU bilateral e é de fácil execução. A desvantagem desta técnica consiste na difícil cateterização do ureter, dificultando futuros procedimentos endoscópicos ureterais.

A técnica de Politano-Leadbetter consiste na dissecação extravesical do ureter, seguida de abertura da bexiga para confeccionar o túnel submucoso, devendo-se atentar para a passagem às cegas do ureter para a bexiga e possibilidade de angulação do ureter.

Tratamento endoscópico

O tratamento endoscópico tem ganhado cada vez mais espaço nos últimos anos, e apesar de ter taxas menores de sucesso, como já mencionado anteriormente, é um procedimento ambulatorial menos invasivo e com baixas taxas de complicações. Consiste na injeção endoscópica de substâncias não absorvíveis no espaço subureteral, promovendo a coaptação da porção intravesical do ureter.

As substâncias mais usadas atualmente são ácido hialurônico/dextranômero (Deflux[®]) e copolímero de poliacrilato-poliálcool (Vantris[®]). Há risco de migração do material produzindo êmbolos, obstrução ureteral e absorção do material, gerando recorrências do RVU, e tem baixas taxas de sucesso em refluxos de alto grau.

8. Wheatley J, Stephens FD, Hutson JM. Prune-Belly syndrome: ongoing controversies regarding pathogenesis and management. *Semin Pediatr Surg.* 1996;5:95-106.
9. Stephens FD. Congenital malformations of the urinary tract. *Parecer: New York.* 1983:485-511.
10. Fallat ME, Skoog SJ, Belman AB, Eng G, Randolph JG. The Prune-Belly syndrome: a comprehensive approach to management. *J Urol.* 1989;142:802-5.
11. Kinahan TJ, Churchill BM, McLorie GA, Gilmour RF, Khoury AE. The efficiency of bladder emptying in the Prune-Belly syndrome. *J Urol.* 1992;148:600-3.
12. Coplen DE. Prune-Belly syndrome. *Adult and pediatric urology.* 1996:2297-316.
13. Yamamoto H, Nishikawa S, Hayashi T, Sagae S, Kudo R. Antenatal diagnosis of Prune-Belly syndrome at 11 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001;27:37-40.
14. Woodard JR. Prune Belly syndrome. *Clinical pediatric urology.* 1985;805-24.
15. Perlmutter AD. Reduction cystoplasty in Prune Belly syndrome. *J Urol.* 1976;116:356-62.
16. Lopes RI, Tavares A, Srougi M, Dénes FT. 27 years of experience with the comprehensive surgical treatment of prune belly syndrome. *J Pediatr Urol.* 2015;11(5):276.e1-276.e.7.
17. Monfort G, Guys JM, Bocciardi A, Coquet M, Chevallier D. A novel technique for reconstruction of the abdominal wall in the prune belly syndrome. *J Urol.* 1991;19:111-7.
18. Dénes FT, Lopes RI, Oliveira LM, Tavares A, Srougi M. Modified abdominoplasty for patients with the Prune-Belly syndrome. *Urology.* 2014;83:451-4.
19. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30:587-93.
20. Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum ND, Geary DF. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(12):1224-8.
21. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, Haim-Kuttinig M, Vilits P, Rauchenwald M, Fueger G. Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr.* 1993;152(6):523-5.
22. Skoog SJ, Peters CA, Arant Jr BS, et al. Pediatric vesicoureteral reflux Guidelines panel summary report: clinical practice Guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol.* 2010;184:1145-51.
23. Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2008;179:1564-7.
24. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105-9.
25. Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol.* 2000;10(6):579-85.
26. Altobelli E, Gerocarni Nappo S, Guidotti M, Caione P. Vesicoureteral reflux in pediatric age: where are we today? *Urologia.* 2014;81(2):76-87.
27. Elder JS, Diaz M. Vesicoureteral reflux - the role of bladder and bowel dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2013;10(11):640-8.
28. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(4):551-61.
29. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children - United States branch. *J Urol.* 1992;148(5 Pt 2):1674-5.

CAPÍTULO 26

SEÇÃO III UROLOGIA INFANTIL

Anomalias genitais I (intersexo, hipospádias e epispádias-extrofia) Intersexo ou distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)

Dr. Roberto Iglesias Lopes
Dr. Marcos Figueiredo Mello



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

A incidência estimada de distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) e genitália atípica é de 1 para 4.500 nascimentos. Entender as causas dos DDS é muito importante para decidir se o bebê será mais bem educado como menino ou menina; além dos cuidados e do bem-estar dessa criança a longo prazo.^{1,3}

Considerações embriológicas

O processo como um todo pode ser dividido em quatro etapas:

1. A determinação do sexo cromossômico, que é estabelecida na fertilização;
2. A diferenciação das gônadas em testículos ou em ovários;
3. A diferenciação dos genitais internos e externos masculinos ou femininos;
4. A diferenciação sexual secundária.

Os DDS ocorrem quando uma destas fases ocorre de forma atípica.

Apesar de não estar, ainda, completamente estabelecido o mecanismo genético de controle sexual, sabe-se que alterações cromossômicas e mutações em genes que regulam tanto a denominação quanto a diferenciação sexual podem ser a causa dos DDS.

A diferenciação das gônadas inicia-se na quinta semana de desenvolvimento embrionário. Os fetos masculinos e femininos têm a mesma aparência dos genitais internos e externos até os dois meses de vida intrauterina. Nesta fase, a presença de cromossomos,

genes, hormônios e seus receptores leva à diferenciação da gônada primitiva comum em testículo ou ovário.

A diferenciação dos genitais internos e externos é dependente da presença ou ausência de testículos; estes produzirão a testosterona e o hormônio anti-mülleriano (AMH). A testosterona convertida em di-hidrotestosterona (DHT) formará a genitália externa masculina a partir de uma genitália indiferenciada.

A diferenciação sexual secundária é a resposta de vários tecidos aos hormônios produzidos pelas gônadas para completar o fenótipo sexual.⁴

Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual

Pode-se dividir entre DDS com e sem alteração cromossômica. Nos pacientes sem alteração cromossômica, temos: o grupo DDS 46,XX, em que o indivíduo apresenta ovários e virilização da genitália externa; e o grupo DDS 46,XY, em que o indivíduo apresenta testículos e virilização incompleta da genitália externa (Tabela 1).

Dentre as diversas causas de DDS com genitália externa atípica, a mais frequente é a hiperplasia adrenal congênita (HAC). Na HAC ocorre uma deficiência enzimática na cadeia da esteroidogênese, secundária a uma anormalidade no gene que codifica esta enzima. A deficiência enzimática mais frequente na HAC é a da 21-hidroxilase, que leva a um desequilíbrio hormonal, com produção excessiva de andrógenos e virilização da genitália externa em um paciente 46,XX. Existe uma

Tabela 1. Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual

DDS com alteração cromossômica	DDS sem alteração cromossômica	
	DDS 46,XY	DDS 46,XX
45,X (síndrome de Turner e variações) 47,XXY (síndrome de Klinefelter e variações) 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mista, ovotesticular) 46,XX/46,XY (quimérico, ovotesticular)	<p>Transtornos do desenvolvimento gonadal (testicular): (1) Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer); (2) Disgenesia gonadal parcial; (3) regressão gonadal; e (4) ovotesticular</p> <p>Distúrbios na síntese ou ação androgênica: (1) defeitos de síntese de andrógeno (ex.: deficiência da 5-alfa-redutase tipo 2); (2) defeito da ação dos andrógenos (ex.: insensibilidade aos andrógenos forma parcial – PAIS e forma completa – CAIS); (3) Defeitos no receptor de LH (Hipoplasia ou aplasia de células de Leydig); e (4) Distúrbios do hormônio AMH e do receptor de hormônio mülleriano</p>	<p>Distúrbios do desenvolvimento gonadal (ovário): (1) ovotesticular (2) DDS testicular (ex.: SRY⁺, SOX9 duplicado); e (3) disgenesia gonadal</p> <p>Excesso de androgênio: (1) fetal (ex.: deficiência 21-hidroxilase – HAC virilizante); (2) fetoplacentivo (deficiência de aromatase, POR P450 oxidorreductase); e (3) maternal (luteoma, exógeno etc.)</p>

LH, hormônio luteinizante.

Adaptada de Hughes et al., 2006.¹

Figura 1. Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual.

forma grave de HAC, denominada HAC associada à perda de sal, que deve ser tratada como uma emergência médica, pois trata-se de uma patologia com risco de vida.^{1,2}

Abordagem clínica

Uma avaliação clínica cuidadosa do recém-nascido é essencial, porque a maioria dos pacientes com DDS pode ser reconhecida nesse período e o diagnóstico precoce permite uma melhor abordagem terapêutica. A detecção pré-natal da ambiguidade genital ou discordância entre genótipo e fenótipo tem aumentado devido ao avanço das técnicas de imagem e estudos moleculares para determinar o sexo fetal, principalmente nas fertilizações *in vitro*.

Quando a genitália externa não é caracterizada como masculina ou feminina na ultrassonografia (USG) após 14 semanas de gestação em mãos experientes, devemos suspeitar de ambiguidade genital. O exame mais específico e sem riscos gestacionais é a sexagem fetal, em que fazemos o estudo do DNA fetal circulante no sangue materno.

Na história familiar deve-se pesquisar se há consanguinidade e qual o grau de parentesco, se há casos semelhantes na família, etnia e cidade de origem dos pais, intercorrências e uso de hormônios durante a gestação e peso ao nascer.

O grande dilema destes pacientes é a atribuição do sexo social quando apresentam genitália atípica e não conseguimos defini-los como menino ou menina ao nascimento.

Na avaliação neonatal, deve-se evitar a atribuição do sexo social antes da avaliação de especialistas. Após avaliação de especialista, os indivíduos devem receber uma atribuição de gênero; neste momento, deve-se manter comunicação aberta com pacientes e familiares, encorajando-os à participação na tomada de decisões. As preocupações do paciente e da família devem ser respeitadas e tratadas com estrita confidencialidade; a longo prazo estes pacientes devem ser tratados em centros com experiência e equipe multidisciplinar.

O exame físico completo e a avaliação da anatomia genital são os primeiros passos para um diagnóstico correto. A avaliação diagnóstica dos DDS inclui avaliações hormonais, imagens, estudos citogenéti-

cos (cariótipo) e moleculares. Em alguns casos, são necessárias exploração endoscópica e laparoscópica e/ou biópsia gonadal.

A definição de etiologia dos DDS é importante para a identificação de doenças potencialmente fatais e que necessitam de abordagem terapêutica precoce, bem como para fornecer informações para orientar os pais na decisão sobre a conduta mais adequada para o seu filho.

A avaliação endocrinológica de 46,XY DDS lactentes inclui a avaliação da função testicular por medições basais de LH, hormônio folículo-estimulante (FSH), inibina B, AMH e esteroides.

Em meninos com criptorquidia bilateral, AMH sérico e a inibina B correlacionam-se com a presença de tecido testicular e valores indetectáveis são altamente sugestivos de ausência de tecido testicular.

Em indivíduos pré-púberes, o teste de estimulação de gonadotrofina coriônica humana (hCG) é essencial para o diagnóstico, uma vez que níveis basais não são alterados. Em pacientes pós-púberes com defeito de sínteses de testosterona, o diagnóstico é feito através de níveis basais de esteroides. Os níveis de testosterona são baixos e os esteroides a montante do bloqueio enzimático são elevados.

A avaliação por imagem é indicada no período neonatal quando se identifica uma genitália atípica. Se houver genitália feminina aparente com hipertrofia do clitóris, fusão labial posterior, orifício único para uretra e vagina (seio urogenital) ou massa inguinal/labial, também deve ser realizado estudo de imagem.

Uma história familiar de DDS e apresentações tardias, como puberdade anormal ou amenorreia primária, hematúria cíclica em um menino, hérnia inguinal em uma menina, também requerem avaliação por imagem. A USG é sempre a primeira e muitas vezes a modalidade de imagem mais valiosa na investigação dos pacientes com DDS. A USG mostra a presença ou ausência de estruturas müllerianas em todas as idades e pode localizar as gônadas e caracterizar sua textura. Este exame também pode identificar malformações associadas, tais como anormalidades retais. Genitografia e cistouretrografia podem avaliar a uretra, a presença de vagina, cérvix e seio urogenital. Embora as características de imagem não sejam específicas para a causa da

DDS, estes métodos de diagnóstico são importantes para planejamento cirúrgico.³

Avaliação psicológica

É de crucial importância para tratar pacientes com DDS. Os pais de pacientes com genitália atípica (ambígua) devem ser avaliados e receber aconselhamento por um psicólogo experiente, especializado em identidade de gênero. Isto deve ser feito assim que o diagnóstico for suspeitado, e dar seguimento periodicamente.

A determinação do sexo social deve levar em conta o diagnóstico etiológico, tamanho do pênis, tradições étnicas, identidade sexual e a aceitação do sexo social atribuído pelos pais. No caso de pais e prestadores de cuidados de saúde discordarem sobre o sexo de criação, a escolha dos pais deve ser respeitada e prevalece. A criança afetada e sua família devem ser seguidas ao longo de toda a vida.^{1,2}

Terapia hormonal

Sexo feminino

O objetivo da terapia hormonal é o desenvolvimento de características sexuais femininas e menstruação nos pacientes com útero.

Sexo masculino

O objetivo da terapia hormonal é o desenvolvimento de características sexuais masculinas utilizando reposição com testosterona.⁴

Tratamento cirúrgico

O objetivo do tratamento cirúrgico é permitir o desenvolvimento de genitália externa adequada e remover estruturas internas inadequadas para o sexo social. Os pacientes devem ser submetidos a tratamento cirúrgico apenas por cirurgiões qualificados, com treinamentos específicos na cirurgia de DDS; este procedimento deve facilitar que a criança se torne consciente de seus genitais e sexo social.

A laparoscopia é o método ideal de tratamento cirúrgico dos órgãos genitais internos em pacientes com 46,XY DDS. Nestes pacientes, as indicações para laparoscopia são a remoção de gônadas normais e estruturas ductais contrárias ao gênero atri-

buído e a remoção de gônadas disgenéticas, que são não funcionais e apresentam potencial de malignidade.

A genitoplastia feminizante tem como objetivo reduzir o tamanho do clitóris hipertrofiado, removendo o tecido cavernoso, mantendo sua irrigação, inervação e conseqüentemente preservando a sua sensibilidade. O tratamento do seio urogenital consiste na ampliação do seio para separar introito vaginal e uretra, possibilitando um bom fluxo urinário e menstrual, como também atividade sexual futura. Esta cirurgia pode ser realizada em tempo único.

Para os que são criados como meninos, a genitoplastia masculinizante consiste em ortofaloplastia, escrotoplastia, uretroplastia proximal e distal e orquidopexia quando necessário. As cirurgias são realizadas em duas ou três etapas nos pacientes com hipospádias perineais. As complicações mais frequentes são: fístula uretral e a estenose uretral, que pode ocorrer vários anos após a cirurgia. A maioria dos pacientes apresenta desempenho sexual satisfatório, desde que apresentem um tamanho de pênis de pelo menos 6 cm.⁵

Hipospádias

Introdução

Hipospádia é uma das anomalias congênitas mais comuns no sexo masculino, com incidência de 1 em 300 (0,3%). O risco é aproximadamente 13 vezes maior em parentes de primeiro grau (irmãos, pais, descendentes).

Trata-se de patologia espectral, cursando com: excesso de pele dorsal, capuchão; curvatura ventral (CV) peniana; e uretra com abertura proximal à localização glandar. A correção é cirúrgica e inclui não apenas uretroplastia, mas também a correção da CV peniana, circuncisão ou prepucioplastia e escrotoplastia, com o objetivo de restaurar a aparência e função do genital.⁶

Aproximadamente 90% dos casos de hipospádia são defeitos penianos isolados. Os DDS são possíveis em meninos com hipospádia proximal e criptorquidia bilateral; nestes casos, deve-se realizar o cariótipo e investigação adequada.⁷

Etiologia

A etiologia é discutível, pode ser atribuída a eventual bloqueio do estímulo hormonal. Seja por falha de receptores hormonais periféricos no pênis ou por administração de progesterona durante a gestação ou por contato materno com substâncias que contêm produtos contendo estrógenos durante a gestação (pesticidas e fungicidas) ou defeitos enzimáticos na biossíntese da testosterona.⁶

Avaliação clínica

É recomendável que a criança com hipospádia seja examinada logo ao nascer ou no máximo nas primeiras semanas de vida. Deve ser avaliada a história sobre antecedentes maternos na gestação; a administração de hormônios, medicamentos, além de antecedentes familiares.

A avaliação e o planejamento pré-operatórios são de extrema importância, os principais achados do exame físico são: o tamanho do pênis, a localização exata e tamanho do meato, o grau de curvatura peniana, a largura e conformação da glândula (cônica ou fendida), a largura e o caráter da placa uretral, a presença e caráter do prepúcio, a espessura da pele ventral peniana, a aparência do escroto e a presença de quaisquer outras anormalidades concomitantes.

Essas crianças devem retornar à avaliação clínica com seis e 12 meses de idade; em situações especiais poderá ser administrado hormônio (testosterona), três meses antes da cirurgia, com a finalidade de aumentar o pênis e facilitar o ato cirúrgico.

O reparo de hipospádia pode ser realizado em bebês de termo saudáveis a partir de seis meses de idade. A Sociedade Americana de Pediatria recomenda realizar cirurgias antes de completar 18 meses, para limitar o estresse psicossocial. Entende-se que o melhor momento para realizar o reparo é em torno de 12 meses.⁸

Classificação

Recomenda-se classificar a hipospádia de acordo com a posição do meato uretral (Figura 1).

1. Hipospádia glandar (50%): glandar e coronal
2. Hipospádias distais (30%): peniana distal, médio-peniana e penoescrotal

3. Hipospádias proximais (20%): escrotal e perineal

Existe uma variante que pode ser classificada como megameato. Trata-se de hipospádia distal com prepúcio íntegro.

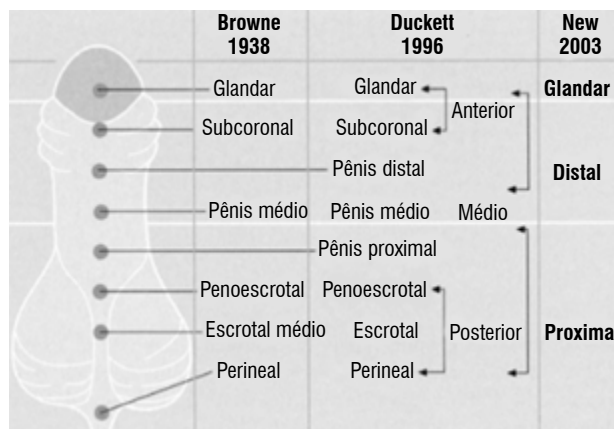


Figura 1. Classificação das hipospádias.

Reconstrução cirúrgica

Independentemente do tipo da hipospádia os objetivos cirúrgicos visam: reposição do meato uretral na extremidade glandar; retificação completa do pênis; distribuição da pele prepucial; neourethroplastia, preferencialmente com manutenção da placa uretral; escrotoplastia (nas hipospádias proximais); micção e ereção normais.

O sucesso do reparo de hipospádia está diretamente relacionado à habilidade, experiência e treinamento do urologista. Experiência em mobilizar retalhos de tecido é obrigatória, os tecidos devem ser manuseados com cuidado. Conhecimento de múltiplas técnicas de reparo é crucial para que descobertas inesperadas possam ser tratadas adequadamente. Não há dois meninos com hipospádias exatamente iguais, e o urologista deve ter uma caixa de ferramentas completa para fornecer a cada paciente a melhor chance de um resultado bem-sucedido.

Neste capítulo apresentamos um algoritmo de gestão de técnica que pode servir de norte para tomada de decisão.^{8,9}

Curvatura ventral

Após o desenlívamento peniano, apenas 10% dos casos de hipospádia distal têm CV menor que 30 graus; aproximadamente 50% dos casos de hipospá-

dia proximal têm CV inferior a 30 graus, enquanto os outros 50% têm curvatura maior que 30 graus.

A correção da CV inferior a 30 graus é realizada por plicatura dorsal. Se houver CV maior que 30 graus: deve-se realizar a dissecação ventral da placa uretral com ressecção do *chordee*. Após este procedimento, se a CV é inferior a 30 graus é realizada por plicatura dorsal, se curvatura ventral persistente maior que 30 graus, pode ser corrigida por corporotomia ventral com ou sem enxertia.^{8,9}

Algoritmo - Sugestão de técnicas

1. Hipospádia glandar sem curvatura: MAGPI/SAGA
2. Hipospádia peniana distal: TIP (Snodgrass)
3. Hipospádia proximal com curvatura menor que 30 graus: TIP (Snodgrass)
4. Hipospádia proximal com curvatura maior que 30 graus: correção em dois tempos
 - 4.1. 1º tempo: ortofaloplastia e redistribuição de pele (retalho ou enxerto)
 - 4.2. 2º tempo: neouretroplastia
5. Hipospádias multioperadas: as condutas são pontuais e decididas no ato operatório; em situações extremas, nas quais não existe opção de tecido para neouretroplastia, o enxerto livre de mucosa bucal pode ser a solução.

Correção em dois tempos: retalhos versus enxertos

Não há estudos randomizando pacientes com hipospádia proximal e CV maior que 30 graus para o retalho versus enxerto. Os proponentes dos retalhos afirmam que sua vascularização é garantida do pedículo, enquanto dos enxertos é menos confiável, porque ele deve revascularizar. Atualmente, não existem dados funcionais ou cosméticos suficientes para estabelecer as melhores práticas e determinar se os benefícios de um reparo superam a necessidade de duas operações.⁹

Complicações

Fístulas uretrocutâneas; estenose de uretra; curvatura dorsal residual; pelos e incrustações de cálculo urinário; aspecto plástico desfavorável são complicações possíveis.

Epispádias-Extrofia

A extrofia vesical é parte integrante do largo espectro de anomalias extrólicas que se estendem desde a epispádia glandar à extrofia de cloaca, correspondendo a diferentes graus do mesmo defeito embriológico. Este capítulo irá se aprofundar nas discussões acerca de epispádia e da extrofia vesical clássica.

Extrofia vesical clássica

Introdução

A incidência estimada para extrofia vesical clássica é de 30 mil a 40 mil nascidos vivos e é 2,3 vezes mais comum no sexo masculino. A incidência familiar é extremamente rara, com probabilidade de recorrência familiar de 1:275. Não se sabe a causa das anomalias extrólicas; investigam-se causas genéticas e causas de exposição, como: progesterona no início do primeiro trimestre, tabagismo durante a gestação, fertilização *in vitro*.

Embriologia

A teoria do mau desenvolvimento embrionário na extrofia, realizada por Marshall e Muecke (1968), é que o defeito básico é um superdesenvolvimento anormal da membrana cloacal durante a quarta semana de gestação, o que impede a migração medial do tecido mesenquimal e desenvolvimento adequado da parede abdominal inferior. Acredita-se que o defeito básico seja na falha da membrana cloacal ser reforçada pelo crescimento interno do mesoderma, ou seja, ocorre uma falha na penetração do folheto mesodérmico entre os folhetos ecto e endodérmicos da membrana cloacal.

A instabilidade da membrana cloacal a torna sujeita a ruptura prematura e, dependendo da extensão do defeito infraumbilical e o estágio de desenvolvimento durante o qual ocorre, instalam-se as diversas variedades extrólicas: epispádia, extrofia vesical, extrofia de cloaca.¹⁰

Considerações anatômicas

A extrofia vesical faz parte de um espectro de anomalias envolvendo o trato urinário, o trato ge-

nital, o sistema musculoesquelético e, às vezes, o trato intestinal.

Na extrofia vesical clássica:

Os defeitos esqueléticos podem ser divididos da seguinte forma: anomalias rotacionais e anomalias de dimensão: entre as rotacionais, destacam-se a rotação externa da pelve posterior/asas ilíacas e do segmento pélvico anterior; entre as de dimensões, podemos destacar o aumento da diástase púbica e o encurtado segmento púbico anterior; os defeitos de parede abdominal: o defeito triangular, causado pela ruptura prematura da membrana cloacal anormal, é ocupado pela bexiga extrofiada e uretra posterior, na extremidade superior do defeito fascial fica o umbigo, onfalocelos frequentemente vistas em extrofia cloacal são raras em extrofia vesical. A ocorrência frequente de hérnias inguinais indiretas é atribuída à persistência do processo vaginal e falta de obliquidade do canal inguinal. Na extrofia vesical clássica, a incidência de anomalias anorretais é de 1,8%, sendo ânus imperfurado a mais comum, seguida de estenose retal e prolapso retal congênito.

O defeito genital masculino é grave, o pênis é curto e os corpos cavernosos são divergentes em sua base; o corpo esponjoso uretral é hipoplásico, determinando a curvatura dorsal do pênis, acredita-se que a função testicular e a fertilidade não são prejudicadas, porém frequentemente os testículos são retráteis com ocasional necessidade de orquidopexia. No sexo feminino, a uretra é extremamente curta e epispádica; o clitóris é fendido, expondo o introito vaginal e a área pilosa ou monte de Vênus é horizontalizada e representada por duas metades separadas pela placa vesical extrofiada.

A placa vesical tem características e tamanhos variados. A superfície da mucosa é normal logo após o nascimento, tornando-se progressivamente hiperemiada, desenvolvendo metaplasia, cistite glandular, cistite cística e pólipos, devido à exposição prolongada da mucosa. Do mesmo modo, a musculatura vesical, flácida e elástica a princípio, pode tornar-se rígida, espessa e fibrótica, com desarranjo muscular e alterações características de infecção. A junção ureterovesical é anômala, com encurtamento do trajeto ureteral submucoso, responsável pela ocorrência de refluxo vesicoureteral em 95% dos casos após o fechamento da bexiga. O trato urinário superior é normal na maioria dos casos.¹⁰⁻¹³

Reconstrução cirúrgica da extrofia vesical

Os objetivos da reconstrução cirúrgica da extrofia vesical visam à obtenção de continência urinária; manutenção da função renal e/ou trato urinário superior normal e reconstrução da genitália externa/parede abdominal com possibilidades de vida social e sexual normais.

Proposta em 1952 por Sweester et al. a reconstrução funcional da extrofia vesical em estágios era dividida em três etapas:

1. Cistorrafia e abdominoplastia;
2. Reconstrução do colo vesical e tratamento do refluxo vesicoureteral;
3. Correção da epispádia.

Atualmente, a técnica foi modernizada por Gearhart e Jeffs, 1998; e segue a mesma divisão em três etapas, porém com algumas mudanças:

1. Cistorrafia, abdominoplastia, aproximação do anel pélvico e uretroplastia posterior com ou sem realização de osteotomia ao nascimento;
2. Reparo de epispádias entre seis meses e um ano de idade;
3. Reconstrução do colo vesical e tratamento do refluxo vesicoureteral (procedimento de Young-Dees-Leadbetter) em idade entre quatro e cinco anos.

Outros métodos de tratamento do recém-nascido com extrofia vesical estão sendo discutidos. Grady e Mitchell (1999) propuseram cistorrafia, abdominoplastia e correção da epispádia já no período recém-nascido, a dita correção em etapa única. O conceito desta abordagem foi diminuir o número de procedimentos cirúrgicos necessários para alcançar a continência, bem como alcançar a resistência precoce do colo da bexiga e, deste modo, funcionalizar a bexiga.

As duas técnicas bem descritas: reparação moderna em estágios (MSRE) e reconstrução em etapa única defendem dois princípios fundamentais: colocar a uretra posterior e a bexiga profundamente na pelve em combinação com um fechamento sem tensão.

Em nossa instituição, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, realizamos uma reconstrução adaptada ao nosso ambiente, pois é comum receber crianças mais velhas com abordagens cirúrgicas anteriores. Neste procedimento, realizamos a

cistorrafia, neurouretoplastia à Cantwell-Ransley e abdominoplastia com retalhos de aponeurose, sem a necessidade de osteotomias pélvicas em única etapa (Figura 2). O tratamento da continência urinária e do refluxo vesicoureteral são abordados em outra etapa, quando a criança atinge idade de desfralde.^{11,14}

Epispádias

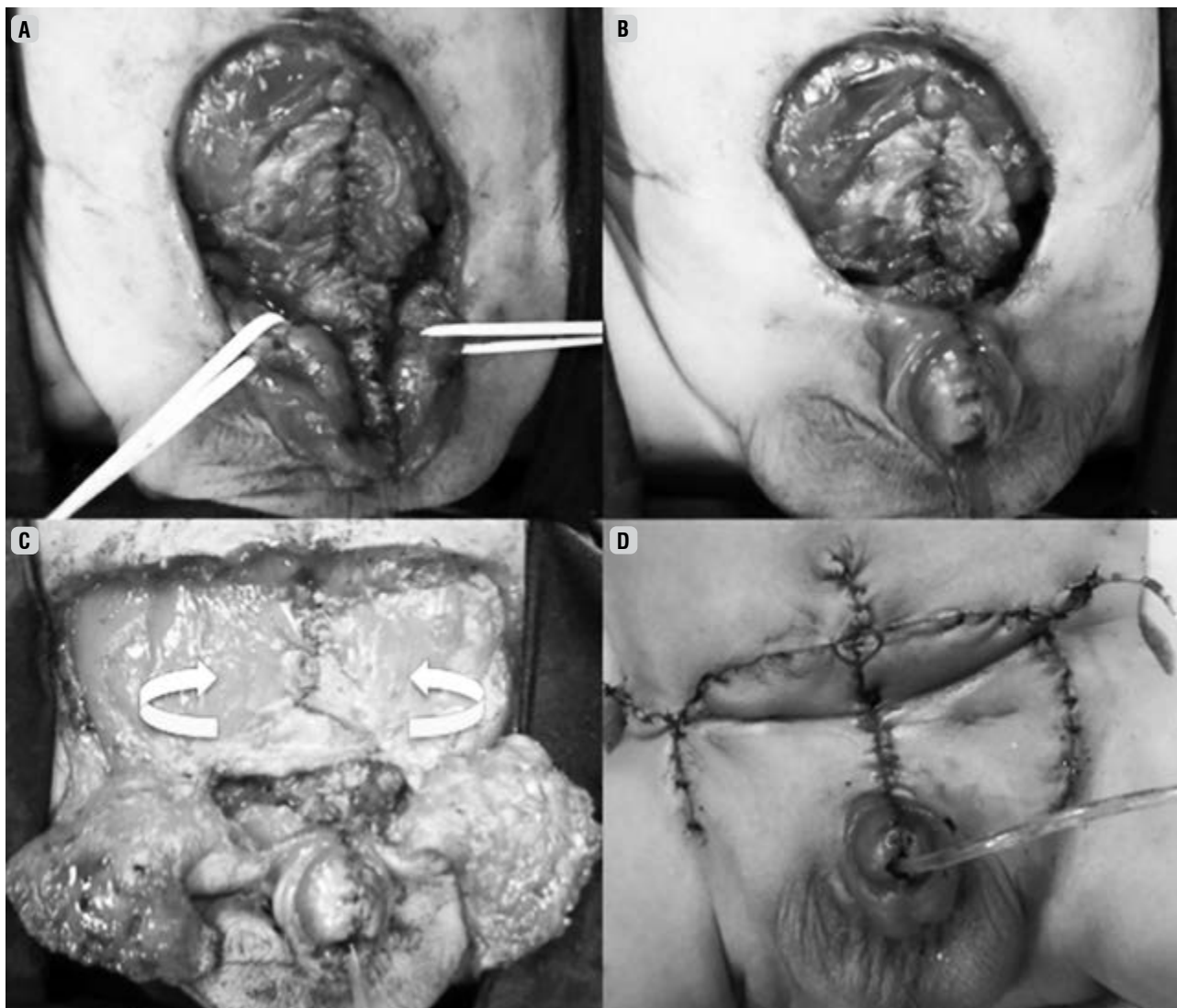
Introdução

A epispádia é caracterizada por meato uretral dorsal. A incidência é de 1:117.600 em meninos e 1:481.000 em meninas, trata-se da segunda anomalia extrínica em frequência, representa 30%.¹⁰

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelo exame físico; em meninos, pode ser classificada de acordo com a posição do meato uretral dorsal ectópico em: balcânica, peniana (Figura 3) e penopubiana; em meninas, pode passar despercebida: deve-se atentar para clitóris bifido ou duplicado como sinais de presença de epispádia.

No sexo masculino, a forma mais comum de epispádia é a penopubiana: o defeito se inicia na base do pênis, onde se pode visualizar o colo vesical e estende-se até a glândula; expondo totalmente a placa uretral; 80% são incontinentes, com capacidade vesical diminuída. No sexo feminino, a uretra é curta e aberta,



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Passos da reconstrução em etapa única: A) Fechamento da bexiga e uretra tubulizada; B) Fechamento do pênis; C) Retalhos hipogástricos; D) Aspecto final.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 3. Epispádia masculina.

incorporando-se ao colo vesical; o clitóris é fendido ou bipartido, com pequenos lábios pouco desenvolvidos.

A diástase pubiana existe, porém é menor do que em casos de extrofia vesical.

Reconstrução cirúrgica

A reconstrução cirúrgica inicial depende da apresentação clínica do paciente. Em epispádias contínuas é realizada a uretroplastia sob técnica de Cantwell-Ransley, e quando ocorre incontinência urinária associada realiza-se a reconstrução do colo vesical e tratamento do refluxo vesicoureteral (procedimento de Young-Dees-Leadbetter).

Técnica cirúrgica

Uretroplastia sob técnica de Cantwell-Ransley

São feitas duas incisões paralelas ao longo da placa uretral da base do pênis, em continuidade com a incisão circunferencial da bexiga, até a glândula. A placa uretral é separada dos corpos cavernosos; a dissecação deve se iniciar na parte ventral dos corpos, onde é mais fácil a sua identificação e prosseguir em direção

ao dorso do pênis. O tecido esponjoso deve permanecer junto à placa uretral para preservar a irrigação sanguínea; os feixes neurovasculares são identificados lateralmente na fáscia de Buck, sobre os corpos cavernosos. A separação da placa uretral dos corpos cavernosos prossegue em direção ao tecido prostático, permitindo mobilização posterior da próstata; os corpos cavernosos são liberados dos ramos descendentes do osso ísquio, permitindo o alongamento peniano e rotação medial dos corpos cavernosos sobre a futura neouretra. A placa uretral é tubularizada sobre os corpos cavernosos suturados entre si medialmente, permitindo que a uretra adquira posição ventral no pênis. A glandoplastia confere o efeito cosmético final do pênis; é feita ressecando-se o excesso de mucosa lateral à placa e a glândula adquire sua forma cônica. O pênis é recoberto por pele adjacente; entretanto pode ser necessário o uso de retalho pediculado de prepúcio para cobrir dorsalmente o pênis.¹⁰

Reconstrução do colo vesical e tratamento do refluxo vesicoureteral (procedimento de Young-Dees-Leadbetter)

Os ureteres são reimplantados bilateralmente cranialmente, liberando o triângulo para tubularização. São

feitas duas incisões longitudinais desde o meato uretral até a base da bexiga, ultrapassando a posição original dos meatos ureterais. Delimita-se assim um retângulo mediano na parede posterior da bexiga de 2 x 4 cm (mucosa e detrusor); lateralmente resseca-se uma tira longitudinal de mucosa, desnudando o músculo, per-

manecendo uma faixa de mucosa central de 1 cm de largura por 4 cm de comprimento. Essa mucosa é tubularizada ao redor de uma sonda nº 6 ou nº 8. O músculo previamente desnudado de mucosa é fechado sobre o tubo de mucosa, com pontos separados; construindo assim um tubo muscular com função esfíncteriana.¹⁴⁻¹⁶

Referências

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2(3):148-62.
2. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics.* 2006;118(2):e488-500.
3. Sircili MH, e Silva FA, Costa EM, Brito VN, Arnhold IJ, Dénes FT, et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol.* 2010;184(3):1122-7.
4. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(2):173-87.
5. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, e Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(3):209-14.
6. Pfistermuller KL, McArdle AJ, Cuckow PM. Meta-analysis of complication rates of the tubularized incised plate (TIP) repair. *J Pediatr Urol.* 2015;11(2):54-9.
7. Snodgrass WT, Bush N, Cost N. Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2010;6(4):408-13.
8. Snodgrass WT, Bush N, Cost N. Algorithm for comprehensive approach to hypospadias reoperation using 3 techniques. *J Urol.* 2009;182(6):2885-91.
9. Steven L, Cherian A, Yankovic F, Mathur A, Kulkarni M, Cuckow P. Current practice in paediatric hypospadias surgery; a specialist survey. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6 Pt B):1126-30.
10. Gearhart JP. The exstrophy-epispadias complex in the new millennium-science, practice and policy. *J Urol.* 1999;162(4):1421-3.
11. Giron AM, Mello MF, Carvalho PA, Moscardi PRM, Lopes RI, Srougi M. One - staged reconstruction of bladder exstrophy in male patients: long - term follow-up outcomes. *International Braz J Urol.* 2017;43(1):155-62.
12. Giron A, Mello M, Haidar R, Machado M, Anjos G, Cezarino B, et al. Abdominoplasty without osteotomies using groin flaps to close the abdominal wall defect in the management of exstrophy-epispadias complex. *Journal of Urology.* 2018;199(4):E903-E.
13. Baird AD, Nelson CP, Gearhart JP. Modern staged repair of bladder exstrophy: a contemporary series. *J Pediatr Urol.* 2007;3(4):311-5.
14. Arap S, Giron AM. [Surgical alternatives in the treatment of bladder exstrophy]. *Rev Paul Med.* 1986;104(5):255-60.
15. Gearhart JP. Bladder exstrophy: staged reconstruction. *Curr Opin Urol.* 1999;9(6):499-506.
16. Leadbetter GW. surgical correction of total urinary incontinence. *J Urol.* 1964;91:261-6.

CAPÍTULO 27

SEÇÃO III UROLOGIA INFANTIL

Anomalias genitais II (distopias testiculares, hidrocele, hérnias)

Dr. Marcos Figueiredo Mello
Dr. Roberto Iglesias Lopes



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Considerações embriológicas

Gênese gonadal

Morfologicamente, a crista urogenital é idêntica para ambos os sexos até a sétima semana gestacional; apresenta-se como um espessamento do epitélio celomático na região medial do ducto mesonéfrico. As gônadas se desenvolvem perto do rim no espaço retroperitoneal na região lombar.

Antes da diferenciação gonadal, dois ligamentos mantêm a localização da futura gônada: um dorsal chamado ligamento suspensor cranial (ligado à parede abdominal), e outro ventral, que irá se desenvolver como gubernaculum.

Na sétima semana de gestação, o fator de diferenciação testicular, gene *SRY* (*Sex-Determining Region of Y Chromosome*), localizado no braço curto do cromossomo Y, determina a diferenciação gonadal, com o desenvolvimento da camada medular previamente indiferenciada, transformando-se em testículo. As células de Sertoli se desenvolvem nesse mesmo período e produzem o fator inibidor das células de Müller (MIF), provocando a regressão dos ductos de Müller (ductos paramesonéfricos). As células de Leydig, derivadas do mesênquima, são produtoras de testosterona e determinam a diferenciação dos ductos de Wolff (que irão se transformar nos canais deferentes e suas estruturas anexas) e induzem a diferenciação masculina da genitália interna e externa.

Descida testicular

Existem duas fases da descida testicular intrauterina: a primeira, transabdominal, depende essencialmente do fator 3 semelhante à insulina (INSL3) e andrógenos; e a segunda, inguinal-escrotal, que depende principalmente dos andrógenos.

Na primeira fase, denominada transabdominal, o testículo é ancorado ao anel inguinal interno por meio do gubernaculum. O fator INSL3, liberado pelas células de Leydig, liga-se ao seu receptor LGR8 ou RFXP2, que está presente no gubernaculum, o que gera um aumento em seu tamanho. Por sua vez, o ligamento suspensor craniano, que une o testículo à parede abdominal posterior, regride pela ação da testosterona. Assim, o testículo e o epidídimo circundados por peritônio escorregam e entram no canal inguinal até a 15ª

semana de vida fetal. No sexo feminino, o ligamento suspensor cranial (dorsal) continua se desenvolvendo, mantendo o ovário em situação próxima ao rim, com regressão do gubernaculum.

Na segunda fase, inguinoescrotal, que se inicia próximo da 24ª semana gestacional, o testículo atravessa a parede abdominal, formando o cordão espermatóico, recoberto com camadas que se originam da evaginação dos planos da parede abdominal (camada peritoneal e muscular), desenvolvendo assim o canal inguinal e o conduto peritônio-vaginal.

Esse processo é altamente dependente de androgênios, embora outros fatores, como o CGPR e o HOXA10, e o aumento da pressão intra-abdominal também estejam envolvidos. Esta fase é completada em mais de 90% dos fetos até a 35ª semana de gestação. Uma vez que o testículo foi localizado na base do escroto, o gubernaculum fibrosa e a conexão peritoneal se fecha.¹

Hidrocele e hérnia

Fisiopatologia

Trata-se de uma anomalia do fechamento do processo vaginal. A obliteração incompleta do *processus vaginalis peritonei* resulta na formação de múltiplas falhas diferentes, com repercussões clínicas diferentes, todas elas sendo, no caso de haver apenas líquido peritoneal no seu conteúdo, subtipos de hidrocele comunicante (Figura 1C); quando um grande processo vaginal persiste aberto, permitindo a passagem de vísceras abdominais, denomina-se hérnia (Figuras 1A e 1B).

O tempo exato de fechamento espontâneo do *processus vaginalis peritonei* não é conhecido. Persiste aberto em aproximadamente 80%-94% dos recém-nascidos e em 20% dos adultos.

Se a obliteração completa do *processus vaginalis peritonei* ocorrer com permeabilidade da porção média, ocorre um hidrocele do cordão (Figura 1D). Podem ocorrer também em recém-nascidos hidroceles escrotais sem patência do *processus vaginalis peritonei*, chamadas de hidrocele não comunicante (Figura 1E).

Hidroceles não comunicantes, secundárias a um desequilíbrio entre a secreção e reabsorção do fluido presente no *processus vaginalis peritonei*, são encontradas devido a trauma menor, torção testicular, epididimite, operação de varicocele (devido à ligadura dos

linfáticos) ou podem aparecer como uma recorrência após o tratamento primário, reparo de uma hidrocele comunicante ou não comunicante.

Deste modo, podemos dividir estas condições em dois grandes grupos. Aqueles que têm anel inguinal interno patente: hidroceles não comunicantes; aqueles com anel inguinal patente: hérnias e hidroceles comunicantes.

- **Hérnia inguinoescrotal:** permeabilidade completa do processo vaginal com presença de tecido herniado (Figura 1A).
- **Hérnia inguinal:** permeabilidade incompleta do processo vaginal com presença de tecido herniado (Figura 1B).
- **Hidrocele comunicante:** permeabilidade completa do processo vaginal, sem presença de tecido herniado (Figura 1C).
- Hidrocele de cordão espermático (Figura 1D).
- **Hidrocele não comunicante:** fechamento do processo vaginal com líquido peritoneal na bolsa testicular (Figura 1E).

Apresentação clínica

Hérnias inguinais e hidroceles comunicantes tipicamente se manifestam como uma protuberância indolor encontrada na virilha que podem se estender ao longo do canal inguinal até o escroto. A protuberância pode estar presente apenas durante períodos de aumento da pressão intra-abdominal (choro ou evacuações). A presença de uma protuberância intermitente ajuda a distinguir uma hérnia ou hidrocele comunicante de uma hidrocele não comunicante. A criança com uma

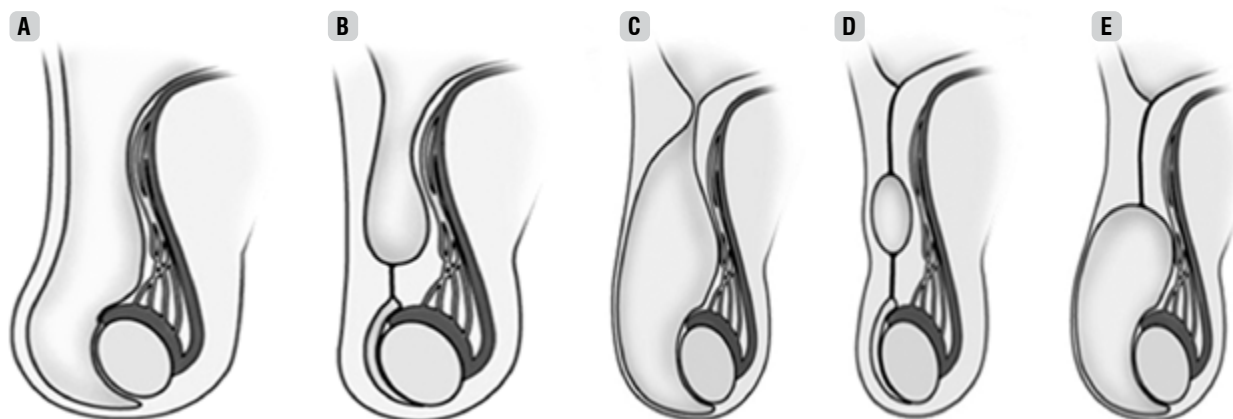
hérnia inguinal encarcerada ficará irritada ou inconsolável e terá uma protuberância persistente ou maior sem redução espontânea e poderá ter diminuição do apetite e sinais de obstrução intestinal (distensão abdominal, vômitos e ausência de flatos ou fezes).

Ao exame: a palpação é realizada craniocaudal, inicia-se na região superior-lateral ao tubérculo púbico até o escroto, para determinar a extensão proximal e distal. O testículo deve ser palpável dentro da bolsa testicular, envolto ao fluido da hidrocele. Deve-se tentar realizar a redução do fluido da hidrocele, deste modo distinguem-se hidroceles não comunicantes de hérnias e hidroceles comunicantes; a posição supina facilita a redução do líquido peritoneal e do conteúdo intra-abdominal. A transiluminação ajuda a diferenciar hérnias de hidroceles; fluido da hidrocele que envolve o testículo deve transiluminar; entretanto; o intestino neonatal também pode transiluminar.

Pode-se usar o ultrassom com exame complementar para auxiliar na identificação de um testículo não palpável cercado por fluido de hidrocele e na identificação de conteúdo intra-abdominal (intestino, omento) realizando o diagnóstico de hérnia.²

Hidroceles não comunicantes

As hidroceles que se resolvem espontaneamente durante a infância ou aparecem durante ou após a puberdade são mais comumente não comunicantes. Elas se formam a partir da absorção retardada de fluidos, chamadas hidroceles não comunicantes primárias, ou da dinâmica anormal de fluidos dentro da túnica vaginal ou menos comumente em resposta a tumores, trau-



Adaptada de Campbell-Walsh Urology 11 ed.²
Figura 1. Anatomia das hérnias e hidroceles.

mas ou inflamações, ditas hidroceles não comunicantes secundárias. Hidroceles escrotais simples ocorrem em pelo menos 5% dos neonatos do sexo masculino.³

As hidroceles em lactentes têm o potencial de se resolver espontaneamente. Se a hidrocele persistir por um ano ou se a hidrocele aumentar durante o período de observação, então a cirurgia é indicada. As hidroceles de cordão espermático não tendem a se resolver espontaneamente, mas raramente requerem cirurgia urgente e também podem ser corrigidas após o primeiro ano de vida.

Hérnia e hidrocele comunicante

A maioria das hidroceles que ocorrem após o nascimento e antes da puberdade estão associadas a um processo vaginal patente. As hérnias inguinais desenvolvem-se em 1% a 5% das crianças. A incidência é 5 a 10 vezes mais comum em meninos e significativamente mais comum entre bebês prematuros (13% dos bebês nascidos antes de 32 semanas e quase 30% dos bebês com menos de 1 kg). A propensão para o lado direito (3:1) é atribuída à descida posterior do testículo direito. São fatores de risco para bilateralidade: sexo feminino, prematuridade, idade inferior a 1 ano e história de criptorquidia.⁴

Hérnias inguinais requerem reparo cirúrgico logo após o diagnóstico, dado o risco significativo de complicações associadas. A cirurgia pode ser realizada dentro de algumas semanas em hérnias facilmente redutíveis ou comunicar hidroceles e mais urgentemente, se houver dificuldade moderada na redução do conteúdo de hérnia. Deve-se orientar os pais sobre os sinais e sintomas de encarceramento. Em caso de hérnia irreduzível, deve-se indicar a exploração imediata.

Tratamento

A abordagem cirúrgica tradicional para reparar uma hérnia inguinal indireta ou hidrocele comunicante trata-se da ligadura do saco herniário ao nível do anel inguinal interno. Uma pequena incisão é feita última na prega, após cuidadosa dissecação, as estruturas do cordão espermático são identificadas e o saco herniário é liberado; este deve ser explorado, se houver conteúdo, este deve ser reduzido e, então, ligado na altura do anel inguinal interno. O anel interno deve

ser reforçado medialmente em casos de alargamento significativo. Quando o saco distal é curto, pode ser deixado no lugar e, quando longo, deve-se ressecar o excesso e everter a túnica vaginal, evitando-se recidiva de hidrocele.⁴ Em mãos de especialistas, a incidência de atrofia testicular durante o reparo de hidrocele ou de hérnia inguinal é muito baixa (0,3%).

A correção de hérnia ou hidrocele comunicante por laparoscopia com ligadura percutânea do processo vaginal patente é uma alternativa minimamente invasiva. Os agentes esclerosantes não devem ser usados devido ao risco de peritonite química, uma vez que existe a possibilidade de comunicação com o peritônio. A abordagem escrotal (técnica de Lord ou Jaboulay) pode ser usada no tratamento de uma hidrocele não comunicante secundária.

Distopias testiculares ou criptorquidia

Definição e terminologia

Em termos etimológicos, a palavra criptorquidia deriva das palavras gregas *kryptos*, que significa oculto, e *orquis*, que significa testículo. Consiste, de forma simples, na ausência do testículo no seu lugar anatômico normal. Os testículos podem ser não descidos ou ausentes.

Ausência testicular pode estar relacionada à agenesia ou atrofia secundária a comprometimento vascular intrauterino (torção antenatal extravaginal), condição conhecida como “*vanishing testis*”, ou ainda síndrome de regressão testicular. A anorquia representa a ausência testicular bilateral.

Os testículos não descidos ou mal descidos cessaram a migração para o nível escrotal em seu trajeto normal. Ocorrem por falha no descenso testicular, que por sua vez depende do crescimento e produção hormonal do testículo em desenvolvimento. Trata-se de uma anomalia congênita frequente, ocorre em 1% a 4% dos recém-nascidos de termo, e em até 30% a 45% de meninos pré-termo. Podem ser abdominais, intracanaiculares ou escrotais altos.⁵

Os testículos retráteis são aqueles que se retraem facilmente para fora do escroto, mas podem ser colocados manualmente em uma posição escrotal estável e permanecer lá, pelo menos temporariamente, até que haja um novo reflexo cremastérico.

Testículos ascendentes são aqueles que já foram palpados em nível escrotal, e que ascenderam para se tornarem não descidos.

Avaliação clínica

A maioria dos testículos ausentes na bolsa testicular por ocasião do nascimento deve completar seu descenso entre o terceiro e quarto mês de vida (corrigidos para idade gestacional). Deste modo, o diagnóstico só é realizado na avaliação de seis meses de vida (corrigidos para idade gestacional).

O exame físico deve ser realizado em ambiente aquecido, com o paciente em posição supina e, se possível, com a criança sentada de pernas cruzadas ou agachada; deve-se ocluir o anel inguinal interno previamente à palpação escrotal, para inibir a subida testicular em decorrência do reflexo cremastérico e, com auxílio de cremes, óleos ou sabão líquido, para melhor “deslizar” a mão, palpar desde a espinha ilíaca anterior até o escroto ipsilateral, de forma craniocaudal, a fim de palpar o testículo adequadamente. O exame deve incluir documentação da palpabilidade testicular, posição, mobilidade, tamanho e possíveis achados associados, como hérnia, hidrocele.

Os achados genitais associados podem justificar estudos diagnósticos adicionais. Se nenhum dos testículos for palpável, e particularmente se o desenvolvimento do pênis for anormal, deve-se realizar cariótipo e análises hormonais para descartar distúrbios de diferenciação sexual. Hipospádia está associada à criptorquidia em 12% a 24% dos casos.⁶

Em cerca de 90% dos testículos não descidos ocorre a persistência do conduto peritônio-vaginal; portanto, a presença de hérnia inguinal pode coexistir, com suas manifestações clínicas e complicações.

De 60% a 70% dos casos de criptorquidia são unilaterais. A maioria dos testículos não descidos (75% a 80%) são palpáveis. Dos testículos não palpáveis, 40% após a exploração são inguinais, 25% a 50% são intra-abdominais ou transinguinais (“peeping”) e 15% são atróficos (“vanishing”).⁷

Em casos de criptorquidia bilateral, 95% são intra-abdominais. Nestes casos, é indicada a realização de teste diagnóstico com injeção de gonadotrofina injetável, na ausência de resposta é realizado o diagnóstico de anorquia.

Nenhum método de imagem está indicado para localizar os testículos, devido a baixa acurácia dos métodos e ausência de mudança de conduta após a sua realização. Ultrassom: sensibilidade de 45%, especificidade de 78%. Ressonância magnética: sensibilidade de 65%, especificidade de 100%.⁸

Tratamento

A correção cirúrgica da criptorquidia é indicada para otimizar a função testicular, reduzir potencialmente e/ou facilitar o diagnóstico de malignidade, proporcionar benefícios estéticos e evitar complicações como hérnia ou torção.

Em crianças, a observação é indicada para os primeiros seis meses pós-natais para permitir a descida testicular espontânea. Se a descida testicular não ocorrer, o tratamento cirúrgico após os seis meses de idade (gestacional corrigida) é indicado e realizado, idealmente, entre seis e 18 meses de vida. Atualmente, a terapia hormonal não é recomendada, devido à falta de dados científicos que suportem sua eficácia.⁹

No momento da indução anestésica, a criança deve ser reexaminada e nesse momento definido o diagnóstico por testículo não palpável ou testículo palpável.

A abordagem tradicional dos testículos palpáveis é a orquidopexia inguinal com correção de hérnia associada, se presente. A orquidopexia deve contemplar uma completa mobilização do testículo e cordão espermático, correção da persistência do conduto peritônio-vaginal, dissecação do cordão até permitir posicionamento escrotal e confecção de bolsa subdártica escrotal para fixação testicular.

No caso de testículos não palpáveis, deve-se realizar a laparoscopia com intuito diagnóstico e terapêutico. Nesse momento, três achados são possíveis: vasos espermáticos em fundo cego (Figura 2A), vasos espermáticos entrando no anel inguinal (Figura 2B), ou testículo identificado (Figura 2C).

Em se encontrando vasos em fundo cego, é realizado o diagnóstico de “vanishing testis”. Em se identificando os vasos entrando no canal inguinal, deve-se realizar a exploração por via inguinal; e em se identificando o testículo, deve-se decidir por orquidopexia em tempo único (com ou sem ligadura dos vasos gonadais) ou orquidopexia em dois tempos (Fowler-Stephen).

A maioria dos autores considera a orquidopexia em tempo único quando a distância entre o testículo e o anel interno é menor do que 2 cm.

A orquiectomia pode ser considerada em púberes e pós-púberes, principalmente em testículos abdominais e com descenso difícil, ou em gônadas diminuídas (disgnéticas) nesta idade.

Os testículos que permaneceram não descidos têm alterações de fertilidade, que ocorrem a partir de um ano de idade: retardo na transformação de gonócito fetal em espermatogônia (ocorrência normal ao redor de seis meses) e diminuição das células germinativas. Ausência de espermatogônias em 30% a 40% ao redor dos dois anos, ausência de espermátócitos e presente em somente 19% contralaterais em somente 19% dos contralaterais aos quatro a cinco anos, e ausência de espermatogênese na maioria dos pós-púberes.¹⁰

Estima-se que a torção de cordão espermático seja 10 vezes mais comum em testículos não descidos, po-

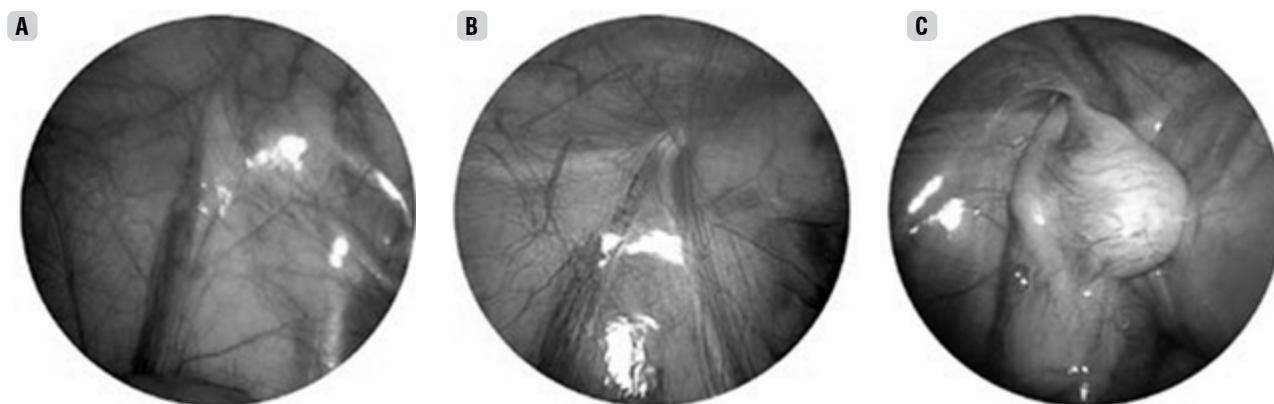
rém o risco real é desconhecido. O tratamento precoce da criptorquidia pode prevenir torção.

O risco de desenvolvimento de câncer testicular em testículos criptorquídicos é de duas a cinco vezes maior do que em testículos normais.¹⁰

Seguimento

Os meninos submetidos a orquidopexia têm um risco aumentado para câncer testicular e devem ser ensinados a realizar o autoexame periódico para detecção de tumores (risco de 2,2 vezes quando tratados antes dos 10 a 11 anos de idade contra risco de 5,4 vezes quando tratados após essa idade).

A contagem de espermatozoides é reduzida em pelo menos 25% dos casos unilaterais e na maioria das criptorquidias bilaterais, porém taxas de paternidade em criptorquidia bilateral, unilateral e em indivíduos com ambos os testículos tópicos são de 65%, 90% e 93%, respectivamente.¹⁰



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Achados laparoscópicos da criptorquidia.

Referências

1. Nation TR, Balic A, Southwell BR, Newgreen DF, Hutson JM. The hormonal control of testicular descent. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;7(1):22-31.
2. Palmer LS, Palmer JS. Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: *Campbell-Walsh urology. Part XV.* 11 ed. Ch. 146:3368-3398.
3. Osifo OD, Osaigbovo EO. Congenital hydrocele: prevalence and outcome among male children who underwent neonatal circumcision in Benin City, Nigeria. *J Pediatr Urol.* 2008;4(3):178-82.
4. Brandt ML. Pediatric hernias. *Surg Clin North Am.* 2008;88(1):27-43, vii-viii.
5. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl.* 2008;31(1):1-11.
6. Cox MJ, Cople DE, Austin PF. The incidence of disorders of sexual differentiation and chromosomal abnormalities of cryptorchidism and hypospadias stratified by meatal location. *J Urol.* 2008;180(6):2649-52; discussion 52.
7. Patil KK, Green JS, Duffy PG. Laparoscopy for impalpable testes. *BJU Int.* 2005;95:704-8.
8. Elder JS. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. *Pediatrics.* 2002;110:748-51.
9. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA Guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337-45.
10. Barthold JS, Hagerty JA. Etiology, diagnosis, and management of the undescended testis. Part XV. 11 ed. Ch 148:3430-52.

CAPÍTULO 28

SEÇÃO III UROLOGIA INFANTIL

Disfunção miccional na infância

Dr. Bruno Camargo Tiseo

Dr. Davi Vischi Paluello

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Neste capítulo abordaremos os distúrbios miccionais nas crianças, incluindo a enurese noturna. Crianças podem apresentar distúrbios miccionais com grande frequência em todas as faixas etárias, mesmo sem qualquer problema neurológico, acarretando problemas psicológicos, sociais e de desenvolvimento cognitivo.^{1,3} Infelizmente, muitas vezes estas alterações funcionais do trato urinário não são avaliadas com atenção, por vezes passando sem diagnóstico e devido tratamento.⁴ As alterações podem acometer a fase de enchimento ou de esvaziamento e podem inclusive estar associadas.

Os sintomas mais comuns que afetam essas crianças são a perda de urina e as infecções urinárias levando a procurar por atendimento especializado. Raramente distúrbios miccionais levam a acometimentos severos dos órgãos envolvidos, como refluxo vesicoureteral, falência da musculatura detrusora ou insuficiência renal, porém em casos graves isto pode ocorrer.⁵ Os efeitos mais comumente observados nestas crianças são a baixa autoestima, estigmas do contato social, isolamento e, com isso, detrimientos no seu desenvolvimento biopsicossocial.⁶

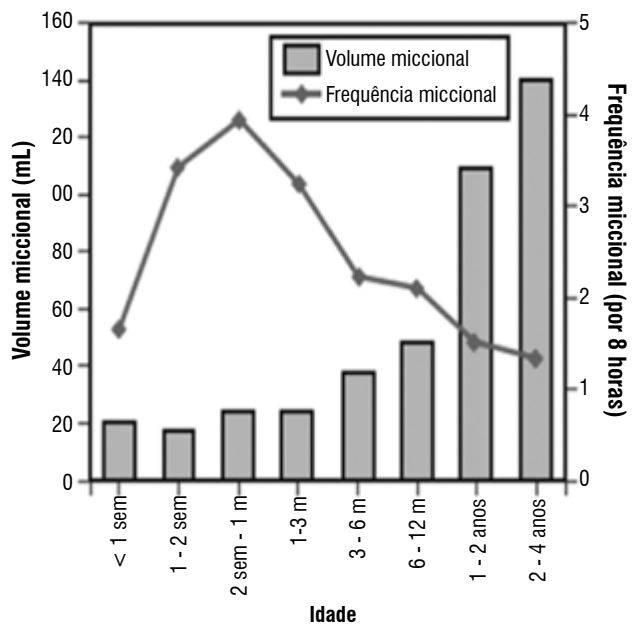
Fisiologia da micção

No desenvolvimento normal da micção da criança, espera-se que por volta dos cinco anos de idade o indivíduo apresente as mesmas funções e capacidades de um adulto, conseguindo encher e esvaziar adequadamente a bexiga, não ocorrendo contrações involuntárias durante o enchimento e com esvaziamento completo da bexiga, com bom fluxo urinário. O desenvolvimento do entendimento sobre o desejo miccional, o controle da contração vesical e o desencadeamento voluntário da micção no momento mais conveniente ocorre progressivamente entre o segundo e o quinto ano de vida da criança.^{7,8}

No início da vida, desde o período neonatal, seguindo pelo período de lactente, a micção da criança ocorre de modo reflexo. O estímulo sensitivo de distensão vesical é recebido pelas fibras aferentes da bexiga e levado à região sacral da medula pelos

nervos pélvicos, onde ocorre o arco reflexo e o estímulo à contração detrusora é levado também pelos nervos pélvicos, atingindo as placas neurais, desencadeando a contração do músculo detrusor. Este mecanismo leva a contrações intermitentes, consequentemente a micções interrompidas, porém com esvaziamento completo da bexiga.⁹

Com o crescimento da criança, entrando na fase pré-escolar, ocorre o desenvolvimento e amadurecimento neurofisiológico e o processo de continência começa a aparecer. O núcleo pontino da micção passa a agir, levando à inibição da contração reflexa do detrusor e contração involuntária do esfíncter interno e colo vesical. Deste modo, a criança passa a diminuir a frequência das micções e a bexiga começa a aumentar a sua capacidade, levando a micções com maior volume. Com cinco anos de idade, a criança já deve ter capacidade vesical em torno de 180 mL (Figura 1).¹⁰



Adaptada de Partin et al., 2021.¹¹

Figura 1. Relação entre idade, frequência miccional e volume miccional.

Em grande parte, o controle miccional é realizado no sistema nervoso central ao nível da ponte no centro da micção. Este irá coordenar a micção balanceando a sensação de enchimento vesical e o desencadeamento da micção, para que este último ocorra em momento oportuno, à escolha voluntária do indivíduo.

Epidemiologia

Disfunções miccionais são encontradas em até 40% da prática diária do urologista pediátrico. Estima-se que por volta de 20% das crianças em idade escolar apresentem pelo menos um sintoma relacionado a disfunção miccional. Os sintomas mais comuns são manobras para manter a continência urinária (19%) e urgência urinária (13%).¹²

Nos EUA, estima-se que cerca de sete milhões de crianças com até sete anos de idade tenham distúrbios miccionais. O diagnóstico mais comum é de bexiga hiperativa, tendo o pico de incidência em crianças entre cinco e sete anos de idade. Os sintomas de incontinência são bem mais prevalentes em crianças do sexo feminino, de duas a cinco vezes. Um levantamento nacional com crianças sem distúrbios neurológicos encontrou a prevalência de perdas urinárias diurnas de 11% e de urgência miccional de 10%.^{3,13}

Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da disfunção miccional não é completamente esclarecido. Autores têm tentado explicar as causas destas alterações. Uma especulação decorre da semelhança entre o padrão de hiperatividade detrusora com o padrão neonatal da micção, compreendendo assim a disfunção miccional como um atraso na maturação ou uma regressão do desenvolvimento normal neurofisiológico.

Apesar disso, o desenvolvimento da continência não é apenas um processo neurológico automático e progressivo, mas sim um processo modulado por aprendizagem comportamental. Crianças que são expostas a situações em que são estimuladas a comportamentos viciosos como períodos muito longos entre as micções ou extremamente curtos desenvolvem um padrão miccional anormal. Mesmo a ergonomia da micção é importante e pode acarretar alterações miccionais. Crianças que urinam em vasos sanitários sem redutores necessitam do uso da musculatura da coxa para equilíbrio durante a micção, não apresentando relaxamento perineal, levando a uma micção disfuncional, com elevada pressão de esvaziamento e suas complicações as-

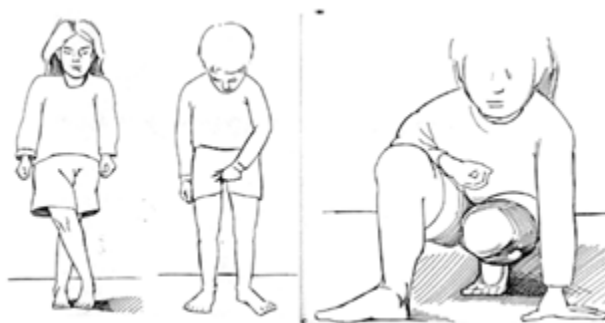
sociadas, podendo levar a infecções urinárias ou até a refluxo vesicoureteral.¹⁴

Portanto, a disfunção miccional é uma alteração multifatorial e complexa e deve ser abordada com atenção a diversos detalhes do desenvolvimento da criança e do ambiente físico e emocional que a cerca, para adequado entendimento e tratamento do indivíduo.

Avaliação

A avaliação da criança com queixas miccionais deve iniciar com uma história completa e detalhada dos sintomas e sinais e um adequado exame físico. O objetivo principal da anamnese deve ser distinguir entre sintomas de enchimento ou de esvaziamento ou, porventura, ambos. A partir disso, a investigação deve seguir para afastar causa anatômica da disfunção, já que nestas situações um tratamento específico deve ser aventado.

Sintomas que devem ser voluntariamente inquiridos são: Perdas de urina, quantidade, períodos (diurna ou noturna), se o sintoma é contínuo ou intermitente. Urgência miccional, número de micções ao dia, intervalo entre as micções, manobras ou posições para continência urinária. Classicamente, observam-se as crianças com urgência realizando manobras como cruzar as pernas, agachar, apertar a glândula ou a vagina ou se sentar sobre o calcanhar para que este comprima a uretra, inibindo a perda urinária (Figura 2).



Adaptada de Aguiar et al., 2018.¹⁵

Figura 2. Manobras para continência urinária.

Outros aspectos que devem ser abordados são história pré-natal, histórico familiar, hábito intestinal com o uso auxiliar da escala de Bristol (Figura 3), idade do desfralde e histórico de cirurgias e comorbidades.

	Tipo 1 - Fragmentos duros e separados	Constipação severa
	Tipo 2 - Em forma de salsicha, segmentado	Constipação moderada
	Tipo 3 - Em forma de salsicha, com rachaduras na superfície	Normal
	Tipo 4 - Como uma salsicha lisa e macia, ou cobra	Normal
	Tipo 5 - Pedacos separados, macios e bordas definidas	Falta de fibras
	Tipo 6 - Pedacos moles e bordas mal definidas	Diarreia moderada
	Tipo 7 - Consistência líquida sem pedaços sólidos	Diarreia severa

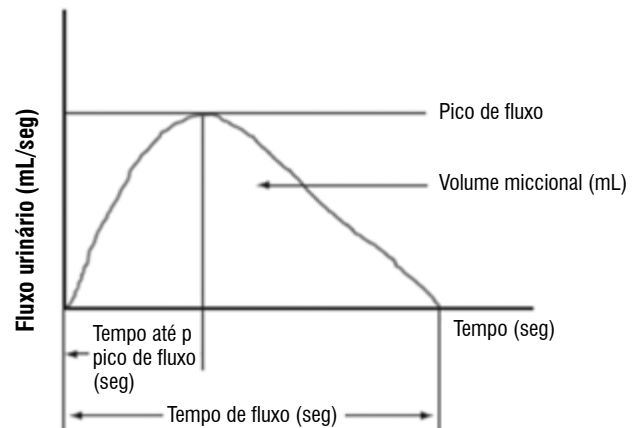
Adaptada de Martinez et al., 2012.¹⁶
Figura 3. Escala de Bristol.

O exame físico é muito importante para afastar causas anatômicas. Deve-se avaliar a genitália com atenção e a região da coluna para descartar alterações neurológicas ocultas. A micção assistida durante a consulta também é valiosa para determinar a presença de jato intermitente, fraco ou até muito forte e rápido.

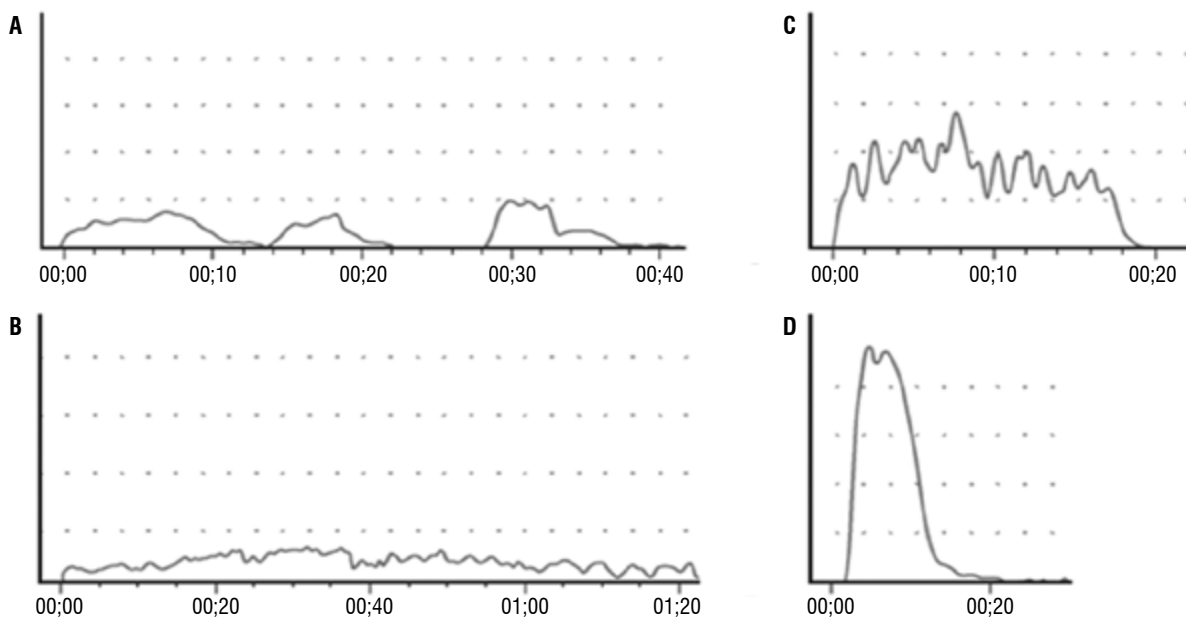
A avaliação com exames deve incluir inicialmente uma análise da urina com urocultura, para excluir infec-

ções urinárias. A ultrassonografia do trato urinário é de suma importância para avaliar alterações anatômicas e deve sempre incluir a avaliação pós-miccional, para determinar se existe resíduo.

A urofluxometria livre é uma ferramenta que auxilia muito na avaliação da disfunção miccional. Pode evidenciar alterações sugestivas de padrões específicos. Deve-se observar a curva do fluxo, volume, fluxo máximo, tempo até o fluxo máximo e a duração da micção (Figura 4). Alguns padrões podem ser observados, conforme a figura 5. Cada situação ajuda na compreensão dos sintomas do paciente e de como tratá-lo.



Adaptada de Partin et al., 2021.¹¹
Figura 4. Curva da urofluxometria livre.



Adaptada de Partin et al., 2021.¹¹
Figura 5. Padrões de curva de urofluxometria livre. A) Curva intermitente. B) Curva em platô. C) Curva em scactato. D) Curva em torre.

A mais valiosa ferramenta na avaliação e seguimento de uma criança com queixas miccionais é o diário miccional (Figura 6). Nesta ferramenta, a família deve aferir os volumes e horários de todas as micções, assim como das ingestões hídricas e anotar os horários e os sintomas referidos pela criança. Essa ferramenta auxilia tanto o médico como a família a compreender os sintomas e a dinâmica das micções da criança.

	Volume ingerido (em mL)	Volume urinado (em mL)	Urgência + pouca ++ média +++ muita	Perdas urinárias + pouca ++ média +++ muita
07:00 - 10:00				
10:00 - almoço				
Almoço - 16:00				
16:00 - jantar				
Jantar - 21:00				
Antes de dormir				
Durante a noite				

Arquivo pessoal dos autores.

Figura 6. Diário miccional.

O estudo urodinâmico completo, apesar de trazer a maior quantidade de informações sobre a micção, é invasivo e muito difícil de realizar em crianças sem comprometimento neurológico. Na grande maioria dos casos é desnecessário, sendo utilizado apenas em situações de falhas no tratamento ou em casos de dúvidas diagnósticas.¹⁷

Padrões de disfunções miccionais

Conforme a avaliação dos sintomas e dos exames e ferramentas adicionais, é possível distinguir alguns padrões de disfunção miccional que vamos explicar a seguir.

O padrão recepcionista ou postergador da micção apresenta poucas micções por dia, tendo grandes períodos sem urinar. Normalmente não se observam alterações na fluxometria e não apresenta resíduo miccional. Por vezes pode apresentar micções explosivas, se estiver associado com urgência miccional. Muitas vezes estas crianças apresentam enurese noturna associada. Outra característica que acompanha estes indivíduos é a obstipação intestinal, que deve ser sem-

pre questionada. Observam-se padrões psicológicos associados como o transtorno opositivo-desafiador, em que a criança não aceita as orientações e solicitações dos pais.

No padrão de bexiga hiperativa observamos a criança com intervalo miccional muito curto, com diversas micções por dia, por vezes apresentando micções a cada 15 minutos, com volumes urinários baixos. A perda de urina é frequente nestas situações, já que muitas vezes a criança não consegue chegar ao banheiro. Observa-se com frequência a presença de postura para conter a micção. A enurese noturna está frequentemente associada, de característica contínua, sem noites secas. A fluxometria demonstra os sintomas da criança, sendo observado volume muito baixo, sendo as curvas sem relevância, em decorrência do volume.

A micção disfuncional é observada quando o sintoma predominante ou exclusivo é o de esvaziamento. A criança apresenta uma micção entrecortada ou com jato muito fraco. A frequência miccional pode estar normal ou reduzida, a incontinência pode ser referida e são comuns as alterações no hábito intestinal, com obstipação ou até oncoprese. A micção disfuncional ocorre pelo inadequado relaxamento perineal durante a micção. Ocorre a contração simultânea da bexiga e do esfíncter uretral externo, levando a aumento da pressão de micção e tendência a resíduo miccional elevado. Estas crianças podem apresentar infecções urinárias de repetição devido a esta alteração. A urodinâmica pode ser útil nestas situações, associada a eletroneuromiografia (EMG) para evidenciar a contração perineal durante o ato miccional.

A bexiga preguiçosa ou *"lazy bladder syndrome"* ocorre mais frequentemente em meninas e está associada a baixa frequência miccional. Acredita-se que este reservatório de alta pressão leve a um estado em que o detrusor fique hipoativo. A criança necessita da utilização da musculatura abdominal para iniciar e completar a micção. O resíduo miccional é elevado e na fluxometria é possível observar uma curva longa e com baixo fluxo. Por vezes o diagnóstico definitivo só é realizado com o auxílio do estudo urodinâmico. A tabela 1 resume os achados dos padrões miccionais disfuncionais.¹⁸

Tabela 1. Padrões e características na urofluxometria, EMG e resíduo miccional

	Postergador da micção	Bexiga hiperativa	Micção disfuncional	Bexiga hipoativa
Características no diário miccional	Menos que 4 micções por dia ou períodos longos sem urinar	Frequência miccional normal ou aumentada	Frequência diária das micções normal ou reduzida	Frequência reduzida das micções
Urofluxometria	Em sino	Em sino ou torre	Achatado ou irregular	Interrompido
EMG	Sem atividade	Com ou sem atividade	Com atividade	Com ou sem atividade
Resíduo pós-miccional	Baixo	Baixo	Baixo ou pouco elevado	Muito elevado

Adaptada de Fuentes et al., 2019.¹⁷

Tratamento

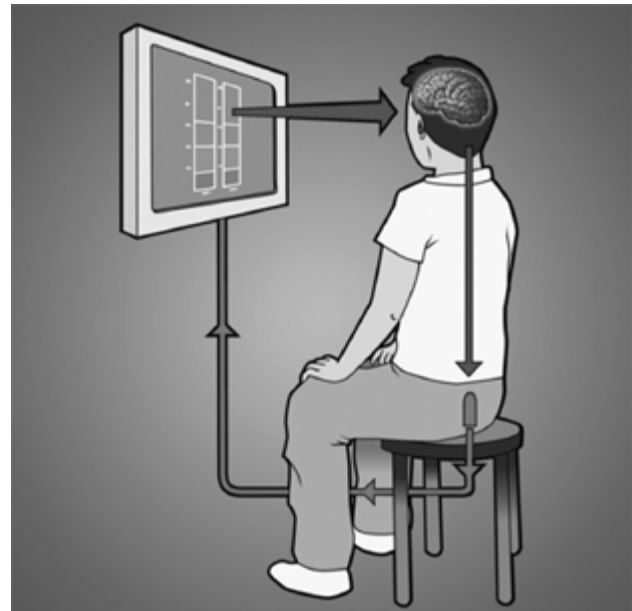
A primeira medida a ser instituída para adequado cuidado destas crianças é comportamental e conhecida como uroterapia. Consiste em orientações quanto a ingestão hídrica, alimentação rica em fibra para tratamento da obstipação, diminuição da ingestão hídrica à noite, micção de horário a cada três horas no máximo, não postergar a micção, orientar os pais sobre as manobras e posturas de contenção da micção e o encaminhamento das crianças para urinar nestas situações.¹⁹

Para o tratamento da bexiga hiperativa devemos focar no aumento da capacidade vesical, com inibição das contrações vesicais. Isso é alcançado com uso de antimuscarínicos e a medicação mais utilizada é a oxibutinina. Atentar para o efeito colateral de obstipação que muitas crianças experimentam com seu uso. Outra arma terapêutica que tem sido utilizada com bons resultados é a neuromodulação, com o uso de neuroestimuladores transcutâneos (Figura 7). A aplicação da região pré-sacral e pré-tibial tem se mostrado efetiva no controle dos sintomas e das perdas urinárias, com aumento da capacidade vesical.



Adaptada de Fuentes et al., 2019.¹⁷
Figura 7. Neuroestimulador transcutâneo.

Na micção disfuncional, a utilização do *biofeedback* (Figura 8) tem sido realizada com ótimos resultados, sendo considerada a técnica padrão-ouro nestas situações. A finalidade desta modalidade é ensinar e treinar a criança no reconhecimento através de estímulos e sinais visuais a contração perineal e com isso realizar o relaxamento da região durante a micção. O uso de neuromodulação nestes casos também pode ajudar quando sintomas de hiperatividade estiverem associados.



Adaptada de Drugs, 2021.²⁰
Figura 8. Biofeedback.

O tratamento da bexiga hipoativa é difícil e pode ser necessário o uso de cateterismo limpo intermitente. O uso de medicações que relaxam o colo vesical, como os alfabloqueadores, pode auxiliar no tratamento, levando a um esvaziamento vesical facilitado.

Em todos os padrões de disfunção miccional deve-se atentar ao padrão do hábito intestinal e tratar para

que ocorram evacuações diárias com fezes pastosas e adequado esvaziamento da ampola retal. O tratamento correto da obstipação está associado à melhora da eficácia das outras medidas de tratamento das disfunções miccionais.²¹

Enurese noturna

A perda involuntária de urina à noite é muito prevalente na população pediátrica e traz diversas implicações para o desenvolvimento infantil. Afeta a autoestima e atrapalha laços de amizade entre as crianças, afetando psicologicamente de forma importante os indivíduos atingidos.

Existe grande relação com a história familiar de enurese, sendo que a chance da criança apresentar enurese chega a 45% se um dos pais teve e a 75% se ambos tiveram. Acredita-se que a transmissão seja autossômica dominante, associada aos cromossomos 8, 12, 13 e 22.

Por definição da enurese monossintomática, estas crianças não apresentam outros sintomas, sem perdas noturnas, apenas tendo incontinência noturna. É descrito que cerca de 80% das enureses são monossintomáticas, mas na prática diária, muito frequentemente observa-se algum outro sintoma associado, sendo a situação exclusiva pouco frequente.

Alguns fatores estão relacionados à enurese noturna: a hiperatividade detrusora leva a contrações involuntárias durante o sono e a criança acaba tendo a perda urinária. Estes indivíduos apresentam uma dificuldade para despertar à noite; tendo um sono mais profundo, não são capazes de perceber o estímulo do enchimento vesical e, por fim, aumento do débito urinário à noite, sendo observada uma baixa densidade urinária nestas crianças, favorecendo o enchimento precoce vesical e as perdas urinárias.^{22,23}

Tratamento

A enurese deve ser abordada inicialmente de mesma maneira que as outras disfunções miccionais. A primeira abordagem deve ser com a uroterapia, insistindo com micções de horário, ingesta hídrica adequada, diminuição do volume ingerido após o entardecer, micção logo antes de dormir. Pode-se solicitar aos pais que acordem uma vez a criança à

noite para urinar, o que pode ajudar no controle mais rápido das perdas. O uso de métodos gráficos para mostrar e trazer um reforço positivo para a criança, como o calendário sol/chuva, é útil e traz bons resultados. Cerca de 15%-20% das crianças apresentam melhora dos sintomas apenas com o tratamento comportamental.

O uso de alarme noturno tem excelente resultado como medida isolada. Ele consiste em um sensor de umidade que aciona um circuito sonoro alto, que acorda a criança e a obriga a levantar-se para urinar. Esse método apresenta grande eficácia e durabilidade de seu resultado, mesmo após o término de seu uso. A aderência ao tratamento depende muito da motivação da criança e da família, já que esta será solicitada a levantar e ajudar a criança durante a noite.²⁴

O tratamento medicamentoso pode ser realizado com algumas medicações. As mais utilizadas são a desmopressina e a imipramina. A desmopressina (DDAVP) é um análogo da vasopressina e atua na inibição da diurese baseada no fato destas crianças apresentarem muitas vezes poliúria noturna.

Crianças com enurese pouco intensa e com grande volume urinário à noite apresentam uma melhor chance de resposta a esta medicação. A desmopressina é bem tolerada e o risco de hiponatremia é baixo e associado a ingesta de líquido em excesso.

Já a imipramina não tem um mecanismo de ação claro na enurese noturna. É um antidepressivo tricíclico com ação anticolinérgica e relaxante muscular. Os resultados com seu uso são piores que os da desmopressina e com retorno dos seus sintomas após a suspensão da medicação em muitos pacientes. Existem diversos efeitos colaterais, como irritabilidade e mudanças de personalidade. Portanto, seu uso é feito quando as outras armas terapêuticas não tiveram resultado.²⁵

A evolução de enurese monossintomática é benigna e ao longo dos anos tem melhora substancial. Durante a adolescência, a enorme maioria das crianças para de ter perdas à noite. Apesar disso, as consequências psicológicas podem ser perenes na autoconfiança e autopercepção destes indivíduos, devendo sim ser oferecidos o tratamento e o acolhimento adequado a estas crianças e familiares.

Referências

1. Bulum B, Özçakar ZB, Kavaz A, Hüseyinova M, Ekim M, Yalçinkaya F. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Paediatrica*. 2014;103(10):e454-8.
2. Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA, Ferreira AL, Magalhães PG, Silva FM, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(4):597-603.
3. Sureshkumar P, Jones M, Cumming R, Craig J. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. *Journal of Urology*. 2009;181(2):808-16.
4. Özen MA, Mutluer T, Necef I, Shabsog M, Taşdemir M, Bilge I, et al. The overlooked association between lower urinary tract dysfunction and psychiatric disorders: a short screening test for clinical practice. *Journal of Pediatric Urology*. 2019;15(4):332.e1-332.e5.
5. Naseer SR, Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *Journal of Urology*. 1997;158(2):566-8.
6. Ching CB, Lee H, Mason MD, Clayton DB, Thomas JC, Pope JC, et al. Bullying and lower urinary tract symptoms: why the pediatric urologist should care about school bullying. *Journal of Urology*. 2015;193(2):650-4.
7. de Groat WC, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In 2015. p. 61–108. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632470000055>>. Acesso em: mar. 2021.
8. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9:453-66.
9. Hjälmås K. Micturition in infants and children with normal lower urinary tract. A urodynamic study. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1976;Suppl 37:1-106.
10. Caldwell PHY, Lim M, Nankivell G. An interprofessional approach to managing children with treatment-resistant enuresis: an educational review. *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag; 2018;33:1663-70.
11. Partin AM, Dmochowski RM, Kavoussi LM, Peters CM. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed: Elsevier; 2021.
12. Barroso U, Dultra A, de Bessa J, Barros DG, Maron F, Barroso DV, et al. Comparative analysis of the frequency of lower urinary tract dysfunction among institutionalised and non-institutionalised children. *BJU International*. 2006;97(4):813-5.
13. Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF. Daytime urinary incontinence in primary school children: A population-based survey. *Journal of Pediatrics*. 2000;137(6):814-8.
14. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9:453-66.
15. Aguiar LM, Franco I. Bladder Bowel Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2018;45(4):633-40.
16. Martinez AP, de Azevedo GR. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012;20(3):583-9.
17. Fuentes M, Magalhães J, Barroso U. Diagnosis and management of bladder dysfunction in neurologically normal children. *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A. 2019;7.
18. Austin PF, Bauer SB, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*. 2016;35(4):471-81.
19. Arlen AM. Dysfunctional voiders - medication versus urotherapy? *Current Urology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017;18.
20. Drugs. Biofeedback. 2021. Disponível em: <<https://www.drugs.com/health-guide/biofeedback.html>>. Acesso em: maio 2021.
21. Fernandez-Ibieta M, Ayuso-Gonzalez L. Dysfunctional voiding in pediatrics: a review of pathophysiology and current treatment modalities. *Current Pediatric Reviews*. 2016;12(4):292-300.
22. Chan IH, Wong KK. Common urological problems in children: Primary nocturnal enuresis. *Hong Kong Medical Journal*. 2019;25(4):305-11.
23. Nevés T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A, et al. Management and treatment of nocturnal enuresis - an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *Journal of Pediatric Urology*. Elsevier Ltd. 2020;16:10-9.
24. Kuwertz-Bröking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(7):1145-54.
25. Song P, Huang C, Wang Y, Wang Q, Zhu W, Yue Y, et al. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. *BJU International*. Blackwell Publishing Ltd. 2019;123:388-400.

CAPÍTULO 29

SEÇÃO III UROLOGIA INFANTIL

Tumores urológicos na infância - Tumor de Wilms, Rabdomiossarcoma, Neuroblastoma, Tumores testiculares

Dr. Edison Daniel Schneider-Monteiro

Dr. André Machado Leite de Barros

Dr. Mauro Renato Amorim de Barros



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Embora raras, as neoplasias da infância são a maior causa de óbito infantil em países desenvolvidos. Seu prognóstico tem melhorado a cada década, principalmente pela abordagem multidisciplinar, além de melhorias nas drogas quimioterápicas, radioterapia mais efetiva e melhor técnica cirúrgica, reduzindo sua morbidade. Os tumores genitourinários que acometem a criança e adolescente se originam no rim, testículo, próstata, bexiga, vagina e adrenal. No rim, o tumor mais comum é o tumor de Wilms (TW) (nefroblastoma). Na adrenal, o mais frequente é o neuroblastoma. Os rabdomyossarcomas (RMS) acometem próstata, bexiga e vagina e são geralmente originários da musculatura esquelética.

Tumor de Wilms

Epidemiologia

O TW, ou nefroblastoma, corresponde a 6% a 7% de todos os casos de câncer na infância. É de longe o tumor renal primário mais prevalente em crianças, podendo corresponder a até 95% dos casos de câncer renal em crianças com idade inferior a 15 anos. Segundo o Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER), sua incidência encontra-se em torno de oito casos por milhão e mais de 80% dos casos são diagnosticados antes dos cinco anos de idade, com pico de incidência aos três anos e meio de idade, sendo os casos bilaterais (5% a 10%) diagnosticados em crianças em idades mais precoces. Nos EUA é pouco mais comum em meninas. Tem menor incidência na população do Leste Asiático e maior na população negra, comparando-se com caucasianos, com apresentação mais avançada em afrodescendentes.

Etiopatogenia e genética

Tumor de origem embrionária que se desenvolve a partir de remanescentes do rim imaturo, com maioria surgindo através de mutações somáticas do tecido tumoral e uma menor parte de mutações da linhagem germinativa ou alterações epigenéticas (10%-15%). Tem componentes epitelial, blastematoso e estromal, com aproximadamente 10% das crianças

possuindo síndromes e anomalias congênitas, e 5% a 10% tendem a ser bilaterais e multicêntricos.

Uma gama de síndromes reconhecidas está associada com o aumento da incidência do TW, sendo divididas em síndromes de supercrescimento e não supercrescimento. As últimas incluem aniridia, presente em 1% dos pacientes, e associada à síndrome *Wilms tumor, aniridia, genital anomalies, mental retardation* (WARG) e à síndrome de Denys-Drash (DDS), caracterizada por pseudo-hermafroditismo, esclerose mesangial renal e TW.

Os TW do tipo I estão relacionados à mutação no gene *WT-1* (regulação da transição mesenquimal-epitelial no rim) e β -catenina (CTNNB1). *WT-1* está presente no cromossomo 11p13, e suas mutações estão associadas a DDS e a aniridia, que também está relacionada a deleção do cromossomo 11. Pacientes com aniridia e deleções de *WT-1* desenvolvem TW em 40%-70% dos casos. Outras anomalias genitourinárias, como distúrbios de fusão renal, criptorquidismo e hipospádias estão presentes em 4,5% dos TW.

Alterações epigenéticas de 11p15 (*WT-2*) estão presentes em 70% dos tumores. Esta região cromossômica está relacionada às síndromes de supercrescimento, tal qual a síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), Soto, Perlman, Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) e hemi-hipertrofia. O risco estimado de TW em pacientes com BWS e hemi-hipertrofia é de 4% a 10%, com 21% sendo bilateral. Cerca de 1% a 2% dos TW são de natureza familiar, com acometimento mais precoce e maior frequência de doença bilateral. Dois genes foram identificados, *FWT1* (cromossomo 17q12-q21) e *FWT2* (19q13.4).

Mais de 80% dos TW esporádicos possuem perda de expressão ou da heterozigidade em 11p15. Mutações somáticas do gene do TW, no cromossomo X (*WTX* – gene supressor de tumor) são identificadas em cerca de 30% dos casos, podendo ocorrer em concomitância com mutações *WT-1*. Outras alterações cromossomais, como a perda de heterozigidade (LOH) do cromossomo 16q e 1p, estão presentes em 20% dos casos e têm relação com maior risco de recidiva e morte, segundo o NWTS-5. Mutações do gene *TP53* (*tumor protein 53*)

são encontradas em 50% a 70% das histologias anaplásticas, sendo de pior prognóstico. Notou-se, ainda, que histologias favoráveis podem progredir para anaplásticas após aquisição desta mutação.

Quadro clínico

Em mais de 85% dos casos é de apresentação sintomática, com tumoração abdominal, dor abdominal ou hematúria (20% dos casos). Menos comumente, há descoberta de forma incidental por algum familiar ou médico, ou ainda por rastreio. Os tumores assintomáticos geralmente são estágio I ou II (72,7%), em comparação com 52,9% nos sintomáticos, e hipertensão pode estar presente em 25% dos casos. Outros sintomas incluem febre, anorexia e perda de peso em 10%. Raramente, pode ocorrer dor abdominal aguda por ruptura do tumor na cavidade peritoneal ou sangramento dentro do tumor. O exame físico costuma revelar uma volumosa massa firme e que classicamente não atravessa a linha média, embora possa estar presente bilateralmente.

Compressão ou invasão de estruturas adjacentes pode resultar em uma apresentação atípica. Varicocele persistente na posição supina ou hepatomegalia podem ser reflexo da obstrução da veia cava inferior (VCI) por trombo tumoral, presente em até 4% dos casos. A hipertensão pode ser causada por trombo atrial (causa também de insuficiência cardíaca congestiva), ou ainda por níveis elevados de renina plasmática.

Sintomas secundários à produção de substâncias bioativas pelo tumor, geralmente, são resolvidos após a retirada cirúrgica. Durante o exame físico, é importante avaliar os sinais de síndromes associadas ao TW, tais como aniridia, hemi-hipertrofia e anomalias geniturinárias. Hematúria grosseira deve ser investigada com cistoscopia e pielografia retrógrada para afastar acometimento do sistema coletor.

Diagnóstico

Imagem

Crianças de alto risco para TW (portadores de síndromes genéticas, como BWS, SGBS ou trissomia do 18, ou história familiar) devem ter rastreio pe-

riódico com ultrassonografia (USG) de três a quatro meses até os cinco anos, resultando em detecção mais precoce e realização de cirurgia poupadora de néfrons. *Screening* do rim contralateral após nefrectomia unilateral para TW também é recomendado.

Usualmente, a USG irá confirmar presença de tumor sólido e a lateralidade. Prosseguindo-se investigação com tomografia computadorizada (TC) com contraste oral e venoso ou ressonância magnética (RM) com gadolínio em todas as crianças, e avaliação contralateral. O TW geralmente comprime o parênquima renal normal, formando uma pseudo-cápsula de tecido renal comprimido e atrófico.

O diagnóstico de extensão extrarrenal é importante para o estadiamento, assim como imagem do tórax (TC ou RM) para excluir metástase, visto os pulmões serem o sítio mais comum de acometimento. A avaliação pré-operatória deve excluir extensão intracaval, sendo a TC com fase apropriada superior ao US.

A distinção radiológica do TW na criança em relação ao carcinoma de células renais (CCR) ou sarcoma renal de células claras (CCSK) é difícil. No SIOP-9 (do inglês, International Society of Paediatric Oncology), aproximadamente 5,4% das lesões submetidas à quimioterapia neoadjuvante não se confirmaram ser TW após cirurgia. Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) não mostrou vantagens sobre TC ou ressonância nuclear magnética (RNM) na avaliação pré-operatória.

Laboratorial

Na avaliação laboratorial devemos incluir hemograma completo, enzimas hepáticas, eletrólitos incluindo cálcio, ureia, creatinina. Devido ao fato de até 8% dos pacientes desenvolverem doença de von Willebrand (DVW), provas de coagulação devem ser consideradas (tempo de protrombina [TP], tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa], o último deve estar normal na DVW).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui principalmente o neuroblastoma e outros tumores renais (tumor rabdoide, sarcoma de células claras, hipernefroma,

nefroma mesoblástico congênito e tumores benignos). A probabilidade de um tumor renal primário não ser TW é maior em crianças com menos de seis meses, em que predomina o nefroma mesoblástico congênito, tumor rabdoide e displasia renal, ou em crianças com mais de sete anos, quando outros tumores começam a ser mais prevalentes.

Biópsia

Biópsia percutânea não está indicada em pacientes com idade compatível para TW, visto que qualquer implante tumoral leva ao estágio III, devido ao aumento da recorrência tumoral. Há indicação restrita para os casos com imagens tomográficas que não permitam o diagnóstico, ou em crianças com menos de seis meses ou mais de seis anos.

Histopatologia

Existem componentes epitelial, blastemal e estromal, com os tipos histológicos: TW de histologia favorável (FHWT), TW anaplástico e restos nefrogênicos (lesão precursora). No primeiro, o tumor frequentemente comprime o parênquima normal, formando uma pseudocápsula composta de tecido atrófico e tecido comprimido renal, útil na diferenciação com restos nefrogênicos ou outros tumores renais. É classicamente caracterizado por ilhas de blastema compacto indiferenciado e pela presença de diferenciação epitelial variável na forma de túbulos embrionários, rosetas e estruturas glomeruloides separadas por componente estromal significativo.

A predominância epitelial é mais frequente em pacientes de menor idade e na doença localizada, e se relaciona a menor agressividade, sendo a maioria tumores de estágio I, porém podem ter resistência à terapia se achados em estágio mais avançado.

Restos nefrogênicos são lesões precursoras encontradas em mais de 1/3 dos rins ressecados por TW. Podem sofrer maturação, esclerose, involução ou desaparecimento completo e são divididos em perilobares ou intralobares, de acordo com o grau de desenvolvimento embriológico do rim no momento da ablação. Perilobares são encontrados em rins mais maduros, enquanto interlobares em

mais precoces. Múltiplos restos nefrogênicos em um rim indicam a presença no contralateral e crianças menores de 12 meses com diagnóstico de TW que tenham restos nefrogênicos, em particular os perilobares, apresentam maior chance de desenvolver doença contralateral e necessitam de seguimento regular por vários anos.

A presença de anaplasia (5% dos casos) é caracterizada pela identificação de três alterações: múltiplas figuras mitóticas anormais, aumento do tamanho e hiper cromasia do núcleo. Indica maior agressividade do tumor e resistência à quimioterapia. A presença de anaplasia carrega pior prognóstico mesmo que o tumor seja, aparentemente, confinado ao rim (estádio I). A anaplasia é raramente observada em menores de dois anos de idade (cerca de 2%), mas sua presença aumenta para uma incidência de cerca de 13% nos maiores de cinco anos. A idade mais velha e a ausência de anaplasia provinda de restos nefrogênicos sugerem que se desenvolve a partir de células de TW que adquirem lesões genéticas adicionais. Aproximadamente 50% dos tumores anaplásticos têm mutações TP53, mas a perda da heterozigosidade de 1p e 16q (20% dos casos) culmina em pior prognóstico, independente da histologia.

O grau de necrose tumoral após quimioterapia pré-operatória se correlaciona positivamente com a proporção de componente blastemal. Tumores estromais e epiteliais são encontrados com mais frequência após quimioterapia, demonstrando pior resposta a esta, embora tenham excelente prognóstico quando ressecados completamente. Predomínio blastemal após quimioterapia demonstra maior chance de recorrência. Tumores com necrose completa são considerados de “baixo risco”, segundo a Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (SIOP), enquanto tumores com anaplasia difusa ou predominância blastemal após quimioterapia são considerados de “alto risco”.

Estadiamento

Os principais fatores de prognóstico são a histopatologia e o estadiamento estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1. Principais fatores de prognóstico são a histopatologia e o estadiamento

Estádio	
I	Tumor confinado ao rim e completamente ressecado. A cápsula renal está intacta e o tumor não rompeu antes da remoção. Sem extensão para o seio renal. Sem tumor residual.
II	Penetração extracapsular, mas o tumor foi completamente ressecado. Extensão ao seio renal ou vasos extrarrenais podem conter trombos tumorais ou estarem infiltrados pelo tumor.
III	Tumor residual, não hematogênico confinado ao abdome: envolvimento linfonodal, qualquer implante tumoral (tumor biopsiado antes da ressecção) , implantes peritoneais, margem grosseiramente ou microscopicamente positiva, ou tumor não completamente ressecado.
IV	Metástases hematogênicas para pulmão, fígado, ossos, cérebro etc.
V	Envolvimento renal bilateral no momento do diagnóstico.

Elaborada pelos autores.

Tratamento

Dois estratégias terapêuticas podem ser seguidas: a americana preconizada pelo National Wilms Tumor Study (NWTs) e a que segue o protocolo europeu da SIOP.

A SIOP preconiza a quimioterapia neoadjuvante, enquanto o NWTs advoga para os tumores unilaterais a abordagem cirúrgica inicial e quimioterapia adjuvante. Segundo a SIOP, a avaliação inicial por meio de imagens permite o diagnóstico e o estadiamento bastante acurados e a quimioterapia pré-operatória facilita a abordagem cirúrgica, uma vez que o tumor se torna menos friável, de menores dimensões e com uma pseudocápsula que diminui o risco de ruptura tumoral. Em contrapartida, o NWTs ressalta que a abordagem cirúrgica inicial permite uma avaliação histológica precisa, sem influência das drogas antineoplásicas e um estadiamento mais detalhado, informações estas que orientam as etapas terapêuticas seguintes, além de uma acurada análise citogenética da neoplasia. Os resultados de sobrevida de ambas as estratégias, em longo prazo, são equivalentes, com mais de 90% dos pacientes curados.

No Brasil, o Grupo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GBTTW) segue o programa da SIOP.

A abordagem cirúrgica clássica para o TW é a nefrectomia radical aberta por via transperitoneal, recomendada ainda para tumores de grandes dimensões, particularmente para aqueles que não regredem satisfatoriamente com a neoadjuvância, em

tumores bilaterais, na suspeita de invasão da veia renal e/ou cava e ainda em lactentes menores de seis meses. Vários estudos reportam o uso de laparoscopia ou robótica para a nefrectomia do TW, com maior factibilidade após quimioterapia e redução do volume tumoral; no entanto, Powis et al., 2013, demonstram que a cirurgia aberta tem menor risco de implante tumoral. Cirurgia de emergência não é necessária desde que não haja indícios de sangramento ativo e/ou ruptura tumoral.

Exploração completa da cavidade é importante para excluir metástases, implantes peritoneais, invasão vascular (veia renal ou VCI) ou extensão local. Se os exames de imagem pré-operatórios (TC ou RNM) não mostrarem acometimento do rim contralateral, a exploração cirúrgica deste não é obrigatória. Deve ser realizada retirada em bloco da peça, com manipulação delicada do tumor, evitando derramamento tumoral – ocorre em 9,7% dos casos, sendo mais comum à direita e em tumores maiores. Amostras de linfonodos peri-hilares e interaortocavais devem ser obtidas em todos os casos, pois são imprescindíveis para o correto estadiamento e a condução terapêutica no pós-operatório, embora a linfadenectomia retroperitoneal ainda não seja mandatória.

Na presença de trombo em veia renal, veia cava ou átrio recomenda-se o uso de quimioterapia pré-operatória para uma eventual redução de tamanho tumoral e do trombo venoso. Os trombos nos vasos do hilo renal, cava ou átrio, devem ser removidos cirurgicamente. A SIOP evidenciou maior redução de volume tumoral em quatro semanas de quimioterapia

neoadjuvante. A quimioterapia pré-operatória demonstrou menor risco de complicações pós-operatórias, além de menor taxa de contaminação da cavidade por tumor (14,6% para cirurgias imediatas vs. 0% pós-quimioterapia).

O tratamento pós-operatório irá depender do estadiamento e da análise histopatológica da peça cirúrgica e dos linfonodos removidos. Via de regra, os pacientes recebem quimioterapia adjuvante em todos os estágios, sendo a radioterapia indicada na presença de metástases em linfonodos ou peritônio e nos casos em que há rotura do tumor pré ou intraoperatória.

O protocolo Children's Oncology Group (COG) ressalta que em tumores de muito baixo risco (menos de dois anos, TW de histologia favorável estágio I, peso do rim < 550 g), a terapia exclusivamente cirúrgica mostrou sucesso. Enquanto o COG (AREN0534) estabeleceu que tumores inoperáveis devem ser definidos exclusivamente pelo cirurgião, e não pelo oncologista ou radiologista, e não baseados em imagens pré-operatórias. Os TW bilaterais (sincrônicos) ocorrem em 5% a 7% dos casos e não devem ser submetidos à nefrectomia como terapia primária e sim quimioterapia pré-operatória (seis semanas), com repetição de imagem em seis semanas. Constatando-se redução tumoral, deve-se realizar cirurgia preservadora de néfrons, em tumores passíveis de ressecção parcial. Tumores que não respondem devem ser submetidos à biópsia aberta bilateral (maior acurácia para anaplasia). Nestes casos, é importante a realização de *follow-up* prolongado, devido a achados de recorrências após quatro anos de seguimento. Pacientes com histologia desfavorável, como anaplasia, devem ser submetidos à nefrectomia radical, devido à resistência à quimioterapia.

Pacientes que apresentam perda de função renal após nefrectomia parcial devem ter o remanescente retirado para prevenir recorrência. O risco de perda de função renal é maior em pacientes com anomalias geniturinárias, como DDS ou WAGR (mutação de *WT-1*, necessária para o desenvolvimento normal do rim).

Os principais riscos de recorrência são: derramamento tumoral, histologia desfavorável, remo-

ção incompleta, ausência de qualquer linfonodo na amostra e perda de heterozigosidade de 1p e 16q.

Rbdomiossarcoma geniturinário

Os RMS são tumores malignos originários da célula mesenquimal embrionária, que dá origem à musculatura estriada. Surgem em várias localidades do organismo, mesmo em locais onde o músculo estriado não é usualmente encontrado. No trato geniturinário, acometem principalmente a bexiga, próstata, região paratesticular e vagina. São didaticamente divididos em primários da bexiga, próstata e os não bexiga e não próstata.

Epidemiologia

É o sarcoma de partes moles mais comum em crianças e o terceiro tumor sólido pediátrico mais comum, representando 5% a 15% de todos os tumores sólidos infantis. Acometem o trato geniturinário em 21% das vezes. RMS geniturinários demonstram uma distribuição etária bimodal, com picos de incidência nas idades de dois anos e novamente na adolescência, com predomínio no sexo masculino.

Etiopatogenia

Fatores genéticos são considerados mais importantes na patogênese que os fatores ambientais; entretanto, crianças com cuidados pré-natais precários ou concebidas com técnicas de reprodução assistida, além de tabagismo paterno, idade materna avançada, exposição intrauterina a raios X também estão relacionadas ao maior risco de desenvolvimento da doença.

Em sua maioria os casos de RMS são considerados esporádicos; entretanto, é inferida uma base genética na associação do RMS com certas condições sindrômicas. Estas incluem a síndrome de Li-Fraumeni (mutação germinativa do gene supressor de tumor p53 gerando predisposição a sarcomas, leucemias, câncer de mama, tumores cerebrais e carcinomas adrenais), neurofibromatose (doença autossômica dominante), síndrome do nervo basocelular, síndrome de Costello, síndrome de Noonan e neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM 2A).

Malformações congênitas são descritas em até 32% das crianças portadores de RMS, quando comparadas à população geral (3%).

Histopatologia

Apresentam-se divididos em três categorias histológicas: embrional, alveolar e indiferenciado. O padrão histológico constitui fator prognóstico independente. O subtipo embrional é a forma mais comum de RMS e a histologia predominante na bexiga; duas variantes do subtipo embrional correspondem a dois terços de todos os RMS geniturinários: sarcoma botriode e sarcoma de células fusiformes. São mais comuns em crianças menores e possuem taxa de sobrevida de 85%-90%. O subtipo de padrão alveolar é o segundo mais comum, ocorrendo mais frequentemente em adolescentes e adultos jovens, acometendo principalmente extremidades e tronco, sendo incomuns na bexiga e próstata. Metástases são frequentes comparadas ao embrional e possuem pior prognóstico. Tumores indiferenciados representam o subtipo histológico menos comum e que carrega pior prognóstico.

Diagnóstico histológico é determinado através de imuno-histoquímica e análise citológica e genética estrutural. Novos estudos indicam que a presença do gene de fusão positiva *PAX-FOXO1* carrega pior prognóstico, podendo estar presente em até 80% dos subtipos mais comuns.

Quadro clínico

O quadro clínico depende da localização do tumor. Sintomas presentes nos RMS de origem vesical ou prostática comumente incluem obstrução parcial ou retenção urinária, urgência miccional, polaciúria e incontinência urinária. Macro ou micro-hematúria ocorrem quando o tumor rompe a camada mucosa. Tumores intravesicais tendem a crescer no sentido intraluminal, e ao exame podem ser identificados como massa suprapúbica, correspondendo a bexigoma ou massa tumoral. A drenagem linfática é tipicamente para cadeias pélvicas, dificilmente palpáveis, e raramente acometidas ao diagnóstico.

Tumores paratesticulares se apresentam como massa escrotal indolor, geralmente palpada ao

acaso. Cerca de 40% dos pacientes com tumores paratesticulares têm envolvimento de linfonodos retroperitoneais. Em meninas, quando o tumor tem origem na vagina ou colo uterino, pode ocorrer sangramento vaginal e exteriorização de massa pela vulva.

Diagnóstico

Imagem

O primeiro exame realizado em crianças com hematúria e sintomas obstrutivos comumente é o ultrassom. Quando há suspeita de massa tumoral é mandatório prosseguir investigação com exames de imagem definitivos. A investigação por imagens, nos casos de bexiga, próstata e vagina, deve ser feita preferencialmente por RM da pelve. O tórax deve ser avaliado pela TC. Cintilografia óssea é útil na pesquisa de metástases ósseas. PET-CT vem ganhando nível de evidência no cenário do estadiamento e monitorização de resposta terapêutica no seguimento.

Biópsia

O diagnóstico é feito pela biópsia ou exérese da lesão, podendo ser realizada por via endoscópica quando possível ou por via aberta. Na impossibilidade de amostra endoscópica adequada, a biópsia transvesical aberta deve ser realizada e acompanhada de coleta de linfonodos pélvicos. Nos tumores paratesticulares, inicia-se pela orquiectomia radical por via inguinal, sendo obrigatório o estadiamento com coleta de linfonodos femorais e ilíacos, principalmente em idade acima de dez anos. Nas lesões de vagina exteriorizadas, realiza-se biópsia do tecido vegetante. O material deve ser encaminhado para análise histopatológica, imuno-histoquímica, citogenética e molecular.

Estadiamento

O estadiamento pré-operatório pelo sistema de Classificação de Tumores Malignos (TNM, do inglês *Classification of Malignant Tumours*) classifica os pacientes em localizações favoráveis e desfavoráveis. Acometimentos favoráveis para RMS incluem tumores paratesticulares, vulvovaginais

e uterinos. Tumores de bexiga e próstata são de localização desfavorável. Tumores T1 são confinados ao sítio de origem e tumores T2 acometem estruturas vizinhas. Os pacientes são estratificados em subgrupos de risco baixo, intermediário e alto risco, sendo os RMS próstata/bexiga comumente de risco intermediário. Idade é fator prognóstico independente. Pacientes com idade inferior a um ano e maiores que 10 anos possuem menor sobrevida.

Tratamento

O tratamento engloba uma abordagem multimodal, com o princípio terapêutico da cura com máxima preservação anatômica e funcional do órgão acometido, evitando-se procedimentos mutiladores e de grande morbidade. A maioria dos pacientes RMS próstata/bexiga possuem tumores inicialmente irresssecáveis ao diagnóstico, sendo submetidos à biópsia diagnóstica endoscópica ou aberta como passo inicial. Excisão primária “*up-front*” não é aconselhada, podendo gerar comprometimento funcional definitivo do órgão. Após as avaliações de imagem e biópsia para definição histológica do tumor, realiza-se quimioterapia neoadjuvante.

Em um segundo momento, após reavaliação que confirma a redução do tumor, pode-se realizar cirurgia definitiva. Massas residuais pós-químio e radioterapia nem sempre representam tumor viável e devem ser melhor estudadas. O tratamento químico e radioterápico será definido pelo grau de disseminação da doença.

O Soft Tissue Sarcoma Committee (STS) divide os pacientes em categorias de baixo, intermediário e alto risco, que orientam a conduta terapêutica. A categoria de risco se baseia na idade, histologia, estadiamento pré-operatório TNM e classificação de grupo pós-operatória, definida pelo grau de ressecção e tumor residual. Considerando-se o tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos, e metástases a distância (classificação de TMN), os tumores de bexiga e próstata são designados estágio II ou III, com base no tamanho (maior ou menor do que 5 cm), invasão de estruturas vizinhas ou en-

volvimento de linfonodos. Na ausência de metástases distantes, os tumores não vesicais ou prostáticos são designados estágio I, independentemente do tamanho do tumor ou envolvimento nodal.

O papel da cirurgia é decisivo na evolução dos pacientes porque o controle local da doença tem correlação com o prognóstico. A ressecção completa do tumor primário é o ideal. Embora imprecisa, recomenda-se a avaliação de margens cirúrgicas na sala de operação por meio de congelação, além de coleta de linfonodos para estadiamento. Nos tumores de bexiga e próstata, cerca de 70% se originam da bexiga e é possível salvar a função vesical em cerca de 50%-60% dos casos pela cistectomia parcial, com sobrevida livre de doença na maioria dos casos. Tumores de cúpula vesical são mais facilmente ressecados. Lesões mais baixas ou extensas, resistentes à quimioterapia requerem reimplante de ureteres ou eventual ampliação ou substituição vesical. Os tumores de vagina respondem bem à quimioterapia, sendo raramente necessárias ressecções mutiladoras.

Os tumores paratesticulares devem ser tratados com orquiectomia radical, sendo que crianças maiores de 10 anos necessitam ser submetidas a linfadenectomia retroperitoneal ipsilateral para estadiamento, antes da quimioterapia. Aqueles com linfonodos positivos devem ser submetidos a quimioterapia e eventual radioterapia. Com esse esquema multimodal, a sobrevida gira em torno de 90%.

O esquema básico de quimioterapia baseia-se em vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida nos pacientes de baixo risco. Nos de risco intermédio acrescenta-se ifosfamida ou etoposídeo. Na doença de alto risco combinam-se ifosfamida, etoposídeo e doxorubicina. A combinação de vincristina/irinotecano pode ser útil em tumores metastáticos. A terapia-alvo para receptores de mTOR (rapamicina, tensiolimo e everolimo) e IGF-1R está em investigação. Crianças com tumores de baixo risco têm sobrevida acima de 90% em cinco anos. Casos de risco intermediário têm sobrevida variável entre 55% a 70%. Os casos de alto risco têm menos de 50% de chances de sobreviver cinco anos.

Radioterapia é preconizada segundo o International Rhabdomyosarcoma Study (IRS) para toda criança a partir do grupo II (com doença residual ao diagnóstico). Outros grupos, contudo, preconizam sua utilização apenas para doença residual após cirurgia definitiva.

Neuroblastoma

O neuroblastoma é o tumor sólido extracranial mais comum em crianças. Origina-se das células da crista neural que formam a medula adrenal e os gânglios simpáticos, podendo ocorrer ao longo de toda a cadeia simpática (pescoço, tórax, retroperitônio, pelve ou adrenal): 75% são no retroperitônio, sendo 50% na adrenal e 25% nos gânglios paravertebrais. Infelizmente, mais de metade dos casos em crianças se apresentam com doença metastática. Têm ampla variedade de sintomatologia, podendo regredir espontaneamente, diferenciar-se para lesão benigna ou ter comportamento extremamente maligno.

Epidemiologia e genética

O neuroblastoma representa de 8% a 10% dos tumores da infância. Nos EUA, tem incidência anual de 10 casos a cada 1 milhão nascidos vivos, a maioria ocorrendo com idade média de 19 meses e com 98% dos casos diagnosticados até os 10 anos de idade.

Um número significativo de casos familiares tem sido reportado, sendo postulado que possa representar um padrão de herança autossômico dominante, tendo diagnóstico mais precoce nesses casos (média de nove meses). Até 20% dos pacientes com neuroblastoma familiar apresentam tumores adrenais bilaterais ou tumores primários multifocais, que são raros em casos espontâneos. Foram identificados os genes *PHOX2B* e *ALK* como predispositores hereditários, assim como sítio no cromossomo 16p12-13.

A aneuploidia do DNA do tumor ocorre em um número significativo dos casos e é um indicador prognóstico favorável, quando comparado com tumores que possuem número normal de cromos-

somos ou tetraploidia. Amplificação do oncogene *MYCN* em 2p24, visto em aproximadamente 20%-25% dos tumores primários, é um indicador de mau prognóstico, assim como a deleção do braço curto do cromossomo 1 (1p), alterações no cromossomo 11 (11q) e ganho de uma a três cópias de 17q (maior agressividade).

Patologia

A classificação de Shimada define tumores ricos e pobres em estroma. Tumores pobres em estroma têm pior prognóstico e são divididos em subgrupos favoráveis e desfavoráveis, de acordo com a idade ao diagnóstico, grau de maturação histológica e taxa mitótica. Tumores ricos em estroma são divididos em: nodulares, intermediários e bem diferenciados. Os últimos dois têm melhor prognóstico.

Ganglioneuromas são lesões benignas com diferenciação completa do neuroblastoma e são mais comuns em crianças mais velhas, assim como no mediastino posterior e retroperitônio, com pequeno número provindo das adrenais. Geralmente atingem grandes volumes antes de gerar sintomas, que resultam de compressão de estruturas adjacentes, ou invasão do canal medular. A sobrevida independente da extensão da ressecção, sendo realizada em pacientes com grande sintomatologia.

Quadro clínico

As manifestações clínicas do neuroblastoma são variáveis. A maioria dos tumores primários surge no abdome (65%), com as crianças apresentando dor abdominal com massa palpável. O exame físico geralmente revela tumor fixo e endurecido. No entanto, outras apresentações incluem sintomas de doença metastática, como dor óssea ou articular e equimose periorbitária.

Tumores torácicos podem gerar tosse ou dispneia e a extensão para o canal medular pode produzir déficits neurológicos. Compressão extrínseca do intestino ou da bexiga pode produzir sintomas de retenção urinária e constipação.

As metástases estão presentes em mais de 70% dos pacientes com neuroblastoma. Os sintomas

produzidos pela liberação de catecolaminas podem mimetizar aqueles vistos no feocromocitoma: hipertensão paroxística, palpitações, rubor e cefaleia. A secreção do peptídeo vasoativo intestinal (VIP) pode desencadear diarreia aquosa e hipocalcemia.

Outra manifestação incomum é a encefalopatia mioclônica com mioclonia, rápida movimentação ocular multidirecional (opsoclonia) e ataxia, podendo manter sequelas neurológicas em 70% a 80% das crianças.

Diagnóstico

Na avaliação laboratorial, níveis elevados de metabólitos urinários de catecolaminas, ácido vanilmandélico (VMA) e ácido homovanílico (HVA) são encontrados em 90% a 95% dos pacientes. Esses metabólitos podem ser utilizados para monitorizar recidiva tumoral e resposta terapêutica. Anemia pode ser encontrada em crianças com acometimento da medula óssea, sendo indicadas biópsias de medula.

Os exames de imagem desempenham papel fundamental na avaliação. Radiografia simples de abdome pode mostrar tumoração abdominal calcificada ou massa em mediastino posterior.

Na TC, o neuroblastoma é caracterizado por massa de tecidos moles, de margens irregulares, que geralmente ultrapassa a linha média do abdome e apresenta calcificações em cerca de 85% dos casos. O achado de calcificações intratumorais e/ou revestimento vascular, na TC pré-operatória, pode ajudar na distinção entre neuroblastoma e TW

A RM possui vantagens sobre a TC na avaliação de extensão intraespinhal e na demonstração da relação entre os vasos e o tumor. Outro exame que deve ser considerado no neuroblastoma é a cintilografia com metaiodometilguanidina (MIBG), que pode determinar a extensão da doença e detectar recorrência tumoral após tratamento, sendo a forma ^{123}I -MIBG mais sensível que ^{131}I -MIBG. Em casos de tumores não ávidos para MIBG, pode-se fazer o PET-CT.

Programas de rastreamento encontraram grande número de lesões de baixo risco em menores de um ano. No entanto, não houve redução de tumores

avanzados em maiores de um ano, inferindo-se que lesões de alto risco não provêm de lesões de baixo risco, mas sim de origem biológica diferente. Sendo assim, crianças com idade menor ou igual a um ano têm melhor prognóstico que crianças mais velhas.

Estadiamento, variáveis clínicas e biológicas

O estadiamento da doença é uma variável significativa que determina a terapia adjuvante, além de ser um fator prognóstico independente. Apesar de complexo, o estadiamento oferece a forma mais acurada de avaliação do quão intensas a quimioterapia e a radioterapia devem ser. Crianças com idade igual ou inferior a 18 meses têm melhor prognóstico, assim como tumores de origem não adrenal. Estádios I e II, além de IV-S (pequenos tumores primários com metástase em fígado, pele ou medula óssea, mas sem evidência de invasão óssea) têm boa sobrevida.

Amplificação do oncogene *MYCN*, presente em 20% dos tumores primários, está associada a rápida progressão e prognóstico desfavorável, de forma independente da idade ou estágio da doença na apresentação, sendo encontrada em 5% a 10% dos tumores de baixo risco e em 30% a 40% em doenças avançadas.

Tratamento

As modalidades de tratamento do neuroblastoma baseiam-se em cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Deve-se individualizar o tratamento, com base no estadiamento, idade e fatores biológicos para prognóstico do paciente.

Para os casos de baixo risco (I, II e IV-S), o padrão-ouro é a cirurgia, podendo ser realizada quimioterapia adjuvante, dependendo do anatomopatológico (amplificação de *MYCN* ou histologia desfavorável) ou recorrência. Nestes casos, a cirurgia isolada tem chance > 90% de cura, principalmente nos menores de um ano de idade. A ressecção de lesões de baixo risco não deve comprometer estruturas vitais, particularmente os rins, devido à chance de regressão espontânea.

Em contrapartida, para tumores em estádios mais avançados preconiza-se o retardo da cirurgia, até a realização de neoadjuvância, com o intuito de diminuir massa tumoral e também minimizar riscos. Nestes casos, considera-se também a radioterapia como opção terapêutica, assim como na doença residual.

Tumores testiculares

Os tumores do testículo correspondem a 1% dos tumores pediátricos sólidos, com incidência de 0,5 a 2 por 100 mil crianças. Tumores testiculares pré-puberis diferem apresentando maiores índices de tumores benignos (2/3 dos casos teratomas), e tumores malignos possuem melhor prognóstico. Apresentam distribuição bimodal, com pico de incidência ao redor de dois anos de idade e aumentam novamente após a puberdade.

Os tumores de testículo da infância apresentam algumas características biológicas que os diferenciam das neoplasias do adulto:

- Tumores de linhagem não germinativa compreendem 25% a 40% das crianças, ao contrário do que ocorre nos adultos, onde esse número cai para 5% a 10%.
- Seminomas e coriocarcinomas não ocorrem na infância.
- Tumores do saco vitelínico são os mais prevalentes, sendo responsáveis por 60% a 70% dos casos.
- Os teratomas da infância constituem neoplasias benignas.
- Dez por cento dos tumores de testículos podem ser detectados no período neonatal, sendo dois terços representados pelos tumores do estroma gonadal.
- Ao contrário dos tumores nos adultos, as neoplasias testiculares costumam conter apenas um tipo histológico.

Quadro clínico e diagnóstico

Em quase 90% dos pacientes a manifestação é de aumento do volume testicular, geralmente assin-

tomática, devendo-se excluir algumas patologias como hérnias, hidrocele, cistos de epidídimo, processo inflamatório e até mesmo torção testicular. Deve-se atentar, no exame físico, para sinais de virilização ou feminilização. Hidrocele é presente em 15% a 20% dos casos.

O principal exame a ser solicitado, e com quase 100% de sensibilidade para diagnóstico de massa em região testicular, é a US de bolsa testicular com doppler. No entanto, não distingue afecções benignas das malignas, embora teratomas e cistos epidermóides apresentem características mais específicas.

Os marcadores tumores possuem papel importante no diagnóstico e conduta nas lesões testiculares pediátricas. Juntamente com o exame de imagem, preconiza-se a coleta de marcadores tumorais como alfafetoproteína (AFP), gonadotropina coriônica (β -HCG) e desidrogenase láctica (DHL). β -HCG é raramente elevada nos tumores pré-puberis. AFP é normalmente produzida pelo saco vitelínico, fígado e trato gastrointestinal e sua elevação deve ser interpretada com cuidado, sendo fisiologicamente comum em crianças menores de um ano. AFP está elevada nos tumores de saco vitelínico (> 10 ng/mL em 92%).

Uma grande porcentagem dos tumores testiculares pré-puberis são benignos; portanto, técnicas de preservação testicular podem ser indicadas quando factível, uma vez descartada malignidade por biópsia de congelação intraoperatória.

Confirmada ou indefinida malignidade, o tratamento habitual é a orquiectomia radical via inguinal. Nos casos confirmados de neoplasia maligna, deve-se investigar metástases retroperitoneais ou pulmonares com a tomografia de tórax e abdome.

Tumor de saco vitelínico

É reportado variando entre o primeiro ou segundo tumor testicular mais comum em meninos pré-púberes. É o tumor testicular pré-puberal maligno mais comum. Manifesta-se como massa sólida associada a elevação de AFP. Apresenta-se como doença localizada em cerca de 90% dos casos e

representa marcador confiável para seguimento. Metástase deve ser suspeitada quando níveis de AFP permanecem elevados mesmo após orquiectomia. Os principais sítios de metástases são: pulmão (50%), retroperitônio (25%) e pulmão + retroperitônio (25%).

O prognóstico das crianças com tumor do saco vitelino costuma ser bastante favorável, com cura em 87% a 100%. A maioria dos casos pré-puberais (> 85%) são estágio I ao diagnóstico. A metástase é hematogênica, acometendo principalmente pulmão (20%), com rara doença linfonodal retroperitoneal.

Por essas razões, a linfadenectomia retroperitoneal é pouco relevante neste cenário, sendo indicada apenas para paciente com massa retroperitoneal residual ou AFP persistentemente elevada após quimioterapia e orquiectomia. A evolução está ligada à idade da criança quando realizado o diagnóstico. Sabe-se que a recorrência da doença é duplicada em crianças cujo diagnóstico é feito após dois anos de idade. O acompanhamento pós-orquiectomia é realizado com dosagens séricas de AFP, RX de tórax e US abdominal a cada dois meses, por dois anos. Após esse período, o paciente pode ser considerado curado.

Nos pacientes metastáticos, a quimioterapia multimodal é indicada e taxas de sobrevida chegam próximo a 100%.

Teratoma

De acordo com algumas séries é o tumor testicular mais prevalente da infância e constitui-se de combinações variáveis das três camadas de células embrionárias primitivas. Possui características próprias ao ultrassom, e não produz elevação de AFP. Diferentemente dos adultos, os teratomas na infância são lesões de comportamento benigno, não sendo descritas metástases. O diagnóstico é geralmente ultrassonográfico e auxilia no tratamento cirúrgico. Nos casos altamente suspeitos para teratoma, o tratamento preferencial é orquiectomia parcial via inguilotomia, com enucleação da lesão e preservação do testículo afetado.

Cisto epidermoide

Os cistos epidermóides constituem lesões testiculares benignas em pré-púberes e podem corresponder a até 15% dos tumores testiculares nessa faixa etária. Embora descrito em pré-púberes, a maioria dos pacientes é acometida entre 10-30 anos. São tumores compostos de epitélio produtor de queratina, identificada pela US e não são produtores de AFP. Apresentam evolução benigna, podendo ser tratados por enucleação sem necessidade de seguimento vigiado.

Tumores de células de Sertoli

Tumores do estroma gonadal, quase sempre benignos. Acometem crianças menores, com idade de incidência média de 52 meses. A apresentação usual é massa indolor testicular palpável, com ginecomastia presente em 30% a 50% dos casos. São associados com síndromes genéticas e endócrinas como síndrome de Peutz-Jeghers e Carney. São produtores de hormônios em 10% dos casos, podendo haver virilização ou feminilização. A orquiectomia radical isolada é geralmente suficiente para o tratamento curativo, com exceção dos tumores de alto risco, caracterizados por tumor primário de alto volume (> 5 cm), invasão linfovascular e alto índice mitótico, sendo então indicado tratamento adjuvante multimodal.

Tumores de células de Leydig

São também chamados de células intersticiais produtores de hormônios e são associados com puberdade precoce, sendo responsáveis por 10% de todos os casos de puberdade precoce. São raros e acometem crianças entre cinco e 10 anos de idade, com sinais de virilização e em alguns casos ginecomastia. Ao contrário do que ocorre nos adultos, onde 10% dos tumores de células de Leydig são malignos, na infância a doença é sempre de caráter benigno e pode ser tratada com orquiectomia parcial.

Referências

- Ritchey ML, Shamberger RC. Pediatric Urologic Oncology. In: Campbell's Urology, 10th, Philadelphia, Saunders, 2016.
- Ferrer FA. Pediatric Urologic Oncology. In: Campbell's Urology, 11th, Philadelphia, Saunders, 2016.
- Ritchey M. Pediatric Urologic Oncology. In: Handbook of Pediatric Urology, 3th, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2019.
- Duarte RF e Cristofani LM. Tumores renais na infância. In: Srougi M, Dénes FT, Giron AM. Urologia – Pediatria, Instituto da Criança - Hospital das Clínicas; Manole, São Paulo, 2011.
- Spreatico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. Expert Rev Anticancer Ther. 2006;6:249-58.
- Lowe LH, Isuani BH, Heller RM, Stein SM, Johnson JE, Navarro OM, et al. Pediatric renal masses: Wilms' tumor and beyond. Radiographics. 2000;20:1585-603.
- Breslow NE, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. Med Pediatr Oncol. 1993;21:172-81.
- de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. Int J Cancer. 2010;126(3):715-20.
- Geller JL. Genetic stratification of Wilms' tumor. Cancer. 2008;113:893-6.
- Castellino SM, Martinez-Borges AR, McLean TW. Pediatric genitourinary tumors. Curr Opin Oncol. 2009;21:278-83.
- Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. Pediatric and Developmental Pathology. 2005;8:320-38.
- Ross J. Wilms tumor - Updated strategies for evaluation and management. Contemporary Urology. 2006;18-29.
- Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms tumor in children. J Pediatr Urol. 2009;5:56-65.
- Cristófani LM, Duarte RJ, Almeida MT, Odone Filho V, Maksoud JG, Srougi M. Intracaval and intracardiac extension of Wilms' tumor. The influence of preoperative chemotherapy on surgical morbidity. Int Braz J Urol. 2007;33(5):683-9.
- Duarte RJ, Dénes FT, Cristófani LM, Giron AM, Odone Filho V, Arap S. Laparoscopic nephrectomy for Wilms tumor after chemotherapy: initial experience. J Urol. 2004;172:1438-40.
- Duarte RJ, Dénes FT, Cristófani LM, Odone Filho V, Srougi M. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilm's tumour after chemotherapy. Br J Urol. 2006;98:155-9.
- Davidoff AM, Giel DW, Jones DP, et al. The feasibility and outcome of nephron –sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. Cancer. 2008;112:2060-70.
- Ahmed HU, Arya M, Levitt G, Duffy PG, Mushtaqi I, Sebire N. Part I: primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. Lancet Oncol. 2007;8:730-37.
- Ahmed HU, Arya M, Levitt G, Duffy PG, Sebire N, Mushtaqi I, Part II: treatment of primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. Lancet Oncol. 2007;8:842-48.
- Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. Surg Oncol. 2007;16:173-85.
- Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcoma. Surg Clin North Am. 2008;88:615-27.
- Naini S, Etheridge KT, Adam SJ, Qualman SJ, Bentley RC, Counter CM, et al. Defining the cooperative genetic changes that temporally drive alveolar rhabdomyosarcoma. Cancer Res. 2008;68:9583-8.
- Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: Management of rhabdomyosarcoma. Surgical Oncology. 2007;16:173-85.
- Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol. 2007;25:5435-41.
- Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23:215-20.
- Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruyman FB, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 2001;19:3091-102.
- Cecchetto G, Carretto E, Bisogno G, Dall'Igna P, Ferrari A, Scarzello G, et al. Complete second look operation and radiotherapy in locally advanced non-alveolar rhabdomyosarcoma in children: A report from the AIEOP soft tissue sarcoma committee. Pediatr Blood Cancer. 2008;51:593-7.
- Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Semin Pediatr Surg. 2001;10:146-52.
- Rodeberg D, Paidas C. Childhood rhabdomyosarcoma. Semin Pediatr Surg. 2006;15:57-62.
- Powis M, Messahel B, Hobson R, Gornall P, Walker J, Pritchard-Jones K. Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumour: findings from the 1991-2001 United Kingdom Children's Cancer Study Group UKW3 Trial. J Pediatr Surg. 2013;48(11):2181-6.

CAPÍTULO 30

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

SEÇÃO IV ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

Disfunção erétil: Fisiologia da ereção, fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. Eduardo Augusto Corrêa Barros

Dr. André Marantes Masciarelli Pinto

Dr. Arthur Cardoso Del Papa

Introdução

A disfunção erétil (DE) é uma condição clínica complexa, definida como a incapacidade persistente de obter e manter a rigidez peniana suficiente para permitir performance sexual satisfatória, causando grande impacto na qualidade de vida do paciente e do casal.¹

Estima-se que cerca de 150 milhões de homens no mundo são acometidos pela DE, com aumento de prevalência de acordo com o envelhecimento, sobretudo acima dos 50 anos, atingindo taxas de 22% e 37% nas faixas entre 50-60 e 70-75 anos, respectivamente.^{2,3}

No Brasil, a DE moderada atinge 8,8% dos homens com idade inferior a 40 anos, enquanto sua manifestação grave acomete apenas 1,1% desse grupo; já entre homens com mais de 70 anos, a prevalência para casos moderados aumenta para 27,8% e 11,1% para casos graves.^{3,4}

Anatomia funcional do pênis

O pênis é formado por duas estruturas cilíndricas paralelas, conhecidas como corpos cavernosos e que possuem no seu interior o tecido erétil (musculatura, trabéculas e sinusoides), além de um corpo esponjoso envolvendo a uretra e diferenciando-se na glândula em sua porção mais distal. A túnica albugínea é a camada de tecido conjuntivo (principalmente colágeno) resistente que envelopa os corpos cavernosos e esponjoso, com papel importante no mecanismo de ereção. Nos corpos cavernosos ela possui duas camadas: uma interna, com feixes circulares, e uma externa, com feixes longitudinais, promovendo maior rigidez e resistência. No corpo esponjoso não há a camada externa, o que resulta em maior flacidez durante a ereção. Além da túnica albugínea, o interior dos corpos cavernosos é preenchido pela musculatura erétil e os vasos sinusoides. O ligamento suspensor do pênis é uma extensão da linha alba, situando-se anterior à sínfise púbica e promove a sustentação do órgão.⁵⁻⁷

A irrigação do pênis ocorre por um sistema arterial superficial, que se origina das artérias pudendas externas e por um sistema profundo, que se origina das artérias pudendas internas. Do sistema

profundo são emitidos: a artéria cavernosa; a artéria dorsal e a artéria bulbouretral. Esses ramos se unem distalmente para formar um anel vascular perto da glândula. A artéria cavernosa penetra no corpo cavernoso até próximo ao centro do tecido erétil. Ela emite artérias retas e helicoidais, que suprem os sinusoides; a artéria bulbouretral supre o corpo esponjoso, glândula e uretra. A artéria dorsal do pênis corre inferiormente à fáscia dorsal profunda e auxilia na irrigação dos tecidos eréteis dos corpos cavernosos e o esponjoso.⁵

A drenagem venosa do pênis também ocorre por um sistema superficial e um profundo. A veia dorsal superficial do pênis é responsável pela drenagem da pele e a fáscia superficial, desembocando nas veias pudendas externas. Pequenas veias dos sinusoides periféricos drenam os corpos esponjosos e cavernosos e correm abaixo da túnica albugínea, formando as veias emissárias, as quais desembocam na veia dorsal do pênis, que por sua vez se junta ao plexo venoso prostático.^{5,6}

A inervação aferente do pênis ocorre por meio de seus nervos dorsais e nervos perineais (que captam estímulos sensoriais). Estes se unem a fibras nervosas da próstata, uretra e túnica albugínea, formando o nervo pudendo. Além da inervação somática, o pênis possui inervação autônoma. Nervos simpáticos e parassimpáticos se juntam e formam os nervos cavernosos, responsáveis pela inervação da musculatura lisa dos corpos cavernosos e modulação do mecanismo de ereção e detumescência.^{5,6}

Fisiologia da ereção

O mecanismo de ereção é dependente de uma complexa interação dos centros supraespinhais (principalmente núcleo paraventricular, núcleos paragigantocelulares e hipocampo), com o centro simpático toracolombar (T11-L2), o centro parassimpático sacral (S2-S4) e a inervação periférica.^{6,7}

O sistema nervoso autônomo simpático mantém o estado de flacidez peniana por meio de estímulos dos nervos hipogástricos e cavernosos (centro toracolombar T11-L2), que causam a liberação de noradrenalina. Esta estimula a fosfolipase C, que desencadeia a liberação de cálcio intracelular do retículo

endoplasmático liso e abertura de canais de influxo de cálcio. Esse aumento leva à ativação da quinase da cadeia leve, fosforilação da miosina e interação dos filamentos da actina e miosina, resultando na contração da musculatura lisa das artérias cavernosas e, por consequência, baixo fluxo sanguíneo nos sinusoides cavernosos.⁵⁻⁷

Quando ocorre o estímulo sexual suficiente, ocorre redução dos sinais inibitórios simpáticos e aumento dos sinais excitatórios parassimpáticos, gerando uma liberação de acetilcolina, a qual atua inibindo a liberação de noradrenalina e estimulando a liberação de óxido nítrico (NO), o principal neurotransmissor associado ao processo de ereção. O NO ativa a guanilato ciclase solúvel, desencadeando o aumento da produção de monofosfato de guanosina (GMP) cíclico, que ativa proteínas quinases. Estas levam ao fechamento de canais de cálcio, causando diminuição da concentração de cálcio intracelular, relaxamento do músculo liso e aumento do fluxo sanguíneo para os corpos cavernosos. O aumento de volume dos sinusoides leva a uma oclusão venosa, por compressão das veias emissárias contra a túnica albugínea. Com a oclusão ocorre redução da drenagem, aumento da pressão intracavernosa (a níveis mínimos de 100 mmHg) e rigidez dos corpos cavernosos e ereção peniana.⁵⁻⁷

Após a ejaculação/orgasmo ou diminuição dos estímulos eróticos, ocorre predomínio do sistema nervoso autônomo simpático, diminuição da liberação de NO e menor produção de GMP cíclico. Além disso, a enzima fosfodiesterase tipo 5, presente no tecido cavernoso, inibe a formação de GMP cíclico. Dessa forma, ocorre influxo de cálcio intracelular, aumento do tônus da musculatura lisa e o pênis retorna ao seu estado flácido.⁵⁻⁷

Classificação, fisiopatologia e fatores de risco

A DE está relacionada a uma série de fatores de risco que afetam o bom funcionamento do mecanismo de ereção.^{6,8} Levando em conta suas causas, a DE pode ter origem psicogênica, orgânica e mista, sendo a última a mais predominante, já que a maioria dos casos tem um componente psicogênico de

grau variável e doenças sistêmicas que requerem o uso de fármacos, evidenciando a sobreposição constante nessas etiologias.^{5,6,8}

A inibição da ereção por causa psicogênica pode ser explicada pela inibição direta do centro espinal de ereção pelo cérebro devido a descargas simpáticas excessivas e níveis periféricos elevados de catecolaminas presentes nos quadros de ansiedade, que podem aumentar o tônus muscular liso basal e inibir seu relaxamento.^{5,7}

Dentro do grupo orgânico, a fisiopatologia permite classificar a DE em vascular, endócrina, neurogênica, tecidual e medicamentosa.⁸

Causas vasculares são muito prevalentes. As alterações no endotélio vascular e fibrose do tecido cavernoso são causas de disfunção veno-oclusiva. A resistência arterial elevada associada à aterosclerose e diminuição do fluxo peniano formam a principal etiologia de DE orgânica. Os fatores de risco para essa condição são tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade. Assim, a doença aterosclerótica coronariana compartilha de muitos dos efeitos colaterais determinantes de DE, mostrando a íntima relação entre a DE e doenças cardiovasculares.^{6,7}

A DE de etiologia neurogênica pode ser provocada por lesões do sistema nervoso central, acidentes vasculares cerebrais, tumores, neuropatia diabética, esclerose múltipla, traumatismos raquimedulares (principalmente nas lesões medulares totais inferiores) ou por lesões nervosas periféricas, como aquelas que ocorrem conseqüentes às cirurgias pélvicas. A radioterapia também pode lesar o feixe vasculonervoso, levando à DE.⁵⁻⁸

Entre as causas endócrinas deve-se salientar o hipogonadismo, já que este pode gerar diminuição da libido, diminuir a frequência de ereções noturnas e modular negativamente os mecanismos periféricos responsáveis pela ereção. Outras causas são diabetes melito, hipotireoidismo, hiperprolactinemia.^{6,8}

O uso de medicamentos também pode predispor à DE, sendo os principais os inibidores da 5 alfa-redutase, anti-hipertensivos (como os tiazídicos), antidepressivos, anticonvulsivantes e antian-drogênicos.^{7,8}

Diagnóstico

Na avaliação diagnóstica, os objetivos principais devem ser: estabelecer se o caso de fato se trata de DE (ou de alguma outra desordem sexual), identificar as causas e verificar possíveis fatores de risco e comorbidades associadas.

Para chegar ao diagnóstico de DE é necessária primeiramente uma anamnese minuciosa, com enfoque na vida sexual. Questionário psicossocial rigoroso também pode auxiliar na autoavaliação de desempenho sexual. Entrevistar a parceria é aconselhável. Avaliar o grau de rigidez, libido, desencadeamento e duração das ereções, tempo até o orgasmo e ejaculação é fundamental para excluir diagnósticos diferenciais e afastar patologias associadas. É importante questionar sobre possíveis sintomas endócrinos, vasculares, neurológicos, uso de drogas (inclusive álcool, cigarro e drogas ilícitas) e outras comorbidades que possam interferir direta ou indiretamente no quadro de DE. Questionários padronizados são frequentemente usados para confirmar e avaliar o grau de DE, sendo os mais utilizados o Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) e o Inventário de Saúde Sexual para Homens (SHIM).

É importante realizar um exame físico geral, atendendo-se para os sistemas vascular, neurológico e endócrino, com enfoque principal no sistema genitourinário. A avaliação genital pode ser uma boa oportunidade para esclarecer dúvidas e desmistificar tabus

relacionados à genitália. Caso o paciente não esteja em acompanhamento regular é indicada aferição de pressão arterial e frequência cardíaca, assim como cálculo de índice de massa corporal (IMC).

Os exames laboratoriais são variáveis para cada paciente, de acordo com comorbidades e fatores de riscos individualizados. Testosterona total, hemoglobina glicada e glicemia em jejum são fundamentais para todos os pacientes. Em alguns casos, solicitar perfil lipídico e hormonal completo também se faz necessário.^{8,9}

Exames mais específicos e incomuns, tais quais a avaliação da tumescência e rigidez peniana noturna, avaliação psiquiátrica, teste de ereção fármaco-induzida com ou sem ultrassom doppler peniano, arteriografia, cavernosemetria e cavernosografia de infusão dinâmica podem ser bem indicados, a depender do caso.⁸

A DE é um forte preditor de doença arterial coronariana e o seu desenvolvimento pode preceder a ocorrência de um evento cardiovascular em dois a três anos. As Diretrizes da European Association of Urology (EAU), através de conferências do Consenso de Princeton, orientam que pacientes com DE sejam estratificados em três categorias de risco cardiovascular (Tabela 1). Esta deve ser usada como base para um algoritmo de tratamento para iniciar/retomar a atividade sexual ou estabelecer a necessidade de avaliação de um cardiologista.^{8,9}

Tabela 1. Estratificação de risco e tratamento de homens com disfunção erétil e doença cardiovascular

Grau de risco	Tratamento recomendado
Baixo risco (assintomático após exercícios de intensidade moderada): assintomático e menos de três fatores de risco principais - hipertensão controlada, doença valvular leve, DVE (classe I da NYHA) e classe II da NYHA.	A atividade sexual pode ser continuada e o IPDE5 oral pode ser administrado.
Risco intermediário ou indeterminado: assintomático e pelo menos três fatores de risco de doença arterial coronariana - angina de peito leve estável, assintomática após IM (> 6-8 semanas), angina de peito estável moderada, IM por mais de 2 semanas, mas menos de 6 semanas, DVE ou ICC (NYHA classe III), doença arterial periférica, história de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.	Avaliação cardiovascular detalhada para reclassificar o paciente é necessária antes do tratamento da DE (acompanhamento com cardiologista).
Alto risco: angina instável ou refratária, hipertensão não controlada, ICC (classe IV da NYHA), IAM recente (< 2 semanas), arritmias de alto risco, cardiomiopatias hipertróficas obstrutivas ou doença valvar moderada a grave.	Interromper a atividade sexual. Estabilizar a condição cardiovascular (acompanhamento com cardiologista), em seguida, prosseguir para o tratamento da DE.

Elaborada a partir de EAU Guidelines.⁸

DVE, disfunção ventricular esquerda; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IM, infarto do miocárdio; IPDE5, inibidores da fosfodiesterase tipo 5; NYHA, New York Heart Association.

Tratamento

A DE é uma doença multifatorial, sendo seu tratamento multidisciplinar e individualizado. Análise psicosssexual, terapia de casal, alterações do estilo de vida (perda de peso, cessação de tabagismo, prática de atividade física etc.) e reposição hormonal, são alguns tratamentos que podem e devem ser realizados quando indicados em casos selecionados.⁹ Além de toda essa abordagem, a DE em geral tem uma clássica linha de tratamentos sucessivos.

Primeira linha

Os IPDE5 orais são considerados tratamento de primeira linha para a DE. A principal vantagem do IPDE5 reside na melhora do desempenho sexual, sem interferência na libido, desencadeando ereção apenas com estímulo sexual. Esses medicamentos facilitam a ereção ao inibir a enzima PDE5, que é especificamente responsável pela degradação do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) nos músculos lisos cavernosos. Essa inibição resulta na atividade prolongada do GMPc, que diminui ainda mais as concentrações de cálcio intracelular, mantém o relaxamento do músculo liso e, portanto, leva a ereções penianas rígidas e mais duradouras. Os IPDE5 podem ser usados sob demanda, pouco tempo antes da relação sexual ou diariamente em doses menores (tadalafila 5 mg), o que permite uma maior espontaneidade à atividade sexual. Existem no mundo diversos IPDE5 orais disponíveis comercialmente: sildenafil, tadalafila, vardenafila, avanafila, udenafila, mironafila e lodenafila,^{8,9} não havendo dados concretos disponíveis a respeito de comparação de eficácia entre eles. São medicamentos bastante seguros e os efeitos adversos são geralmente leves e bem tolerados (cefaleia, rubor, dispepsia e congestão nasal). O uso concomitante de IPDE5 é contraindicado em usuários de nitrato porque aumenta o risco de hipotensão grave. Embora não haja consenso sobre como definir a falha de tratamento do IPDE5, a incapacidade de atingir ou manter uma ereção peniana adequada durante a relação sexual em pelo menos quatro ocasiões consecutivas, apesar da dosagem ideal do medicamento, é uma definição aceitável.^{5,9}

Os dispositivos constritivos a vácuo operam aplicando pressão negativa contínua ao corpo do pênis, o que auxilia no influxo de sangue para o corpo cavernoso, que é posteriormente retido por uma faixa elástica em sua base. Esses dispositivos são baratos e têm desvantagens muito limitadas. No entanto, as ereções criadas usando este método não são naturais, sendo mecânicas, com uma sensação de frio no pênis e quase metade dos pacientes não fica satisfeita com este método. Os efeitos colaterais incluem petéquias, dormência peniana e ejaculação retrógrada. Dispositivos constritivos a vácuo são geralmente reservados para pacientes com relacionamentos estáveis, que falharam com o IPDE5 oral e que recusaram outras opções mais invasivas, como injeção intracavernosa ou implantação de prótese peniana.

Segunda linha

Considerada um tratamento de segunda linha para a DE, a principal vantagem da injeção intracavernosa é que a ereção alcançada é previsível e de rápida obtenção. Os homens ou suas parcerias aprendem através de treinamento adequado a injetar a solução no pênis com pequenas agulhas de calibre 28-30G. A ereção geralmente ocorre em menos de 10 minutos, independentemente do desejo sexual. A injeção intracavernosa é geralmente prescrita para homens que não gostaram ou não tiveram sucesso com o tratamento oral. As drogas comumente usadas incluem alprostadil (prostaglandina E1), papaverina, fentolamina e polipeptídeo intestinal vasoativo, que atuam como relaxantes da musculatura lisa e vasodilatadores. O tratamento combinado de duas ou mais drogas vasoativas também pode ser usado. Os efeitos colaterais geralmente associados às injeções intracavernosas são priapismo e fibrose peniana, podendo ser evitados com educação adequada e monitoramento do paciente. A dor peniana é comumente associada à injeção de alprostadil. Altas taxas (> 50%) de abandono da injeção ocorrem principalmente pela inconveniência relacionada à sua aplicação. O alprostadil também está disponível como pellet intrauretral (MUSE), com menores taxas de sucesso. Seus efeitos colaterais incluem dor peniana, queimação uretral, hipotensão, síncope e priapismo.^{5,9}

Terceira linha

A implantação de prótese peniana costuma ser o último recurso para o tratamento da disfunção erétil, quando outras modalidades falharam ou foram preteridas pelo paciente. Uma vez feita a cirurgia de prótese peniana, o tecido cavernoso é irreversivelmente alterado. As duas classes atualmente disponíveis de implantes penianos incluem dispositivos infláveis (duas e três peças) e semirrígidos (maleáveis, mecânicos e flexíveis). Existem duas abordagens cirúrgicas principais para o implante de próteses penianas: penoescrotal e infrapúbica. Uma recente revisão sistemática comparando as taxas de satisfação e complicações das diferentes abordagens cirúrgicas mostrou que não há vantagem específica entre as duas. Independentemente da indicação, o implante de prótese tem um dos maiores índices de satisfação entre as opções de tratamento para DE (> 90%).⁸ As duas principais complicações do implante de próteses penianas são falha mecânica e infecção. Falhas mecânicas são majoritariamente atribuídas às próteses infláveis, principalmente a de três peças. Os cirurgiões podem encontrar dilatação aneurismática dos cilindros, mau funcionamento da bomba, autoinsuflação e torção do tubo, embora as adaptações do dispositivo pelas empresas responsáveis tenham reduzido consideravelmente sua ocorrência.⁵

Referências

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993;270(1):83-90.
2. Rosen CR, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The Multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Current Medical Research and Opinion. 2004;20(5):607-17.
3. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. J Sex Med. 2016;13(2):144-52.
4. Modesto AAD, Couto MT. Erectile dysfunction in Brazilian primary health care: dealing with medicalization. Am J Mens Health. 2018;12(2):434-440.
5. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF. Campbell-Walsh Urology (11a ed). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Elsevier Saunders. 2015.

cia.⁵ Técnicas cirúrgicas cuidadosas com profilaxia antibiótica apropriada para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas reduziram as taxas de infecção para 2%-3% com implante primário em pacientes de baixo risco e em centros de alto volume.¹⁰ A taxa de infecção pode ser reduzida para 1%-2% com o implante de uma prótese impregnada com antibiótico (AMS Inhibizone™) ou uma prótese com revestimento hidrofílico (Coloplast Titan™). A infecção requer a remoção da prótese e administração de antibióticos. A remoção do dispositivo infectado com substituição imediata por uma nova prótese foi descrita usando um protocolo de *washout* com taxas de sucesso de 80%.⁸ Não deve ser realizado implante de prótese peniana na vigência de infecção sistêmica, urinária ou de pele.⁸

Terapias alternativas

Há diversas terapias alternativas para DE, sendo uma das principais a terapia com ondas de choque de baixa intensidade. Apesar de ainda em protocolo experimental, vem apresentando bons resultados, principalmente em DE vasculogênica.¹¹ Outros tratamentos, como *stent* endovascular de artéria pudenda, terapia genética e terapia angiogênica, apesar de promissores, ainda se encontram em fase experimental.⁹

6. Glina S, Puech-Leão P, Reis JMS, Pagani E. Disfunção sexual masculina: conceitos básicos, diagnóstico e tratamento. Instituto H. Ellis, 2002.
7. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2005;32(4):379-95.
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
9. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. Lancet. 2013;381(9861):153-65.
10. Mahon J, Mahon J, Dornbier R, Wegrzyn G, Faraday MM, Sadeghi-Nejad H, et al. Infectious adverse events following the placement of a penile prosthesis: a systematic review. Sex Med Rev. 2020;8(2):348-354.
11. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. J Urol. 2012;187:1769-75.

CAPÍTULO 31

SEÇÃO IV ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

Doença de Peyronie e curvaturas penianas: Fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. David Jacques Cohen

Dra. Priscila Kuriki Vieira Mota



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A doença de Peyronie (DP) foi descrita pela primeira vez em 1743 pelo médico francês François Gygot da La Peyronie, e caracteriza-se por uma fibrose da túnica albugínea, que pode causar dor, deformidade peniana à ereção e disfunção erétil (DE).^{1,4} A prevalência depende grandemente da população estudada, variando entre 0,5% e 20%, com as estimativas mais atuais entre 3% e 9%.^{1,2,4,5} A média de idade de apresentação da doença é de 50 anos.^{4,5}

Já as curvaturas penianas congênitas são raras, com incidência menor que 1%. Nestes casos, a curvatura resulta de um crescimento desproporcional dos corpos cavernosos em relação ao corpo esponjoso, sem associação com malformação uretral.⁶

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DP ainda não é totalmente conhecida, mas acredita-se que a causa seja multifatorial, envolvendo predisposição genética, trauma e origem imunológica.^{3,5,7} A hipótese mais difundida seria que lesões microvasculares repetitivas ou traumas durante a relação sexual, em indivíduos geneticamente predispostos, poderiam desencadear uma cascata de cicatrização anômala e contínua, com produção de citocinas fibrogênicas (TGF-beta; fator de necrose tumoral e radicais livres), que levam a uma maior deposição de colágeno e por fim ao aparecimento de placa fibrosa na túnica albugínea do pênis, reduzindo a elasticidade local e levando à curvatura peniana durante a ereção.^{1,3,5}

Os principais fatores associados à DP são a idade, com maior incidência na quinta e sexta década de vida, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, hipogonadismo, dislipidemia, tabagismo e prostatectomia radical.^{1,4,5} A DE ocorre entre 20% a 54% dos adultos com DP.⁵ Pode haver ainda associação entre a DP e as desordens do colágeno, em especial a doença de Dupuytren.^{1,5}

A evolução natural da doença pode variar desde resolução espontânea até piora progressiva da deformidade e impotência sexual e costuma ser dividida em duas fases:

1. Fase ativa (aguda ou inflamatória), em que ocorre o crescimento da placa cicatricial, resultando em dor e início da curvatura; e
2. Fase estável (crônica ou fibrótica), quando já existe um processo de cicatrização e fibrose, com estabilização da placa e consequentemente da curvatura e melhora da dor.^{1,4,6}

De maneira geral, durante a fase aguda, que dura entre seis e 18 meses, a curvatura peniana tende a piorar em 30% a 50% dos casos ou estabilizar em 47% a 67%.^{5,6} Melhora espontânea é reportada apenas em 3% a 20% dos pacientes.^{1,5}

Na DP, geralmente a placa fibrótica encontra-se na porção lateral do pênis (57%), seguida de placa dorsal (39%) e menos frequentemente placa ventral.⁵ Já na maioria dos casos congênitos, a curvatura é ventral, mas pode ser lateral e raramente dorsal.⁶

Avaliação

O diagnóstico da DP, na maioria dos casos, é baseado apenas na história clínica e exame físico. A clínica costuma ser representada por dor e deformidade peniana, que podem levar à dificuldade para o coito e DE.⁵

A dor é sintoma comum e geralmente se limita à fase aguda. Ocorre em até 70% dos pacientes, tendendo à resolução em 90% dos casos durante os primeiros 12 meses do início dos sintomas.^{1,6} A curvatura peniana é o primeiro e mais impactante sintoma da doença em 52% dos casos e está presente em 94% dos homens afetados.⁵ Nos casos de curvatura congênita, os pacientes usualmente se apresentam após alcançarem a puberdade, quando a curvatura se torna mais aparente com as ereções.⁶

Outras formas de deformidade peniana são o efeito dobradiça e a deformidade em ampolheta, podendo levar à flacidez axial do pênis e incapacitando o intercursos sexual.¹

Questionários específicos, como o Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ), podem ser utilizados para avaliar sintomas, evolução e resposta ao tratamento;^{8,9} no entanto, são pouco utilizados na prática clínica, com maior uso na pesquisa clínica.

O exame físico deve se iniciar com uma avaliação geniturinária de rotina e após ser estendido para avaliação de mãos e pés, para detectar possível contração de Dupuytren ou cicatriz de Ledderhose da fáscia plantar.⁶ Ao exame, deve-se avaliar a presença de placa palpável, dor à palpação e medida do comprimento peniano flácido do púbis ao meato uretral com o pênis esticado.⁴

Para avaliar a tortuosidade peniana, pode-se realizar a medida em consultório após fármaco ereção e medida com goniômetro. Com a grande disponibilidade de câmeras atualmente, o uso de fotografia pode ser uma alternativa de grande utilidade. Deve-se solicitar fotografias em ângulos diversos e levar em consideração que pode haver diferença de até 8° na avaliação que, no entanto, não interferem na indicação cirúrgica.¹

Teste de ereção associado a ultrassonografia com doppler pode ser útil em pacientes com função erétil *borderline*, uma vez que pode alterar a conduta de tratamento cirúrgico.¹

Tratamento

A DP continua sendo um desafio na prática clínica, já que sua fisiopatologia não é completamente entendida, o que limitou o progresso do tratamento.^{4,7} O tratamento deve ser baseado na evolução e na fase da doença. Pacientes na fase ativa da doença são candidatos a tratamento clínico.⁶ O tratamento cirúrgico é, em geral, indicado para pacientes com deformidade peniana significativa e dificuldade ou impossibilidade de penetração durante a relação sexual e somente deve ser realizado para pacientes na fase estável, ou seja, quando ocorre resolução da dor e estabilidade da curvatura por pelo menos seis meses.⁶

Já o tratamento da curvatura congênita é a correção cirúrgica nos indivíduos nos quais a curvatura peniana esteja interferindo de forma negativa na vida sexual. O tratamento cirúrgico segue os mesmos princípios que são usados na DP, sendo utilizadas as técnicas de plicatura, que serão detalhadamente explicadas mais adiante.⁶

Tratamento clínico

O objetivo do tratamento clínico é melhorar a dor e prevenir a progressão da curvatura. Muitas opções

têm sido sugeridas e os resultados dos estudos são em geral inconsistentes e contraditórios, dificultando as recomendações.^{6,7}

Tratamento oral

Nenhum tratamento oral disponível atualmente é eficaz como monoterapia, mas alguns têm mostrado resultados encorajadores, como parte de uma terapia combinada.⁷ O uso oral de L-arginina e pentoxifilina em terapia combinada vem mostrando resultados encorajadores em estudos recentes.^{7,10} Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5) devem ser reservados para o tratamento da DE em pacientes com DP ou na terapia combinada.⁶ Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são recomendados como tratamento de primeira linha para dor peniana na fase aguda.⁶

Em suma, os *Guidelines* da Sociedade Americana e da Europeia de Urologia recomendam apenas o uso de AINE para controle da dor na fase aguda da doença, não havendo recomendação para o uso de qualquer outra droga no intuito de prevenir o desenvolvimento da curvatura peniana.

Tratamento intralesional

A terapia intralesional com interferon α -2b (IFN α 2b) é uma opção de tratamento para pacientes com curvatura estável dorsal ou lateral > 30°, visando um procedimento minimamente invasivo. Este tratamento pode melhorar a curvatura peniana, reduzir o tamanho e a densidade da placa e melhorar a dor.^{2,6}

Estudos mais recentes mostraram utilidade deste tratamento também para curvaturas ventrais, demonstrando que o IFN α 2b pode ser uma opção segura para placas em qualquer localização.^{7,11-13} O principal efeito colateral é o aparecimento de sintomas gripais na maioria dos pacientes, mas que são quase totalmente prevenidos com o uso profilático de AINE.

Colagenase de *Clostridium histolyticum* (CCH) intralesional pode ser outra opção oferecida em pacientes com DP estável e curvatura dorsal ou lateral > 30°, que solicitam tratamento não cirúrgico. Este tratamento mostrou redução média da curvatura peniana da ordem de 18° ou 34% da curvatura inicial.^{2,6}

Entretanto, pacientes com curvaturas severas (> 90°), curvaturas complexas (biplanares), placas

dolorosas e/ou deformidades em ampulheta são candidatos subótimos para a terapia com CCH e podem obter resultados superiores com tratamento cirúrgico.⁷ As grandes desvantagens do tratamento intralesional com CCH são seu alto custo, protocolo original de aplicação prolongado e até 34% de rupturas de túnica albugínea.

Já o tratamento intralesional com antagonistas do canal de cálcio (verapamil e nicardipino) não é mais recomendado pela Associação Europeia de Urologia devido aos resultados contraditórios dos estudos.⁶ Entretanto, a Associação Americana de Urologia, em estudo de revisão recente, considerou o verapamil intralesional como opção terapêutica para pacientes devidamente selecionados (pacientes com curvaturas dorsais ou laterais, dor e calcificação mínima e em fase aguda da doença).^{2,7}

O uso de corticoides intralesional pode levar à atrofia do tecido, adelgaçamento da pele e imunossupressão; assim, este tipo de tratamento não deve ser indicado para reduzir curvatura peniana, tamanho da placa ou dor.^{6,7} O tratamento intralesional com ácido hialurônico ou toxina botulínica não tem evidência robusta para apoiar sua indicação.⁶

Terapia mecânica

Dispositivos de tração peniana e a vácuo vêm ganhando maior espaço no tratamento da DP, pelo seu caráter inócuo e possibilidade de redução da curvatura peniana e principalmente manutenção e melhora do comprimento peniano, quando utilizados na fase aguda da doença ou no pós-operatório imediato de cirurgias de plicaturas ou enxertos.^{1,6,7}

O grande obstáculo para o uso rotineiro da terapia mecânica é a necessidade diária de uso de pelo menos três horas por até seis meses de duração, dificultando sobremaneira a aderência do paciente ao tratamento.

Um trabalho recente com um novo dispositivo de tração peniana biplanar (tração horizontal clássica associada a uma tração contra o eixo de curvatura) demonstrou resultados promissores, com manutenção da redução de curvatura peniana e manutenção do comprimento peniano com uso diário de 30 minutos por seis meses.

Outros

Terapia com ondas de choque extracorpórea (TOCE) não é recomendada para melhorar a curvatura peniana ou reduzir o tamanho da placa.^{2,6} O TOCE pode ser usado para melhora da dor peniana na fase aguda, com recomendação fraca, quando há falha no uso dos AINE.^{2,6}

A radioterapia não deve ser utilizada para o tratamento da DP! Além do sucesso limitado na melhoria da curvatura, está associada a potencial dano ao tecido erétil, aumentando o risco de DE.^{2,7,11}

Tratamento multimodal

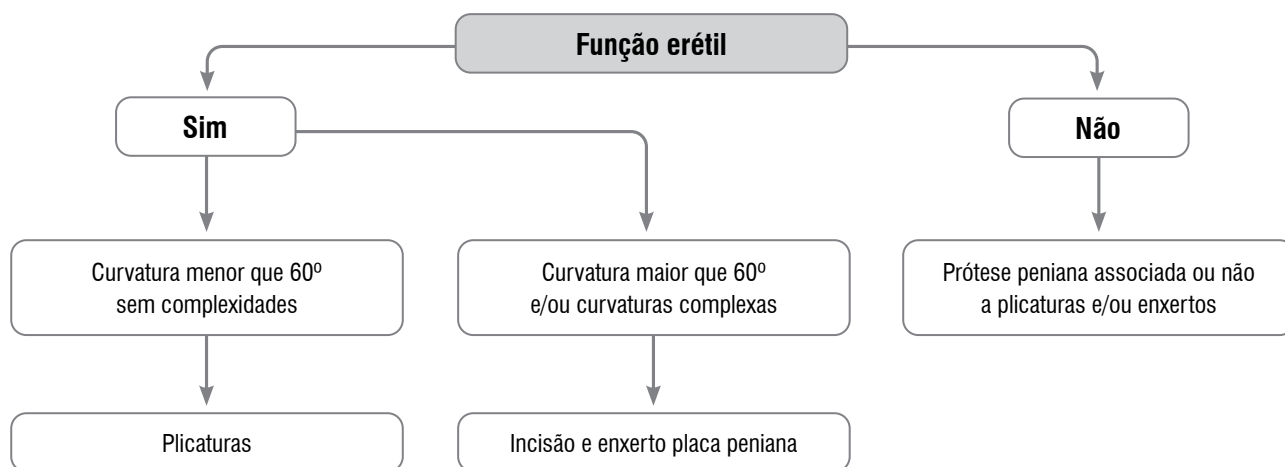
O tratamento multimodal, que combina duas ou mais modalidades terapêuticas não cirúrgicas, proporciona maior probabilidade de benefício clínico, particularmente em termos de correção de curvatura, tornando esta opção atrativa entre as modalidades de tratamento clínico.⁷ No entanto, suas evidências científicas ainda são escassas.

Tratamento cirúrgico

O aconselhamento pré-operatório para o tratamento cirúrgico da DP é parte fundamental no ajuste das expectativas do paciente quanto ao resultado cirúrgico. Deve ficar bem claro que o objetivo da cirurgia é a obtenção de uma curvatura funcional (< 20°), que permita penetrações durante as relações sexuais e não um pênis totalmente reto. Outros fatores que devem ser esclarecidos são: a possibilidade de perda de comprimento peniano (até 2 cm); recorrência da curvatura; perda de sensibilidade peniana (geralmente transitória) e o risco de diminuição de rigidez peniana e até DE.

O tipo de cirurgia depende da função erétil do paciente, grau e complexidade da curvatura peniana. De forma geral, em pacientes com função erétil preservada e curvatura menores que 60° sem deformidades complexas (ex.: deformidade em ampulheta) e bom comprimento peniano, as técnicas de plicaturas se impõem, enquanto para pacientes que apresentam função erétil preservada com curvaturas maiores que 60° e/ou complexas é preferível o uso de técnicas de incisão e enxerto das placas de Peyronie.

Nos pacientes com DE, a colocação de prótese peniana associada ou não a outras técnicas (plicaturas; enxertos) está indicada (Figura 1).



Elaborada pelos autores.
Figura 1. Tratamento cirúrgico.

As técnicas de plicaturas consistem na retificação peniana através de pontos com ou sem incisão da túnica albugínea no lado oposto da convexidade peniana máxima. Existem diversas técnicas de plicatura, sendo as mais conhecidas a de Nesbit – ressecção elíptica da túnica albugínea em sua totalidade, com sutura do defeito criado; técnica de Yachia – várias incisões transversas de 5-10 mm da túnica albugínea com fechamento no sentido horizontal (Heineke-Mikulicks) sem ressecção. Não há evidências que favoreçam uma técnica sobre a outra, sendo que todas elas podem levar a uma diminuição significativa do comprimento peniano, uma vez que o conceito da cirurgia é de diminuição do maior comprimento peniano, de forma a igualar ao menor comprimento. Desta forma, pacientes com comprimentos penianos reduzidos (menores que 10 cm) ou que não aceitem perda de comprimento peniano não são bons candidatos para plicaturas penianas. Outros efeitos colaterais da cirurgia são dor e incômodo pela formação de granuloma nos locais de sutura.¹⁴

As cirurgias de incisão e enxertia inicialmente eram feitas com excisão total da placa e colocação de enxerto no lugar, o que gerava altas taxas de DE, uma vez que prejudicavam muito o mecanismo de veno-oclusão dos corpos cavernosos. Atualmente, preconiza-se uma incisão parcial da placa em H ou Y invertido, seguida de revestimento com enxerto da área exposta, o que permite a expansibilidade da túnica albugínea e preserva melhor o mecanismo de veno-oclusão.⁶ Há vários tipos de enxertos autólogos e heterólogos que

podem ser utilizados, sendo os mais utilizados na prática clínica o pericárdio bovino e submucosa intestinal de porco.¹⁵

Recentemente, nova técnica vem utilizando Tachosil (placa de colágeno associada a uma substância adesiva) como enxerto, com taxas de sucesso de 85% e sem aumento da DE.¹⁶

Uma vez que o principal risco da cirurgia é a DE, os pacientes devem ter uma função erétil pré-operatória satisfatória, com o intuito de minimizar as chances de DE no pós-operatório. Outro efeito colateral comum é a perda de sensibilidade peniana, na maioria das vezes transitória, mas que pode durar de seis a 12 meses, devido ao isolamento intraoperatório necessário do feixe vasculonervoso dorsal.⁶

O período pós-operatório imediato de até três a seis meses é de suma importância no sucesso da cirurgia, principalmente no que diz respeito à manutenção do comprimento peniano, prevenir a DE e criar um bom ambiente para cicatrização cirúrgica. O início da reabilitação deve ser o mais precoce possível, sendo o paciente orientado a realizar manobras de tração peniana manual assim que o edema e a dor local permitirem.

Após duas a três semanas, iniciar terapia de tração peniana por duas a três vezes por dia, com duração de 10 minutos cada sessão, e manter a terapia por pelo menos três meses. Essa conduta foi baseada em um estudo de pacientes submetidos a cirurgia de plicatura ou enxerto na qual um grupo foi submetido

a tração peniana pós-operatória durante três meses e o outro grupo, não. Nos grupos pós-plicatura com tração houve ganho médio no comprimento peniano de 0,85 cm, contra perda média de 0,58 cm no grupo sem tração. Já nos grupos pós-enxerto com tração houve ganho médio de comprimento peniano de 1,48 cm, contra ganho médio de apenas 0,28 cm no grupo sem tração.¹⁷

Outra medida utilizada no pós-operatório é o uso de iPDE5 por três meses, para criar uma vasodilatação que proporcione um melhor leito para aceitação do enxerto, diminua o processo cicatricial e melhore a oxigenação dos corpos cavernosos, para diminuir a chance de DE.¹⁸

Nos pacientes com DP e DE associada, está indicada a colocação de prótese peniana. As próteses de escolha são as infláveis, pois permitem uma maior

pressão nos cilindros, permitindo uma melhor correção da curvatura através do modelamento peniano, que deve ser realizado com o pênis ereto, de forma gradual e lenta, contra a curvatura peniana por 60 a 90 segundos. Com esta manobra, cerca de 80% das curvaturas são resolvidas e a prótese implantada.¹⁹

Nos casos com curvatura residual, pode-se realizar incisão da placa com ou sem colocação de enxerto. A maior queixa pós-operatória de pacientes submetidos a prótese peniana é perda de comprimento peniano, que pode ser prevenida no pré-operatório com três meses de tração peniana ou vacuoterapia, no intraoperatório com técnicas de alongamento peniano (*sliding technique*) e no pós-operatório manter a prótese semi-inflada nas primeiras semanas e após orientar o paciente a inflar a prótese diariamente por 10-30 minutos por três meses.

Referências

1. Korkes F, Barbosa ÁR, Cha JD. Doença de Peyronie. In: Rocha FET, Abrantes AdS, Tomé ALF, editors. Manual de Urologia de Consultório. São Paulo: Planmark; 2018. p. 188-96.
2. Nehra A, Alterowitz R, Culkin D, Faraday M, Hakim L, Heidelbaugh J, et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. The Journal of Urology. 2015;194(3):745-53.
3. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, et al. Peyronie's disease. The Journal of Sexual Medicine. 2004;1(1):110-5.
4. Seftel AD, Yang H. Diagnosis and management of Peyronie's disease. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kvoussi LR, Peters CA, editors. Campbell Walsh-Wein Urology. 12ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1599-626.
5. Nardoza Jr A, Facio Jr FN, Faria GE, Andrada NC. Doença de Peyronie: diagnóstico e tratamento clínico. In: Nardi AC, Nardoza Jr A, Fonseca CEC, Bretas FFH, Truzzi JCCI, Bernardo WM, editors. Diretrizes Urologia - AMB. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2014. p. 169-82.
6. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU Guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism. In: Urology EAo, editor. European Association of Urology Guidelines 2019.
7. Tsambarlis P, Levine L. Nonsurgical management of Peyronie's disease. Nature Reviews Urology. 2019;16(3):172-86.
8. Hellstrom W, Feldman R, Rosen R, Smith T, Kaufman G, Tursi J. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. The Journal of Urology. 2013;190(2).
9. Coyne K, Currie B, Thompson C, Smith T. Responsiveness of the Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ). The Journal of Sexual Medicine. 2015;12(4).
10. Gallo L, Sarnacchiaro P. Ten-year experience with multimodal treatment for acute phase Peyronie's disease: A real life clinical report. Actas Urologicas Espanolas. 2019;43(4):182-9.
11. Farrell M, Ziegelmann M, Levine L. Minimally invasive therapies for Peyronie's disease: the current state of the art. Translational Andrology and Urology. 2020;9(Suppl 2):S269-S83.
12. Twidwell J, Levine L. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. International Journal of Impotence Research. 2016;28(2):41-5.
13. Stewart C, Yafi F, Knoedler M, Mandava S, McCaslin I, Sangkum P, et al. Intralesional injection of interferon-α2b improves penile curvature in men with Peyronie's disease independent of plaque location. The Journal of Urology. 2015;194(6):1704-7.
14. Hudak SJ, Morey AF, Adibi M, Bagrodia A. Favorable patient reported outcomes following penile plication for wide array of Peyronie's deformities. J Urol. 2013;189:1019-102.
15. Valente P, Gomes C, Tomada N. Small intestine submucosa grafting for Peyronie's disease: outcomes and patient satisfaction. Urology. 2016;100:117-24.
16. Yafi FA, Hatzimouratidis K, Wang J, Anaissie J, Sikka SC, Hellstrom WJG. Outcomes of surgical management of men with Peyronie's disease with hourglass deformities. Urology. 2016;91:119-23.
17. Rybak J, Pappaginosopoulos P, Levine L. A retrospective comparative study of traction therapy vs no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patients perceptions. J Sex Med. 2012;9:2393-403.
18. Levine LA, Greenfield JM, Estrada CR. Erectile dysfunction following surgical correction for Peyronie's disease and a pilot study for the use of sildenafil citrate rehabilitation for post operative erectile dysfunction. J Sex Med. 2005;2(2):241-7.
19. Wilson SK, Cleves MA, Delk Jr. Long term follow up of treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over a inflatable penile prosthesis. J Urol. 2001;265(3):825-9.

CAPÍTULO 32

SEÇÃO IV ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

Reprodução masculina: Fisiologia, fisiopatologia e avaliação do homem infértil

Dr. Caio Eduardo Valada Pane

Dr. Rafael Favero Ambar



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal, com vida sexual ativa e sem uso de métodos contraceptivos, obter uma gravidez espontânea em um ano.^{1,2} Atinge cerca de 15% dos casais e pode ser classificada como primária ou secundária.¹ Apesar de o fator feminino ser de muita importância no prognóstico e no tratamento, em 40% a 50% dos casais inférteis existem alterações de ambos os parceiros e por isso eles devem ser investigados simultaneamente.³ Em cerca de 20% a 30% dos casos, o fator masculino se apresenta de forma isolada.

A análise do homem infértil se justifica para identificar: condições potencialmente curáveis, condições irreversíveis com possibilidade de tratamento com reprodução assistida, condições irreversíveis com necessidade de uso de sêmen heterólogo/adoção, comorbidades subdiagnosticadas e condições genéticas associadas.¹

Como é um tema muito extenso, abordaremos com enfoque mais prático a relação da fisiologia com a avaliação do homem infértil.

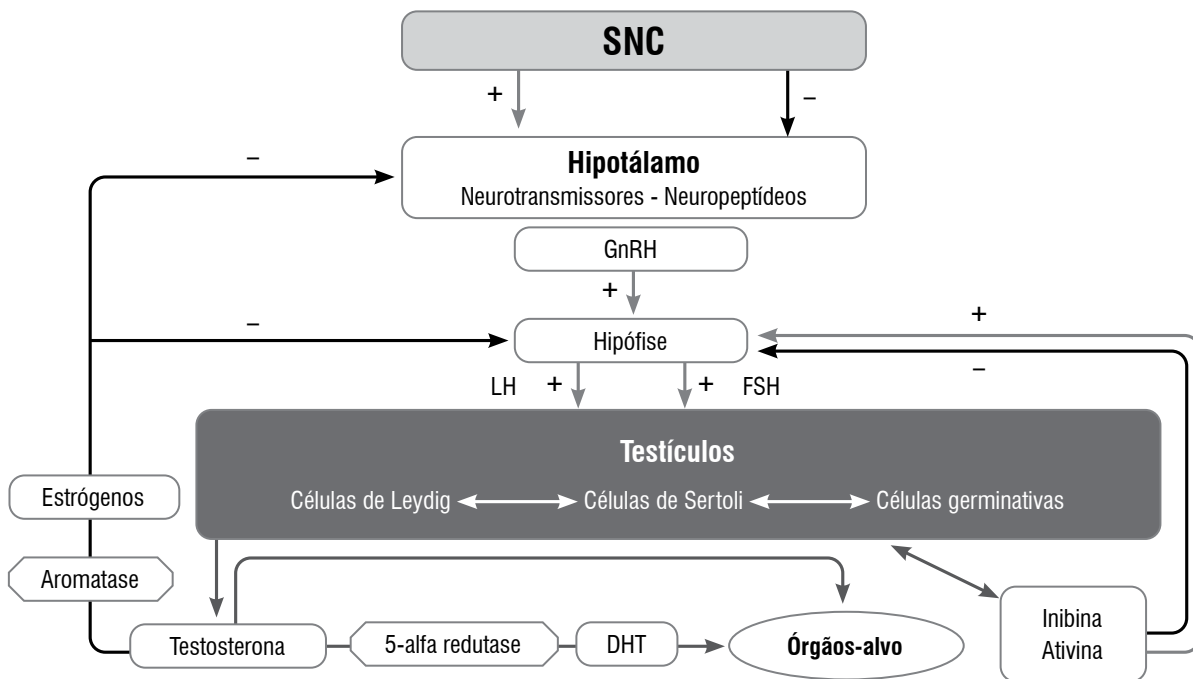
O eixo hormonal masculino e a espermatogênese

O eixo hipotálamo-hipófise-testicular (HHT) se caracteriza pela liberação de gonadotrofinas, que atuam em sincronia por sistema de autorregulação para manter secreção adequada de androgênios e permitir a definição do fenótipo durante a embriogênese, maturação sexual na puberdade e função testicular endócrina (testosterona) e parácrina (espermatogênese).

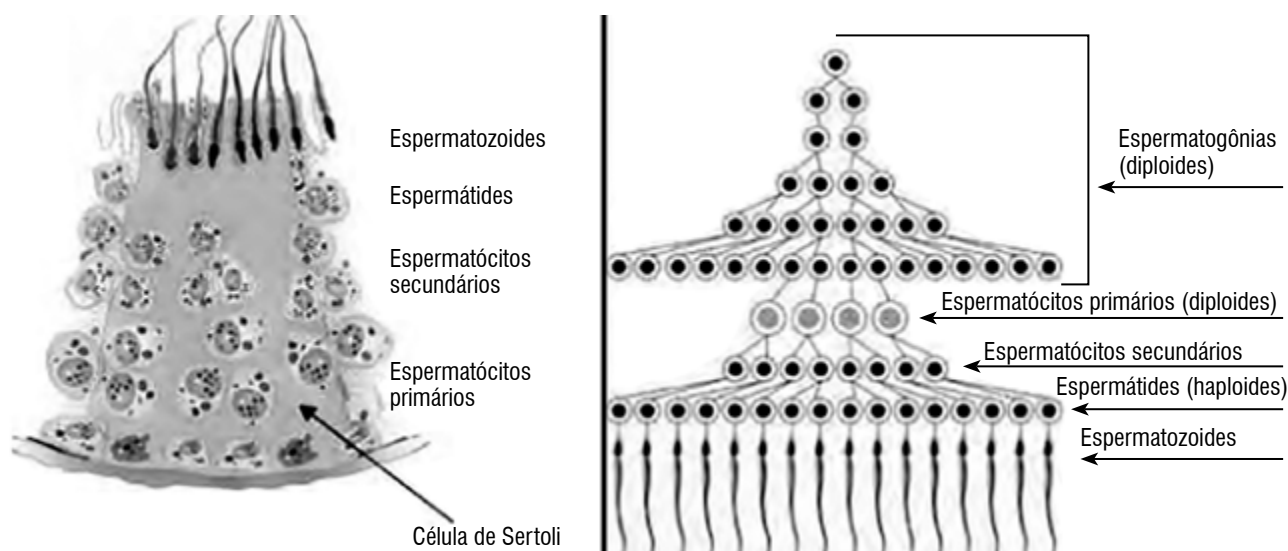
As células de Leydig são estimuladas pelo hormônio luteinizante (LH), através de receptor específico (LHR), e são responsáveis pela produção da testosterona testicular, enquanto as células de Sertoli são estimuladas pelo hormônio foliculo-estimulante (FSH) e são responsáveis pelo controle da espermatogênese.⁴

O mecanismo de regulação acontece por *feedback* negativo, principalmente através dos metabólitos da conversão da testosterona (estradiol) e da inibina, assim como resumido na figura 1.⁵

Níveis elevados de testosterona intratesticular (TIT) estimulam o curso da espermatogênese e previnem a morte das células germinativas. Por outro lado, níveis baixos de TIT resultam em uma barreira hematotesticular fragilizada, permitindo lesão de células germinativas,⁶



GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; SNC, sistema nervoso central. Elaborada a partir Wein et al., 2011.⁵
Figura 1. Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-testicular.



Adaptada de Schneider et al., 2012.⁷

Figura 2. Representação esquemática da espermatogênese humana.

além de reduzirem a espermição, levando à fagocitose das espermátides pelas células de Sertoli.⁴

A espermatogênese é um processo de redução de DNA e metamorfose celular (mitose e meiose), que ocorre nos túbulos seminíferos, com duração de 42 a 76 dias e complementando a maturação espermática nos epidídimos (Figura 2).

Ela se inicia na puberdade, ocorrendo em estágios, ciclos e ondas, de modo a garantir produção constante e diária. Os espermatozoides são então armazenados nos epidídimos e transportados pelo ducto deferente (DD) até a emissão pelo ducto ejaculador na próstata, recebendo complemento do líquido seminal das vesículas para compor o volume final ejaculado.⁵

Causas de infertilidade masculina

De acordo com a propedêutica básica, podemos identificar possíveis etiologias para a infertilidade e identificar os pacientes que necessitarão de análises complementares, diagnósticas e prognósticas. A tabela 1 resume as principais causas de fator masculino.

Daremos ênfase ao diagnóstico da varicocele, que por definição é a dilatação das veias do plexo pampiniforme. Está presente em 14% a 16% dos homens, e embora seja a causa mais comum de infertilidade (30% a 40% dos casos), a grande maioria dos homens com varicocele é fértil e não necessitará de tratamento. O diagnóstico é clínico, em que o paciente deve ser examinado em posição ortostática e em sala aqueci-

da, mas pode ser útil em casos específicos o uso da ultrassonografia escrotal com doppler, que vai avaliar o calibre das veias do cordão e a ocorrência ou não do refluxo à manobra de Valsalva.

A varicocele deve ser classificada de acordo com o exame físico em subclínica (identificada somente com ultrassonografia) ou clínica, quando diagnosticada ao exame físico e classificada em graus de 1 a 3.³ Deve-se avaliar conjuntamente o volume testicular, principalmente quando identificada em crianças e adolescentes, o que traz diferença na conduta a ser seguida.⁸⁻¹⁰

Tabela 1. Principais etiologias do fator masculino para infertilidade

Causa	Proporção (%)
Varicocele	40
Idiopático	25
Infecção	15
Obstrução	10
Criptorquidia	5 – 10
Hormonal	5
Genético	5
Imunológico	5

Elaborada a partir Wein et al., 2011.⁵

De acordo com a suspeita diagnóstica, deve-se prosseguir a investigação com outros exames complementares.

Avaliação do homem infértil

Os fatores prognósticos na avaliação masculina dependem do tempo de infertilidade, etiologia, análise seminal e idade e condições da parceira,³ e a avaliação deve constar de anamnese detalhada, exame físico e análise seminal, podendo ser utilizados outros métodos de acordo com cada situação clínica específica.¹

Anamnese

Deve-se investigar inicialmente:

- Idade do paciente e da parceira.
- Tempo de infertilidade e classificação primária ou secundária.
- História prévia de doença ou cirurgia testicular (ex.: criptorquidia, infecções, doenças sexualmente transmissíveis).
- Tratamento clínico e/ou cirúrgico de patologias que afetem a próstata ou o colo vesical.
- Libido e ereção, e frequência de relações sexuais.
- Exposição ocupacional a agentes tóxicos ou radiação ou fontes de calor.
- Tabagismo, etilismo ou uso de drogas (maconha, cocaína).
- Uso de esteroides anabolizantes (ex.: testosterona exógena).
- Quimioterapia ou radioterapia.
- Uso de algumas medicações (cimetidina, sulfasalazina, cafeína).

Exame físico

Alguns diagnósticos podem ser feitos ao exame físico:

- Caracteres masculinos secundários, identificando deficiência androgênica.
- Cordão testicular: presença de granulomas ou cistos no cordão, presença e classificação de varicocele, presença ou não dos ductos deferentes.
- Testículos: volume, consistência, posição adequada no escroto.
- Epidídimos: palpáveis ou não, consistência e presença de cistos.
- Pênis: posição do meato uretral, presença de curvatura ou calcificação, presença de fimose.
- Toque retal: consistência da próstata, abaulamentos medianos, volume das vesículas seminais.

Análise seminal (espermograma)

A Organização Mundial da Saúde (OMS)⁸ já orienta que devido à grande variação biológica na qualidade do sêmen, é necessário que todas as medidas sejam precisas, e que é impossível caracterizar a qualidade do sêmen de um homem a partir da avaliação de uma única amostra de sêmen, sendo útil examinar duas ou três amostras. Apesar de algumas controvérsias, os parâmetros iniciais que devem ser avaliados e os valores de normalidade segundo a OMS são:

Volume seminal: normal acima de 1,5 mL. Valores abaixo disso configuram hipospermia e podem sinalizar ejaculação retrógrada, agenesia de vesículas seminais (ACBDD – agenesia congênita bilateral dos ductos deferentes), ou obstrução do ducto ejaculatório. Deve-se sempre avaliar com o paciente se não houve perda ou erro na coleta.

pH: normal é acima de 7,2. Valores abaixo podem sinalizar infecção.

Concentração espermática: normal acima de 15 milhões/mL, abaixo disso é chamada oligozoospermia, ou azoospermia, caso nenhum espermatozoide seja encontrado, mesmo após centrifugação. Quando espermatozoides são encontrados somente após a centrifugação, denomina-se criptozoospermia.

Motilidade espermática: os espermatozoides são divididos em progressivos (PR), não progressivos (NP) e imóveis (IM). O normal é ter acima de 32% PR, valores abaixo disso classificam-se como astenozoospermia.

Vitalidade: O método mais comum de avaliar é pelo teste de eosina, que cora os espermatozoides mortos. Esse teste só tem aplicação para quem tem uma porcentagem elevada de espermatozoides imóveis, e torna-se necessário avaliar quantos estão vivos ou mortos. O normal é ter mais de 58% vivos (dos imóveis), valores menores caracterizam a necrozoospermia.

Morfologia: Pelos critérios de Kruger deve ser maior de 4%, abaixo disso recebe o nome de teratozoospermia. Porém, sua alteração de forma isolada tem sido muito discutida em relação a valor prognóstico.

É importante ressaltar que apesar destes parâmetros poderem predizer condições de fertilidade ou subfertilidade, nenhum deles é capaz de determinar a causa do problema e um exame com estes parâmetros

normais não exclui outros fatores seminais envolvidos na infertilidade.

Na ausência completa de volume ejaculado ou com baixos volumes associados à azoospermia, é necessário realizar pesquisa de espermatozoides na urina após preparo adequado para identificar possível ejaculação retrógrada.^{1,9}

Testes específicos no sêmen e fragmentação de DNA espermático

Outros testes podem ser realizados no sêmen: quantificação de leucócitos, presença de anticorpos antiespermatozoides, testes de vitalidade específicos, testes de penetração espermática, medida de espécies reativas de oxigênio, entre outros. Atualmente, a pesquisa de fragmentação de DNA espermático (FDNA) tem ganhado espaço na prática clínica como teste de função espermática, apesar de ainda existirem controvérsias a respeito dos cenários clínicos em que deva ser utilizada.¹¹

Recentemente, a Associação Europeia de Urologia (EAU) incluiu em seus *Guidelines* a recomendação de que este teste seja realizado em casos de abortamento de repetição ou infertilidade sem causa aparente (trocar *Guideline*).^{2,12}

Análise endócrina

As causas hormonais exclusivas são incomuns, porém a avaliação mínima deve conter o FSH e a testosterona, e progredir caso encontradas alterações para investigação do eixo HHT com LH, prolactina e estradiol. Em casos eventuais, a dosagem da inibina B pode ser realizada; entretanto, com custos elevados.¹ A pesquisa dos hormônios tireoidianos também deve ser realizada na suspeita clínica ou em casos de pacientes com diagnóstico de que podem estar subtratados.¹³

Análise genética

Cariótipo de sangue periférico de banda G: Deve sempre ser realizado nos casos de azoospermia não obstrutiva ou oligospermia severa (< 5 milhões por mL segundo a Associação Americana de Urologia (AUA) ou < 10 milhões por mL segundo a EAU), devido esses pacientes terem 10 vezes mais chances de ter alterações cromossômicas.²

O tipo de alteração mais comum são as aneuploidias, sendo a principal a síndrome de Klinefelter (47,XXY), presente em 5% dos oligozoospermicos severos e em até 15% dos azoospermicos. Alterações autossômicas são as inversões e translocações cromossômicas; nesses casos há perda de material genético, que prejudica ou inviabiliza o processo completo da espermatogênese.

Microdeleções do cromossomo Y: Ocorrem no braço longo do Y, encontradas em 10% a 15% dos oligozoospermicos severos ou azoospermicos. Identifica-se em três sub-regiões: AZFa, AZFb e AZFc. Deleções em AZFa se associam à síndrome de Sertoli “*cell-only*”, com espermatogênese ausente. Já em deleções de AZFc pode haver espermatogênese preservada com parâmetros seminais alterados.^{1,3,14}

Síndrome de Kallman: é causada por problemas genéticos ligados ao cromossomo X e caracteriza-se classicamente por hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia. Ocorre por mutação do gene *Kalig-1*. Nesses pacientes, a espermatogênese pode ser estimulada com gonadotrofinas, com bom prognóstico.³

Mutação do Gene da Fibrose Cística (CFTR): deve ser pesquisada em pacientes com azoospermia e DD não palpáveis. É uma doença genética autossômica recessiva fatal, caracterizada por mutações no gene *CFTR*, que se localiza no cromossomo 7. Pacientes portadores dessa mutação (heterozigotos) não desenvolvem a doença propriamente dita, mas podem apresentar agenesia bilateral de vesículas seminais, dos ductos deferentes e dos dois terços distais dos epidídimos. Normalmente a espermatogênese está preservada, e um procedimento de ICSI (do inglês, *intracytoplasmatic sperm injection*) com obtenção de espermatozoide por punção pode ter sucesso, desde que haja um aconselhamento genético adequado e avaliação da parceira em relação à presença da mesma mutação.^{1,3}

Exames de imagem

Alguns exames diagnósticos por imagem podem complementar ou definir o diagnóstico.

Ressonância magnética de crânio: indicada nas condições de hipogonadismo hipogonadotrófico^{3,15} e quando associado à hiperprolactinemia, especificar avaliação de sela túrcica.¹⁵

Ultrassonografia com doppler de bolsa testicular: permite avaliar casos de associação com tumores testiculares ou criptorquidia, e ainda para avaliar suspeitas de varicocele quando o exame físico deixa dúvida ou é mais complexo, como em obesos.^{1,15}

Ultrassonografia transretal de próstata: na suspeita de azoospermia obstrutiva, o diagnóstico de certeza de um cisto mediano de próstata pode ser realizado através da ultrassonografia e raramente necessitando de ressonância magnética de pelve. Pode estar associado a aumento das vesículas seminais. Se as vesículas seminais forem aplásicas,

o diagnóstico de ACBDD pode ser mais preciso, e um teste de presença de frutose no sêmen pode ser útil.^{1,15}

Biópsia testicular

Apesar da biópsia testicular ter boa relação com o diagnóstico etiológico e prognóstico para recuperação de espermatozoides, não é recomendada sua realização de rotina. Em casos selecionados, pode ser utilizada para confirmar azoospermia obstrutiva ou falência testicular.

Referências

- Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e18-25.
- Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on sexual and reproductive health. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2020.
- Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU Guidelines on male infertility. EAU Guidelines. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2018. Disponível em: <<http://uroweb.org/Guidelines/compilations-of-all-Guidelines/>>. Acesso em: mar. 2021.
- Herati AS, Kohn TP, Kassiri B. New frontiers in fertility preservation: a hypothesis on fertility optimization in men with hypergonadotrophic hypogonadism. *Transl Androl Urol.* 2020;9(Suppl 2):S171-S177.
- Wein AJ, Kavoussi KM. *Campbell-Walsh Urology.* 11th. ed. Elsevier; 2016.
- Walker WH. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis. *Spermatogenesis.* 2011;1(2):116-20.
- Schneider DT, Feijo CM, Spaine DM, Esteves SC. Espermatogênese. In: Dzik A, Donadio NF, Esteves SC, Nagy ZP, eds. *Atlas de Reprodução Humana.* Segmento Farma; 2012:280.
- WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Disponível em: <<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>>. Acesso em: mar. 2021.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. Evaluation of the azoospermic male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;109(5):777-82.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1556-60.
- Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, Selvam M, Cho CL, Henkel R, et al. Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians. *World J Mens Health.* 2020;38(4):412-71.
- Agarwal A, Cho C-L, Majzoub A, Esteves SC. The Society for Translational Medicine: clinical practice Guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility. *Translational Andrology and Urology.* 2017:S720-S733.
- Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, Mehrsay AR, Biniiaz F, Karjalainen MA. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction. *Urology Journal.* 2012;9(1):405-9.
- Baker K, Li J, Sabanegh E, Jr. Analysis of semen parameters in male referrals: impact of reference limits, stratification by fertility categories, predictors of change, and comparison of normal semen parameters in subfertile couples. *Fertil Steril.* 2015;103(1):59-65 e5.
- Huang IS, Wren J, Bennett NE, Brannigan RE. Clinical consultation guide on imaging in male infertility and sexual dysfunction. *Eur Urol Focus.* 2018;4(3):338-47.

CAPÍTULO 33

SEÇÃO IV ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

Infertilidade masculina: Tratamento cirúrgico e não cirúrgico + vasectomia

Dr. Daniel Suslik Zylbersztejn

Dr. João Paulo Greco Cardoso

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define infertilidade como a falha em se atingir uma gestação clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas ao longo do ciclo menstrual.¹ Aproximadamente 8%-15% dos casais se encaixam nessa definição, sendo 20% das causas de infertilidade conjugal exclusivamente masculinas. Fatores masculinos, no entanto, contribuem em 30%-40% dos casos de infertilidade conjugal, em conjunto com fatores femininos.¹

O objetivo deste capítulo é a abordagem dos tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos da infertilidade masculina. Detalhes relativos à fisiopatologia e ferramentas de investigação e diagnóstico são abordados em outro setor desta obra.

Tratamento cirúrgico

Criptorquidia

A criptorquidia é um quadro heterogêneo e complexo, com causas de origem genética, endocrinológica e com repercussões e definições de tratamento ainda em elucidação. Ocorre em cerca de 1% a 4% dos neonatos a termo e em até 45% dos neonatos prematuros.²

A criptorquidia é associada a risco de infertilidade e tumores de células germinativas. Embora o foco deste capítulo seja o tratamento do adulto, a abordagem ainda na infância pode ter resultado favorável no potencial reprodutivo, embora os riscos de aparecimento de tumor testicular não sejam dirimidos. Alterações dos parâmetros seminais são observadas tanto em pacientes com histórico de criptorquidia unilateral quanto bilateral; no entanto nos quadros bilaterais o impacto é mais significativo, sendo associada até a 70% de infertilidade masculina.³

A técnica cirúrgica é a mesma que a realizada na criança. Em quadros unilaterais com testículo contralateral tóxico, com função preservada e paciente eugonádico, pode ser proposta orquiectomia.³ No entanto, a orquidopexia unilateral pode preservar a função testicular daqueles pacientes já hipogonádicos ou com repercussão em parâmetros seminais, além de possibilitar acompanhamento criterioso do testículo posicio-

nado.^{3,4} A correção da criptorquidia bilateral, mesmo em adultos, pode possibilitar a espermatogênese e é uma alternativa quando tecnicamente permitida.^{3,4} É de extrema importância o seguimento criterioso desses pacientes quanto ao risco de neoplasias testiculares.

Varicocele

A varicocele está presente em aproximadamente 15% da população masculina geral, em 35% dos pacientes com infertilidade primária e em até 75% a 81% dos pacientes com infertilidade secundária. É associada a um progressivo e contínuo prejuízo da fisiologia testicular, tanto do ponto de vista de espermatogênese quanto de síntese de testosterona.⁵

A correção cirúrgica da varicocele é o tratamento mais realizado de infertilidade masculina,⁵ embora a indicação ao procedimento seja debatida há muitos anos. As evidências atuais apontam para melhora de parâmetros seminais naqueles pacientes com varicocele clínica (identificada como grau II e grau III ao exame físico), com histórico de infertilidade e alterações dos parâmetros seminais, exceto a morfologia.⁴

Embora as evidências sejam principalmente de estudos não randomizados, para os pacientes com varicocele clínica a varicocelectomia está associada não só a melhora dos parâmetros seminais, mas também a maiores taxas de gravidez espontânea e otimização dos resultados em reprodução assistida.^{3,4}

A melhora dos parâmetros seminais pode também potencialmente reduzir a complexidade do método de reprodução indicado ao casal.⁵ Aos pacientes com azoospermia não obstrutiva, a correção da varicocele antes do emprego de técnicas de captação de espermatozoides ainda não tem evidências definitivas. No entanto, alguns estudos relatam ejaculação de espermatozoides após varicocelectomia em pacientes previamente azoospérmicos.

O *Guideline* AUA/ASRM não recomenda correção cirúrgica de varicocele diagnosticada apenas com exame de imagem, definida como varicocele subclínica, sem presença ao exame físico. Para esses pacientes, a correção cirúrgica ainda não encontra base na literatura.⁴

Em relação ao tratamento, é de grande importância a escolha de técnica cirúrgica que seja efetiva e minimize riscos de complicações e recorrência (Tabela 1).⁵

Atualmente a varicocelectomia subinguinal microscópica é considerada a mais efetiva.³

Quadro 1. Técnica cirúrgica			
Técnica	Preservação da artéria	Hidrocele (%)	Recorrência/Falha (%)
Retroperitoneal	Não	7	15 - 25
Inguinal convencional	Não	3 - 30	5 - 15
Laparoscópica	Sim	12	3 - 15
Embolização	Sim	0	15 - 25
Subinguinal/inguinal microscópica	Sim	0	0.5 - 1.0

Adaptada de Campbell-Walsh-Wein Urology, 12th edition.⁵

Tratamento cirúrgico da azoospermia obstrutiva

A azoospermia obstrutiva é menos frequente que a azoospermia não obstrutiva, correspondendo a 10%-20% dos casos de azoospermia. Em geral está associada a volume testicular preservado e hormônio folículo-estimulante (FSH) dentro dos parâmetros normais. A obstrução ao trânsito dos espermatozoides pode ocorrer desde o testículo até os ductos ejaculatórios e próstata. Obstruções intratesticulares podem ser congênitas ou adquiridas, após trauma ou infecção. Obstruções do epidídimo podem ser secundárias a infecção e fibrose local, ou congênitas, decorrentes da agenesia deferente unilateral ou bilateral. Essa é também uma causa possível para obstrução dos deferentes, embora a causa mais comum seja adquirida por meio da vasectomia. Obstruções de ducto ejaculatório ocorrem em 1%-5% das azoospermias obstrutivas e podem ser secundárias a alterações inflamatórias ou cistos prostáticos de linha média, em geral congênitos.³

O tratamento cirúrgico depende do nível da obstrução. Pacientes com obstruções intratesticulares ou de epidídimo podem ser tratados pelos métodos de captação de espermatozoides testiculares ou de epidídimo. Obstruções dos ductos deferentes, principalmente secundárias a vasectomia, podem ser tratadas

pela vasovasostomia. Obstruções de ducto ejaculatório podem ser tratadas por ressecção transuretral dos ductos, quando a causa é inflamatória, ou ressecção/destelhamento do cisto de linha média prostática. Obstruções em região inguinal, iatrogênicas ou sequelares são em geral muito difíceis de ser abordadas, havendo, no entanto, a possibilidade de captação de espermatozoides em contexto de reprodução assistida.³

Reversão da vasectomia: Vasovasostomia e vasoepididimostomia

Aproximadamente 2% a 6% dos homens requerem reversão da vasectomia.^{3,5} O restabelecimento do trânsito de espermatozoides pelo deferente requer abordagem microcirúrgica. A decisão por reversão da vasectomia depende de aspectos relacionados também à idade feminina e outros fatores reprodutivos, que podem determinar opção pelo procedimento ou por outras técnicas de reprodução assistida. Não há, no entanto, consenso para melhor abordagem, que idealmente deve ser adaptada a cada situação.⁴

A reversão de vasectomia é uma cirurgia desafiadora, que requer longo tempo de dedicação e treinamento microcirúrgico na manipulação dos fios, manejo correto dos deferentes e domínio das técnicas de anastomose.⁶ Em recente revisão, Farber et al. descrevem tempo médio de 3,25 meses para presença de qualquer quantidade de espermatozoides no ejaculado, e média de 5,29 meses para pelo menos dois milhões de espermatozoides móveis. O sucesso do procedimento depende de alguns fatores, dentre eles: idade do paciente, menor tempo desde a vasectomia e identificação de espermatozoides no intraoperatório.⁷

Independentemente da técnica utilizada, seja em plano único ou múltiplo, é importante seguir os princípios: utilização de agulha cilíndrica com fio delicado (9.0 a 10.0), aproximação precisa da mucosa do deferente com anastomose bem selada, cotos deferenciais viáveis, manutenção do aporte sanguíneo, ausência de tensão local, técnica atraumática de anastomose.⁵

A opção pela vasoepididimostomia deve ser criteriosa. Na ausência de espermatozoides no fluido proveniente do deferente, essa indicação torna-se a possibilidade principal. No entanto, esse é o procedimento microcirúrgico mais tecnicamente desafiador e

deve ser empregado apenas por cirurgiões experientes e que frequentemente realizam essa abordagem. Na dúvida ou inexperiência, a melhor opção é a realização da vasovasostomia, embora com menores taxas de sucesso.⁵

Métodos de captação de espermatozoides no contexto de reprodução assistida

A captação cirúrgica de espermatozoides está indicada em diversos contextos. Pode ser a opção inicial nos casos de azoospermia obstrutiva, de acordo com o tratamento escolhido para o casal. Nos casos de azoospermia não obstrutiva torna-se a forma de tratamento possível, alinhada às técnicas de reprodução assistida. Cada técnica tem indicações adequadas, vantagens e desvantagens. Espermatozoides testiculares e de epidídimo têm diferenças em relação à maturidade, motilidade e, mais recentemente, diferenças no potencial de integridade do DNA.

Método de captação de espermatozoides de epidídimo

Indicado no caso de falha das cirurgias de reconstrução do trânsito, ou como primeira opção nos casos de azoospermia obstrutiva congênita ou adquirida. É possível ser realizado nos casos de ausência congênita dos ductos deferentes quando há a presença da porção cefálica do epidídimo.

Aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo ou *percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA)*

Realizado com agulha fina em técnica percutânea, não guiada. Tem a vantagem de ser pouco invasivo, pode ser realizado várias vezes e não requer treinamento microcirúrgico. Como desvantagem, menor quantidade de espermatozoides, menor chance de sucesso. Complicações incluem dor local, hematoma e risco de fibrose local com obstrução do epidídimo.

Aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo ou *microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA)*

Realizada por visualização direta e abertura dos túbulos do epidídimo, e por isso pode ser alternativa à falha da técnica percutânea. Depende de treinamento em técnica microcirúrgica; é mais invasiva por ser rea-

lizada através de incisão escrotal. No entanto, permite aspiração de maior quantidade de espermatozoides e potencialmente melhor para as indicações de criopreservação e uso futuro deste material.

Métodos de captação de espermatozoides testiculares

São os procedimentos de eleição na abordagem dos pacientes com azoospermia não obstrutiva. Podem ser realizados na falha dos métodos de captação de espermatozoides do epidídimo.

Aspiração percutânea de espermatozoides testiculares ou *percutaneous testicular sperm aspiration (TESA)*

Punção testicular por agulha. Por ser percutânea e não guiada, melhor indicada nos casos de azoospermia não obstrutiva ou ainda na falha de captação de espermatozoides pela técnica de PESA em azoospermia obstrutiva, podendo ser realizada na mesma oportunidade. Desvantagem de maior desconforto local, risco de sangramento e hematoma, menor quantidade de espermatozoides captados. Menor sucesso nos casos de azoospermia não obstrutiva, por ser às cegas e buscar quantidade mínima de material para ser analisado pelo andrologista.

Extração testicular de espermatozoides ou *testicular sperm extraction (TESE)*

Procedimento convencional, realizado por meio de incisão escrotal e excisão de fragmento único ou múltiplos, aleatórios, de parênquima testicular após abertura da túnica albugínea. Risco de sangramento e prejuízo da vascularização e função testicular.

Extração microscópica testicular de espermatozoides ou *testicular sperm extraction microdissection-TESE (micro-TESE)*

Técnica com uso de magnificação cirúrgica para abordagem dos túbulos seminíferos, sendo possível visualizar áreas com microtúbulos mais dilatados e realizar excisão de fragmentos específicos, com maior possibilidade de captação de espermatozoides e menor risco de dano ao parênquima. Técnica atualmente mais indicada nos casos de azoospermia não obstrutiva, porém exige do cirurgião expertise em microcirurgia e paciência para a recuperação de espermatozoides.

Tratamento não cirúrgico

Tratamento de infecções e inflamações

Infecções do trato genital masculino são potenciais causas de infertilidade masculina, embora o real efeito do tratamento de infecções sintomáticas e assintomáticas seja ainda controverso. Fatores inflamatórios com atuação local e a presença de leucócitos no sêmen têm potencial de geração de radicais livres de oxigênio e consequências do estresse oxidativo, resultando em fragmentação de DNA espermático e na piora da qualidade funcional do espermatozoide. No entanto, não há evidências de que o tratamento isolado da leucocitopermia, sem comprovação da presença de um agente causador, seja benéfico. Nos casos de comprovação de uretrite ou até mesmo de forma empírica, o uso de doxiciclina 100 mg via oral 12/12 horas por sete dias (sem sintomas) ou 14 dias (com sintomas) costuma ser resolutivo. Importante lembrar de tratar a parceira de forma concomitante.³

Modificações de estilo de vida e hábitos

Fatores de estilo de vida, ambientais e ocupacionais têm sido relacionados a prejuízo da fertilidade masculina. Modificações do estilo de vida e controle de exposição ambiental podem ter impacto em melhora dos parâmetros seminais e potencial reprodutivo, embora evidências robustas na literatura ainda sejam limitadas.⁴

Atividades físicas

Os benefícios de atividades físicas no controle de doenças crônicas já estão há muito estabelecidos. Em termos de fertilidade masculina, pacientes com atividades físicas moderadas têm tendência a melhores parâmetros de concentração, motilidade e morfologia.⁸

Perda de peso

A perda de peso e o controle da obesidade têm potenciais benefícios, embora a literatura ainda seja controversa.³ Os mecanismos precisos de impacto da obesidade não são totalmente elucidados, mas são provavelmente multifatoriais.⁹ Relacionam-se a alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, conversão periférica da testosterona em estradiol e influências diretas na espermatogênese. Mais recentemente, a

obesidade tem se relacionado também ao aumento do estresse oxidativo e aumento da temperatura escrotal, com consequentes maiores taxas de fragmentação do DNA.¹⁰

Maconha

Reflexos ao uso da maconha estão relacionados a efeitos centrais e periféricos. Embora com dados ainda controversos, é descrita a associação do consumo de maconha e alteração do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e redução da testosterona sérica. Potenciais para alterações na função das células de Sertoli e Leydig são também descritos, com redução da concentração seminal em uma correlação não linear com frequência de consumo.⁵

Álcool

A descrição do impacto do álcool na fertilidade já está bem estabelecida, embora sem especificação precisa de quantidades.⁸ Consumo crônico de álcool ou até mesmo consumo pouco frequente, porém de altas doses, estão relacionados a prejuízo dos parâmetros seminais, podendo inclusive gerar azoospermia transitória. Esse consumo elevado está relacionado também a aumento de aromatização periférica e consequente redução dos níveis séricos de testosterona.

Modulação hormonal

A espermatogênese é regulada pela ação do FSH, com a concentração de testosterona intratesticular também exercendo importante papel. A síntese de testosterona pelas células de Leydig é dependente da ação do hormônio luteinizante (LH). Ambas as gonadotrofinas podem ser suplementadas a homens portadores de hipogonadismo hipogonadotrófico em forma injetável: o *human chorionic gonadotropin* (HCG) é utilizado como análogo do LH. O FSH pode ser suplementado em sua forma recombinante, ou em formulação de FSH combinada com LH presente no *human menopausal gonadotropin* (HMG).

Pacientes portadores de hipogonadismo hipogonadotrófico congênito ou pré-puberal em geral possuem volume testicular reduzido (< 4 mL) pela ausência prolongada de estímulo de gonadotrofinas endógenas. Esses pacientes em geral requerem terapia combinada de FSH e LH (na forma de HCG). O tempo para

resposta em termos de espermatogênese é variável, podendo demorar até 24 meses para se obter alguma resposta. Esses pacientes em geral têm pior prognóstico que os quadros de hipogonadismo hipogonadotrófico pós-puberal.³

Os pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico pós-puberal ou adquirido podem responder ao estímulo isolado com HCG até elevação da testosterona sérica. No entanto, é necessária a associação do FSH para que haja o início da espermatogênese. O tempo de estímulo é variável, dependendo de titulação e otimização das doses de gonadotrofinas até a presença de espermatozoides no ejaculado. Maiores volumes testiculares de base tornam o prognóstico mais favorável.³

Terapia médica empírica

A terapia hormonal para homens portadores de quadros definidos de alterações hormonais é bem definida. No entanto, a literatura ainda é controversa na utilização de estratégias hormonais em homens com infertilidade sem causa definida.¹⁰ São modalidades de tratamento que utilizam medicações aprovadas para outras indicações, mas que encontram algumas evidências favoráveis em seu uso empírico para homens com infertilidade idiopática.

Inibidores seletivos dos receptores de estrogênio

Os moduladores seletivos de receptores de estrogênio, clomifeno e tamoxifeno, têm sua base lógica de utilização no bloqueio de receptores de estrogênio no hipotálamo e na hipófise, reduzindo o *feedback* negativo e aumentando a secreção de LH e FSH endógenos. Embora algumas publicações relatem melhora dos parâmetros seminais ou mesmo aumento da taxa de gravidez clínica, no geral a heterogeneidade e a qualidade dos ensaios clínicos disponíveis ainda não permitem a recomendação definitiva do uso dessa classe nos pacientes com infertilidade, mantendo-se ainda como uso *off-label* destes medicamentos.³

Inibidores da aromatase

A conversão periférica da testosterona em estradiol pela enzima aromatase pode estar associada a

prejuízo da espermatogênese, também pelo mecanismo de *feedback* negativo do estradiol. Inibidores reversíveis da aromatase, como o anastrozol e o letrozol, potencialmente reduzem a concentração sérica de estradiol. Podem ser indicados em pacientes com baixas concentrações de testosterona ou relação testosterona/estradiol desfavorável (T/E < 10). No entanto, ainda faltam estudos clínicos randomizados para uso amplo dos inibidores de aromatase em infertilidade masculina.³

Antioxidantes

Diversas reações fisiológicas são baseadas na participação de radicais livres de oxigênio, desde a atividade mitocondrial até a proliferação celular e a capacitação espermática. O desequilíbrio entre produção de radicais livres e os mecanismos antioxidantes leva ao estresse oxidativo, relacionado a alterações de maturação, motilidade e mais recentemente integridade do DNA espermático.

No entanto, o uso de terapia antioxidante ainda é empírico, com uma ampla variação de doses e combinações de compostos. Embora as evidências apontem para melhora de parâmetros seminais, ainda faltam estudos mais homogêneos e controlados que demonstrem modificações de desfechos clínicos robustos.³

Vasectomia

A vasectomia é um método cirúrgico de esterilização masculina, realizada com intenção de ser, a princípio, definitiva. O urologista deve realizar uma consulta de aconselhamento 60 dias antes do procedimento e toda documentação legal e termo de consentimento devem ser assinados previamente. Não há necessidade de discutir questões como risco para câncer de próstata, hipertensão, demência ou câncer testicular, dentre outras condições, uma vez que a vasectomia não é fator de risco nesses casos.¹¹

Embora a técnica cirúrgica possa variar, o objetivo é a interrupção definitiva do trânsito de espermatozoides. Recomenda-se um método minimamente invasivo para acesso aos deferentes e a utilização de uma das técnicas a seguir:¹¹

A. De interrupção do deferente

1. Cauterização da mucosa com interposição fascial, sem ligaduras/clipes.
2. Cauterização da mucosa sem interposição fascial ou uso de ligaduras/clipes.
3. Manter o coto deferencial do lado testicular livre e não ocluído, usando cauterização da mucosa do coto abdominal e interposição fascial.

B. Sem interrupção do deferente

1. Eletrocauterização extensa.

Cirurgiões treinados em técnicas de oclusão com ligaduras ou clipes e com ou sem interposição fascial podem utilizar a técnica, a depender do histórico de sucesso.¹¹

O procedimento deve ser realizado sob anestesia local com ou sem sedação oral e/ou venosa. Não há necessidade de uso rotineiro de antibioticoprofilaxia. Complicações dependem da forma de avaliação e classificação, mas hematoma sintomático e infecções ocorrem em geral em 1% a 2% dos casos. Dor crônica pode ocorrer também em 1% a 2% dos pacientes.¹¹

A utilização de método anticoncepcional até a análise seminal pós-vasectomia é mandatória, até

que se evidencie azoospermia ou concentração de espermatozoides imóveis abaixo de 100.000/mL, em amostra não centrifugada. A primeira análise é recomendada entre oito e 16 semanas, mas cabe ao urologista a indicação do intervalo específico.

Considera-se falha da vasectomia quando espermatozoides móveis estão presentes na análise seminal após seis meses do procedimento. Ficam a critério do urologista análises seminais seriadas para definir falha e indicar reabordagem.

A vasectomia é altamente eficaz, mas não é 100% confiável em anticoncepção. Apesar de baixo, o risco de gravidez pós-vasectomia é de aproximadamente 1 em 2.000 homens que apresentem azoospermia ou raros espermatozoides imóveis no espermograma após o procedimento.¹¹

Aos pacientes com desejo reprodutivo após vasectomia são possíveis a reversão microcirúrgica ou as técnicas de reprodução assistida com captação cirúrgica de espermatozoides. A decisão é individualizada em cada casal após orientação especializada.

Referências

1. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e18-25.
2. Loebenstein M, Thorup J, Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM, Li R. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: A systematic review. *Journal of Pediatric Surgery.* 2020;55(7):1201-10.
3. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health: European Association of Urology; 2020.
4. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, Christopher J, DeJonge P, Eisenberg M, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM Guideline. American Urological Association Education and Research, Inc. and American Society for Reproductive Medicine; 2020.
5. Partin AM, Dmochowski RM, Kavoussi LM, Peters CM. *Campbell-Walsh-Wein Urology.* 12th ed: Elsevier; 2021.
6. Hayden RP, Li PS, Goldstein M. Microsurgical vasectomy reversal: contemporary techniques, intraoperative decision making, and surgical training for the next generation. *Fertility and Sterility.* 2019;111(3):444-53.
7. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. *Fertility and Sterility.* 2020;113(4):774-80.e3.
8. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:66.
9. Esteves SC, Santi D, Simoni M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. *Andrology.* 2020;8(1):53-81.
10. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril.* 2015;103(3):595-604.
11. Sharlip ID, Honig S, Labrecque M, Marmar JL, Ross LS, Sandlow JL, et al. Vasectomy: AUA Guideline. 2012 (American Urological Association 1527-3792 (Electronic)).

CAPÍTULO 34

SEÇÃO IV ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

Distúrbio androgênico do envelhecimento masculino e reposição de testosterona

Dr. Bruno C. G. Nascimento

Dr. Eduardo P. Miranda

Dr. Rubens Pedrenho Neto



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A testosterona (T) é produzida em sua maior parte nos testículos e participa de diversos processos biológicos no homem, com níveis fisiológicos sendo importantes para regulação de toda resposta sexual, do desenvolvimento muscular, da saúde óssea, cognição e da regulação do metabolismo do homem.^{1,3} Apesar de alguns dados conflitantes, é globalmente aceito que existe uma tendência de declínio dos níveis de T com a idade, com níveis deficitários deste hormônio atingindo prevalência relevante em homens mais velhos, com cerca de 1/4 dos homens acima de 50 anos apresentando hipogonadismo leve a moderado e até mais de 2/3 após os 70 anos de idade.⁴⁻⁶

Este capítulo visa explorar os desafios diagnósticos e terapêuticos de uma entidade médica reconhecida por diversas sociedades, denominada Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino (DAEM). Não abordaremos, portanto, o uso da T com fins de melhora de desempenho muscular e/ou esportivo, que geralmente envolve a obtenção de níveis suprafisiológicos.

Etiologia, quadro clínico e diagnóstico

A redução dos níveis de T ao longo da vida tem etiologia multifatorial, principalmente pela diminuição primária de produção das células de Leydig, alterações dos receptores de androgênios, alterações das gonadotrofinas com modificação da resposta fisiológica do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal (HHG) e elevação de SHBG (do inglês, *sex hormone-binding globulin*) – deixando menos T biodisponível.⁶⁻⁸

O DAEM ou hipogonadismo de início tardio corresponde a uma síndrome clínico-laboratorial, com necessidade da presença de sintomas característicos e de documentação laboratorial de níveis séricos baixos de testosterona total (TT) para seu diagnóstico.⁹⁻¹¹ Sua caracterização não é simples e ambos os quesitos enfrentam desafios de análise ou interpretação.

Níveis baixos de testosterona

Não existe um consenso sobre qual o nível sérico deve ser considerado baixo entre diferentes associações nacionais e internacionais de renome, como fica claro na tabela 1. Parte desta divergência ocorre por fatores de confusão na aferição de T.¹¹⁻¹³

1. *Grande variação de exames medidos por técnica de imunoensaio:* É a técnica mais comum no Brasil e sua variabilidade pode chegar a 20%. Logo, variações de 60-80 ng/dL são esperadas em pacientes com níveis de 300-400 ng/dL, meramente por um fator técnico.¹¹ Infelizmente, a técnica com maior precisão (cromatografia líquida-espectrometria de massa) é menos disponível comercialmente no Brasil.¹⁴
2. *Grande variabilidade intraindividual:* Em um estudo com 121 pacientes com exames de TT seriados, de 15 pacientes com a primeira medida deficitária (< 250 ng/dL), apenas 6 (40%) tiveram todas as medidas alteradas.¹⁵ Parte desta variabilidade também é influenciada pelo ciclo circadiano, com medidas mais elevadas pela manhã. Esta variação é mais pronunciada em homens jovens do que nos idosos.¹⁶
3. *Polimorfismo dos receptores de androgênios (repetições CAG):* Apesar de não impactar diretamente nos valores medidos, o polimorfismo de receptores de T ajuda a explicar o porquê de níveis semelhantes poderem ser normais para alguns homens e anormais para outros. De acordo com o número de repetições CAG, altera-se a atividade transcripcional dos receptores, podendo gerar um efeito biológico mais ou menos proeminente para o mesmo nível de T em diferentes homens.¹⁷

Tabela 1. Níveis de TT considerados anormais, de acordo com diversas sociedades

ISSM (2015)	BSSM (2017)	AUA (2018)	ES (2018)	EAU (2018)	SBU (2017)
< 231 ng/dL	< 231 ng/dL	< 300 ng/dL	< 264 ng/dL	< 231 ng/dL	323-346 ng/dL

AUA, American Urological Association; BSSM, British Society for Sexual Medicine; EAU, European Association of Urology; ES, Endocrine Society; ISSM, International Society for Sexual Medicine; SBU, Sociedade Brasileira de Urologia. Adaptada de Buvat et al., 2013.¹²

Sintomas

A gama de sintomas atribuídos a DAEM é ampla e inclui tanto sintomas gerais quanto sexuais, como descrito no quadro 1. Porém, é importante ressaltar que questionários clínicos que se baseiam nestes sintomas possuem uma baixa especificidade (30%-60%) em identificar indivíduo com níveis séricos baixos de T.¹⁸⁻²⁰

Logo, sintomas de DAEM precisam ser entendidos de maneira ampla. Vale ressaltar a importância de se questionar sobre comorbidades como depressão, sinais de estresse crônico, hipotireoidismo e distúrbios do sono, todos problemas de alta prevalência, que podem gerar sintomas semelhantes àqueles do DAEM. Este fato reforça o conceito de síndrome clínico-laboratorial, uma vez que mesmo que um paciente tenha um quadro clínico muito sugestivo, este não é um candidato à terapia de reposição de testosterona (TRT) se os níveis de TT estiverem normais.^{20,21}

Quadro 1. Sintomas de DAEM

Gerais - Flacidez da pele, sintomas cognitivos, sintomas depressivos, irritabilidade, ganho de gordura, perda de músculo, redução do rendimento no trabalho, redução de resistência, fraqueza muscular, fadiga e baixa energia

Sexuais - Disfunção erétil, diminuição de libido, baixa qualidade do sono, redução das ereções noturnas

Sinais médicos – Osteoporose, hiperglicemia

Adaptado de Mulhall et al., 2018.¹¹

Diagnóstico

Sendo assim, tanto os níveis baixos de TT como os sintomas precisam estar disponíveis para o seu diagnóstico. Além disso, são recomendados para o diagnóstico laboratorial exames coletados pela manhã (< 11 a.m), repetidos e confirmados antes de uma decisão terapêutica. Quando necessário, uma terceira medida pode ser solicitada, como discutido a seguir.^{11,12,14}

Em quem dosar e o que dosar?

Homens que apresentam sintomas compatíveis com DAEM devem ter sua TT matinal aferida. Indivíduos com síndrome metabólica, obesidade, infecção

por HIV, diabetes melito, anemia, histórico de quimioterapia, dentre outros são considerados de alto risco e podem ser rastreados mesmo assintomáticos.^{11,14,19,21}

De maneira geral, é recomendada dosagem de alguns exames complementares no paciente com suspeita de DAEM, como hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e prolactina nos casos de TT baixa com LH e FSH normais ou baixos, e estradiol em homens com sinais de ginecomastia.^{11,14,19} Os resultados de LH e FSH ajudam a diferenciar casos de hipogonadismo primário e secundário, podendo ainda aumentar a compreensão sobre as diferentes formas de terapia de reposição hormonal (TRH) plausíveis para um caso específico. Em casos em que a TT é duvidosa, recomenda-se uma terceira dosagem de TT e/ou o uso da T livre (TL) calculada, de acordo com os níveis de SHBG.^{11,20} A coleta de hemograma e antígeno prostático específico (PSA) (total e livre) também se torna recomendada em candidatos à TRT, tanto para avaliar sua aptidão como para permitir um seguimento criterioso.

Precauções antes do início da TRT

A fim de propiciar uma decisão compartilhada adequada com pacientes, é importante uma ampla discussão dos seguintes tópicos antes do início da TRT: o desejo reprodutivo, os níveis de hematócrito, a saúde da próstata e o risco cardiovascular.

Infertilidade

A T exógena reduz o estímulo testicular para produção de T endógena por *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), derrubando os níveis de FSH e LH. Sendo assim, seu uso tende a levar a queda da espermatogênese e, se usado por longos períodos, pode levar a atrofia testicular e infertilidade irreversível.^{11,14}

Em pacientes com desejo de manter a fertilidade, mas com indicação de TRT, podemos oferecer terapias que estimulam a produção endógena de T, como os moduladores seletivos de receptores de estrógenos (citrato de clomifeno) ou a gonadotrofina coriônica humana (hCG), sendo este último o único com aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) para este fim.²⁰ Em alguns casos selecionados, o uso de inibidores de aromatase (AIs) pode ser empregado como

monoterapia ou como uma segunda medicação para reduzir os níveis de estradiol em indivíduos com outras formas de TRT.^{11,20}

Elevação de hematócrito

A TRT tem efeito na hematopoiese, aumentando os níveis de hemoglobina circulantes. Logo, é recomendada a coleta dos níveis de hematócrito antes do início e durante a TRT.^{11,14} Em pacientes com hematócrito basal acima de 50%, é recomendado que se investigue a causa desta elevação antes do início da TRT, referenciando o paciente a um hematologista se necessário.

Além disso, homens com hematócrito normal, mas que passam a apresentar uma elevação expressiva do hematócrito (Ht > 54%) em vigência de TRT, devem ter seu manejo ajustado, seja com sua interrupção, ajuste de dose, troca de apresentação ou até a programação de sangrias.^{22,23}

A justificativa desta preocupação é de certa forma controversa, pois embora alguns estudos transversais com grandes bancos de dados mostrem uma possível associação entre hematócrito elevado e o risco de eventos tromboembólicos, não há evidências suficientes vindas de ensaios clínicos prospectivos ou metanálises corroborando tal associação.²⁴⁻²⁷

Risco de câncer de próstata

Apesar de estar claro na literatura médica que a TRT não aumenta o risco de um homem desenvolver câncer de próstata (CaP), a avaliação do status oncológico de tumores sensíveis a andrógeno é mandatória antes do início da TRT.^{11,19} Sendo assim, a medida do PSA sérico e a realização de toque retal são recomendadas em homens acima de 40 anos.^{11,19}

A preocupação quanto à relação entre níveis de TT e o risco de CaP vem desde a década de 1940, quando foi demonstrada a dependência androgênica do CaP.²⁸ Nos últimos 15 anos observamos uma mudança no pensamento sobre risco prostático da TRT, com teorias discutindo até se a normalização dos níveis de TT poderia ser um fator protetor para o CaP.²⁹ Atualmente, a teoria de saturação é a mais aceita, em que se postula que após um certo nível de TT, os receptores de androgênio se saturam e não há um acréscimo linear no estímulo prostático.^{30,31}

Ensaio clínicos randomizados não encontraram diferença significativa na prevalência de CaP em homens em TRT em comparação com placebo. Além disso, estudos de base populacional demonstraram que o uso de TRT não foi associado a piores resultados oncológicos em pacientes com CaP.^{32,33}

No cenário de vigilância ativa em que a TRT é iniciada em pacientes com CaP ativo, embora de baixo risco, estudos não encontraram pior desfecho oncológico.^{34,35} De maneira similar, cresce o número de trabalhos mostrando a segurança da TRT em homens com CaP pós-tratamento definitivo com prostatectomia radical ou radioterapia.^{32,36} Ainda assim, pela falta de evidência de segurança de longo prazo, a TRT em pacientes com histórico de CaP deve ser prescrita com cautela, apenas após um ano de seguimento em pacientes com CaP de baixo risco de recorrência e sem evidência de doença ativa.^{29,37} Em casos de alto risco, mesmo sem sinais de recorrência bioquímica, a TRH deverá ser considerada não segura, segundo as recomendações da SBU.¹⁴

Risco cardiovascular

Já é bem estabelecido que níveis baixos de T são um fator de risco para mortalidade geral e risco cardiovascular (RCV).^{11,14,19} No entanto, não é bem definido se a TRT é capaz de reverter este risco, ou se T baixa é um marcador de má saúde, mas não sua causa. Há indícios tanto de uma possível ação na redução do RCV (melhora da vasodilatação, do fluxo sanguíneo periférico e coronariano) como de aumento (aumento de tromboxano A2 e agregação de plaquetas).³⁸ Além disso, os efeitos da TRT em favorecer o controle de comorbidades que aumentam o RCV, como a resistência à insulina e a obesidade visceral, indicam um potencial benefício da TRT no RCV.²⁰

Por décadas, nenhum estudo sugeria um aumento de RCV associado a TRT, mas no fim de 2013 e início de 2014, alguns estudos descreveram tal achado.^{18,39,40} Estes estudos são muito conhecidos e apresentam uma série de limitações metodológicas, reconhecidas inclusive pelo FDA.¹⁹

Em um esforço científico para elucidar os efeitos da TRT objetivando eugonadismo no RCV, Budoff et al., em 2017, publicaram os dados de um trabalho prospectivo, randomizado e duplo-cego. Nesse estudo, com seguimento de um ano, não se observou

aumento de índice de eventos cardiovasculares no grupo que recebeu TRT, mas observou-se um aumento estatisticamente significativo no volume de placas não calcificadas.²² Desta forma, apesar de não haver uma conclusão definitiva, algumas sociedades médicas já sugerem que a TRT visando ao eugonadismo não está associada ao aumento de RCV.^{11,14,19}

Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico e afastando-se as contraindicações para a TRT, diversas alternativas estão disponíveis. Inicialmente, é prudente destacar que o estímulo para perda de peso e a adesão à prática de atividade física podem por si só melhorar os níveis de T e reduzir seus sintomas.^{11,19,22,41}

A TRT está contraindicada em pacientes com desejo reprodutivo, restando opções que visem aumentar a T endógena como clomifeno, hCG e anastrozol. Para os demais casos há diversas preparações de T (cipionato de T, propionato de T, undecilato de T, T em gel, entre outras), com diferentes vantagens e desvantagens no que diz respeito à sua forma de aplicação, periodicidade, chance de picos supra-fisiológicos, reversibilidade, custos e riscos de transferência. A escolha deve ser compartilhada, levando-se em consideração as individualidades do caso, objetivando a obtenção de níveis no terço médio de normalidade (TT entre 450-600 ng/dL).^{11,19}

Seguimento/Monitoramento

Após o início da TRT, os pacientes são seguidos periodicamente com avaliação de sintomas, níveis séricos

e presença de efeitos adversos. É importante ressaltar que a melhora dos sintomas pode variar de semanas (desejo sexual) a anos (densidade mineral óssea). De uma maneira geral, a avaliação da melhora clínica com a TRT pode ser feita com três meses, sendo grande a chance de melhora dos sintomas neste período se níveis fisiológicos forem atingidos.^{11,19} O monitoramento laboratorial de pacientes em TRT, de maneira geral, deve incluir avaliação de TT, PSA, hematócrito, estradiol, mas sua periodicidade depende diretamente da forma de reposição escolhida.^{11,14,19}

Como já comentado, elevações de Ht acima de 54% exigem ajustes de dose, troca de método, interrupção da TRT ou associação de sangrias.¹¹ Elevações de PSA após o início da TRT, sobretudo aquelas acima de 1-1,5 ng/mL costumam exigir uma investigação mais ativa com biópsia.⁴² Em casos de elevação sintomática de estradiol, seu controle pode ser conquistado com ajuste de dose ou com a associação de inibidores de aromatase.

Considerações finais

O DAEM é uma entidade clínica e laboratorial reconhecida medicamente e com grande impacto potencial na vida dos homens. A TRT visa manter um estado de eugonadismo e está associada a diversos benefícios. A TRT pode ser feita por meio de diferentes estratégias, a depender de cada caso. A TRT não aumenta o risco de CaP, e apesar de hipogonadismo ser um fator de RCV, não há evidência definitiva da sua associação com a TRT.

Referências

1. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. 2010, Heidelberg. ISBN 978-3-540-78354-1.
2. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26:833.
3. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3870.
4. Fregonesi A, Nardozza Junior A, Jardim CR, Guilhermino DA. Definição e epidemiologia do distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM). *Bras J Urol*. 2006;32(s1):1-4.
5. Gladh YM, Rahgozar M, Hammar ML, Fredriksson MG, Spetz AC. Prevalence of symptoms possibly related to PADAM, in a Swedish population aged 55, 65 and 75 years. *Maturitas*. 2005;50(3):161-6.
6. Novaes M, Miranda EP, Silva CS, Tiraboschi R, Alvaia M, Paschoalin V, et al. Nomogram using metabolic syndrome components to predict testosterone deficiency syndrome in men. *Journal of Urology Sexual Function/Dysfunction: Evaluation*. 2018.
7. Gromatzky C, De Goes PM, Graziottin T. Fisiologia da testosterona e fisiopatologia da DAEM. *Bras J Urol*. 2006;32(s1):5-9.
8. Khera M, Adaiyan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K et al. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016;13(12):1787-804.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swedloff R, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):253.

10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behr HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol*. 2009;55(1):121-30.
11. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200:423.
12. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med*. 2013;10:245-84.
13. Vesper HW, Bhasin S, Wang C, Tai SS, Dodge LA, Singh RJ, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids*. 2009;74:498.
14. Bertero EB, Nardoza Junior A. Recomendações em Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino (DAEM) 2017. Sociedade Brasileira de Urologia, 2017. ISBN: 978-85-89727-07-5.
15. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):853-62.
16. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(6):1278-81.
17. Tirabassi G, Cignarelli A, Perrini S, Delli Muti N, Furlani G, Gallo M, et al. Influence of CAG repeat polymorphism on the targets of testosterone action. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:298107.
18. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and cardiovascular risk: meta-analysis of interventional studies. *J Sex Med*. 2018;15(6):820-38.
19. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
20. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4335.
21. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al.; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554979.
22. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology*. 2020;8(6):1551-66.
23. Dohle G, Arver S, Bettocchi C, Jones T, Kliesch S. EAU Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology. 2018. Disponível em: <<https://uroweb.org/wpcontent/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2018.pdf>>. Acesso em: maio 2021.
24. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P. Testosterone therapy, thrombophilia, venous thromboembolism, and thrombotic events. *J Clin Med*. 2018;8(1):11.
25. Houghton DE, Alsawas M, Barrioneuvo P, Tello M, Farah W, Beuschel B, et al. Testosterone therapy and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;172:94-103.
26. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, Cowan LT, Adam TJ, Alonso A, et al. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):190-7.
27. Ramasamy R, Scovell J, Mederos M, Ren R, Jain L, Lipshultz L. Association between testosterone supplementation therapy and thrombotic events in elderly men. *Urology*. 2015;86(2):283-5.
28. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research*. 1941;1:293-7.
29. Miranda EP, Torres LO. Late-onset hypogonadism: Prostate safety. *Andrology*. 2020;8(6):1606-13.
30. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310-20.
31. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: An historical perspective on a modern myth. *Eur Urol*. 2006;50:935-9.
32. Kaplan AL, Lenis AT, Shah A, Rajfer J, Hu JC. Testosterone replacement therapy in men with prostate cancer: A time-varying analysis. *J Sexual Med*. 2015;12:374-80.
33. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, Mulhall JP, Schulman CC, Montorsi F. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;69:894-903.
34. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila Jr. D, Khera M. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol*. 2011;185:1256-60.
35. Kacker R, Hult M, San Francisco I, Conners WP, Rojas PA, Dewolf WC, et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl*. 2016;18:16-20.
36. Ory J, Flannigan R, Lundeen C, Huang JG, Pommerville P, Goldenberg SL. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: Impact on oncologic outcomes. *J Urol*. 2016;196:1082-9.
37. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N, Morgentaler A, Hult M, Conners WP, et al. Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol*. 2015;194:1271-6.
38. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):545-57.
39. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-36.
40. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;29;9(1):e85805.
41. Armamento-Villareal R, Aguirre LE, Qualls C, Villareal D. Effect of lifestyle intervention on the hormonal profile of frail, obese older men. *J Nutr Health Aging*. 2016;20:334-40.
42. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004;350(5):482-92.

CAPÍTULO 35

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Câncer de próstata: Epidemiologia e fatores prognósticos

Dr. Vitor Bonadia Buonfiglio

Dr. Renato Mariano Jr.

Dr. Tiago Aparecido Silva



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tumor maligno mais frequente em homens, excetuando-se os tumores de pele. A incidência global em 2020 foi de 36 casos/100.000 habitantes, totalizando 1.414.259 novos casos, ficando atrás apenas dos tumores de pulmão.¹

Em termos de mortalidade, representa a quinta colocação, considerando todos os casos globais. Em contrapartida, segundo estimativas dos EUA, o CaP se apresenta como o tumor mais frequente em homens norte-americanos.²

São esperados 248.000 novos casos de CaP para 2021, o que corresponderia a 26% dos casos de câncer em homens. Também segundo essa estimativa, o CaP representa a segunda causa de morte por câncer nos EUA, cerca de 11% dos óbitos, inferior apenas ao câncer de pulmão.

No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) demonstram um padrão similar de incidência. São estimados 65.000 novos casos de CaP para o ano de 2021, correspondentes a 29,2% dos casos novos de câncer no país, sendo o tumor que mais acomete os homens.³ Dados referentes à mortalidade identificaram 15.391 óbitos por CaP em 2017, equivalentes a 13,75% das mortes por neoplasia, mantendo-se como segunda causa de óbitos por câncer em homens.

Observa-se variação na incidência de CaP em diferentes regiões do mundo, sendo maior na América do Norte e Europa ocidental e menor no Sudeste Asiático. Notadamente, indivíduos de populações onde a incidência de CaP é menor, passam a apresentar maior risco ao se mudarem para regiões onde a incidência é maior. Tais dados sugerem a importância de fatores socioambientais no desenvolvimento de CaP clinicamente significativa.⁴

Grande discussão ocorre em relação ao papel do rastreamento e seu impacto em redução de mortalidade câncer-específica. Em termos epidemiológicos,

a partir do início de programas de rastreio, observou-se um aumento do diagnóstico de CaP, associado a um aumento de diagnóstico de doenças localizadas e redução dos casos avançados. Em contrapartida, observou-se movimento inverso nos EUA após a US Preventive Task Force contraindicar o rastreio populacional em 2012. Além da redução na incidência de CaP, observou-se aumento de doença localmente avançada e metastática ao diagnóstico, assim como aumento na graduação patológica.⁵

Estratificação de risco e prognóstico

Fatores clínicos e patológicos estão associados à evolução do CaP. A estratificação em grupos de risco, de acordo com esses fatores, proporciona melhor prognóstico clínico e orientação quanto às opções de tratamento.

A classificação de D'Amico⁶ é uma das mais utilizadas, e nela se baseiam classificações de diversas sociedades, com algumas alterações (European Association of Urology [EAU], American Urological Association [AUA] e National Comprehensive Cancer Network [NCCN]).

Para a classificação, utilizam três parâmetros pré-tratamento: antígeno prostático específico (PSA), estadiamento clínico e graduação de Gleason. A partir desses parâmetros, os pacientes são agrupados em três categorias de risco: baixo, intermediário e alto (Tabela 1), as quais estão diretamente associadas ao prognóstico pós-tratamento. Após 10 anos de seguimento pós-prostatectomia radical, 83% dos pacientes classificados como baixo risco estavam livres de recidiva, contra 46% dos de risco intermediário e 29% de alto risco.⁷

Mesmo com essa classificação, ainda observa-se heterogeneidade dentro das categorias. Em estudo avaliando pacientes de risco intermediário tratados com radioterapia, evidenciou-se que os pacientes que

Tabela 1. Classificação de D'Amico

Baixo	Intermediário	Alto
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL
Gleason 6 (ISUP 1)	Gleason 7 (ISUP 2/3)	Gleason > 7 (ISUP 4/5)
cT1-2a	cT2b	cT2c

Adaptada de D'Amico et al., 2001.⁷

apresentavam padrão primário 4 do escore de Gleason, mais do que 50% de fragmentos positivos e mais do que um fator para risco intermediário, apresentavam maior risco de evolução para doença metastática.⁸

Foi proposta a subdivisão do risco intermediário em favorável e desfavorável, este último apresentando maior risco para recidiva e metástase, assim como maior mortalidade câncer-específica. A classificação da NCCN incorpora essa subdivisão do risco intermediário, assim como do risco baixo e alto, considerando melhor capacidade de prognóstico e adequação aos tratamentos (Tabela 2).

Outra ferramenta utilizada para prognóstico dos pacientes com CaP são os nomogramas. Através da utilização de maior número de critérios pré-tratamento, permitem individualizar o risco de cada paciente. Quando comparados em termos de correlação com mortalidade câncer-específica, os nomogramas do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e CAPRA sco-

re são mais precisos do que a classificação de D'Amico e demais classificações correlatas.⁹

A graduação patológica isoladamente se mostra como o principal fator prognóstico no CaP. A partir do consenso de 2014 da International Society of Urological Pathology (ISUP), foi adotada nova graduação patológica, baseada no escore de Gleason. A utilização de graduação de 1 a 5 permitiu uma melhor racionalização da classificação. Também permitiu adequação dos grupos em termos de prognósticos (Tabela 3).¹⁰

Atualmente, uma série de marcadores moleculares foram desenvolvidos na tentativa de mensurar comportamento biológico mais agressivo e assim identificar pacientes em risco para desfecho desfavorável. Sua utilização em cenários clínicos diferentes traz mais uma ferramenta de prognóstico e pode auxiliar na decisão terapêutica. No entanto, o real benefício frente aos métodos convencionais de avaliação de risco ainda é questão de discussão.

Tabela 2. Classificação da NCCN

Muito baixo	Baixo	Intermediário	Alto	Muito alto
cT1c	cT1-2a	cT2b-c	cT3a	cT3b-4
Gleason 6 (ISUP 1)	Gleason 6 (ISUP 1)	Gleason 7 (ISUP 2 ou 3)	Gleason > 7 (ISUP 4 e 5)	Grau primário 5
PSA < 10 ng/mL	PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	2 ou 3 fatores de alto risco
PSAd < 0,15 ng/mL/g menos de 3 fragmentos acometidos e menos de 50% de acometimento em cada fragmento				> 4 escores ISUP 4 ou 5

Elaborada a partir de National Comprehensive Cancer Network.¹¹

Tabela 3. Correlação da classificação ISUP com grau de Gleason e respectiva sobrevida livre de recorrência

ISUP	Gleason	Sobrevida livre de recorrência em 5 anos
1	6	96%
2	7 (3+4)	88%
3	7 (4+3)	63%
4	8	48%
5	9 e 10	26%

Elaborada a partir de Epstein et al., 2016.¹⁰

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;0:1-41.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7-33.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: mar. 2021.
4. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008;15(1):3866-71.
5. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol SJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol.* 2017;14(1):26-37.
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2001;166(6):2185-8.
8. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* 2013;64(6):895-902.
9. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *Eur Urol.* 2020;77(2):180-8.
10. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Galluzzi CM, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428-35.
11. National Comprehensive Cancer Network - NCCN. Prostate Cancer. Disponível em: <<https://www.nccn.org/Guidelines/Guidelines-detail?category=1&id=1459>>. Acesso em: maio 2021.

CAPÍTULO 36

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Câncer de próstata: Rastreamento e marcadores

Dr. Wilmar Azal Neto

Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Dr. Lucas Mira Gon

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia mais prevalente no homem, com incidência estimada de 1.400.000 casos em 2020, e corresponde à quinta maior letalidade – cerca de 375.000 no período.¹ No Brasil, no mesmo ano, aproximadamente 65.000 casos novos de CaP foram diagnosticados.²

Na década de 1980 foi implementado o uso de biomarcadores no cotidiano médico, e é provável que o uso do antígeno prostático específico (PSA) no rastreamento do CaP represente o caso de maior mudança na história natural de uma doença.³ Desde então, novos exames, desde biomarcadores até exames de imagem, vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de aperfeiçoar tal diagnóstico.

Ao analisarmos o *screening* do CaP a partir do uso do PSA, publicações mostram recomendações conflitantes quanto a sua recomendação,^{4,5} já que apesar da comprovada diminuição na mortalidade câncer-específica desde então,⁶ ainda há dúvida quanto à queda de mortalidade global.⁷ E assim, tal tema se mantém extremamente controverso.

Desse modo, apresentaremos o racional da estratégia de rastreamento dessa neoplasia, as recomendações atuais dos principais *guidelines*, o contexto do *screening* no Brasil, e por fim, o papel não só do PSA, mas também dos mais recentes biomarcadores e testes genéticos relacionados ao diagnóstico do CaP.

Screening

Racional

O racional de qualquer programa de rastreamento populacional é fazer o diagnóstico precoce de indivíduos assintomáticos e, se indicado, instituir o tratamento inicial o quanto antes, visando diminuir a morbimortalidade relacionada à doença em questão.

Os reais benefícios do *screening* com PSA e seu impacto na história natural do CaP são tema controverso. Na era pré-PSA, apenas 27% dos casos diagnosticados eram tumores localizados. Hoje, após o PSA, 97% a 98% dos casos se encaixam nessa classificação,^{4,5,8} e a taxa de metástase ao diagnóstico caiu de 15 para 6.6 casos/100.000.⁹

Por mais que o rastreio permita o diagnóstico precoce de casos agressivos de CaP e aparentemente

te resulte na queda da mortalidade, ele aumenta o diagnóstico de tumores indolentes, que potencialmente não necessitariam de tratamento imediato, e, conseqüentemente, causa impacto na qualidade de vida (física e emocional) e nos custos inerentes ao sistema de saúde.¹⁰

Desse modo, é unânime ser fundamental uma decisão compartilhada com cada homem – que até este momento não é ainda classificado como “paciente” –, se ele deve ou não fazer o *screening* do CaP. Nesse contexto, existem conteúdos próprios específicos para potenciais candidatos ao rastreio, com linguagem não médica para adequada compreensão.

A Urology Care Foundation, por exemplo, tem material impresso e on-line intitulado “*Devo fazer o rastreio do câncer de próstata?*” Nele, explica que essa escolha é pessoal e “deve ser levada a sério”, e coloca os benefícios e riscos do *screening*. Afirma ainda que um resultado normal de PSA pode “tranquilizar a mente”, que o diagnóstico no início pode retardar a propagação da doença, e que pode ajudar muitos homens a viverem mais tempo. Por outro lado, cita como riscos “um exame de PSA falso-positivo, levando a preocupações e a uma biópsia desnecessária; que o exame pode estar falso-negativo, e que o teste pode detectar o câncer – mas seu crescimento é lento e não vai causar problemas”.¹¹

Nossa opinião, contudo, é que se urologistas, oncologistas e epidemiologistas não concordam totalmente se devemos realizar ou não o rastreamento, não se pode esperar que o paciente entenda o cenário todo e tenha a decisão final. E, portanto, apoiamos que a discussão em torno do *screening* para CaP não seja fazê-lo ou não, e sim como fazê-lo de modo racional e inteligente.

Recomendações

American Urological Association (AUA)

O *guideline* da AUA não recomenda o rastreamento sistemático do CaP com PSA em homens com menos de 40 anos de idade. Tampouco indica tal *screening* em homens considerados de risco médio (sem antecedente familiar de neoplasia prostática ou raça negra) com idade entre 40 e 54 anos. Sugere, contudo, que o rastreio deve ser individualizado

naqueles com idade inferior a 55 anos com risco elevado: descendência africana e com história familiar de adenocarcinomas metastáticos ou agressivos (próstata, mama, ovário, pâncreas) em parentes de primeiro grau, várias gerações acometidas ou diagnosticados em idade precoce.¹²

O mesmo *guideline* descreve que os homens entre 55-69 anos parecem ser os mais beneficiados pelo *screening* com PSA, e recomenda fortemente a decisão compartilhada com homens dessa faixa etária. Descreve que após um resultado suspeito, e antes de indicar a biópsia da próstata, ferramentas como marcadores séricos e urinários, e exames de imagem específicos podem ser utilizados. A AUA também se posiciona a favor de rastreamento a cada dois ou até quatro anos naqueles que concordarem, visando preservar os benefícios da testagem anual e reduzir falso-positivos e superdiagnósticos – definida por um caso de CaP que teria não teria sido diagnosticado durante a vida se o homem não tivesse sido submetido ao *screening*.

Segundo tal *guideline*, homens acima de 70 anos ou com menos de 10-15 anos de expectativa de vida não devem participar do *screening* com PSA, exceto se estiverem com “saúde excelente”.

A AUA enfatiza que enquanto estudos randomizados e controlados com PSA no contexto de rastreamento do CaP já foram bem avaliados na literatura, sendo suficientes para o desenvolvimento de tais recomendações, não existem evidências claras até o momento para que se estabeleçam orientações sobre o toque retal, derivados do PSA e novos marcadores séricos ou urinários no intuito de diminuir a mortalidade do CaP. A associação americana diz que, por mais que o toque retal seja tradicionalmente considerado vital no rastreamento, não se evidencia claramente benefício do exame de toque nesse contexto.

Ademais, o *guideline* coloca em “considerações futuras” que mais estudos ainda são necessários para que se entenda completamente o equilíbrio entre o risco e o benefício do *screening*, para que de fato as vantagens do diagnóstico precoce e a redução da mortalidade do CaP se sobreponham ao fardo do superdiagnóstico e a morbidade do supertratamento.¹²

A AUA sugere novas pesquisas, e acredita que o seguimento mais longo de algumas já em andamento - como as maiores investigações sobre rastreamento até o momento, o European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)⁴ e o Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening - podem elucidar algumas questões.⁵ Interessante ressaltar que a publicação mais recente do grupo ERSPC, com *follow-up* mais longo (de 13 anos, contra nove anos de seguimento da primeira), já confirmou que houve “uma redução substancial da mortalidade do CaP atribuída ao *screening* com PSA”.¹³

O *guideline* da AUA termina concluindo que a orientação mais recente sobre realizar ou não o rastreamento é, na prática, uma decisão compartilhada e bem orientada com o homem no momento da consulta privada pré-rastreamento.

European Association of Urology (EAU)

O *guideline* da EAU faz recomendações mais objetivas sobre quando realizar o *screening*, em comparação à AUA. Coloca claramente – como a AUA –, a necessidade de orientar individualmente cada homem antes do rastreamento com o PSA, oferecendo essa estratégia para aqueles com boa performance status e expectativa de vida maior de 10-15 anos. Sugere que a testagem com PSA deve ser oferecida para homens acima de 45 anos com história familiar de CaP ou raça negra, e para todos os homens a partir de 50 anos.

O *guideline* mais recente da EAU enfatiza mudanças no *screening* da CaP: propõe que homens com mutações no gene *BRCA2* colem PSA a partir dos 40 anos de idade; e que em casos de PSA inicial entre 2 e 10 ng/mL, marcadores séricos ou urinários adicionais devem ser realizados. Pondera, após aconselhamento específico, testes genéticos para aqueles com alto risco para CaP – homens com familiar diagnosticado com menos de 60 anos ou que morreu em decorrência do CaP.¹⁴

A EAU também descreve que homens com PSA > 1,0 ng/mL aos 40 anos e > 2,0 ng/mL aos 60 anos apresentam risco elevado de morte por CaP, e desse modo, uma estratégia individual baseada no PSA inicial pode ser considerada, sugerindo coleta do exame de dois em dois anos. Para aqueles com PSA fora

dos valores considerados de risco e história familiar negativa, a periodicidade do exame pode ser de a cada oito anos. Segundo a mesma entidade, homens com expectativa de vida menor de 15 anos não se beneficiam do *screening* do CaP.¹⁴

O *guideline* conclui que se trata ainda de campo vasto para novas perspectivas, com o objetivo final de conseguirmos atender à população geral com o requinte de uma consulta individual, utilizando toda a nova tecnologia disponível, como biomarcadores séricos, urinários, e exames de imagem.¹⁵

Screening no Brasil

Apesar de não existirem campanhas para rastreio populacional do CaP no sistema público de saúde, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda o *screening* entre 50 e 80 anos, ou a partir de 45 anos se houver presença de fatores de risco para o CaP (raça negra ou antecedente familiar positivo).¹⁶

Publicação recente sobre o rastreamento no Brasil¹⁰ mostra que a mortalidade decorrente dessa neoplasia vem aumentando em países em desenvolvimento, e questiona um acesso limitado ao sistema de saúde ou doença mais agressiva nessas populações como possíveis causas. Apresenta dados que corroboram a realização do *screening*: valor preditivo positivo das biópsias da próstata de 47,2%, e incidência de 42,6% de casos com tumores de alto risco ao diagnóstico, sendo ambos valores maiores quando comparados a resultados de trabalhos de outras regiões;^{17,18} e taxa menor de tumores indolentes (16,3% vs. 24%-25% de outras publicações).¹⁹

O mesmo artigo reportou, contudo, índice de 42,1%-63,3% de tumores de alto risco nos homens de raça negra, semelhante aos demonstrados na literatura.^{20,21}

Importante ressaltar que os próprios pacientes são os responsáveis por definirem a cor da sua pele nos questionários, e que a distribuição racial do estudo foi similar ao que mostra o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – cerca de 50% da população brasileira se define como parda ou negra.²²

Concluiu-se que devido à grande miscigenação do povo brasileiro, e ao elevado percentual de tumores de alto risco, é imperativo considerar tais peculiaridades para se recomendar o *screening* em nosso território.

Ademais, já se sabe que nos países subdesenvolvidos o acesso mais restrito dos homens à atenção médica pode justificar um diagnóstico mais tardio, e assim a presença de um tumor mais letal. Especialmente no Brasil, onde a disparidade social tem relação com a questão racial – homens negros, de modo geral, têm menor acesso à saúde²² –, tal fato pode explicar parte da agressividade na população negra.

Contudo, em tese do nosso grupo, na qual estudamos população clinicamente homogênea de homens brasileiros com acesso semelhante ao sistema de saúde, concluímos que a questão da maior letalidade do CaP nos afrodescendentes ainda é considerada multifatorial. E contabilizamos outras hipóteses em tal equação, além do perfil socioeconômico supracitado; ponderamos variações genéticas, discrepâncias dietéticas, disparidades nos níveis de andrógenos circulantes, maior taxa de comorbidades associadas, e tempo mais prolongado entre o diagnóstico e o tratamento.

Ao final, acrescentamos um novo achado: houve diferença na qualidade da biópsia da próstata entre brancos e negros (tamanho menor dos fragmentos nos negros quando comparados aos dos brancos), o que pode impactar em subestadiamento, e eventualmente em pior prognóstico no CaP nos pacientes da raça negra.²³

Para finalizar, temos que discutir a publicação brasileira intitulada “*Screening* do CaP no Brasil: fazer ou não?”.²⁴ Nele, os autores colocam dados que mostram grande variação dos índices de CaP nas diferentes regiões do país, e indagam dentre as possíveis causas, além das diferenças dos sistemas de saúde, uma notificação inadequada ou até diferenças genéticas inter-regionais – afirmam que pela alta miscigenação populacional no nosso país, é difícil distinguir os homens de acordo de raça.

Para defender a realização do *screening*, se baseiam em artigos que mostraram que PSA mais elevado é um melhor indicador para o desenvolvimento de CaP que outros fatores de risco, como toque retal suspeito, raça e até mesmo história familiar,^{4,25} e que o rastreamento diminuiu o índice de recidiva

bioquímica pós-prostatectomia radical, associado consequentemente a menor necessidade de tratamento adjuvante de resgate.

São consideradas as desvantagens de tal processo. Para o diagnóstico, ponderam a maior realização de biópsias de próstata, e os riscos inerentes ao procedimento: hemospermia, hematúria, hematoquezia, dor e infecções decorrentes (infecção do trato urinário [ITU], prostatite, sepse). Pesam, então, as consequências de um diagnóstico de um CaP indolente (superdiagnóstico), e assim do supertratamento, como o custo ao sistema de saúde, a piora na qualidade de vida do paciente – principalmente secundário às principais complicações (incontinência urinária e a disfunção erétil), e o impacto socioeconômico na vida do homem.

Na conclusão, sabiamente, os autores se colocam a favor do *screening* racional para CaP no Brasil, e sugerem algumas ponderações para a elaboração de um *guideline*: PSA entre 45-50 anos pode identificar grupos de risco e deve indicar o intervalo dos exames; que o rastreamento inteligente entre 50-69 anos parece ser benéfico; reduzir a periodicidade do *screening* em homens maiores de 60 anos com PSA < 2,0 ng/mL; considerar se há ganho em se fazer o rastreio em maiores de 70 anos com PSA < 3,0 ng/mL com duas ou mais comorbidades; ter atenção para o histórico familiar de CaP e nos homens negros; e por fim, que individualizar a necessidade e estratégia do *screening* em cada homem é o ideal.²⁴

Biomarcadores

Antígeno prostático específico

O PSA é uma glicoproteína da família das caticleínas (genes localizados no cromossomo 19, que produzem uma série de proteases) encontrada quase exclusivamente nas células epiteliais prostáticas, e cuja possível função é facilitar a passagem dos espermatozoides pelo muco cervical. Tem sido amplamente utilizado como marcador de neoplasia da próstata desde a década de 1990; trata-se de um marcador órgão-específico, mas não câncer-específico,²⁶ apresentando elevação também em outras situações. A perda da barrei-

ra fornecida pela camada basal e membrana basal da glândula normal é provavelmente o mecanismo envolvido na elevação do PSA sérico, podendo ocorrer como consequência de doenças prostáticas (hiperplasia prostática benigna [HBP], prostatite, CaP) ou de manipulação da glândula (biópsia, massagem prostática, ressecção transuretral [RTU] de próstata).²⁷

Os níveis de PSA, bem como sua velocidade de elevação, estão ligados à extensão e ao potencial de agressividade do CaP. A proporção de homens com maior volume de câncer, doença extraprostática, doença de grau mais elevado e risco de recorrência bioquímica aumenta à medida que o nível de PSA sobe. A proporção de pacientes com tumor confinado à próstata é de cerca de 80% quando o valor do PSA no diagnóstico é < 4,0 ng/mL, e cai para aproximadamente 50% quando o PSA é > 10 ng/mL. Já a porcentagem de linfonodos pélvicos acometidos é de cerca de 5% quando o PSA inicial é ≤ 10,0 ng/mL, 18% quando entre 10,0 e 20,0, e 36% com PSA > 20 ng/mL.¹²

Inibidores da 5α-redutase, como a finasterida e a dutasterida, são usados com o objetivo de diminuir o volume da próstata nos casos de HBP, e é esperada uma redução no valor do PSA de aproximadamente 40% a 50% após 6-12 meses de tratamento. Já a relação entre PSA total e livre tende a se manter inalterada; e ambos os dados são úteis como parâmetro nos pacientes em investigação para CaP.^{28,29}

Alguns dados em torno desse biomarcador são utilizados no cenário no qual existe a hipótese de CaP, principalmente com valores de PSA entre 4 e 10 ng/mL. Tais ferramentas têm o objetivo de evitar a realização de biópsias desnecessárias e serão discutidas a seguir.

A **relação do PSA** é calculada dividindo-se o valor do PSA livre pelo PSA total.³⁰ O livre tende a se manter mais estável; por isso, baixas relações estão mais relacionadas a neoplasia; enquanto uma relação superior a 25% foi proposta como altamente sugestiva de doença benigna. Na prática clínica, a relação do PSA é utilizada em conjunto com os demais refinamentos: uma relação menor que 15% é suspeita e favorece a indicação de biópsia, enquanto uma relação

acima de 18%-20% sugere HBP, e auxilia a evitar biópsia desnecessária.^{31,32}

A **densidade do PSA** é calculada como o valor de PSA total dividido pelo peso prostático e valores elevados estão associados a neoplasia, uma vez que tumores geralmente produzem e liberam mais moléculas de PSA do que o restante da glândula prostática.³³ É esperado que cada grama de próstata produza em torno de 0,12 ng/mL do marcador, e valores acima de 0,15 ng/mL/g são considerados suspeitos.

A **velocidade de crescimento do PSA** é observada ao longo do tempo e tem relação com diagnóstico de CaP, doença de risco mais elevado e até sobrevida. Especialmente para homens com PSA > 4,0 ng/mL, é utilizado valor de 0,75 ng/mL ao ano como suspeito para CaP. Dentre essas ferramentas na análise desse biomarcador, a sua velocidade de crescimento aparenta ter maior importância.^{34,35}

Apesar desses refinamentos, ainda existe uma taxa considerável de biópsias negativas que poderiam ser evitadas, principalmente ao se considerar tratar-se de exame invasivo e com alta morbidade, com complicações como hemospemia, hematúria e infecção pós-procedimento. Assim, cada vez mais, novos biomarcadores entram no arsenal de testes para auxiliar na indicação da biópsia,^{36,37} além da utilização de exames de imagem associados.

Novos marcadores

O **PHI Score** (*Prostate Health Score Index*) foi aprovado em 2012 pelo Food and Drug Administration (FDA) e já está disponível no Brasil. É um índice que utiliza o pro-PSA, medido pelo teste chamado p2PSA, juntamente com PSA total e livre usando a fórmula: $(p2PSA/fPSA) * \sqrt{PSA \text{ total}}$.³⁸ É recomendado pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para pacientes que nunca foram submetidos a biópsia, ou após uma biópsia negativa; o resultado varia de 0 a 1 e o valor acima de 0,35 está relacionado a alta probabilidade de CaP. Em estudo populacional, foi observada diminuição de biópsias desnecessárias em até 40%, além de o teste ter mostrado associação com a agressividade do tumor.^{39,40}

O **painel de quatro calicreínas** (4K Score) é um teste composto por PSA total e livre, iPSA e

calicreína humana 2 - uma glicoproteína com alta homologia com o PSA. Estes dados são combinados com idade, dados do exame de toque retal e histórico de biópsia anterior para prever risco de neoplasia de alto grau. Estudos mostraram que 30% das biópsias poderiam ser evitadas usando um valor de corte de 6%, atrasando o diagnóstico para somente 1,3% dos pacientes com CaP de alto grau; já um corte de $\geq 15\%$ poderia evitar biópsias desnecessárias em até 58% dos casos, com atraso no diagnóstico de apenas 4,7% para casos com Gleason ≥ 7 .^{41,42}

O **SelectMDx**[®] (MDxHealth, Irvine, CA – EUA) é um teste urinário que se propõe a realizar uma “biópsia líquida”, com o objetivo de estratificar o risco de o paciente apresentar biópsia positiva para CaP. O exame é coletado na diurese após toque retal associada a massagem prostática com três movimentos digitais em cada lobo prostático. Detecta a presença de dois genes através de RNA mensageiro (RNAm). O gene *HOXC6* (*homebox C6*) é um gene de proliferação celular e o gene *DLX1* (*distal-less homebox 1*), de progressão; ambos apresentam valor preditivo para neoplasia da próstata de forma independente dos níveis de PSA. Assim, o SelectMDx agrega informações adicionais à rotina diagnóstica tradicional de investigação de CaP. Estudos mostraram valor preditivo negativo de 95% a 98%, e, portanto, sua maior utilidade é identificar pacientes de baixo risco e que podem ter exame de biópsia postergado de forma segura, mantendo seguimento de rotina. Para os casos classificados como alto risco, a biópsia deverá ser realizada. O SelectMDx diminuiu o índice de biópsias desnecessárias em 53%.⁴³

O **PCA3** é um gene superexpresso no tecido do CaP e pode ser detectado através de um RNA mensageiro na urina usando RT-PCR. O escore de *PCA3* é calculado como a proporção de RNAm de *PCA3* e PSA. O exame é colhido após massagem prostática para enriquecer o conteúdo das células da próstata na urina, e a dosagem de RNAm do PSA é usada para normalizar o do *PCA3* e confirmar a validade da amostra. O teste tem um perfil “confirmatório” (obteve aprovação na Europa em 2006 e nos EUA

em 2012) e auxilia na indicação de uma rebiópsia de próstata em homens ≥ 50 anos com biópsia(s) prévia(s) negativa(s).⁴⁴⁻⁴⁶

Testes genéticos para estratificação de risco

A realização de testes genéticos e epigenéticos em biópsias (e até em material de anatomopatológico de peça cirúrgica) tem o potencial de mostrar informações relacionadas ao prognóstico do CaP em questão. Auxilia, eventualmente, na decisão entre seguimento vigiado ou tratamento imediato, entre radioterapia adjuvante ou de resgate precoce, ou até na discussão da indicação e *timing* de tratamento hormonal.

O **ConfirmMDx**[®] (MDxHealth, Irvine, CA – EUA) utiliza os fragmentos de biópsia de próstata para identificar risco de CaP Gleason ≥ 7 em uma rebiópsia. Trata-se de um teste epigenético, que procura pequenas alterações no DNA no tecido adjacente ao tecido tumoral: metilação de DNA, presença do gene *GSTP1*, metilação do *APC* e *RASSF1*. Assim, um resultado de baixo risco permite ao homem a manutenção do *screening* padrão. Um resultado de alto risco, contudo, indica a realização de uma nova biópsia. Trata-se do melhor teste disponível para prever a presença de escore de Gleason ≥ 7 em rebiópsia, com risco relativo de 15,8 para os pacientes classificados como alto risco.

O **ProMark**[®] (LabCorp, Burlington, Carolina do Norte – EUA) apresenta estratificação de risco de presença de Gleason 4 na biópsia, e utiliza a expressão de oito marcadores proteicos no tecido. Com escore variando de 0 a 100, o teste discrimina os pacientes de baixo risco e com histologia favorável para seguimento. Considerando a possibilidade de focos de neoplasia Gleason 4 em áreas adjacentes às biopsiadas, trata-se de ferramenta útil na estratificação de risco dos pacientes, auxiliando na seleção dos que podem permanecer em seguimento vigiado.⁴³

O **Decipher**[®] (GenomeDxBiosciences, San Diego, CA – EUA) é um banco de dados genômico que pode ser utilizado através do teste *Decipher*[®] *Prostate Cancer Test* e visa complementar a estratificação de risco dos pacientes já diagnosticados com CaP

na biópsia ou ressecção cirúrgica.⁴⁷ São analisados 35 genes que trazem informações sobre proliferação celular, angiogênese, sinalização androgênica, marcadores neuroendócrinos, imunologia oncológica e presença de subtipos moleculares envolvidos na progressão neoplásica. Tais informações, embora ainda não tenham um papel na prática diária, trazem informações que poderão prever resposta aos tratamentos hormonais e quimioterápicos. Atualmente o teste contribui na decisão de radioterapia adjuvante, resgate precoce e bloqueio androgênico, principalmente para evitar tratamentos adjuvantes desnecessários, e foi capaz de prever a ocorrência de metástases a distância e mortalidade câncer-específica. Ademais, pode ser útil na avaliação das biópsias de pacientes em seguimento vigiado, identificando aqueles com maior risco de progressão e propondo tratamento efetivo.⁴⁸

O **Prolaris**[®] (Myriad Genetic, Salt Lake City, Utah – EUA) é um exame direcionado à avaliação da replicação celular. Pode ser realizado em peça cirúrgica ou fragmentos de biópsia; quando tem seus dados associados aos valores de PSA e escore de Gleason, consegue mensurar a agressividade e prever a taxa de mortalidade em 10 anos. Estudos iniciais mostraram auxílio na conduta em 65% dos casos, além de aumento no percentual de pacientes que se mantiveram em seguimento vigiado.^{49,50}

O **OncotypeDX**[®] (Genomic Health Inc – Redwood – California – EUA) é um conjunto de testes baseados na expressão de múltiplos genes e objetiva a avaliação de risco de recorrência de neoplasias de mama, cólon e próstata. O *OncotypeDx Genomic Prostate Score*[®] varia de 0 a 100 e correlaciona-se com a agressividade, mortalidade câncer-específica e presença de metástases em 10 anos. O escore é composto por um conjunto 17 genes que estão associados a sinalização, organização, resposta e proliferação celular que são comparados com genes de referência. Os dados genéticos são combinados com dados clínicos para estimar o risco de recidiva e orientar na conduta de seguimento ou tratamentos adjuvantes.⁵¹

Referências

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2018: Global Cancer Observatory-GCO. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr>>. Acesso em: abr. 2021.
2. Estimativa 2020. Estimativas para o ano 2020 de número de casos novos de câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>>. Acesso em: abr. 2021.
3. Biomarcadores no câncer de próstata. Capítulo do livro Prourologia, Ciclo 2, Capítulo 1. Reis LO, Travassos TC, Andrade Gon LM. 2020.
4. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TK, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Apr 23;360(17):1797]. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9.
6. Hoffman RM. Clinical practice. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2013-9.
7. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(18):1914-31.
8. Shteynshlyuger A, Andriole GL. Prostate cancer: to screen or not to screen? *Urol Clin North Am*. 2010;37:1-9.
9. Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, Cerhan J, Correa R, Eley JW, et al. Prostate cancer trends 1973-1995, SEER Program, National Cancer Institute. Bethesda, MD: NIH; 1999 pub99-4543.
10. de Oliveira RAR, Guimarães GC, Mourão TC, Favaretto RL, Santana TBM, Lopes A, et al. Prostate cancer screening in Brazil: a single center experience in the public health system. *Int Braz J Urol*. 2021;47(3):558-65.
11. Urology Care Foundation. Urology A-Z. Disponível em: <<https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/urologic-conditions?types=Condition>>. Acesso em: maio 2021.
12. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. American Urological Association (AUA) *Guideline*. Early detection of prostate cancer. 2018;1-27.
13. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
14. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-62.
15. Tan GH, Nason G, Ajjib K, Woon DTS, Caceres JH, Alhunaidi O, et al. Smarter screening for prostate cancer. *World J Urol*. 2019;37(6):991-9.
16. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo AC, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *Int Braz J Urol*. 2016;42(6):1081-90.
17. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 2017;197(2S):S200-S207.
18. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol*. 2008;26(3):211-8.
19. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol*. 2004;171(3):1089-92.
20. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89.
21. Kheirandish P, Chingwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(4):481-5.
22. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2020. Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/index.php>>. Acesso em: mar. 2021.
23. Azal Neto W, Andrade GM, Billis A, Reis LO. Biopsy core length in white versus African descendant prostate cancer patients. *Scand J Urol*. 2020;54(3):188-93.
24. Busato WF Jr, Almeida GL. Prostate cancer screening in Brazil: should it be done or not? *Int Braz J Urol*. 2016;42(6):1069-80.
25. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. 2013;64:347-54.
26. Ross AE, Rodriguez R. Developmente, molecular biology, and physiology of the prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia; 2016. p. 2393-424.
27. Lwaleed B, Greenfield R, Stewart A, Birch B, Cooper A. Seminal clotting and fibrinolytic balance: a possible physiological role in the male reproductive system. *Thromb Haemost*. 2004;92(10):752-66.
28. Mejak SL, Bayliss J, Hanks SD. Long distance bicycle riding causes prostate-specific antigen to increase in men aged 50 years and over. Steyerberg EW, editor. *PLoS One*. 2013;8(2):e56030.
29. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol*. 2006;176(3):868-74.
30. Bermúdez-Tamayo C, Martín Martín JJ, del Puerto López del Amo González M, Pérez Romero C. Cost-effectiveness of percent free PSA for prostate cancer detection in men with a total PSA of 4-10 ng/ml. *Urol Int*. 2007;79(4):336-44.
31. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA*. 1998;279(19):1542.
32. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000;56(2):255-60.
33. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, Venkatramani V, Sinha VR, Pavan N, et al. Re-examining prostate-specific antigen (PSA) density: defining the optimal PSA range and patients for using PSA density to predict prostate cancer using extended template biopsy. *Urology*. 2017;105:123-8.
34. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351(2):125-35.
35. Carter HB, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ. Prostate-specific antigen velocity risk count assessment: a new concept for detection of life-threatening prostate cancer during window of curability. *Urology*. 2007;70(4):685-90.
36. Filella X, Galan EF, Bonifacio RF, Foj L. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer, Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018;11:83-94.
37. Szelski K, Adamowicz J, Gastecka A, Drewa T, Pokrywczyńska M. Modern urology perspectives on prostate cancer biomarkers. *Cent European J Urol*. 2018;71:420-6.
38. de la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naïve men. *J Urol*. 2015;194:65-72.
39. Filella X, Foj L, Augé JM, Molina R, Alcover J. Clinical utility of %p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):1347-55.
40. Bruzzese D, Mazzarella C, Ferro M, et al. Prostate health index vs. percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with "gray" prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis. *Transl Res*. 2014;164(6):444-51.

41. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;(3);68:464-70.
42. Lin DW, Newcomb LF, Brown MD, Sjoberg DD, Dong Y, Brooks JD, et al. Canary Prostate Active Surveillance Study Investigators. Evaluating the four kallikrein panel of the 4Kscore for prediction of high-grade prostate cancer in men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur Urol.* 2017;72(3):448-54.
43. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol.* 2016;70(5):740-8.
44. Lemos AE, Ferreira LB, Batoreu NM, de Freitas PP, Bonamino MH, Gimba ER. PCA3 long noncoding RNA modulates the expression of key cancer-related genes in LNCaP prostate cancer cells. *Tumour Biol.* 2016;37:11339-48.
45. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis: a systematic review and metaanalysis. *Actas Urol Esp.* 2010;34:346-55.
46. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol.* 2013;190:389-98.
47. Dalela D, Loppenberg B, Sood A, Sammon J, Abdollah F. Contemporary role of the decipher test in prostate cancer management: current practice and future perspectives. *Rev Urol.* 2016;18(1):1-9.
48. Kim HL, Li P, Huang HC, Deheshi S, Marti T, Knudsen B, et al. Validation of the decipher test for predicting adverse pathology in candidates for prostate cancer active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(3):399-405.
49. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, Fegan JE, Haregewoin A, Kaldate RR, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):1025-31.
50. Shore ND, Kella N, Moran B, Boczek J, Bianco FJ, Crawford ED, et al. Impact of the cell cycle progression test on physician and patient treatment selection for localized prostate cancer. *J Urol.* 2016;195(3):612-8.
51. Lin DW, Crawford ED, Keane T, Evans B, Reid J, Rajamani S, et al. Identification of men with low-risk biopsy-confirmed prostate cancer as candidates for active surveillance. *Urol Oncol.* 2018;36(6):310 e7- e13.

CAPÍTULO 37

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Câncer de próstata: Vigilância ativa e *watchful waiting*

Dr. Eduardo Lopez Mazzucato

Dra. Joyce Francisco

Dr. Lucas Iervolino Fidalgo



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O câncer de próstata (CaP) é o tipo mais comum de câncer na população masculina, excetuando-se os tumores de pele não melanoma, representando 29% dos diagnósticos da doença no Brasil. Dados do Instituto Nacional de Câncer (Inca) apontam para 65.840 novos casos de CaP a cada ano, entre 2020 e 2022.¹

A vigilância ativa (VA), conhecida como *active surveillance*, no CaP, é o adiamento do tratamento definitivo, combinado com um acompanhamento cuidadoso em pacientes predeterminados. A terapêutica definitiva é oferecida sempre que houver evidências de que o paciente está em maior risco de progressão da doença.

Já a “espera vigilante”, conhecida como *watchful waiting* (WW), foca no tratamento dos sintomas, visto que não há benefício devido à expectativa de vida limitada e à história natural prolongada do CaP.

Outro possível termo encontrado é o monitoramento ativo (MA), conhecido como *active monitoring*, uma estratégia de VA menos rigorosa em termos de acompanhamento e seguimento.

Watchful waiting

Esta conduta conservadora, podendo ser chamada também de paliativa, que visa apenas ao tratamento dos sintomas sistêmicos e locais, com o objetivo de manter a qualidade de vida da melhor forma possível, surgiu na era pré-PSA (do inglês, *prostate-specific antigen*) (antes da década de 1990). Os dois maiores estudos que suportam a existência desta terapêutica são o PIVOT e o SPCG-4.

O estudo prospectivo PIVOT² randomizou 731 homens com CaP clinicamente localizado, com menos de 75 anos, com expectativa de vida maior que 10 anos, em dois grupos: tratamento através da prostatectomia radical (PTR) e observação através do WW. Uma atualização deste estudo saiu em 2020,³ mostrando o resultado após 22,1 anos de seguimento: 515 homens morreram; 68% dentre os que fizeram a cirurgia e 73% dos designados para observação (taxa de risco 0,84% [intervalo de confiança, IC de 95%: 0,7-1,0 com $p = 0,044$]). Ganhou-se em média um ano de vida com a cirurgia (13,6 vs. 12,6 anos). Os resultados favorecem a cirurgia entre homens com idade < 65 anos, de raça

branca, com melhor estado de saúde, $\geq 34\%$ de núcleos de biópsia de próstata positivos e doença de risco intermediário. A conclusão dessa atualização é que a PTR foi associada a pequenas reduções na mortalidade a muito longo prazo.

Por outro lado, dados publicados na atualização de 2018 do SPCG-4⁴ – estudo com 695 homens com CaP localizado, com expectativa de vida maior que 10 anos, com menos de 75 anos de idade, sem metástases, randomizados em dois grupos: PTR ou WW, seguidos por 29 anos – mostraram que 261 dos 347 homens que fizeram PTR e 292 dos 348 homens do WW morreram, sendo 71 mortes no grupo de PTR e 110 no grupo de observação devido ao CaP (risco relativo de 0,55; IC de 95%: 0,41-0,74; $p < 0,001$); e média de 2,9 anos a mais de vida para o grupo de PTR, com cerca de 23 anos de seguimento. Desta maneira, concluiu o estudo que homens com CaP clinicamente localizado e longa expectativa de vida se beneficiam da PTR com média de 2,9 anos de vida.

Sendo assim, as diretrizes da Sociedade Americana de Urologia (AUA)⁵ e da Sociedade Europeia de Urologia (EAU)⁶ recomendam o WW para homens com CaP localizado e assintomático, com expectativa de vida ≤ 5 e ≤ 10 anos, respectivamente.

Vigilância ativa

Justificativa

A pergunta inicial é: qual o motivo de incluir a VA no tratamento do CaP? A resposta para esta pergunta é baseada em uma série de estudos.

Bell et al.⁷ publicaram em 2015 uma revisão sistemática de todos os estudos de autópsia envolvendo CaP e idade dos falecidos de mortes aleatórias de 1948 a 2013, mostrando que a prevalência média de CaP na idade < 30 anos foi de 5% e para > 79 anos de 59%, concluindo que o CaP é frequentemente detectado e pode ser, em muitas vezes, clinicamente não significativo, tanto no momento do achado, quanto durante a vida do paciente – fortificando que a taxa de crescimento de muitos CaP é lenta e a propensão biológica para metástases é baixa em muitos casos; e, desta maneira, muitos não precisarão de tratamento ou poderão adiar o tratamento sem diminuir a chance de cura e atrasando possíveis efeitos colaterais dos tratamentos

definitivos, como a incontinência e a impotência, que causam grande impacto na vida do homem.

Mas nem todo CaP é inofensivo. Os trabalhos publicados que tornam a VA possível referem-se a doenças localizadas e de risco favorável, em pacientes elegíveis para o tratamento.

Em 2014, Thomsen et al.⁸ publicaram uma revisão de 10 estudos de VA para CaP clinicamente localizado. A conclusão foi que os artigos concordam com a seleção de pacientes para a VA, porém deixam incertezas quanto à seleção ideal e aos critérios de progressão confiáveis para retirá-los. Um ano depois, Tosoian et al.⁹ publicaram um estudo prospectivo avaliando os resultados de longo prazo de um programa de VA. Após 15 anos, a taxa de sobrevida geral foi de 69%, a taxa de sobrevida específica do câncer foi de 99,9% e a taxa de sobrevida livre de metástase foi de 99,4%. Este estudo mostrou também que 50% dos pacientes de VA necessitaram de intervenção curativa em 10 anos e 57% em 15 anos, com uma sobrevida média livre de tratamento de 8,5 anos. Os fatores associados à intervenção foram densidade do PSA e maior número de núcleos de biópsia positivos.

Outro estudo importante, publicado por Eggener et al.¹⁰ em 2011, com 9.557 pacientes com CaP confinado ao órgão, mostrou que em 15 anos de seguimento, a taxa de mortalidade específica por CaP foi de 0,2% para Gleason (GI) até 6 (3+3) e de 1,2% para GI 7 (3+4), aumentando quase quatro vezes se (4+3). Já o risco de mortalidade específica para CaP no mesmo tempo foi de 0,8%-1,5% se doença confinada ao órgão, chegando a 10% se extensão extraprostática, 27% se invasão

seminal e 30% se linfonodo positivo. Apenas três dos 9.557 pacientes com CaP localizado com GI 6 ou menos morreram da doença específica.

Por fim, muitos estudos observacionais fornecem informações a favor da VA, porém uma avaliação definitiva do papel da VA em pacientes selecionados requer uma comparação direta entre o tratamento imediato e a VA. O grande estudo prospectivo, que mostrou essa comparação foi o ProtecT, em que 1.643 homens foram aleatoriamente designados para MA, PTR ou radioterapia (RT) definitiva. Em 10 anos de seguimento não foi observada diferença significativa na sobrevida câncer-específica ou na mortalidade entre os grupos. O que foi notado é um maior risco de desenvolver metástases e progressão clínica da doença.¹¹

Critérios para seleção de pacientes

De maneira geral, não há critérios definitivos para a seleção de pacientes por ensaios clínicos formais. Grandes séries de casos foram usadas para estabelecer critérios pelas diretrizes. Podemos dizer, de maneira geral, que o paciente necessita, obrigatoriamente, ter boas condições clínicas (avaliadas por escores e pelas comorbidades) e expectativa de vida (que pela AUA é maior que cinco anos e pela EAU maior que 10 anos) que lhe dê condições de realizar, um dia, o tratamento definitivo e ter benefício com ele.

Além disso, é necessário que o paciente se encontre classificado como muito baixo risco ou baixo risco de progressão da doença e para isso utilizamos classificações de risco, como as contidas na tabela 1, de D'Amico¹² e de Epstein.¹³

Tabela 1. Classificações de risco do câncer de próstata

	Classificação de D'Amico			
	Classificação de Epstein			
	Risco muito baixo	Risco baixo	Risco intermediário	Risco alto
PSA (ng/mL)	< 10	< 10	10 a 20	> 20
Gleason	2 a 6	2 a 6	7	8 a 10
Estadiamento	T1-T2a	T1-T2a	T2b-T2c	T3a
Densidade do PSA	< 15%	-	-	-
Fragmentos (+)	Até 3/12	-	-	-
% de envolvimento	< 50%	-	-	-

Elaborada a partir de D'Amico et al., 1998;¹² Epstein et al., 1994.¹³

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁴ ainda argumenta a favor do uso do teste genômico – por exemplo, para *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* – para homens que têm doença de baixo risco, mas têm fatores de risco para doenças mais agressivas, como densidade alta de PSA, forte história familiar de CaP agressivo, etnia afro-americana, doença ISUP 1 (do inglês, International Society of Urologic Pathology) muito extensa, ou ainda ressonância nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp) com alta suspeita que tenha biópsia direcionada com apenas ISUP 1 ou ausência de câncer. Na Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) de 2020, a recomendação foi estendida também para risco intermediário favorável para melhorar a estratificação de risco.

A VA também é uma opção para homens com doença de risco intermediário favorável pela Diretriz do Cuidado de Câncer de Ontário (CCO), endossada pela ASCO¹⁵ desde que o padrão Gl 4 seja de baixo volume e baixa porcentagem (< 10% a 20% padrão 4) e/ou idade acima de 75 anos; e pela EAU,⁶ considerando praticamente os mesmos critérios e somando uma nova biópsia em seis a 12 meses para excluir o erro de amostragem. No entanto, os pacientes devem ser informados de que esse tratamento tem um risco maior de desenvolver metástase em comparação ao tratamento definitivo, conforme publicado por Bekelman et al. em 2018 no *Jornal de Oncologia Clínica*.¹⁶

A diretriz europeia realizou um estudo internacional chamado DETETIVE¹⁷ para estabelecer os critérios de VA, que são basicamente os já comentados.

E há um consenso de que a presença de características histológicas, tais como câncer cribriforme ou intraductal, além de carcinoma sarcomatoide, de pequenas células ou ainda infiltração linfovascular ou perineural não são candidatos a VA.^{6,7,14}

Sobre a VA para homens mais jovens, por exemplo, < 60 anos, não há consenso, porém favorece o tratamento precoce em homens mais jovens.¹⁸

Os argumentos variam desde que o aumento da idade é fator de risco para mortalidade específica do CaP, sendo assim, teriam maior risco devido a idade precoce; até que os pacientes mais jovens têm função urinária e sexual basal mais alta no momento do diagnóstico e, portanto, são os que mais perdem com o tratamento imediato.^{19,20}

Monitoramento durante a VA

O seguimento da VA não é bem definido. Há inúmeras variações entre os protocolos. A maioria dos estudos mostra seguimentos com dosagens periódicas de PSA e com a realização de toque retal (RT). A rebiópsia é bastante utilizada também, porém a sua frequência é bem divergente.

A diretriz europeia⁶ orienta realizar PSA sérico a cada seis meses, TR a cada 12 meses e repetir a biópsia de próstata se houver evidência de progressão do PSA, progressão clínica ao TR ou progressão radiológica na RNMmp. A mesma diretriz ainda orienta que caso a RNMmp seja negativa (PIRADS \leq 2) e a suspeita clínica de progressão de CaP for baixa (por exemplo: baixa velocidade de PSA, longo tempo de duplicação do PSA) haja a possibilidade de não realizar a biópsia com base em decisão compartilhada com o paciente.

E qual é o papel da RNMmp? O seguimento da VA com RNMmp ainda não é bem estabelecido. Um trabalho publicado, com seguimento de apenas três anos em 172 pacientes em VA, em maio de 2020, no *Jornal de Urologia*, mostra que embora a RNMmp possa postergar a biópsia em casos novos, ainda não tem como substituir a rebiópsia na VA.²¹

Outro trabalho publicado, em março de 2020, na *Urologia Europeia*,²² avaliou homens que entraram em VA de 2013 a 2016 e realizaram seguimento com PSA e TR a cada seis meses, RNMmp a cada 18 meses e rebiópsia a cada três anos. Os resultados encontrados mostraram que, embora a RNMmp evite muitas biópsias, o uso exclusivo dela perde uma quantidade inaceitável de doença clinicamente significativa (cerca de 17% dos pacientes).

Crítérios para mudar de vigilância para terapia definitiva

A proposta de um tratamento definitivo deve ser realizada caso os exames de seguimento apresentarem resultados adversos, resultando em reclassificação de risco.^{14,23} No entanto, uma mudança exclusiva do PSA é um indicador fraco para se mudar de grupo, assim como o PSA *doubling time* inferior a três anos, que já foi visto como um fator de reclassificação importante; hoje, já é tido com baixa recomendação.

Além disso, a ansiedade do paciente é outro fator de abandono da VA, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes.²⁴

Outro fator é a queda do estado geral do paciente e aumento ou aparecimento de comorbidades que o façam trocar de grupo de VA para WW.

Conclusão

O WW é exclusivo para pacientes com CaP considerados inadequados para o tratamento curativo da doença e são, portanto, tratados de maneira paliativa, de acordo com as queixas relacionadas à doença, diferente da VA, conforme mostrado na tabela 2.

A VA para homens com CaP com critérios predefinidos envolve evitar ou adiar a terapia definitiva visando à qualidade de vida sem prejuízo à sobrevida.

O tratamento definitivo é então oferecido se houver evidência de que o paciente tem risco aumentado de progressão da doença. Diversas diretrizes, incluindo as da NCCN,¹⁴ EAU⁷ e AUA⁵ indicam que a VA é a opção preferida para o manejo inicial da maioria dos homens com localização, risco muito baixo e baixo risco de CaP.

Os critérios de progressão durante a VA não estão bem definidos. Um aumento no grupo de grau patológico, um aumento significativo no PSA sérico, um agravamento da anormalidade no TR ou progressão da doença na RNMmp devem servir como base para uma avaliação mais detalhada. Embora os critérios de progressão exijam julgamento clínico, uma mudança no grupo de risco (Tabela 1) implica fortemente na progressão da doença clinicamente significativa.^{6,14}

Tabela 2. Comparação entre vigilância ativa e *watchful waiting* de acordo com o *Guideline* Europeu (EAU)

	Vigilância ativa	<i>Watchful waiting</i>
Objetivo	Curativo	Paliativo
Seguimento	Cronograma predefinido	Específico do paciente
Avaliação/marcadores usados	DRE, PSA, rebiópsia, RNMmp	Não predefinido
Expectativa de vida	> 10 anos	< 10 anos
Intenção do tratamento	Minimizar a toxicidade relacionada ao tratamento sem comprometer a sobrevida	Minimizar a toxicidade relacionada ao tratamento
Observações	Principalmente pacientes de baixo risco	Pode se aplicar a pacientes de todos os estágios

DRE, exame digital da próstata.

Referências

- Instituto Nacional de Câncer – INCA. INCA – Saúde do Homem. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-prostata/2020/saude-do-homem>>. Acesso em: mar. 2021.
- Wilt TJ, Brawer MK. The prostate cancer intervention versus observation trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1910-4.
- Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical prostatectomy or observation for clinically localized prostate cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*. 2020;77(6):713-24.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2319-29.
- Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/STRO/SUO Guideline. 2017 American Urological Association. Disponível em: <<https://www.auanet.org/Guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-Guideline>>. Acesso em: mar. 2021.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Disponível em: <https://uroweb.org/Guideline/prostate-cancer/#6_2>. Acesso em: mar. 2021.
- Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-57.
- Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer - a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014;109(8):830-5.
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3379-85.
- Egger SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(3):869-75.
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.

12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
13. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271(5):368-74.
14. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#prostate>. Acesso em: mar 2021.
15. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2182-90.
16. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(32):3251-8.
17. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790-813.
18. Loeb S, Berglund A, Stattin P. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(5):1742-9.
19. Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, Golijanin D, Wu G. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. 2012;118(12):3062-70.
20. Braitbord JS, Punnen S, Cowan JE, Welty CJ, Carroll PR. Age and baseline quality of life at radical prostatectomy - who has the most to lose?. *J Urol*. 2014;192(2):396-401.
21. Amin A, Scheltema MJ, Shnier R, Blazeovski A, Moses D, Cusick T, et al. The Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance (MRIAS) Trial: use of baseline multiparametric magnetic resonance imaging and saturation biopsy to reduce the frequency of surveillance prostate biopsies. *J Urol*. 2020;203(5):910-7.
22. Chesnut GT, Vertosick EA, Benfante N, Sjoberg DD, Fainberg J, Lee T, et al. Role of changes in magnetic resonance imaging or clinical stage in evaluation of disease progression for men with prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol*. 2020;77(4):501-7.
23. Richie JP. FACS: Active surveillance for men with clinically localized prostate cancer. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/active-surveillance-for-men-with-clinically-localized-prostatecancer?search=active%20surveillance&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: mar. 2021.
24. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):1.

CAPÍTULO 38

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Câncer de próstata: Tratamento da doença localizada de risco intermediário e alto (cirurgia, irradiação e terapia focal)

Dr. Alexandre Cesar Santos

Dr. Eliney Ferreira Faria

Dr. Felipe do Carmo Moura

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O câncer de próstata é uma doença heterogênea e, embora esteja claro que o tratamento agressivo não beneficia todos os homens, vários homens diagnosticados com a doença em estágio inicial permanecem em risco significativo de mortalidade por câncer de próstata ao longo da vida.^{1,2} Como tal, a abordagem contemporânea do câncer de próstata localizado é altamente individualizada, com avaliação cuidadosa da expectativa de vida, agressividade tumoral, extensão da doença, objetivos e preferências do paciente. São possibilidades de tratamento do câncer de próstata localizado desde abordagens conservadoras (como vigilância ativa e espera vigilante), tratamentos focais (como terapias ablativas), até tratamentos radicais (como a prostatectomia e a radioterapia).

Na doença localizada, expectativa de vida acima de 10 anos é mandatória para a indicação de tratamento local curativo. Comorbidades são mais importantes que a idade em si na definição de expectativa de vida. Ferramentas como screening G8 para homens acima de 70 anos, Classificação cumulativa de pontos de doenças em Geriatria (CISR-G) e escala de fragilidade clínica devem ser incorporadas a prática clínica e auxiliam bastante na separação dos homens candidatos a tratamento local daqueles com uma abordagem mais conservadora ou paliativa. Em um estudo robusto com mais de 19.000 homens acima de 65 anos, a agressividade tumoral teve pouco impacto em pacientes com índice de comorbidade de Charlson maiores ou igual a 2 no que se refere a sobrevida global.

Existem várias classificações de risco no câncer de próstata baseadas em características clínicas, histopatológicas e radiológicas, sendo definidos grupos populacionais relativamente homogêneos. Dessa forma, consegue-se uma recomendação mais precisa e homogênea de tratamento, além de facilitar a comparação de resultados terapêuticos dos pacientes de diversos centros hospitalares do mundo.²

A tabela 1 corresponde à estratificação dos pacientes quanto ao risco de recorrência bioquímica do câncer de próstata localizado e localmente avançado. Essa classificação, determinada por D'Amico et al., divide os pacientes em três grupos, que auxiliam o urologista na proposta de tratamento.³

Tabela 1. Classificação de D'Amico para o câncer de próstata localizado

	Risco baixo	Risco intermediário	Risco alto
PSA (ng/mL)	< 10	10-20	> 20
ISUP	1	2 ou 3	4 ou 5
Estádio cT	cT1-2a	cT2b	cT2c

PSA, antígeno prostático específico; ISUP, International Society of Urological Pathology.

Adaptada de Mohler et al., 2019.³

Vigilância ativa e espera vigilante também são opções para pacientes com doença de baixa agressividade, de baixo volume ou com baixa expectativa de vida. Entre os homens eleitos para tratamento local, existem várias opções de tratamento, incluindo prostatectomia radical, radioterapia (externa ou intersticial), e terapias focais termoablativas, tópicos do nosso capítulo. Considerar também a disponibilidade de recursos na decisão do tratamento da doença.

Modalidades de tratamento (doenças de risco intermediário e alto)

A seleção da modalidade terapêutica apropriada para o paciente com câncer de próstata localizado de riscos intermediário e alto requer aconselhamento cuidadoso sobre os riscos e benefícios, reconhecimento dos fatores do paciente que influenciam os riscos e benefícios da terapia e a sua preferência para incluir dados comparativos e discussão detalhada das opções de tratamento individuais, processo esse conhecido como decisão compartilhada. É altamente recomendado que o paciente ouça a opinião de diversos profissionais envolvidos no tratamento como cirurgião, oncologista clínico e radio-oncologista, antes da tomada de decisão.

Cirurgia

A prostatectomia radical é a única forma de tratamento para câncer de próstata localizado que demonstrou reduzir a progressão para metástases e morte pela doença.^{4,5} O objetivo da cirurgia é a erradicação da doença, com bom controle oncológico associado a preservação funcional, tais como a potência sexual e a função urinária.⁶ As vias de acesso cirúrgico habitualmente realizadas e envolvidas em estudos em diversos

países são a aberta, laparoscópica (LRP) e a assistida por robô (RALP).

As diretrizes atuais indicam a prostatectomia radical para pacientes com tumores de risco intermediário e com expectativa de vida maior que 10 anos; já para pacientes de alto risco, a prostatectomia deve ser oferecida como parte de tratamento multimodal (associado posteriormente à radioterapia e/ou hormonioterapia).

No final dos anos 1970, vários estudos anatômicos detalhados realizados em cadáveres forneceram informações importantes sobre a anatomia periprostática, especialmente a do complexo venoso dorsal,⁷ o feixe neurovascular⁸ e o esfíncter uretral estriado.⁹ Assim, por mais de duas décadas a abordagem padrão para a cirurgia radical da próstata foi a via aberta.

Foi somente em 1997 que a cirurgia minimamente invasiva, através da videolaparoscopia, foi empregada pela primeira vez para tratamento do câncer de próstata.¹⁰ Desde sua introdução nos EUA em 2000, a RALP cresceu rapidamente em popularidade entre cirurgiões e pacientes. No entanto, há questões contínuas sobre os méritos relativos de RALP versus cirurgia aberta no que diz respeito aos resultados oncológicos e funcionais, comparados com o gasto significativo com equipamento e curva de aprendizado para o cirurgião e a equipe cirúrgica. No entanto, com a rápida disseminação das plataformas robóticas em grandes centros de referência terciários e hospitais comunitários, a RALP é hoje a abordagem cirúrgica dominante para a prostatectomia radical nos EUA.¹¹

A RALP tem sido associada a uma redução da taxa de readmissão hospitalar e menor perda sanguínea, porém sem alteração nos resultados oncológicos e funcionais ao final de três meses após a cirurgia, quando comparada com a via cirúrgica aberta.¹² Além disso, metanálises de estudos não randomizados demonstraram que a RALP apresenta menor morbidade perioperatória e menor risco de margens positivas quando comparada com a LRP. Não houve diferença entre as duas vias de acesso quando se analisou a função urinária, sexual e mortalidade relacionada ao câncer de próstata.¹³

Porém, existem estudos que sugerem alguns benefícios da abordagem robótica em relação à laparoscópica e aberta, tais como resultados funcionais a curto prazo e evolução perioperatória. No entanto, os dados

são conflitantes quando se estudam os achados oncológicos, funcionais a longo prazo e de qualidade de vida. Tendo em vista tudo isso, atualmente nenhuma via de acesso cirúrgico pode ser recomendada como melhor em relação a outra.¹⁴

A linfadenectomia pélvica estendida (obturatória, ilíaca interna, ilíaca externa) é recomendada no momento da cirurgia nos casos de tumores localizados de risco intermediário e alto, nos quais o risco de metástases linfonodais seja maior do que 5% por nomogramas bem validados (por exemplo, Briganti).¹⁵

A ressecção linfonodal nesses casos fornece um correto estadiamento da doença de base em 94% dos casos, além de fornecer informações prognósticas que exames de imagem não conseguiriam esclarecer. Dentre as complicações possíveis nesse procedimento, a linfocele é a mais comum, ocorrendo em aproximadamente 4,6% dos casos.¹⁶

Com relação à preservação do feixe neurovascular relacionado à função erétil, essa prática não é recomendada nos casos em que há um alto risco de extensão extracapsular, tais como estágio \geq cT2c, ISUP > 2, tumores localmente avançados na ressonância multiparamétrica de próstata, ou nos casos em que seja documentada, por meio de nomogramas validados (p. ex.: prece.it), a alta probabilidade de extensão tumoral extracapsular.¹⁷

Mesmo sendo associada a uma menor probabilidade de margens cirúrgicas positivas e de *downstaging* na peça cirúrgica, a terapia hormonal de deprivação androgênica antes neoadjuvante não é recomendada, pois não há evidência científica de melhora de sobrevida global e sobrevida livre de recidiva bioquímica.¹⁸

Dentre as complicações pós-operatórias, a incontinência urinária (IU) e a disfunção erétil (DE) são as mais comuns, sendo sua incidência nesse grupo populacional extremamente variável, tendo em vista que sua causa é multifatorial, isto é, depende das condições clínicas pré-operatórias do doente, tática cirúrgica utilizada e idade do paciente. Em um estudo prospectivo controlado não randomizado de pacientes submetidos a prostatectomia radical em 14 centros hospitalares, as taxas de IU e DE foram de 21,3% e 70,4% para a RALP contra 20,2% e 74% para a prostatectomia radical retro-púbica, respectivamente.¹⁹

A tabela 2 descreve as complicações relacionadas de acordo com a via de acesso cirúrgico escolhida para a prostatectomia radical.²⁰

Tabela 2. Complicações relacionadas às vias de acesso cirúrgico

Evento relacionado	RALP (%)	LRP (%)	PRR (%)
Estenose de colo vesical	1,0	2,1	4,9
Fistula anastomótica	1,0	4,4	3,3
Lesão de outros órgãos	0,4	2,9	0,8
Íleo metabólico	1,1	2,4	0,3
Infecção	0,8	1,1	4,8
TVP	0,6	0,2	1,4

PRR, prostatectomia radical retropúbica; TVP, trombose venosa profunda. Adaptada de Ramsay et al., 2012.²⁰

Entretanto, as limitações desses estudos são o seu desenho retrospectivo e as diferentes técnicas cirúrgicas utilizadas em cada caso, dificultando a comparação desses resultados funcionais. Dessa forma, os pacientes devem ser informados da não superioridade de uma via de acesso cirúrgico em relação a outra, em termos oncológicos e funcionais.

Radioterapia

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *intensity-modulated radiation therapy*), guiada ou não por imagem tomográfica (IGRT, do inglês *image-guided radiation therapy*) é o padrão-ouro para radioterapia externa atualmente, devido a menor toxicidade e menos efeitos colaterais intestinais e urinários, quando comparada à radioterapia conformacional tridimensional.²¹

Vários estudos randomizados mostraram que o escalonamento de dose com alcance de 74-80 Gy tem um impacto significativo na sobrevida livre de recidiva bioquímica em cinco anos para esses pacientes. Além disso, sabe-se que o hipofracionamento da dose de radioterapia tem resultados mais efetivos do ponto de vista de qualidade de vida do que as frações convencionais da radioterapia.

Para o câncer de próstata de risco intermediário, pode ser indicada uma dose total de 76-78 Gy em combinação com terapia de deprivação androgênica neoadjuvante e concomitante, por cerca de quatro a

seis meses. Outra opção nesses casos seria a IMRT com doses escalonadas (76-80 Gy) ou em associação com a braquiterapia.

Já nos casos de tumores localizados de alto risco, poderá ser realizada a radioterapia externa com IMRT (76-78 Gy) associada a hormonioterapia por tempo prolongado, cerca de dois a três anos.²²

Braquiterapia

A braquiterapia é um tipo de radioterapia no qual um material radioativo é inserido no interior do órgão a ser tratado ou próximo da massa tumoral, poupando, dessa forma, tecidos sadios ao seu redor. Existem vários radioisótopos que podem ser utilizados, que variam de acordo com a patologia que está sendo conduzida. Na braquiterapia de baixa dose (LDR) as sementes radioativas são implantadas permanentemente na próstata (Iodo-125, Paládio-103, Césio-131), liberando as doses de radiação ao longo de semanas e meses, sendo indicada como monoterapia para pacientes com câncer de próstata de baixo risco, próstatas de até 50 g, *International Prostate Symptom Score* (IPSS) < 12 e bom jato urinário pela urofluxometria.²³

A braquiterapia de alta dose (HDR) usa sementes radioativas implantadas temporariamente na próstata (Iridio-192) através de agulhas ou cateteres, sendo sua radiação liberada em uma fração ou em múltiplas frações, podendo ser combinada com a teleterapia (radioterapia externa 45 Gy) para os casos de tumores de risco intermediário. Essa associação (radioterapia com um boost de HDR) pode reduzir os efeitos indesejáveis da radioterapia, como por exemplo a proctite. Com relação aos efeitos colaterais da braquiterapia, os principais sintomas compreendem a disúria, polaciúria, retenção urinária, hematúria, diarreia e sangramento retal.²³

Terapias focais

As terapias focais para o câncer de próstata localizado têm o objetivo de realizar uma ablação do tumor prostático seletivamente, com redução de dano aos feixes neurovasculares, uretra e esfíncter urinário. Dentre esses, os mais difundidos são a crioterapia e o ultrassom focado de alta intensidade (HIFU). Dessa forma, através de procedimentos minimamente invasivos, são alcançados resultados oncológicos e funcionais satisfatórios.²⁴

A crioterapia utiliza criogulhas de 17G implantadas através de auxílio do ultrassom transretal, sendo realizados dois ciclos de aquecimento-resfriamento, induzindo morte celular através de uma desnaturação de proteínas, desidratação celular, ruptura de membrana celular e microtromboses vasculares, levando a apoptose de células tumorais prostáticas. As principais complicações associadas ao procedimento são a DE (18%), IU (2%-20%), estenose uretral, dor retal, sangramento urinário e fístula uretrorretal. Não há ainda estudos robustos com dados comparativos entre a crioterapia e as terapias curativas disponíveis atualmente (radioterapia e cirurgia), quando se analisam os resultados oncológicos a médio e longo prazo.²⁴

O HIFU baseia-se em ondas de choque focadas, emitidas a partir de um transdutor, que causa dano celular através de efeitos térmicos e mecânicos, aquecendo o tecido neoplásico a altas temperaturas, levando a apoptose celular por necrose coagulativa. Os principais efeitos adversos do procedimento são a retenção urinária aguda (10%), DE (23%), estenose uretral (8%), dor e sangramento retal (11%) e IU (10%).²⁵

Portanto, com base nas evidências científicas disponíveis, para o tratamento do câncer de próstata de risco intermediário, as terapias de toda a glândula ou focais ablativas, devem ser realizadas em um ambiente de ensaios clínicos. Já para tumores de alto risco, a terapia focal em qualquer modalidade não deve ser oferecida.

Referências

1. Tsodikov A, Gulati R, Etzioni R. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med.* 2018;168:608.
2. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Jarry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:203.
3. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479-505.
4. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(16):1144-54.
5. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(11):781-9.
6. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008;102:10.
7. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol.* 1979;121(2):198-200.
8. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 1982;128(3):492-7.
9. Oelrich TM. The urethral sphincter muscle in the male. *Am J Anat.* 1980;158(2):229-46.
10. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology.* 1997;50(6):854-7.
11. Kavoussi RL, Wein AJ, Novick, AC. *Campbell-Walsh Urology.* 12th Edition. Elsevier, 2020.
12. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samarataunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016;38:1057.
13. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet.* 1989;1(8642):79-803.
14. Chen RC, Basak R, Meyer AM. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA.* 2017;317(11):114-50.
15. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;72(4):632-40.
16. Mattei A, Fuechsel F G, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008;53(1):118-25.
17. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol.* 2004;172(6 Pt 1):2252-5.
18. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD06019.
19. Haglund E, Carlsson S, Stramme J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, non randomised trial. *Eur Urol.* 2015;68:216-25.
20. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localized prostate cancer. *Health Technol Assess.* 2012;16(41):1-31.
21. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiotherapy Oncol.* 2006;78(2):119-22.
22. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinier V, Ricchard P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012;62(2):213-9.
23. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2006;5(1):9-13.
24. Valerio M, Cerantola Y, Eggenet SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol.* 2017;71(1):17-34.
25. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MDF, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(49):1-490.

CAPÍTULO 39

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Linfadenectomia em câncer de próstata: Primária e de resgate

Dr. Jean Felipe Prodocimo Lestingi

Dr. Rafael Ferreira Coelho

Prof. Dr. William Carlos Nahas



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Atualmente, o câncer de próstata (CaP) é a neoplasia maligna não cutânea mais comum e a segunda causa de morte por câncer em homens nos países ocidentais. Com o advento do antígeno prostático específico (PSA) e dos programas de rastreamento, apesar de atualmente serem mais frequentes os casos de tumor órgão-confinado, cerca de 10% a 20% dos casos apresentam doença localmente avançada ou metástase linfonodal já no momento do diagnóstico.¹

O CaP pode disseminar-se tanto por via hematogênica, sendo o sítio preferencial de metástase o esqueleto axial, quanto por via linfática, representada principalmente pela drenagem dos linfonodos pélvicos.² Apesar dos recentes avanços nas técnicas de imagem, ainda existem dificuldades na avaliação do acometimento linfonodal, pois a sensibilidade da tomografia computadorizada e da ressonância magnética na detecção de metástases linfonodais aproxima-se de insuficientes 35%.

A linfadenectomia (LND) se tornou parte da prostatovesicuclectomia radical (PR) desde que a operação moderna retropúbica se popularizou na década de 1980 por Walsh.³

Linfadenectomia e estadiamento do câncer de próstata

Uma das mais novas e promissoras técnicas para o estadiamento do CaP, o PET [⁶⁸Ga] PSMA apresenta uma sensibilidade muito baixa na avaliação do acometimento linfonodal. Portanto, atualmente, o PET [⁶⁸Ga] PSMA ainda não pode substituir a LND pélvica para excluir metástase linfonodal, isto é, a LND ainda é o padrão-ouro para o estadiamento linfonodal.^{4,5}

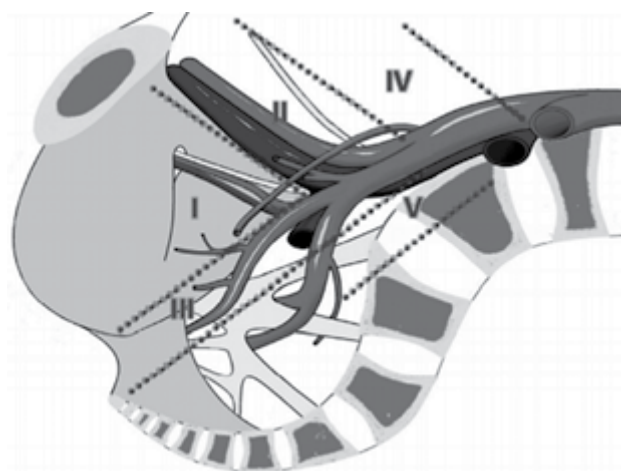
Além disso, o CaP não segue um padrão de disseminação predeterminado e constante, e cerca de 50% dessas metástases linfonodais localizam-se ao longo da artéria íliaca interna.³ Séries retrospectivas mostraram que a taxa de linfonodos pélvicos invadidos em pacientes com CaP é diretamente proporcional à extensão da LND, isto é, quanto mais linfonodos dissecados, maior será a quantidade de linfonodos acometidos, denotando a importância da realização da LND estendida.⁶⁻¹⁰

Entretanto, estudos indicaram ser necessária a ressecção de pelo menos 20 linfonodos para que o

estadiamento do CaP seja adequado, algo similar ao demonstrado na LND do câncer vesical.¹¹ Curiosamente, um maior número de linfonodos foi obtido quando o produto da LND foi enviado à Patologia em pacotes separados por região de dissecação e há uma variabilidade significativa de contagem nodal independentemente do estágio do câncer entre os pacientes.

Em centros de referência de grande volume de cirurgias urológicas, as técnicas de LND aberta, laparoscópica ou robótica são factíveis e de eficácia oncológica semelhantes entre si.¹² Porém, mesmo na presença de dissecações nodais extensas, aproximadamente 25% dos linfonodos potencialmente portadores de metástases de CaP não serão removidos por estarem em cadeias não abrangidas pela LND pélvica.¹³

Com o objetivo de padronizar a extensão dessa dissecação, o Painel de Especialistas para o *Guideline* Europeu de tratamento local com intenção curativa do CaP definiu em 2017 os seguintes tipos de LND com suas respectivas cadeias (Figura 1).



I = obturadora; II = íliaca externa; III = íliaca interna; IV = íliaca comum; V = pré-sacral.

Adaptada de Fossati et al., 2017.¹⁴

Figura 1. Regiões anatômicas da linfadenectomia pélvica.

- **LND limitada:** linfonodos obturadores;
- **LND padrão:** linfonodos obturadores e íliacos externos;
- **LND estendida:** linfonodos obturadores, íliacos externos e íliacos internos;
- **LND superestendida:** linfonodos obturadores, íliacos externos, íliacos internos, íliacos comuns e pré-sacral.¹⁴

Complicações

Existe muita discussão na literatura sobre qual deve ser o modelo da extensão da LND. Tais dúvidas devem-se ao benefício incerto da LND em termos terapêuticos e pelo potencial aumento de complicações, na medida em que é aumentado o limite de dissecação.

A LND é um procedimento desafiador, que consome tempo e traz consigo maior risco de complicações cirúrgicas, com taxas que variam de 2% a 51%.¹⁵ A maior série, com 963 pacientes, que comparou eventos adversos dos tipos de LND mostrou 19,8% de complicações na LND estendida contra 8,2% na limitada ($p < 0,001$); quando analisadas individualmente, apenas a linfocele foi significativamente maior em pacientes submetidos à dissecação extensa (10,3% vs. 4,6%, respectivamente; $p = 0,02$).¹⁶ Por outro lado, Bader et al. encontraram apenas 2,1% de complicações que necessitaram prolongar o tempo de internação nos pacientes submetidos à LND estendida.⁶

Semelhantemente, Fossati et al. compararam a LND vs. não LND (20 estudos retrospectivos) e compararam a dissecação estendida vs. limitada (três estudos prospectivos e 15 retrospectivos). A LND e a dissecação estendida foram associadas a desfechos não oncológicos intra e pós-operatórios significativamente piores, como sangramento, linfocele e aumento do tempo cirúrgico. A natureza retrospectiva da maioria dos estudos e falta de definições padronizadas para a extensão da LND são as principais limitações de suas conclusões.¹⁴

Papel oncológico da linfadenectomia no tratamento primário do câncer de próstata

O benefício oncológico da LND estendida é controverso devido à existência de resultados díspares na literatura. Acredita-se que a vantagem, mesmo nos casos negativos, se deva à ressecção de micrometástases. Pagliarulo et al. reexaminaram 3.914 linfonodos negativos em 274 pacientes pT3 e descobriram que 13,3% dos 180 pacientes que foram originalmente definidos como sendo pN0 abrigavam uma metástase oculta na imuno-histoquímica. Esses pacientes tiveram taxas de sobrevida piores do que aqueles que eram verdadeiramente linfonodos negativos e tiveram resultados comparáveis aos pacientes que tinham sido inicialmente diagnosticados como linfonodos positivos.¹⁷

Para complicar ainda mais, os pacientes submetidos a uma LND pélvica estendida (LNDPE) têm maior probabilidade de serem corretamente estadiados como pN0 ou como pN1, o que torna problemáticas comparações observacionais retrospectivas dos resultados oncológicos entre dissecações limitada vs. estendida (fenômeno Will Rogers).¹⁸

A fim de preencher essa lacuna no conhecimento, realizamos o primeiro estudo randomizado de fase III ao investigar o papel terapêutico da LNDPE comparada à LND pélvica limitada (LNDPL) em pacientes com CaP localizado de riscos intermediário e alto submetidos a PR.

No total, 300 pacientes foram randomizados e operados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUUSP) entre maio de 2012 e dezembro de 2016 (1:1, 150 LNDPL e 150 LNDPE). Ao mostrar cinco vezes mais metástase linfonodal na dissecação estendida, este *trial* confirmou que a LNDPE proporciona um melhor estadiamento patológico. Com uma mediana de 54 meses de seguimento, não houve diferença entre os grupos em termos de sobrevida livre de recorrência bioquímica (RBQ) ou livre de metástases. Nossa análise de subgrupos sugere um potencial benefício na RBQ para os pacientes com biópsia inicial do International Society of Urological Pathology (ISUP) graus 3-5 submetidos à dissecação estendida.¹⁹

Os resultados oncológicos do nosso estudo foram muito semelhantes àqueles da maior revisão sistemática sobre o tema (66 estudos, 275.269 pacientes). Fossati et al. demonstraram que a qualidade geral da evidência foi baixa pelos vieses. Comparando 21 estudos retrospectivos sem LND versus qualquer tipo de LND, nenhuma diferença significativa foi alcançada em favor da LND para RBQ, metástases a distância ou sobrevida câncer-específica (SCE) e sobrevida global (SG). Comparando LNDPL vs. LNDPE em termos de RBQ, apenas dois de 13 estudos mostraram benefício da LNDPE em subgrupos específicos: risco intermediário e pN1 com menos de 15% de invasão linfonodal (ILN). Ambos os estudos anteriores com benefício nesses subgrupos foram de coortes maiores do que a nossa (585 e 4.000

pacientes, respectivamente) e operados por apenas dois cirurgões em cada estudo.¹⁴ A ressalva nesses estudos é a de que, se a LNDPE leva a identificação de homens com baixa taxa de ILN comparada à LNDPL, então os pacientes poderiam passar um bom tempo livre de doença, mas não haveria um impacto final na sobrevida.

Vale ressaltar também que nem todos os pacientes com linfonodos positivos têm o mesmo risco de progressão e morte. Numa série multicêntrica de 703 pacientes, aqueles com dois ou menos linfonodos positivos tiveram um resultado significativamente melhor na SCE de 15 anos em comparação com pacientes com mais de dois linfonodos positivos (84% vs. 62%, $p < 0,001$).²⁰

Portanto, evidencia-se aqui um benefício direto da LND para os pacientes com até dois linfonodos positivos, cuja evolução oncológica é semelhante aos pacientes com pN0.²¹ Recentemente, Sood et al. também demonstraram um benefício direto independente da LND na SG se o risco de ILN for maior do que 20%.²²

Um outro benefício da LND, desta vez indireto, é o de selecionar melhor o paciente para tratamentos adjuvantes. Messing et al. demonstraram que a terapia de privação androgênica (TPA) precoce beneficiou pacientes com metástases nodais submetidos a PR e LND, em comparação com aqueles que receberam tratamento posteriormente.²³ Mais recentemente, Touijer et al., numa coorte retrospectiva e multicêntrica de 1.338 pacientes com linfonodos positivos (27% com mais de 10 anos de seguimento), demonstraram que aqueles submetidos à radioterapia e TPA apresentaram melhores SG e SCE quando comparados aos pacientes com observação ou TPA isolada.²⁴ Ora, a LND é a melhor opção disponível para determinar a presença de metástase linfonodal e, portanto, a melhor opção para selecionar os pacientes para adjuvância.

Guidelines e indicações de linfadenectomia

As diretrizes da Associação Americana de Urologia (AUA) reservam a LND para os pacientes com CaP de maior risco de ILN, sejam os de alto risco

ou de risco intermediário desfavorável, mas não indicam a extensão da dissecação. Eles também ressaltam a importância de orientar os pacientes a respeito das complicações da LND, entre elas a linfocele e seu tratamento.²⁵

Já as recomendações da Associação Europeia de Urologia (EAU) indicam a LND para os pacientes com doença localmente avançada, de alto risco e de risco intermediário, cuja estimativa de ILN seja maior do que 5% nos nomogramas pré-operatórios. Nos pacientes em que está indicada a LND, esta deverá ser estendida.²⁶

Linfadenectomia de resgate

A LND de resgate é uma opção de tratamento oferecida em centros de alto volume por cirurgiões experientes, para pacientes com RBQ pós-PR e critérios restritos: PSA < 4 ng/mL, Gleason ≤ 7 (ISUP 1-3), doença exclusivamente linfonodal de baixo volume limitada à pelve comprovada por PET-PSMA. As séries publicadas de LND de resgate mostram 9%-22% (em geral 15%) dos pacientes livres de RBQ em cinco anos.^{27,28} Esse benefício pode ser devido à remoção dos linfonodos guiada por exames de imagem, em pacientes com N+ melhor selecionados no pré-operatório.

Entretanto, recentemente Bravi et al. demonstraram que, em geral, a LND de resgate apenas ajuda em alguns casos a adiar a introdução da hormonioterapia. Portanto, ela deve ser usada apenas como parte integrante de um tratamento multimodal.²⁹

Conclusões

A LND limitada não tem benefício de ser realizada. A LND estendida é reservada para os pacientes com risco intermediário, com chance de ILN maior do que 5%, de alto risco e localmente avançado. A LND é atualmente o padrão-ouro no estadiamento linfonodal, mas também aumenta complicações; seu papel oncológico pode ser diretamente (até dois linfonodos positivos), indiretamente (selecionar para tratamentos adjuvantes) e pode ter benefício nos pacientes com ISUP na biópsia 3-5. A LND de resgate não deve ser utilizada de maneira isolada para o manejo de recorrência linfonodal.

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. McLaughlin AP, Saltzstein SL, McCullough DL, Gittes RF. Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J Urol.* 1976;115(1):89-94.
3. Hyndman ME, Mullins JK, Pavlovich CP. Pelvic node dissection in prostate cancer: extended, limited, or not at all? *Curr Opin Urol.* 2010;20(3):211-7.
4. Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T, van der Poel HG, Donswijk ML, et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int.* 2020;125(2):206-14.
5. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(4):403-17.
6. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002;168(2):514-8; discussion 8.
7. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;52(1):29-37.
8. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol.* 2007;178(1):120-4.
9. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol.* 1997;158(5):1891-4.
10. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002;167(4):1681-6.
11. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007;69(1):147-51.
12. Prasad SM, Shalhav AL. Comparative effectiveness of minimally invasive versus open lymphadenectomy in urological cancers. *Curr Opin Urol.* 2013;23(1):57-64.
13. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008;53(1):118-25.
14. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2017;72(1):84-109.
15. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55(6):1251-65.
16. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2006;50(5):1006-13.
17. Pagliarulo V, Hawes D, Brands FH, Groshen S, Cai J, Stein JP, et al. Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2735-42.
18. Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. *J Urol.* 2008;179(1):28-33.
19. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J, Bastos DA, et al. Extended versus limited pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: early oncological outcomes from a randomized phase 3 trial. *Eur Urol.* 2021;79(5):595-604.
20. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol.* 2009;55(2):261-70.
21. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54(2):344-52.
22. Sood A, Keeley J, Palma-Zamora I, Dalela D, Arora S, Peabody JO, et al. Extended pelvic lymph-node dissection is independently associated with improved overall survival in patients with prostate cancer at high-risk of lymph-node invasion. *BJU Int.* 2020;125(6):756-8.
23. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):472-9.
24. Touijer KA, Karnes RJ, Passoni N, Sjoberg DD, Assel M, Fossati N, et al. Survival outcomes of men with lymph node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: a comparative analysis of different postoperative management strategies. *Eur Urol.* 2018;73(6):890-6.
25. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: aua/astro/suo Guideline. part i: risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol.* 2018;199(3):683-90.
26. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-29.
27. Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C, Ost P, et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *J Urol.* 2015;194(4):983-8.
28. Abdollah F, Briganti A, Montorsi F, Stenzl A, Stief C, Tombal B, et al. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2015;67(5):839-49.
29. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, Suardi N, Mazzone E, Robesti D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: not as good as previously thought. *Eur Urol.* 2020;78(5):661-9.

CAPÍTULO 40

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Câncer de próstata: Tratamento da recidiva bioquímica e doença localmente avançada e micrometastática

Dr. Cristiano Linck Pazeto

Dr. Arthur da Silva Farias

Dr. Oséas de Castro Neves Neto



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Definição

Com a realização sistemática do rastreio para o câncer de próstata (CaP) nas últimas décadas, em sua maioria os pacientes com essa doença são diagnosticados em estágios mais precoces, sendo somente 10% dos casos considerados localmente avançados.

Segundo a definição da Associação Europeia de Urologia (EAU), esses cânceres representariam aqueles com estágio local entre cT3-T4 ou suspeita de acometimento linfonodal (cN+), independentemente do antígeno prostático específico (PSA) e do grau de Gleason apresentados.

No entanto, não há uma uniformidade na literatura em relação à classificação e ao manejo desses casos: por exemplo, pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN), os casos T3b-T4 são classificados como doença de muito alto risco e aqueles casos com suspeita de acometimento linfonodal são separadamente classificados como doença regional.¹

Assim, na elaboração das evidências disponíveis sobre o CaP localmente avançado, percebe-se nos diversos estudos a inclusão de populações heterogêneas. A avaliação inicial do risco de qualquer caso de CaP parte de uma combinação de variáveis englobando: PSA, estadiamento local, o grau de Gleason e a extensão do CaP na biópsia de próstata.

Seguindo a classificação do National Cancer Institute (NCI), em relação à presença de doença micrometastática, esta se caracterizaria por um pequeno número de células que se disseminaram a partir do tumor primário (disseminação locorregional ou a distância) e são muito pequenas para serem detectadas nos métodos de *screening* convencionais.

Diagnóstico e estadiamento

Uso da ressonância magnética e dos nomogramas

O uso da ressonância magnética (mpMRI) tem sua indicação já a partir de casos classificados como de risco intermediário e alto e sua aplicação permitiu um aprimoramento no estadiamento T, avaliando, por exemplo, a extensão extraprostática, a invasão das vesículas seminais, com maior precisão que o exame convencional (toque retal). Apesar de classificados todos como doença localmente avançada, sabe-se que

os pacientes apresentando um discreto componente de invasão extraprostática (T3) provavelmente irão evoluir melhor do que aqueles com maior volume tumoral e doença macroscópica. Mesmo com o refinamento da ressonância magnética, este método ainda exibe limitada sensibilidade para lesões pequenas (< 1 mm), sendo considerado muito sensível para lesões acima de 3 mm.

Destacamos que os métodos disponíveis para o estadiamento local não são considerados suficientemente sensíveis para uma avaliação precisa de extensão extraprostática microscópica.²

Quando considerado o estadiamento do componente linfonodal, a tomografia e a ressonância magnética são os métodos tradicionalmente utilizados e baseiam-se no diâmetro e na morfologia dos linfonodos. Normalmente, os linfonodos suspeitos são aqueles com diâmetros superiores a 8 mm.³

Porém, alguns estudos sugerem que em até 80% dos linfonodos acometidos, os diâmetros apresentados são menores do que 8 mm. Logo, a decisão de proceder ou não a uma linfadenectomia estendida tem sido baseada em nomogramas que estimam o risco de acometimento linfonodal a partir de variáveis como o escore de Gleason, o PSA e aspectos da biópsia de próstata.

Os nomogramas (Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC], Partin e Brigantti) demonstram-se ferramentas importantes para a classificação acertada da doença, mesmo sem depender de dados de imagem. Em um estudo recente, a adição das informações obtidas com a mpMRI à versão original dos nomogramas do MSKCC e de Partin pouco influenciou a acurácia diagnóstica para predizer o CaP localmente avançado.⁴

O papel do PET-PSMA no estadiamento

Existe crescente evidência das vantagens do uso do PET-PSMA (do inglês, *Positron Emission Tomography-Prostate Specific Membrane Antigen*) no estadiamento primário dos casos de alto risco e localmente avançados. No estudo proPSMA, Hoffman et al. demonstram a superioridade do PSMA (27% a mais de acurácia diagnóstica) em relação aos métodos convencionais na detecção de metástases linfonodais e a distância.⁵

No entanto, o manejo ideal dos pacientes com metástases exclusivamente ao PSMA (micrometástases) ainda é incerto. Esse melhor estadiamento ainda não se converteu em melhores desfechos oncológicos aos pacientes considerados. Sabe-se, no entanto, que a sua realização determinará uma mudança no manejo do paciente em até 28% dos casos.

Em relação à questão de que se o PET-PSMA poderia substituir a linfadenectomia estendida, um estudo de Yaxley et al.⁶ destacou uma relativa baixa sensibilidade que o PET-PSMA poderia apresentar. Mais especificamente, de 172 nódulos com invasão confirmada na histologia, somente 24,4% foram detectados pelo PSMA pré-operatório. Em uma revisão sistemática de 2020⁷ englobando 18 estudos (publicados entre 2016-2019), a sensibilidade do PSMA variou de 14%-100% e sua especificidade de 67%-100%. Em 15 dos 18 estudos expostos, a sensibilidade para a detecção linfonodal foi maior do que 50%.

Tratamento na doença localmente avançada (Figura 1)

Não há um tratamento padrão-ouro neste contexto, sendo que há uma predominância dos estudos que avaliaram a radioterapia (RT) em relação às demais opções. Aparentemente os melhores resultados são obtidos a partir de um tratamento local associado a um tratamento sistêmico (multimodal). Destaca-se, no entanto, que a evidência é mais limitada quando considerado especificamente o subconjunto de pacientes com acometimento linfonodal - cN+.⁸

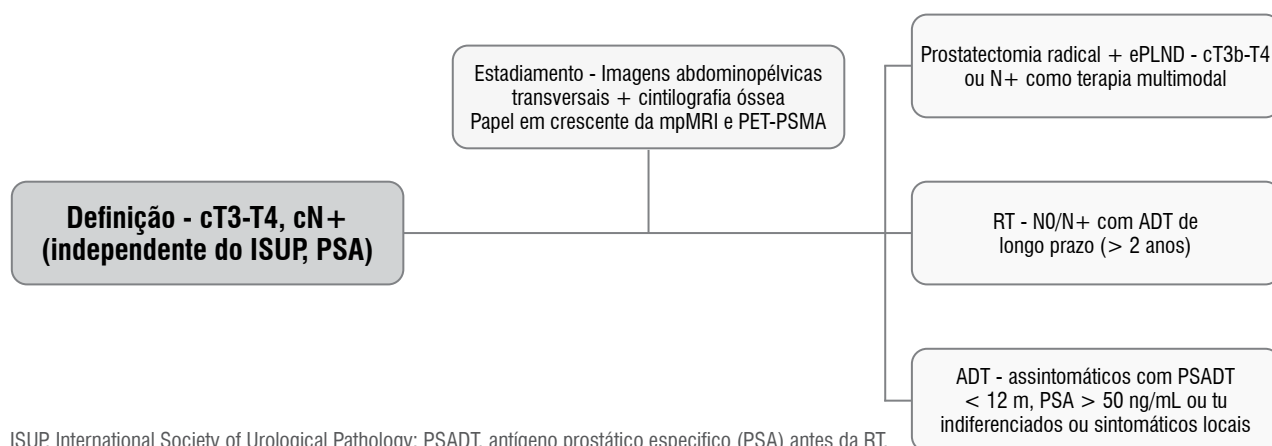
Prostatectomia radical

Segundo os *Guidelines* da EAU, só deveríamos oferecer a cirurgia em pacientes altamente selecionados, com estágio cT3b-T4N0 ou TxN1, como parte de um tratamento multimodal. Destaca-se também a necessidade sistemática da realização da linfadenectomia estendida. No estudo de Ward et al.,⁹ avaliando o desfecho da prostatectomia radical (RP) especificamente nos casos cT3: aos 5, 10 e 15 após a RP: 85%, 73% e 67% dos pacientes estavam livres de recorrência local ou sistêmica. A sobrevida câncer-específica (CSS) para pacientes com cT3 foi moderadamente menor do que daqueles classificados como T2, considerando um *follow-up* de 15 anos.⁹

Em um estudo retrospectivo da Mayo Clinic,¹⁰ 843 pacientes classificados como cT3 pelo toque retal foram seguidos ao longo de 20 anos: 43% dos pacientes receberam a RP isolada sem qualquer tratamento adjuvante. Após 20 anos de seguimento, os pacientes atingiram uma CSS de 81%.

Em outro estudo, Moschini et al. compararam os resultados de pacientes cN+ com pacientes cN0 (pN1); a presença de cN+ não foi um preditor significativo de CSS em pacientes submetidos a RP.¹¹

No cenário N+, entre as opções incluindo cirurgia no tratamento local, foi demonstrado que a associação de RP e terapia de deprivação androgênica (ADT) adjuvante precoce demonstrou atingir uma taxa de CSS de 10 anos de 80% e melhorou significativamente a CSS e a sobrevida global (OS), com a ressalva de seleção de casos com doença nodal de alto volume e múltiplas características tumorais adversas.¹²



ISUP, International Society of Urological Pathology; PSADT, antígeno prostático específico (PSA) antes da RT. Adaptada de Guidelines EAU, 2020.¹⁸

Figura 1. Doença localmente avançada.

Dentro dos princípios da Prostatectomia Radical Robótica no CaP localmente avançado estão a ressecção ampla do espaço periprostático, a abertura de fásia endopélvica, uma dissecação posterior no plano extrafásial com ligadura baixa dos pedículos vasculonervosos e finalmente a linfadenectomia estendida.¹³

Radioterapia

A associação do binômio RT e terapia de deprivação hormonal de longo prazo (ADT durante dois a três anos) foi bem estabelecida por diversos *trials* como uma opção padrão.^{14,15} Mais especificamente, resultados superiores em relação à sobrevida livre de doença e mortalidade câncer-específica foram obtidos com a adição da ADT em uma proposta de neoadjuvância pelo efeito sinérgico citotóxico com a RT.

Os dados do grupo controle do estudo STAMPEDE corroboram essas evidências, demonstrando sobrevida livre de falha menor no grupo irradiado em relação ao grupo de monoterapia com ADT (HR 0,33; IC 95% 0,18-0,61).¹⁶

Os resultados superiores da associação RT + ADT em relação à monoterapia vêm sendo demonstrados inclusive para pacientes com linfonodos positivos.⁸ Não é possível ainda determinar superioridade de um tratamento local radical em relação a outro (RT versus RP).

A dose de RT recomendada pelo *Guideline* da EAU varia entre 74-78 G. Os principais inconvenientes decorrem da toxicidade no trato geniturinário e gastrointestinal, com destaque para cistite actínica e proctite

actínica. A toxicidade aguda leve do trato geniturinário pode ter uma incidência entre 20%-50%.¹⁷

Hormonioterapia isolada

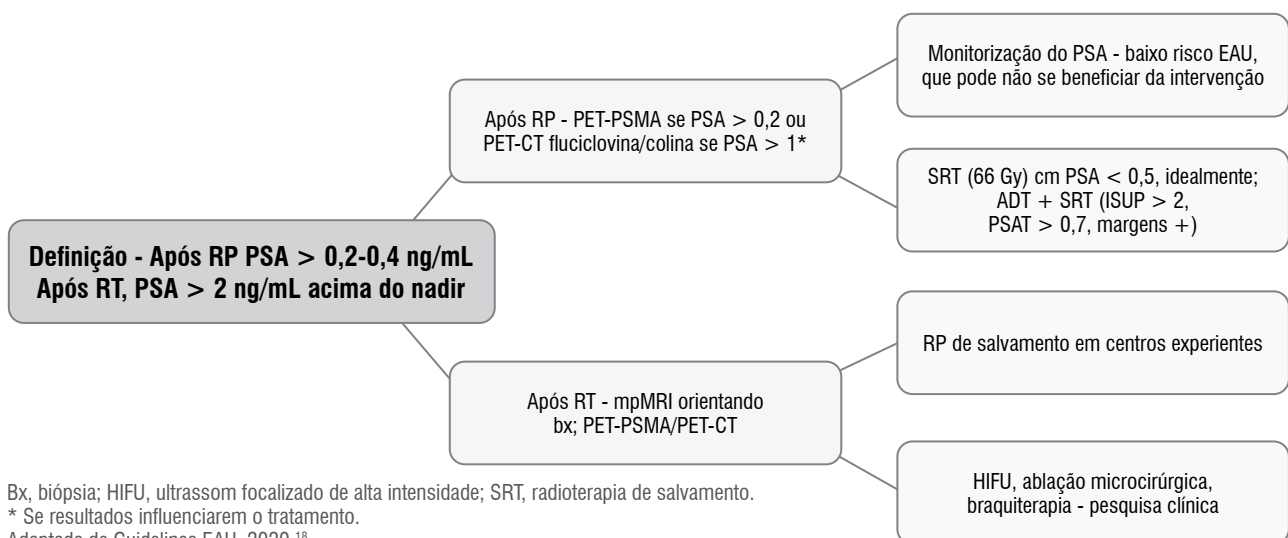
A monoterapia com ADT deveria ser ofertada somente naqueles pacientes sintomáticos e que não apresentem condições para tratamento local ou naqueles casos que estejam assintomáticos e que se apresentem com um tempo de duplicação de PSA inferior a 12 meses, níveis de PSA superiores a 50 ng/mL ou tumores indiferenciados.¹⁸

Recorrência bioquímica (Figura 2)

A definição da Phoenix Consensus Conference para recorrências bioquímicas pós-RT é a ascensão do PSA para valores acima de 2,0 ng/mL acima do nadir estabelecido – independentemente do nadir. Tal definição se associa com uma acurácia de 80% para progressão da doença.

A definição de recorrência bioquímica (BCR) pós-prostatectomia radical, por sua vez, é dada como níveis de PSA acima de 0,2 a 0,4 ng/mL, dependendo da literatura avaliada. Os casos de BCR de alto risco seriam aqueles com as seguintes características: tempo de duplicação de PSA (< 12 meses); classificação International Society of Urological Pathology (ISUP) (graus 4-5) e o tempo para a recorrência inferior a 18 meses.¹⁸

O *Guideline* da EAU recomenda realização de mpMRI para localizar áreas suspeitas e guiar biópsias em pacientes candidatos a terapia de salvamento. De



Bx, biópsia; HIFU, ultrassom focalizado de alta intensidade; SRT, radioterapia de salvamento.
* Se resultados influenciarem o tratamento.
Adaptada de *Guidelines* EAU, 2020.¹⁸
Figura 2. Recorrência bioquímica.

forma similar, o PET-PSMA também pode ajudar a selecionar os melhores pacientes para as terapias de salvamento após terapia local.¹⁹ Após uma BCR pós-prostatectomia radical, por exemplo, a positividade do PET-PSMA varia de acordo com a velocidade de ascensão do PSA, sendo que para níveis de PSA entre 0,2 e 0,5 ng/mL, o exame demonstra CaP residual em 15%-58% dos casos e para níveis entre 1-2 ng/mL, a identificação de CaP residual é de 69%-100% dos casos.²⁰

Aos casos de BCR pós-prostatectomia radical pode ser oferecida desde vigilância ativa até a radioterapia de salvamento (SRT), a depender do grupo de risco do paciente. Uma vez indicada, a dose da SRT deveria ser de no mínimo 66 Gy e iniciar-se idealmente antes do PSA atingir 0,5 ng/mL.

A ADT por um período de até dois anos pode ser

associada, com benefícios mais evidentes naqueles tumores ISUP > 2, com margens positivas e valores de PSA > 0,7 ng/mL.

Em relação ao tratamento da BCR após a RT, a recomendação da RP de resgate pode ser feita em casos altamente selecionados, com histologia comprovando a recorrência local. Os casos ideais seriam aqueles pacientes com nenhuma ou baixo índice de comorbidades, expectativa de vida superior a 10 anos, PSA < 10 ng/mL, ISUP 2-3 e sem evidências de metástases a distância.²¹

As complicações nesse tipo de procedimento não são desprezíveis, sendo reportadas lesões de reto, por exemplo, entre 2% a 15% e a estenose da anastomose entre 11%-41% dos casos. A monoterapia com ADT nesse contexto não apresenta claro benefício e deveria ser reservada para casos de alto risco de progressão.

Referências

- Aslam N, Nadeem K, Noreen R JAC. Prostate cancer. *Abeloff's Clin Oncol* 5/e. 2015;938-44.
- Jager GJ, Ruijter ETG, Van De Kaa CA, De La Rosette JJMCH, Oosterhof GON, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: Correlation with histopathology. *AJR*. 1996;166.
- Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(4):387-95.
- Jansen BHE, Nieuwenhuijzen JA, Oprea-Lager DE, Yska MJ, Lont AP, van Moorselaar RJA, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer: Improving local tumor staging? *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2019;37(3):181.e1-181.e6.
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-16. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)>. Acesso em: abr. 2021.
- Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, Samartunga H, Yaxley AJ, Coughlin G, et al. Outcomes of primary lymph node staging of intermediate and high risk prostate cancer with 68Ga-PSMA positron emission tomography/computerized tomography compared to histological correlation of pelvic lymph node pathology. *J Urol*. 2019;201(4):815-20.
- Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: An expedited systematic review. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):1-8.
- Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, et al. A systematic review of the role of definitive local treatment in patients with clinically lymph node-positive prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(3):294-301.
- Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005;95(6):751-6.
- Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. 20-year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(11):1709-13.
- Moschini M, Briganti A, Murphy CR, Bianchi M, Gandaglia G, Montorsi F, et al. Outcomes for patients with clinical lymphadenopathy treated with radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2016;69(2):193-6.
- Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472-9.
- Gandaglia G, De Lorenzis E, Novara G, Fossati N, De Groot R, Dovey Z, et al. Robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection in patients with locally-advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(2):249-56.
- Pilepich M V., Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-90.
- Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinier V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: An open randomised phase 3 trial. *Eur Urol*. 2012;62(2):213-9.
- James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(3):348-57.
- Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PMP, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate-and high-risk localized prostate cancer: Results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1748-56.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Conford P, de Santis M, Fanti S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2019. *Eur Assoc Urol Guidel* 2019. 2019;53:1-161.
- Emmett L, Van Leeuwen PJ, Nandurkar R, Scheltema MJ, Cusick T, Hruby G, et al. Treatment outcomes from 68Ga-PSMA PET/CT-informed salvage radiation treatment in men with rising PSA after radical prostatectomy: Prognostic value of a negative PSMA PET. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1972-6.
- Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, Buyukkaya F, İribaş A, Alcin G, et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Ann Nucl Med*. 2017;31(9):709-17.
- Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;61(5):961-71.

CAPÍTULO 41

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Tratamento da doença metastática sensível à castração

Dr. Fábio Thadeu Ferreira

Dra. Camila R. T. Burity

Dr. Ricardo Destro Saade



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Durante as últimas décadas, o tratamento hormonal constituiu a estratégia básica para o tratamento do câncer de próstata sistêmico (Figura 1). No entanto, várias mudanças aconteceram e hoje existe uma maior variedade de tratamentos disponíveis, em combinação com terapia de privação androgênica (ADT), visando um benefício de sobrevida global (OS).¹

São três os grupos de pacientes com doença metastática sensível à castração (DMSC):

- Tratamento inicial curativo: paciente submetido à prostatectomia radical (PTR) ou radioterapia, evoluiu com doença metastática;
- Metástase *de novo*: doença metastática que está presente no momento do diagnóstico inicial de câncer de próstata;
- Metástase oculta: progressão bioquímica refratária ao bloqueio hormonal sem evidência de metástases.

Fatores prognósticos

A sobrevida média dos pacientes portadores de metástase é de 42 meses, porém esse grupo é muito heterogêneo. Para melhor condução desses casos, vários fatores prognósticos estão em estudo, entre eles o antígeno prostático específico (PSA) inicial, o grau International Society of Urological Pathology

(ISUP), número e localização de metástases viscerais; todavia, apenas alguns foram validados.

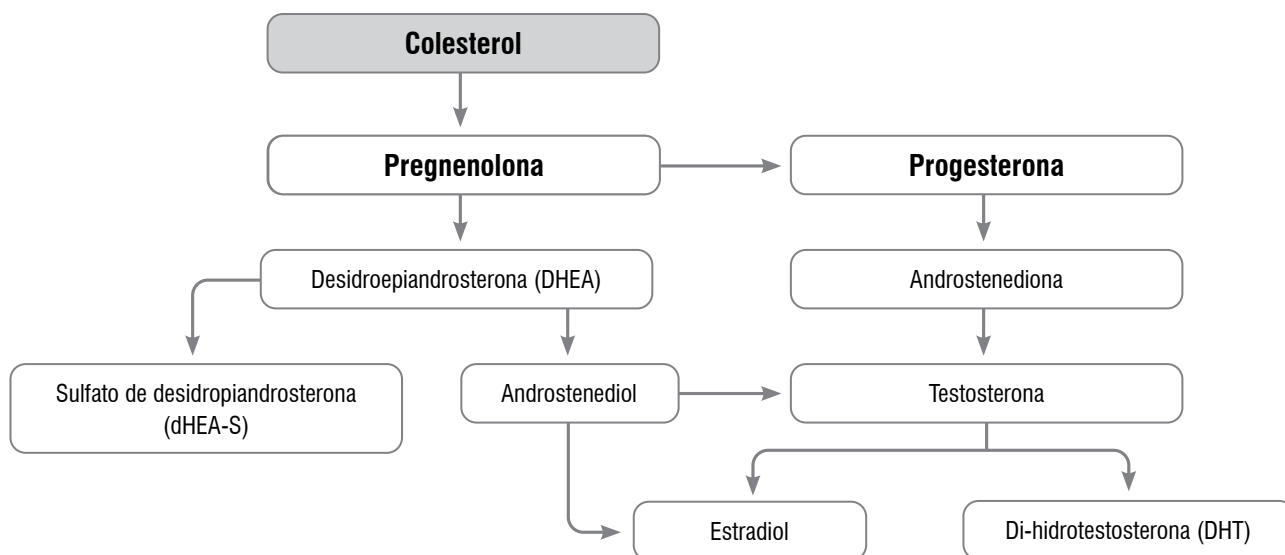
O conceito de “volume” de doença (Tabela 1) como um potencial preditor foi introduzido pelo estudo CHAARTED (ensaio randomizado de terapia químico-hormonal versus ablação por andrógeno para doença extensa em câncer de próstata)³ e demonstrou ser fator preditivo em uma análise de subgrupo potente para o benefício de adição de terapia adjuvante.

Com base em uma grande coorte, no SWOG 9346,⁴ o nível do PSA após sete meses de ADT foi usado para criar três grupos de prognóstico (Tabela 2). Um PSA < 0,2 ng/mL em sete meses é um marcador prognóstico para homens recebendo ADT para doença metastática no estudo CHAARTED, independente da adição de docetaxel.

Tabela 1. Definição de alto volume/risco em CHAARTED e LATITUDE

	Volume alto
CHAARTED	> 4 metástases ósseas, incluindo > 1 fora da coluna vertebral OU Metástase visceral
LATITUDE	> 2 fatores de risco entre: • 3 metástases ósseas • Metástase visceral • > ISUP grau 4

Elaborada a partir de Gravis et al., 2018;³ Fizazi et al., 2017.⁵



Adaptada de Rocha et al., 2014.²

Figura 1. Metabolismo da testosterona.

Tabela 2. Fatores prognósticos baseados no estudo SWOG 9346

PSA após 7 meses de ADT	Sobrevida média
< 0,2 ng/mL	75 meses
0,2 a 4 mg/mL	44 meses
> 4 ng/mL	13 meses

Elaborada a partir de Hussain et al., 2006.⁴

Diagnóstico

Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM), em conjunto com a cintilografia óssea, são os exames complementares mais utilizados para o estadiamento em casos de suspeita de metástases, visto que os tratamentos sistêmicos atuais são baseados em estudos como CHARTED, STAMPEDE e LATITUDE.^{3,6,7}

Entretanto, os novos traçadores da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), tais como fluciclovina, colina e PSMA, parecem ter uma maior sensibilidade para a detecção de recorrência e metástases em bai-

xos valores de PSA (< 2,0 ng/mL), sendo cada vez mais utilizados.¹

Tratamento

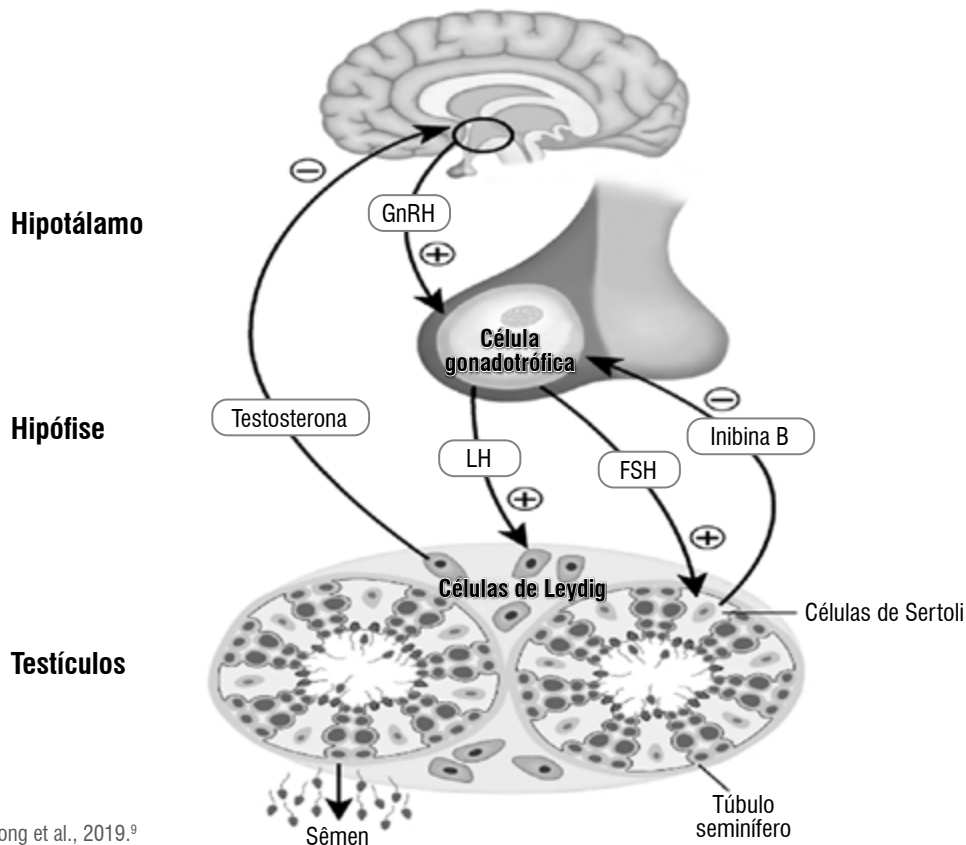
As opções de tratamento devem ser decididas com base na expectativa de vida, comorbidades, preferências e características do tumor. O atendimento ao paciente deve incorporar uma abordagem multidisciplinar sempre que disponível.¹

Tratamento antiandrogênico central

A privação de andrógenos pode ser alcançada suprimindo-se essa secreção de maneira medicamentosa ou através da castração cirúrgica (Figura 2). É a primeira linha de tratamento. Conheça um pouco mais de cada método a seguir.

Análogos de LHRH (goserrelina/leuprolida)

São atualmente as principais formas de ADT. Principal opção para pacientes com compressão medular ou obstrução infravesical.⁸



Adaptada de Armstrong et al., 2019.⁹
Figura 2. Eixo hipotálamo-hipófise-testículo.

Antagonistas (degarelix)

Ligam-se aos receptores, levando a uma rápida diminuição dos níveis de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e testosterona sem qualquer exacerbação. Sua superioridade definitiva sobre os análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) ainda precisa ser provada.

Orquiectomia

Ainda é considerada a modalidade de tratamento primária para ADT. É um procedimento cirúrgico simples, barato e praticamente sem complicações. É facilmente realizado sob anestesia local e é a maneira mais rápida de atingir o nível de castração, que geralmente é alcançado em menos de 12 horas.

Quando iniciar?

Em pacientes sintomáticos, o tratamento imediato é obrigatório, visando ao alívio dos sintomas e à redução do risco de sequelas potencialmente graves de doença avançada (compressão da medula espinhal, fraturas patológicas, obstrução ureteral).

No entanto, para pacientes metastáticos assintomáticos, ainda existe controvérsia, devido à falta de estudos de qualidade. No estudo SWOG 8894, a presença de dor óssea estava entre os fatores associados a piora da sobrevida em dez anos.¹

Com relação às formas de tratamento, se contínuo ou intermitente, não houve diferença nos estudos em relação à OS, porém com uma tendência à melhora da qualidade de vida na aplicação intermitente, pela diminuição dos efeitos colaterais.

“Não ofereça monoterapia com antagonistas de AR para pacientes com doença M1” (Recomendação Forte EAU 2020).

Bloqueio androgênico periférico

O maior estudo randomizado, com 1.286 pacientes M1b, não encontrou nenhuma diferença entre a castração cirúrgica com ou sem flutamida. Logo, não há indicação de prescrição dessas medicações, com exceção da reversão dos sintomas de *testosterone flare*.¹

Flare

Começa dois a três dias após a administração do bloqueador central e dura cerca de uma semana. Os sintomas são o aumento da dor óssea, LUTS (do inglês, *lower urinary tract symptoms*), insuficiência renal obstrutiva, compressão da medula espinhal e morte cardiovascular, devido ao estado de hipercoagulação. Os pacientes em risco são geralmente aqueles com doença óssea sintomática de alto volume.

Bloqueadores androgênicos de nova geração (abiraterona, enzalutamida, apalutamida)

A adição dos novos bloqueadores androgênicos, conhecidos como superbloqueadores, melhora significativamente os resultados clínicos sem evidências convincentes de diferenças entre os subgrupos. Não devem ser prescritos de maneira isolada.¹

Veja as tabelas 3 e 4 para entender o mecanismo de ação de cada uma dessas drogas.

Quimioterapia com taxanos

Recomenda-se ADT combinada com quimioterapia (docetaxel) para pacientes cuja primeira apresentação é a doença M1 e que estão em condições de receber essa medicação. O docetaxel é usado na dose padrão de 75 mg/m² combinada com esteroides como pré-medicação. A corticoterapia oral contínua não é obrigatória. O benefício é mais evidente em doença de alto volume.

Tabela 3. Bloqueadores androgênicos de nova geração (superbloqueadores) – Mecanismos de ação

Medicação	Características
Abiraterona	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor do CYP17 • Diminui a testosterona intracelular (mecanismo intrácrino) • Deve ser usado junto com prednisona para prevenir hiperaldosteronismo induzido por drogas
Enzalutamida	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueador do receptor androgênico • Inibidor da translocação nuclear • Inibidor da ativação e ligação do DNA
Apalutamida	<ul style="list-style-type: none"> • Impede a translocação do receptor androgênico • Inibe a ligação do DNA • Impede a transcrição mediada pelo receptor androgênico • Não possui atividade agonista no receptor androgênico

Elaborada a partir de Lowrance et al., 2021.¹

Tabela 4. Resumo dos novos estudos sobre bloqueadores androgênicos de nova geração

Estudo	Droga estudada	Recomendações
PROSPER	Enzalutamida	• Redução de 71% no risco de metástases ou morte
LATITUDE	Abiraterona	• Aumento na OS em 34% (HR 0,66) • OS mediana de 53,3 meses (placebo 36,5 meses) • Aumento não quantificado da SLPR e na qualidade de vida • Estudo atualizado e apresentado na ASCO 2019
ARCHES	Enzalutamida	• Aumento na SLPR de 61% (HR 0,39) • Tendência em melhorar a OS, porém ainda não conclusivo • Benefício independente do volume de doença ou uso prévio de docetaxel
TITAN	Apalutamida	• Aumento na SLPR de 52% (HR 0,48) • Ganho em OS na ordem de 37% (HR 0,67) • 20% a mais de pacientes livres de progressão

ASCO, American Society of Clinical Oncology; HR, razão de risco; SLPR, sobrevida livre de progressão radiológica. Elaborada a partir de Fizazi et al., 2017;⁹ Armstrong et al., 2019;⁹ Hussain et al., 2018;¹⁰ Chi et al., 2019.¹¹

Radioterapia prostática

Pode ser oferecida em conjunto com ADT para pacientes cuja primeira apresentação seja doença M1 e que tenham baixo volume da doença pelos critérios CHAARTED.

Acompanhamento

O seguimento deve ser feito com PSA, levando-se em conta a dosagem basal e as sequenciais (importância da curva de PSA), em intervalos de três a seis meses, após o início de ADT. Deve-se considerar a avaliação com exames de imagens periódicos.¹

Referências

- Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part I. *J Urol*. 2021;205(1):14-21.
- Rocha M, Aguiar F, Helena Ramos. O uso de esteroides androgênicos anabolizantes e outros suplementos ergogênicos – uma epidemia silenciosa. *Rev Port End Diab Metab*. 2014;9(2):98-105.
- Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73(6):847-55.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3984-90.
- Fizazi K, Tran N, Fein LE, Matsubara N, Antolin AR, Alekseev BY et al. Latitude: Phase III double-blinded, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer. *J Clin Oncology*. 2017;35(18)suppl.

Aconselhamento genético

Em pacientes com DMSC, independentemente da idade e história familiar, a American Urological Association (AUA) aconselha oferecer aconselhamento genético e teste de linha germinativa.

Em um estudo recente que avaliou 20 genes de reparo de DNA associados à predisposição de câncer autossômico dominante em uma população de homens com câncer de próstata metastático e não selecionados pela história familiar, a prevalência de mutações de reparo de DNA herdado (linha germinativa) foi de 11,8%.¹

- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163-77.
- Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Antolin AR, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352-60.
- European Association of Urology. Guidelines, versão em língua portuguesa, Edição 2020.
- Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-74.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer (FDA Approval based upon TITAN Trial). *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.

CAPÍTULO 42

SEÇÃO V UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

Câncer de próstata: Tratamento da doença resistente à castração

Dr. Alvaro Alexandre Dias Bosco

Dra. Ana Paula Cardoso



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O tratamento do câncer de próstata (CaP) é determinado pelo estadiamento da doença e principalmente pelo cenário no qual a doença se apresenta. Existem dois cenários na doença avançada bastante interessantes, cujo escopo deste capítulo é detalhar: o tratamento dos pacientes com doença resistente à castração, sendo ela metastática ou não (Figura 1).

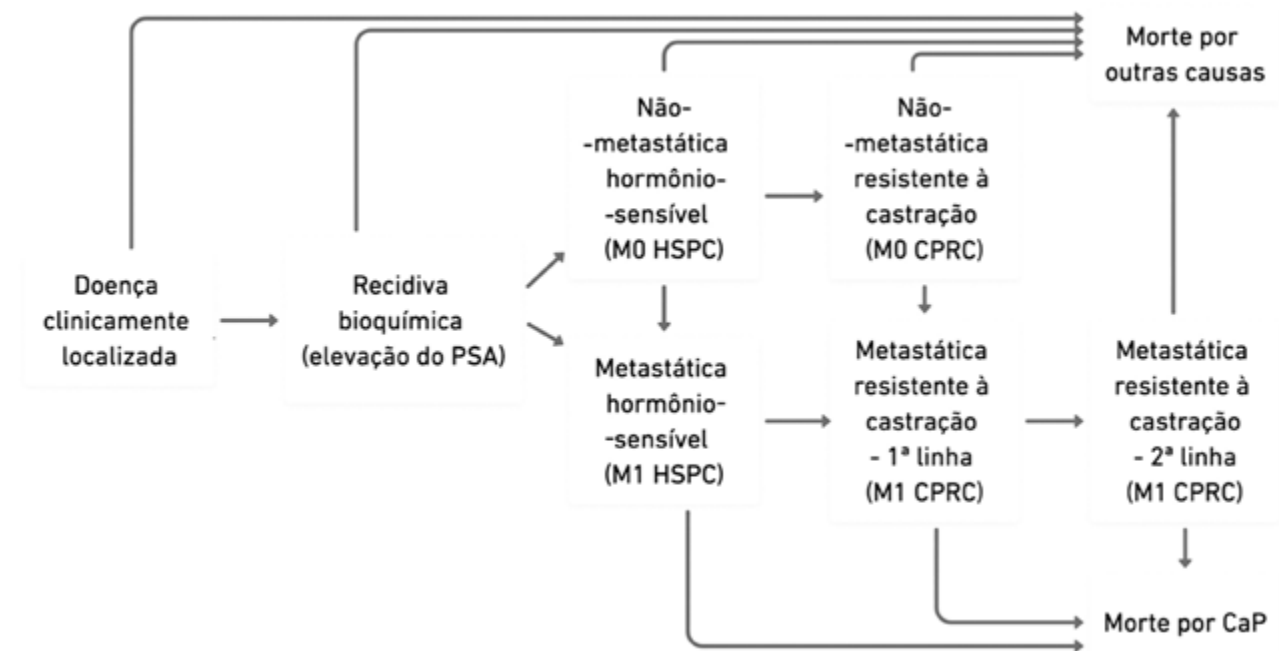
Esse cenário de doença é definido pela progressão (clínica ou bioquímica), apesar dos níveis castrativos de testosterona (< 50 mg/dL). O tratamento do CaP metastático é realizado com o bloqueio hormonal desde os primeiros estudos que mostraram de maneira evidente a relação da deprivação hormonal com a resposta oncológica no CaP, evidenciados por Huggins e Hodges em 1941.¹ Quando a doença progredia para o cenário resistente à castração, eram necessárias novas manipulações hormonais e até quimioterapia para se obter controle da doença. No entanto, não havia benefício de sobrevida global.

Foi somente em 2004 (mais de 60 anos depois) que uma droga mostrou ganho de sobrevida para pa-

cientes com CaP metastático no cenário resistente à castração. O estudo TAX 327² comprovou o ganho de sobrevida àqueles que receberam docetaxel após a progressão para doença resistente à castração. A partir de então, em um curto espaço de tempo, sete novas drogas foram aprovadas nesse cenário com ganho de sobrevida global (Figura 2).

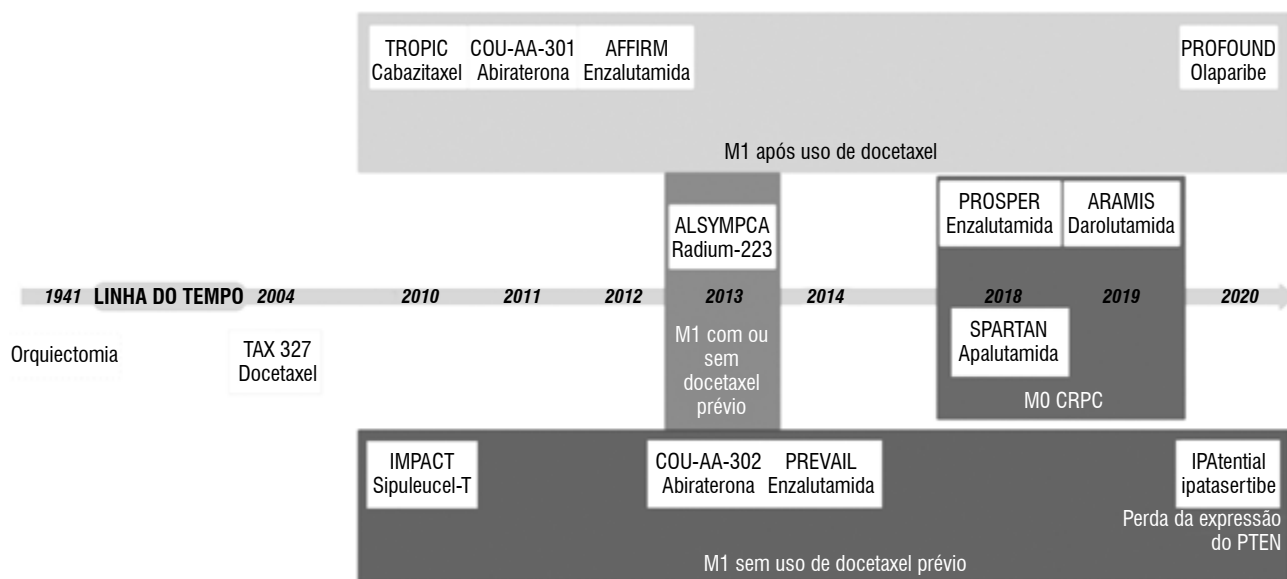
Isso fez com que, em um cenário no qual não tínhamos até recentemente muitas opções de tratamento, dispuséssemos hoje de uma ampla gama de medicamentos que podem beneficiar os pacientes. O advento destas drogas gera dúvidas com relação à melhor abordagem e sequenciamento de tratamento, sendo ainda mais dificultada após a publicação de evidências mostrando o benefício do tratamento mais precoce dessa doença de maneira mais efetiva, tanto com docetaxel quanto com novos agentes hormonais (estudos CHAARTED,³ LATITUDE,⁴ STAMPEDE,⁵ ARCHES,⁶ ENZAMET,⁷ TITAN⁸) abordados em outro capítulo (CaP metastático sensível à castração - M1 HSPC).

No início, algumas novas drogas, como cabazitaxel, abiraterona e enzalutamida foram testadas no cenário metastático resistente à castração (M1 câncer de próstata resistente à castração [CPRC])



PSA, antígeno prostático específico.
Adaptada de Campbell e Walsh.⁹

Figura 1. Diferentes estados do câncer de próstata conforme o tratamento



Adaptada de Campbell e Walsh.⁹

Figura 2. Linha do tempo do tratamento dos surgimentos de medicações no cenário de CPRC.

pós-docetaxel (TROPIC,¹⁰ COU-AA-301,¹¹ AFFIRM¹²) e foi visto que o benefício desses novos tratamentos se tornou realidade, independentemente de ter sido feita ou não quimioterapia previamente. Dessa forma, vimos a aprovação de sipuleucel-T, abiraterona, enzalutamida e radium-223 também no cenário pré-docetaxel (IMPACT,¹³ COU-AA-302,¹⁴ PREVAIL,¹⁵ ALSYMPCA¹⁶). Os novos agentes hormonais (como são chamados esses inibidores hormonais de nova geração) também trouxeram benefícios para o paciente resistente à castração, porém não metastático (MO CRPC). Eles atrasam o aparecimento de metástases em até dois anos, além de trazer benefício em sobrevida global e outros desfechos secundários importantes nesse cenário (PROSPER,¹⁷ SPARTAN,¹⁸ ARAMIS¹⁹).

Mais recentemente tivemos aprovação no Brasil de um primeiro inibidor de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) (olaparibe). Essa medicação trouxe benefício no cenário de doença mais avançada, que já recebeu normalmente quimioterapia e novos agentes hormonais e que carregam mutações nos genes relacionados à via de reparo do DNA (*BRCA1/2*, *ATM*).²⁰

Certamente, num futuro próximo teremos ainda mais mudanças com relação à utilização destas e de novas drogas, sendo este um assunto em constante evolução. Novas drogas que atuam nas vias de

sinalização para o CaP independentes dos receptores androgênicos já estão em estudo.²¹ Desta forma, acreditamos ser fundamental que os urologistas e oncologistas clínicos que manejem pacientes com CaP estejam atualizados com a publicação dos novos estudos e protocolos.

Existem diferentes abordagens do paciente com doença metastática e o acesso a novas drogas é ponto fundamental para a escolha do melhor tratamento possível destes pacientes. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) já liberou novas medicações para diferentes estágios da doença e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) tem regulado a aplicação delas com suporte do sistema suplementar de saúde. Infelizmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não disponibiliza muitas dessas novas medicações. Isso faz com que tenhamos um arsenal menor para o tratamento desses pacientes neste cenário e nem sempre é possível a utilização de medicações que aumentem a sua sobrevida. Iremos discutir sobre os melhores tratamentos com maiores níveis de evidências que temos disponíveis, no momento, sem nos ater às dificuldades de acesso. É recomendável estarmos atentos aos ensaios clínicos que estão em andamento no nosso país, possibilitando a inclusão destes pacientes a novas drogas.

Definição

A definição de CPRC exige que tenhamos:

1. Nível de castração de testosterona (< 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L) mais um de dois critérios:
 - a) Progressão bioquímica: três elevações consecutivas do antígeno prostático específico (PSA) com pelo menos uma semana de diferença entre eles, resultando em duas elevações acima de 50% do nadir e PSA > 2 ng/mL;
 - OU
 - b) Progressão radiológica: surgimento de novas lesões (duas ou mais lesões ósseas na cintilografia óssea ou tecidos moles pelos critérios de RECIST).

A progressão de sintomas isolada deve ser questionada e requer avaliação mais aprofundada para que seja caracterizada como doença resistente à castração. Há indicação da dosagem do PSA a cada três a seis meses, sendo importante o cálculo do tempo de duplicação do PSA (PSAdt, do inglês PSA *doubling time*), a partir da resistência à castração.

O grupo Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) sugere que em pacientes assintomáticos, exames de imagem como cintilografia óssea e tomografia computadorizada sejam realizados quando o PSA estiver em 2 ng/mL; se negativa, a investigação deverá ser repetida com o PSA de 5 ng/mL e posteriormente a cada dobra de PSA.

O mecanismo exato da transição da doença hormônio-sensível para resistente à castração ainda não é completamente compreendido e há ainda doenças que se apresentam como resistentes à castração. No entanto, está claro que apesar de níveis de castração androgênica, os receptores de andrógenos (AR) se mantêm ativos e continuam influenciando na progressão de muitos tumores.

Câncer de próstata não metastático resistente à castração (M0 CPRC)

É definido como progressão do PSA em vigência de níveis de castração de testosterona sem evidências de metástases nos exames de imagem convencionais (tomografia computadorizada e cintilografia óssea). Cabe ressaltar que os estudos pivotais responsá-

veis pela aprovação das drogas neste cenário não utilizaram exames de segunda geração, como o PET-CT PSMA Ga⁶⁸.

Três estudos de fase III (PROSPER,¹⁷ SPARTAN,¹⁸ ARAMIS¹⁹) demonstraram significância estatística nos seus *endpoints* primários (sobrevida livre de metástase) ao utilizarem os inibidores dos receptores de androgênio de segunda geração (apalutamida, enzalutamida e darolutamida). Nos três estudos foram utilizados critérios de inclusão para pacientes de alto risco para metástases: tempo de duplicação do PSA (PSAdt ≤ 10 meses e PSA ≥ 2 ng/mL). Na realidade, dois terços dos pacientes tinham PSAdt < 6 meses, o que demonstra tratar-se de pacientes de alto risco de progressão para doença metastática. No seguimento destes estudos, houve evidência de benefício de sobrevida após 30 meses.

Estes estudos também não levaram em consideração os exames de imagem de segunda geração, como o PET-TC PSMA. Um estudo retrospectivo com 200 pacientes (com PSAdt ≤ 10 meses e/ou escore de Gleason ≥ 8) demonstrou 44% de PSMA positivo em linfonodos pélvicos e 55% tinham doença M1, apesar de exames convencionais negativos.²²

Câncer de próstata metastático resistente à castração (M1 CPRC)

Neste cenário, temos uma ampla gama de tratamentos com ganho de sobrevida. Nas tabelas 1 e 2 descreveremos os estudos fase III com as respectivas medicações utilizadas na primeira (Tabela 1) e segunda linhas de tratamento neste cenário (Tabela 2).

Em aspectos gerais, a seleção do tratamento do M1 CPRC deve levar em consideração:

- Tratamento prévio quando da doença hormônio-sensível ou hormônio-resistente não metastática
- Tratamento prévio da doença hormônio-resistente
- Qualidade da resposta e tempo até a progressão nos tratamentos prévios
- Conhecimento da “resistência cruzada” entre os diferentes bloqueadores androgênicos
- Polifarmácia e interações medicamentosas
- Conhecimento de alterações genéticas
- Conhecimento de variantes histológicas e defi-

Tabela 1. Estudos randomizados de fase III – primeira linha de tratamento para M1 CPRC

Autor	Intervenção	Comparação	Critério de seleção	Desfecho principal
DOCETAXEL				
TAX 327	Docetaxel a cada 3 semanas, 75 mg/m ² e prednisona Ou Docetaxel semanal, 30 mg/m ² e prednisona 5 mg	Mitoxantrona a cada 3 semanas, 12 mg/m ² e prednisona		SG: 19,2 (3 semanas) vs. 17,8 meses (4 semanas) vs. 16,3 no grupo controle (p = 0,04, HR: 0,79, 95% IC: 0,67-0,93)
ABIRATERONA				
COU-AA-302	Abiraterona + prednisona	Placebo + prednisona	Sem docetaxel prévio; ECOG 0-1; progressão de PSA ou radiográfica; sintomas leves ou assintomáticos; ausência de metástase visceral.	SG: 34,7 vs. 30,3 meses. (HR: 0,81, p = 0,0033). S:49,2m. SLPr: 16,5 vs. 8,3 meses (p < 0,0001)
ENZALUTAMIDA				
PREVAIL	Enzalutamida	Placebo	Sem docetaxel prévio; ECOG 0-1; progressão de PSA ou radiográfica; sintomas leves ou assintomáticos; 10% de meta visceral.	SG: 32,4 vs. 30,2 meses (p < 0,001). S: 22 meses (p < 0,001 HR: 0,71, 95% IC: 0,60-0,84). SLPr: 20 vs. 5,4 meses. HR: 0,186 (IC: 95%: 0,15-0,23 p < 0,0001)
SIPULEUCEL-T				
SIPULEUCEL-T	Sipuleucel-T	Placebo	Alguns com docetaxel prévio; ECOG 0-1; sintomas leves ou assintomáticos.	SG: 25,8 vs. 21,7 meses (p = 0,03). HR: 0,78, IC 95%: 0,61-0,98). S: 34,1 meses. SLPr: 3,7 vs. 3,6 meses (sem diferença)
IPATASERTIBE*				
IPAtential	Ipatasertibe (400 mg/d) + abiraterona (1000 mg/d) + prednisona (5 mg 2x/dia)	Abiraterona + prednisona com ipatasertibe ou abiraterona + prednisona + placebo	M1 CRPC sem tratamento, sintomas leves ou assintomáticos, com perda do PTEN na IHC.	SLPr em perda do PTEN (IHC): 18,5 vs. 16,5 meses (p = 0,0335. HR: 0,77 IC 95%: 0,61-0,98)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; IHC, imunoistoquímica; S, seguimento; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; SLPr, sobrevida livre de progressão radiográfica.

* Ainda não disponível para utilização na prática clínica e aguardando liberação das agências reguladora.

Adaptada de EAU Guidelines.²³

Tabela 2. Estudos randomizados de fase III – segunda linha de tratamento para M1 CPRC

Autor	Intervenção	Comparação	Critério de seleção	Desfecho principal
ABIRATERONA				
COU-AA-301	Abiraterona + prednisona	Placebo + prednisona	Docetaxel prévio; ECOG 0-2; progressão de PSA ou radiográfica.	SG: 15,8 vs. 11,2 meses (p < 0,0001, HR: 0,74, IC 95%: 0,64-0,86; p < 0,0001). S:20,2 meses. SLPr: sem alteração.
	Radium-223	Placebo	Independente de docetaxel prévio; ECOG 0-2; duas ou mais metástases sintomáticas. Ausência de metástase visceral.	SG: 14,9 vs. 11,3 meses (p = 0,002). (HR: 0,61, IC 95%: 0,46-0,81).
CABAZITAXEL				
TROPIC	Cabazitaxel + prednisona	Mitoxantrona + prednisona	Uso prévio de docetaxel. ECOG 0-2.	SG: 15,1 vs. 12,7 meses p < 0,001, HR: 0,70; IC 95%: 0,59-0,83). S:12,8 meses. SLPr: 2,8 vs. 1,4 meses (p < 0,0001, HR: 0,74, IC 95%: 0,64-0,86).
CARD	Cabazitaxel + prednisona	Abiraterona + prednisona OU enzalutamida	Uso prévio de docetaxel. Progressão ≤12 meses enquanto do uso de abiraterona ou enzalutamida (antes ou após docetaxel).	SG Méd: 13,6 vs. 11,0 meses (p = 0,008). HR: 0,64, IC 95%: 0,46-0,89). SLPr: 8,0 vs. 3,7 meses (p < 0,001, HR: 0,54, IC 95%: 0,40-0,73). S: 9,2 meses.
ENZALUTAMIDA				
AFFIRM	Enzalutamida	Placebo	Uso prévio de docetaxel; ECOG: 0-2.	SG: 18,4 vs. 13,6 meses (p < 0,001. HR: 0,64; IC 95%: 0,53-0,75). S:14,4 meses; SLPr: 8,3 vs. 2,9 meses (HR: 0,40; IC 95%: 0,35-0,47, p < 0,0001).
Inibidor da PARP				
PROfound	Olaparibe	Abiraterona + prednisona OU enzalutamida; "cross-over" permitido na progressão.	Uso prévio de iRA, mutação nos genes de reparo de recombinação homóloga (HRR).	SLPr: 7,39 vs. 3,55 meses (p < 0,0001, HR: 0,34; IC 95%: 0,25,-0,47). SG: 19,1 vs. 14,7 meses (em pacientes com mutação em <i>BRCA 1/2, ATM</i>) (p:0,0175; HR: 0,69, IC 95%: 0,5-0,97).

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; IHC, imunoistoquímica iRA, inibidor do receptor androgênico; S, seguimento; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; SLPr, sobrevida livre de progressão radiográfica.

Adaptada de EAU Guidelines.²³

ciência no reparo do DNA (considerar uso de platina ou inibidor da PARP)

- Status da aprovação das drogas no cenário no qual está inserido
- Conhecimento de ensaios clínicos disponíveis
- Conhecimento do paciente e suas comorbidades
- Recomendações do Prostate Cancer Working Group 3 para estudos clínicos sugerem que tratamentos não devem ser mudados baseados somente na progressão do PSA isoladamente (sem piora radiográfica ou clínica). Existe uma recomendação de realizar mudança de tratamento quando há dois dos três critérios:
 - progressão do PSA
 - progressão radiográfica
 - piora clínica

Há pouca evidência de que pacientes em progressão de doença em vigência de enzalutamida (monoterapia) se beneficiariam da troca ou adição de abiraterona (estudo PLATO).²⁴ O uso de enzalutamida após abiraterona demonstrou algum grau de atividade antitumoral em pacientes selecionados (aqueles que progrediram ≥ 24 meses com abiraterona).

O estudo fase III CARD²⁵ mostrou que pacientes que já foram submetidos a docetaxel e posteriormente receberam enzalutamida ou abiraterona, ao progredirem a doença, se beneficiaram mais de cabazitaxel do que da troca de medicações: enzalutamida por abiraterona ou abiraterona por enzalutamida neste contexto. Foi o primeiro estudo e, portanto, a primeira droga a sugerir um melhor sequenciamento de drogas nesse cenário.

O estudo randomizado de fase III PROfound²⁰ selecionou pacientes com M1 CPRC que já haviam recebido quimioterapia e pelo menos um novo agente hormonal de acordo com presença de mutação em genes da via de reparo do DNA e randomizou para inibidor da PARP (olaparibe) ou um bloqueador androgênico de segunda geração. A maior parte dos pacientes já havia sido tratada com uma ou duas quimioterapias e até dois bloqueadores androgênicos. A população que apresentava mutações em *BRCA1/2* ou *ATM* se favoreceu do uso de olaparibe, tanto na sobrevida livre de progressão radiográfica

(HR 0,49, IC 95%: 0,38-0,63) quanto na sobrevida global ($p = 0,0175$; HR 0,69, IC 95% 0,50-0,97). Sendo considerado um estudo importante também no sequenciamento das drogas. Por esse motivo devemos oferecer para todos os pacientes com CaP metastático testes genéticos somáticos para avaliação de mutação em genes relacionados à via de reparo do DNA. As amostras podem ser extraídas de tecido metastático (preferencialmente) ou da própria próstata, de preferência quando a doença já é resistente à castração. Testes germinativos podem ser usados no mesmo cenário como complemento do teste do tumor, com coletas realizadas no sangue ou saliva.

Uma possibilidade de tratamento para pacientes sintomáticos com progressão de doença sem evidências de doença visceral que aumentou a sobrevida média dos pacientes é o radium-223 (estudo ALSYMPCA¹⁶).

É importante lembrar que os pacientes M1 CPRC devem ter a saúde óssea acompanhada pelo médico assistente, uma vez que eventos esqueléticos são comuns naqueles em tratamento por um tempo prolongado (acima de 15 meses). Desta forma, o uso de ácido zoledrônico a cada três semanas se mostrou eficaz na diminuição de fraturas patológicas nestes pacientes.²⁶

Quando comparado com o anticorpo monoclonal humano denosumabe em estudo fase III, este mostrou superioridade em retardar ou prevenir eventos esqueléticos (20,7 vs. 17,1 meses [HR 0,82, $p = 0,008$]) sem mostrar, no entanto, qualquer ganho de sobrevida.²⁷

Devido ao risco de osteonecrose e necrose de mandíbula, estes pacientes merecem avaliação odontológica durante o tratamento e devido ao risco de hipocalcemia, devem ser suplementados com vitamina D e cálcio. Mais recentemente, o uso de ácido zoledrônico trimestral mostrou não ser inferior ao intervalo mensal e passou a fazer parte da prática clínica.²⁸

Doses e formas de administração

Doses e formas de administração das medicações utilizadas no tratamento do CaP avançado:

Acetato de goserrelina 10,8 mg (1 ampola SC a cada 3 meses)

Acetato de leuprorrelina 22,5 mg (1 ampola SC a cada 3 meses)

Acetato de leuprorrelina 45 mg (1 ampola SC a cada 6 meses)

Abiraterona 250 mg (4 comprimidos por dia = 1.000 mg) + Prednisona 5 mg
 Apalutamida 60 mg (4 comprimidos por dia = 240 mg)
 Enzalutamida 40 mg (4 comprimidos por dia = 160 mg)
 Darolutamida 300 mg (2 comprimidos duas vezes ao dia = 1.200 mg)
 Olaparibe 300 mg (1 comprimido 2x/dia = 600 mg/dia)
 Bicalutamida 50 mg (1 comprimido por dia)

Cetoconazol 200 mg (2 comprimido três vezes por dia = 1.200 mg/dia) + Prednisona 5 mg duas vezes por dia
 Destibenol 1 mg (1 comprimido por dia)
 Na prevenção de eventos esqueléticos, devem ser administrados:
 Vitamina D 1.000 unidades por dia + Cálcio 1.000 mg/dia
 Na prevenção de eventos esqueléticos em pacientes com metástases ósseas:
 Ácido zoledrônico 4 mg intravenoso a cada 3 meses (acompanhar hipocalcemia)
 Denosumabe 120 mg SC a cada 4 semanas (acompanhar hipocalcemia)

Referências

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1(4):293-7.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513-20.
- Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-60.
- James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-51.
- Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. Arches: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-86.
- Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamida for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
- Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, organizadores. *Campbell-Walsh-Urology.* 12o ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore N, Berger E, Small EJ. Sipuleucel T immunotherapy for CRPC. *New Engl Journal.* 2010;363(5):441-22.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-74.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamida treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-46.
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-102.
- de Bono JS, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, Sandhu S, et al. LBA4 IPATential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol.* 2020;31:1153-4.
- Fendler WP, Weber M, Irvani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(24):7448-54.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
- Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2639-46.
- de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-18.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-68.
- Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: Results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):39-46.
- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(1):48-58.

CAPÍTULO 43

SEÇÃO VI UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO

Tumores de adrenal: Epidemiologia, diagnóstico e imagem

Dr. Victor Srougi



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Epidemiologia

Estima-se que 5% da população terá um nódulo na adrenal ao longo da vida, chegando a até 7% após a sétima década de vida.^{1,2} Em sua maioria, esses nódulos são descobertos de forma incidental, devido ao crescente uso dos exames de imagem na prática clínica. O quadro 1 resume a frequência das patologias mais comuns da adrenal entre os incidentalomas.³

Quadro 1. Diagnóstico diferencial dos nódulos incidentais de adrenal	
Patologia	Frequência
Adenoma não funcionante	85%
Adenoma produtor de cortisol	5%
Feocromocitoma	5%
Adenoma produtor de aldosterona	1%
Carcinoma adrenocortical	1%
Outras lesões	3%

Adaptada de Zeiger et al., 2009.³

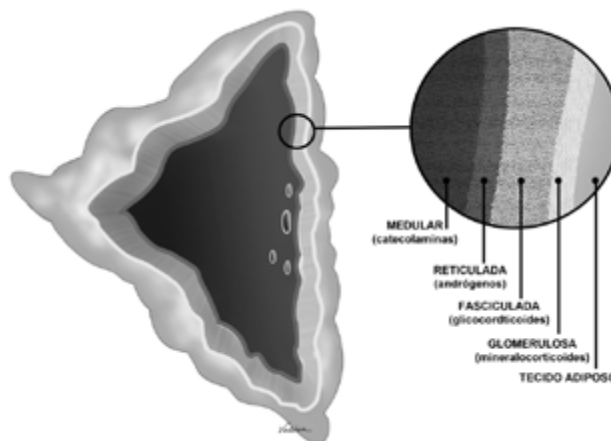
Fisiopatologia

As glândulas adrenais têm origem embriológica de dois folhetos distintos: a neuroectoderme e a mesoderme. Desde as primeiras semanas de gestação, desenvolvem-se topograficamente na mesma região que ocuparão na vida adulta. A zona medular da adrenal provém da neuroectoderme e é responsável pela síntese das catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina), regulada por estímulos nervosos simpáticos. A cortical origina-se da mesoderme e se subdivide em três folhetos:

- 1) Glomerulosa – responsável pela produção de mineralocorticoides;
- 2) Fasciculada – responsável pela produção de glicocorticoides;
- 3) Reticulada – responsável pela produção dos andrógenos adrenais (Figura 1).

A produção desses hormônios é mediada por diferentes estímulos. Os mineralocorticoides, cujo principal hormônio é a aldosterona, respondem ao sistema renina-angiotensina, sendo a sua liberação estimulada pela angiotensina II. O cortisol é o glicocorticoide de maior relevância e é controlado pelo eixo hipotálamo-

-hipofisário, através do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os andrógenos adrenais de maior importância são a di-hidroepiandrosterona e a androstenediona, que também têm o ACTH como principal moderador. Em cada uma dessas camadas podem surgir tumores produtores de seus respectivos hormônios, como veremos a seguir.



Elaborada pelo autor.

Figura 1. Camadas da adrenal e seus respectivos hormônios.

Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo é uma causa negligenciada de hipertensão arterial sistêmica (HAS), responsável por até 10% de todos os casos.⁴ Pode gerar quadros graves de hipertensão e, devido ao risco associado para doenças cardiovasculares, deve ser investigado em casos de HAS de difícil controle. A aldosterona atua na reabsorção do Na⁺ em detrimento da eliminação do K⁺ nos túbulos distais dos néfrons. Por isso, aumenta a reabsorção de água, eleva a pressão arterial e pode causar hipocalemia. Devido ao *feedback* negativo, inibe a produção da renina.

Na avaliação inicial devem ser colhidos exames séricos de aldosterona, renina (ou atividade plasmática da renina) e potássio. Quando a aldosterona está > 15 ng/dL e a relação aldosterona/atividade plasmática da renina é > 20, a investigação deve prosseguir com testes confirmatórios. O diagnóstico de hiperaldosteronismo é definitivo, sem a necessidade dos testes confirmatórios, quando o paciente apresenta hipocalemia espontânea, aldosterona > 20 ng/dL ou renina indetectável. Os testes confirmatórios preconizados que atestam a produção autônoma da aldosterona

são: prova de infusão salina, teste da sobrecarga oral de sódio, teste de supressão com fludrocortisona e o desafio do captopril.

Diversas medicações de uso habitual podem interferir nos resultados da investigação para hiperaldosteronismo e, por isso, a aplicação e a interpretação dos testes confirmatórios geralmente são realizadas por um endocrinologista. Pacientes diagnosticados com < 20 anos, com história familiar de hipertensão ou de infarto miocárdico < 40 anos devem realizar pesquisa genética para hiperaldosteronismo familiar.⁴

Tanto a ressonância magnética (RM) como a tomografia computadorizada (TC) podem ser utilizadas para o diagnóstico dos nódulos adrenais. Contudo, o hiperaldosteronismo também pode ser causado pela hiperplasia micronodular, que se apresenta como um espessamento difuso da glândula ou mesmo sem alterações evidentes nos exames de imagem. Nessa circunstância, indica-se o cateterismo seletivo das veias adrenais para determinar o lado com produção anômala de aldosterona.

O hiperaldosteronismo primário pode ser tratado clinicamente em pacientes frágeis, com a administração oral de espironolactona (antagonista da aldosterona). No entanto, o tratamento definitivo é cirúrgico. Após a adrenalectomia, a chance de melhora, resolução e piora da HAS é de aproximadamente 30%, 50% e 20%, respectivamente.⁵ Estes resultados estão relacionados principalmente com o tempo de exposição à hipertensão, que provoca mudanças estruturais permanentes na muscular própria das artérias e do miocárdio. Desta forma, indivíduos jovens e com pouco tempo de hipertensão geralmente apresentam melhores resultados após o tratamento.

Hipercortisolismo

A principal causa de hipercortisolismo é a administração exógena descontrolada de corticoides. As causas endógenas são divididas em dois grupos: ACTH dependentes e independentes. As principais patologias ACTH dependentes compreendem os adenomas de hipófise (doença de Cushing) e os tumores neuroendócrinos ectópicos produtores de ACTH. Já entre as patologias ACTH independentes (ou autôno-

mas) encontram-se os adenomas de adrenal, as diferentes formas de hiperplasia de adrenal (hiperplasia nodular pigmentada primária e hiperplasia macronodular primária) e os carcinomas adrenocorticais. Nesta seção, focaremos nas lesões benignas com produção autônoma de corticoide.

Os sinais clínicos maiores da síndrome de Cushing incluem estrias violáceas > 1 cm, equimoses, fraqueza muscular proximal e pletora facial. Os sinais clínicos menores são obesidade centrípeta, giba, face em lua cheia, lipodistrofia, fragilidade cutânea, irregularidade menstrual, distúrbios emocionais e depressão, cefaleia, suscetibilidade a infecções, acne, alopecia e hiper-hirsutismo. Além disso, o excesso de cortisol predispõe o desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, síndrome metabólica e osteoporose. Denomina-se Cushing subclínico os casos que manifestam o hipercortisolismo e a síndrome metabólica, contudo sem os sinais clínicos típicos da síndrome de Cushing.⁶

O hipercortisolismo pode ser avaliado através do cortisol sérico, cortisol salivar, cortisol na urina de 24 h e no teste de supressão com dexametasona, cujo resultado é o mais sensível (administra-se 1 mg de dexametasona às 23h00 e colhe-se o cortisol sérico às 7h00 do dia seguinte). Para determinar se se trata de hipercortisolismo ACTH-dependente ou independente, deve-se mensurar o nível plasmático de ACTH, que deve estar supresso em casos de produção autônoma. Novamente, tanto a RM como a TC podem ser utilizadas para avaliar os nódulos de adrenal.

O tratamento do hipercortisolismo causado por lesões adrenais é cirúrgico. Nas hiperplasias da adrenal, que geralmente acometem as glândulas bilateralmente, as ressecções podem ser unilaterais, bilaterais ou subtotais (total de um lado e parcial do outro). Da mesma forma, em casos de hipercortisolismo ACTH-independentes e refratários aos tratamentos específicos para a patologia de base, realiza-se o tratamento paliativo com a ressecção unilateral, bilateral ou subtotal das adrenais. Pacientes submetidos a adrenalectomia bilateral necessitam de reposição hormonal por toda a vida, o que atribui um risco de morte de até 8%, devido a crises de

insuficiência adrenal.⁷ Em casos de adrenalectomia subtotal, somente 6% dos pacientes necessitarão de reposição hormonal, minimizando as desvantagens da reposição hormonal.⁸

Detalhes técnicos das cirurgias serão discutidos mais adiante. Enfatiza-se que a decisão da abordagem cirúrgica é complexa, efetuada com base na doença primária e gravidade do hipercortisolismo e, por isso, deve ser compartilhada com uma equipe de endocrinologistas.

Feocromocitoma

Cerca de 85% dos feocromocitomas ocorrem na camada medular da adrenal. O restante se origina dos gânglios parassimpáticos paravertebrais, que se estendem da base do crânio até o espaço retrovesical, recebendo o nome de paraganglioma.⁹ Entre 10% e 25% dos pacientes com feocromocitoma apresentam alguma síndrome genética familiar, que confere um risco maior de lesões bilaterais e de recidiva após o tratamento cirúrgico.^{10,11} As síndromes mais frequentes incluem o von Hippel-Lindau, a neoplasia neuroendócrina múltipla tipo 2, a neurofibromatose tipo 1 e a síndrome do paraganglioma. Os sintomas típicos desses tumores são semelhantes: palpitações, sudorese, tremores, síncope, cefaleia, náusea, perda de peso, convulsões e crises hipertensivas. O feocromocitoma também deve ser investigado em casos de hipertensão de difícil controle.

O diagnóstico é realizado com a mensuração das catecolaminas séricas ou urinárias de 24 horas (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e seus metabólitos (metanefrina, normetanefrina e ácido vanilmandélico). Os exames de imagem indicados são RM ou TC. Na RM, os feocromocitomas e paragangliomas têm a típica característica de apresentar hipersinal em T2. A cintilografia com ¹²³I-MIBG também pode ser usada para detectar paragangliomas ou metástases, com sensibilidade de cerca de 85%.¹²

Tanto o tratamento do feocromocitoma como o do paraganglioma é cirúrgico. Deve-se ressaltar que a anestesia dos pacientes portadores destes tumores é delicada, com grande risco de instabilidade hemodinâmica e complicações pós-operatórias. Na

década de 1980, a mortalidade destas patologias no pós-operatório oscilava de 30% a 45%.¹³ Atualmente, com o avanço das técnicas anestésicas e a melhor compreensão da fisiopatologia destes tumores, este índice caiu para menos 3%.^{14,15} Apesar disso, recomenda-se que a cirurgia seja feita por uma equipe experiente e que o pós-operatório inicial seja realizado numa unidade de terapia intensiva.

Os feocromocitomas e paragangliomas têm capacidade de diferenciação maligna, que chega a 5% e a 30%, respectivamente.¹³ O estadiamento completo é realizado com exames de imagem do tórax, pelve e abdome. O *Pheochromocytoma and Paraganglioma Scale Score (PASS)*, dado após a análise anatomopatológica, foi criado para diferenciar as lesões malignas das benignas, porém sua acurácia é insatisfatória. Portanto, o diagnóstico definitivo de malignidade é realizado somente na presença de metástases identificadas nos exames de imagem. Nessa circunstância, o paciente pode ser submetido a metastasectomia para o controle dos sintomas decorrentes da liberação de catecolaminas dos implantes, o que pode ser mais letal do que o próprio tumor.

Carcinoma adrenocortical

O carcinoma adrenocortical (CA) é extremamente raro, acometendo um em cada milhão de indivíduos, com distribuição etária bimodal (crianças e adultos jovens).^{16,17} Contudo, tem grande importância clínica devido a sua alta letalidade. Em adultos com doença localizada, a sobrevida global em cinco anos oscila entre 40%-60%, caindo para 7% em casos com disseminação metastática.¹⁸ Em crianças o prognóstico também é ruim, com 65% de mortalidade em três anos.¹⁹

A apresentação clínica dos dois grupos etários é distinta. Enquanto em crianças a taxa de tumores produtores de hormônio é de 80%, em adultos é de 50%.²⁰ O quadro 2 resume o perfil hormonal dos CA. Os sinais e sintomas correspondem ao hormônio predominante e por isso compreendem quadros virilizantes, de síndrome de Cushing ou de outros hormônios específicos. Casos não produtores manifestam-se com sintomas de efeito de massa.

Quadro 2. Produção hormonal nos casos de carcinoma adrenocortical em adultos

Produção hormonal do CA em adultos	Frequência
Não funcionante	40%
Síndrome de Cushing	30-40%
Virilização	20-30%
Síndrome de Cushing + Virilização	20%
Feminilização	6-10%
Hiperaldosteronismo	2-2,5%

Adaptada de Nakamura et al., 2015.²¹

A investigação laboratorial de CA abrange diversos exames: cortisol, estrógeno, aldosterona, di-hidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona e composto S. Tipicamente, os tumores produtores de hormônio têm um pior prognóstico. O diagnóstico é confirmado após o exame anatomopatológico, segundo os critérios de Weiss (maligno quando ≥ 4). Tanto a TC como a RM podem ser utilizadas para a avaliação. As características sugestivas do CA nos exames de imagem incluem o diâmetro ≥ 4 cm, bordas irregulares, áreas de necrose, densidade ≥ 20 UH, realce na fase arterial e *washout* lento do contraste (absoluto 60%, relativo $< 40\%$). O estadiamento completo deve incluir um exame de imagem do tórax, abdome e pelve. Também se recomenda a realização de um PET/CT (do inglês *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*) ¹⁸F-FDG, apesar do real papel deste exame ainda não ter sido elucidado.

Na maioria dos casos de doença localizada, a cirurgia é realizada como tratamento único e curativo. Os benefícios de se realizar linfadenectomia ainda não foram esclarecidos e, portanto, só é preconizada caso haja suspeita de gânglios acometidos nos exames de imagem. Deve-se ressaltar que caso haja o rompimento da cápsula tumoral durante o procedimento, o risco de recidiva e carcinomatose aumenta drasticamente. Quando o tumor apresenta tamanho ≥ 8 cm, margens da ressecção positivas, Ki67 $\geq 10\%$ ou invasão microvascular, indica-se a radioterapia adjuvante.²²

Não existe tratamento sistêmico eficiente para o CA. O esquema atual preconizado utiliza mitotano oral, cisplatina, doxorrubicina e etoposídeo. Esse esquema de quimioterapia aumenta a sobrevida livre de doença em 55% dos pacientes, porém não oferece ganhos de sobrevida global em relação às outras drogas existentes.²³

Devido aos resultados precários na doença avançada, preconiza-se um tratamento multimodal envolvendo cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Apesar dos estudos atuais sobre imunoterapia em CA apresentarem resultados precários, oferecem perspectivas futuras aos pacientes com tumor metastático, que têm a sobrevida menor do que um ano.¹⁸

Nódulos incidentais (Incidentalomas)

A frequência dos incidentalomas de adrenal aumentou com a crescente utilização dos exames de imagem na prática clínica e o seu tratamento é indicado quando: (1) há a produção de algum hormônio ou (2) quando existe a suspeita de lesão maligna. Portanto, a investigação é focada em excluir essas duas situações.

Os exames laboratoriais compreendem a dosagem de aldosterona e renina, teste de supressão com dexametasona e dosagem de metanefrinas urinárias. A sensibilidade desses testes para o diagnóstico de suas respectivas patologias é $> 95\%$.³ A dosagem das metanefrinas plasmáticas também possui alta sensibilidade, porém o processamento laboratorial é mais complexo e, portanto, está sujeita a erros. Os andrógenos adrenais devem ser mensurados quando houver sinais clínicos. Caso haja dúvida diagnóstica, deve-se prosseguir com uma investigação completa dirigida à patologia suspeita.

Para afastar a possibilidade de CA, utiliza-se a TC sem contraste, que tem especificidade de 100% para excluir malignidade quando o nódulo tem densidade < 10 UH.

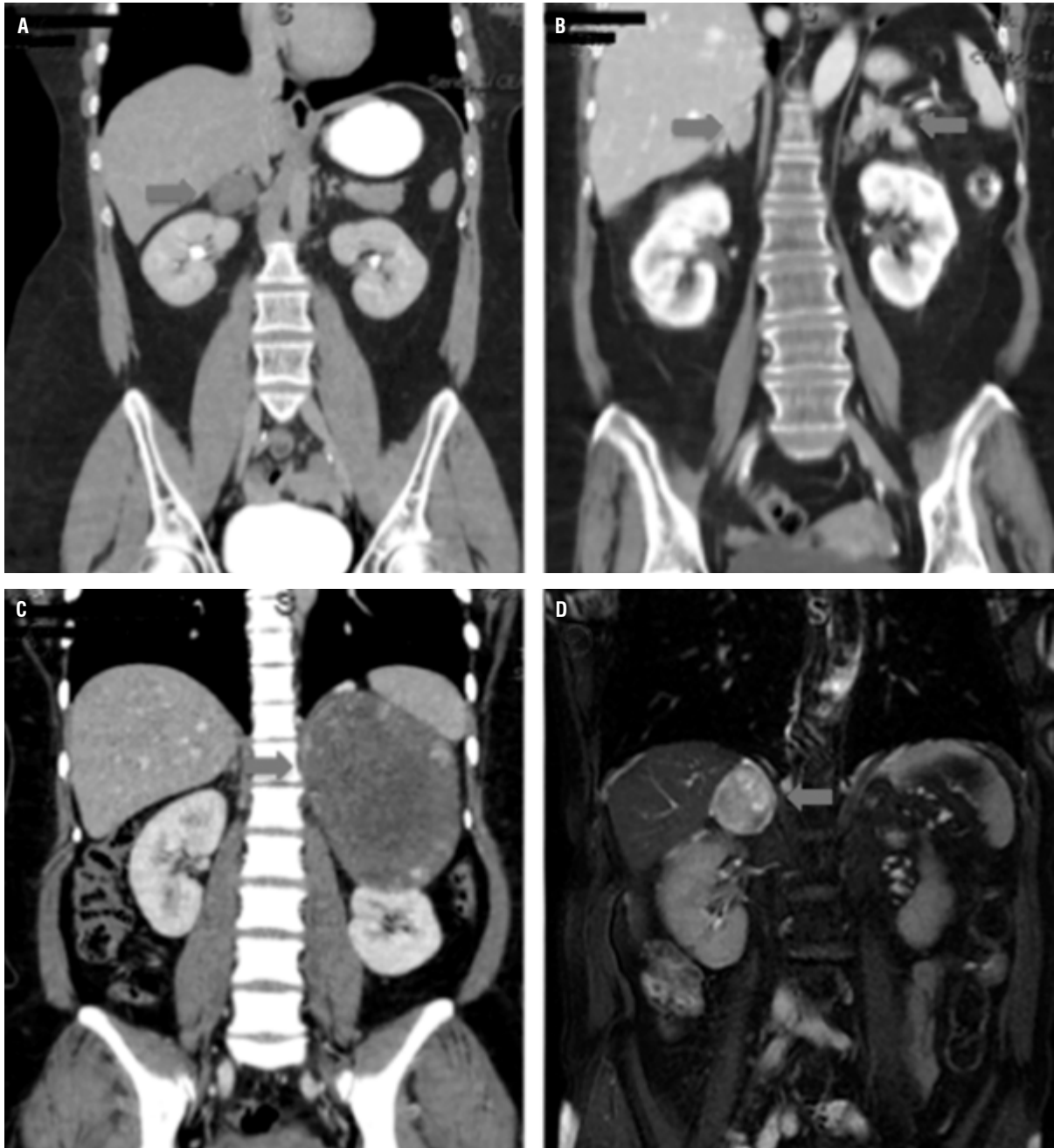
Um estudo com mais de 700 indivíduos com nódulos > 4 cm demonstrou que todos os CA tinham densidade > 18 UH, assim como os feocromocitomas.²⁴ Os adenomas adrenais apresentam a densidade variada, apesar de a maioria ser < 10 UH. Portanto, nem todos os nódulos densos são CA, mas é improvável que um incidentaloma de baixa densidade seja maligno.

O tamanho dos nódulos também está associado ao risco de malignidade. Quando têm < 4 cm, de 4 cm a 6 cm e > 6 cm, o risco de CA é de 1%, 5% e 25%, respectivamente.²⁵

Outra característica típica é a lenta lavagem do con-

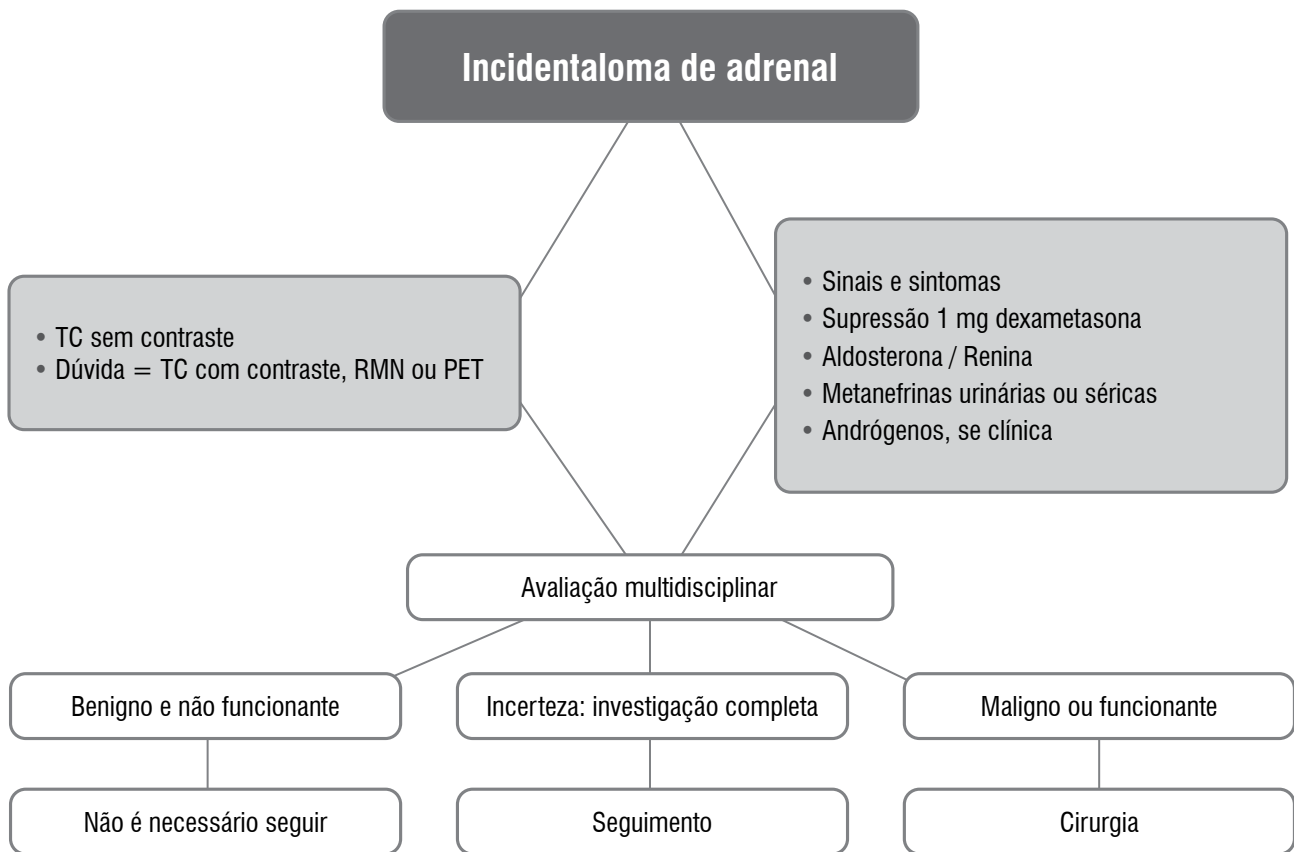
traste da TC ou *washout*. O *washout* absoluto < 60% ou relativo < 40% tem sensibilidade de cerca de 95% para o diagnóstico de CA. A RM tem sensibilidade menor do que a TC para distinguir o CA, que assim como o feocromocitoma também pode apresentar hipersinal em T2. A característica típica do CA na RM é a queda de sinal no *outphase* (Figura 2).

Diante de um nódulo não produtor e sem sinal de malignidade, algumas diretrizes dispensam a necessidade de seguimento. Em caso de dúvida ou exames limítrofes, os pacientes devem repetir os exames de seis a 12 meses após a investigação inicial. Na suspeita de CA, os exames de imagem devem ser realizados num intervalo mais curto (Figura 3).



Arquivo pessoal do autor.

Figura 2. A) TC com contraste mostrando adenoma de adrenal direita (seta). B) TC com contraste mostrando adrenais irregulares e de volume aumentado (setas); caso de hiperplasia macronodular primária. C) TC com contraste mostrando massa volumosa em adrenal esquerda (seta); caso de carcinoma adrenocortical. D) RM em T2 mostrando o hipersinal de nódulo em adrenal direita (seta); caso de feocromocitoma.



Elaborada pelo autor.
Figura 3. Fluxograma de manejo dos incidentalomas de adrenal.

Abordagem cirúrgica

A laparoscopia é acesso de escolha para nódulos pequenos. O limite de tamanho não é consensual na literatura, dependendo da experiência do cirurgião, mas geralmente varia entre 4-8 cm. A escolha entre acesso transperitoneal e retroperitoneal também depende da preferência do cirurgião. A adrenalectomia robótica talvez ofereça vantagens na dissecação de nódulos grandes, porém não tem benefício substancial ao paciente. Uma metanálise mostrou que a robótica tem menos sangramento do que a laparoscópica convencional, com uma diferença de 18 mL.²⁶ Nos casos de tumores volumosos, as incisões mais utilizadas são subcostais, intercostais ou toracofrenolaparotomias. As lombotomias e incisões medianas não são recomendadas.

Alguns princípios cirúrgicos devem ser lembrados:

1) As adrenais possuem uma veia principal, contudo sua irrigação arterial provém de diversas arteríolas,

que exigem uma dissecação cuidadosa e hemostasia constante;

- 2) Em pacientes com feocromocitoma, recomenda-se evitar a manipulação da glândula, para minimizar a liberação de catecolaminas e consequentemente diminuir a chance de instabilidade hemodinâmica;
- 3) Também em casos de feocromocitoma, a ligadura da veia deve ser precoce e o anestesista deve ser avisado neste tempo cirúrgico; o risco de hipotensão após é substancial;
- 4) O máximo de cuidado deve ser empregado para manter a integridade dos tumores adrenais, já que quando há violação da cápsula em casos de neoplasia maligna, o prognóstico do paciente se deteriora significativamente;
- 5) Considerando o alto risco de malignidade nas massas volumosas, o cirurgião deve estar apto a ressecar outras vísceras, com o intuito de assegurar margens negativas e um procedimento curativo.

Referências

1. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:298-302.
2. Herra MF, Pantoja JP, Espagna N. Adrenal incidentalomas. In: Linos D, van Heerden JA. eds. *Adrenal glands: diagnostic aspects and surgical therapy*. Berlin: Springer-Verlag. 2005;231-44.
3. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical Guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*. 2009;15 Suppl 1:1-20.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889-916.
5. Hartmann I, Grepl M, Vidlar A, Smakal O, Vaclavik J, Frysak Z, et al. Outcomes of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism: a single center experience. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158:583-90.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2807-31.
7. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. *N Engl J Med*. 2019;381:852-61.
8. Yoshiaki Tanno F, Srougi V, Almeida MQ, Ide Yamauchi F, Morbeck Almeida Coelho F, et al. A new insight into the surgical treatment of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa083.
9. Minno AM, Bennett WA, Kvale WF. Pheochromocytoma; a study of 15 cases diagnosed at autopsy. *N Engl J Med*. 1954;251:959-65.
10. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1459-66.
11. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1196-204.
12. Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G, Giordano A. Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;57:122-33.
13. Hull CJ. Pheochromocytoma. Diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management. *Br J Anaesth*. 1986;58:1453-68.
14. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75.
15. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, van den Meiracker AH, van Eijck CH, Lange JF, et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:678-85.
16. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000;88:711-36.
17. Kutikov A, Crispen PL, Uzzo RG. Pathophysiology, evaluation and medical management of adrenal disorders. In: *Campbell-Walsh: Urology*, Ed Elsevier, 2012, pg 1685-1736.
18. Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery*. 2014;156:1531-40.
19. Gulack BC, Rialon KL, Englum BR, Kim J, Talbot LJ, Adibe OO, et al. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base (NCDB). *J Pediatr Surg*. 2016;51:172-7.
20. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:36-42.
21. Nakamura Y, Yamazaki Y, Felizola SJ, Ise K, Morimoto R, Satoh F, Arai Y, Sasano H. Adrenocortical carcinoma: review of the pathologic features, production of adrenal steroids, and molecular pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:399-410.
22. Milgrom SA, Goodman KA. The role of radiation therapy in the management of adrenal carcinoma and adrenal metastases. *J Surg Oncol*. 2012;106:647-50.
23. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2189-97.
24. Iñiguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA, Hartman RP, Dean DS, Thomas MA, et al. Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2017;2:30-9.
25. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:G1-34.
26. LF, Autorino R, Laydner H, Haber GP, Ouzaid I, De Sio M, et al. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2014;65:1154-61.

CAPÍTULO 44

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

SEÇÃO VI UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO

Tumores de adrenal: Tratamento

Dr. Maurício Murce Rocha

Dr. Daniel Coser Gomes

Introdução

A adrenalectomia tem papel importante no tratamento das lesões adrenais produtoras de hormônios (funcionantes) e naquelas suspeitas ou com diagnóstico de malignidade confirmado. Neste capítulo, abordaremos o papel da cirurgia no tratamento das principais lesões suprarrenais e cuidados no preparo perioperatório de algumas condições específicas.

Incidentaloma adrenal

Cerca de 20% dos incidentalomas adrenais são potencialmente cirúrgicos e a indicação está relacionada à possibilidade de se tratar de lesão metabolicamente ativa ou suspeita para malignidade.¹ Toda lesão adrenal incidental deve ser avaliada quanto a possível hipersecreção de glicocorticoide ou catecolaminas.

Dosagem de aldosterona/renina e precursores esteroidais apenas se suspeita clínica. O risco de malignidade aumenta com o tamanho da lesão adrenal e é superior a 25% quando maior que 6 cm, sendo o tamanho da lesão uma das possíveis indicações cirúrgicas.^{2,3}

O quadro 1 sumariza as principais indicações do tratamento cirúrgico das lesões adrenais.

Feocromocitoma

Feocromocitomas são tumores da medula adrenal produtores de catecolaminas e a adrenalectomia laparoscópica é o tratamento padrão na maior parte dos casos. Preparo perioperatório adequado é necessário, pois a liberação de catecolaminas em grandes quantidades durante a cirurgia pode resultar em complicações cardiovasculares graves e maior morbimortalidade do procedimento.

Os principais objetivos do preparo são: controles da pressão arterial e frequência cardíaca, restauração do volume intravascular e prevenção da “tempestade” de catecolaminas no intraoperatório.^{4,5}

Fenoxibenzamina, um alfabloqueador não seletivo e irreversível, é a droga mais utilizada. Bloqueadores alfa-1, como terazosina, prazosina e doxazosina, podem ser utilizados, sem prejuízos na redução da morbimortalidade cirúrgica.⁶ Este último está presente no rol de medicamentos do Sistema Único de Saúde, podendo ser utilizado em dose titulada de 2-16 mg/dia.⁷

Taquiarritmias são tratadas com uso de betabloqueador. Este, entretanto, nunca deve ser usado de maneira isolada ou antes de atingir um alfabloqueio adequado.

Bloqueadores de canais de cálcio ou medicações que reduzam a síntese de catecolaminas (metirosina) são opções em casos específicos. Restauração do

Quadro 1. Indicações para adrenalectomia

- Lesões adrenais funcionantes:
 - ◆ Hipersecreção de cortisol ou aldosterona
 - ◆ Feocromocitoma
- Doença de Cushing ACTH-dependente (sem resolução via transesfenoidal)
- Hiperplasia adrenal bilateral
- Tumor produtor de androgênio/estrogênio causando virilização ou feminização
- Carcinoma adrenocortical suspeito ou confirmado histologicamente
- Massas adrenais sintomáticas (cistos, mielolipomas)
- Incidentalomas adrenais não funcionantes com os seguintes achados radiológicos:
 - ◆ Lesões \geq 6 cm
 - ◆ Lesões entre 4 e 6 cm com características suspeitas (margem irregular/realce heterogêneo)
 - ◆ Lesões $<$ 4 cm com aumento $>$ 20% no seguimento (associado a aumento de 5 mm no diâmetro máximo)
 - ◆ Lesão com densidade $>$ 10 UH em TC sem contraste associado a “wash out” absoluto inferior a 60% ou relativo inferior a 40% em TC contrastada
 - ◆ RM com achado não consistente com adenoma rico em gordura
 - ◆ PET/CT 18F-FDG com captação de 18F-FDG na lesão adrenal maior que a do fígado
- Metástase solitária de neoplasia primária não adrenal (após discussão multidisciplinar)

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; PET/CT 18F-FDG, tomografia por emissão de pósitrons de flúor-18-fluorodesoxiglicose; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada; UH, unidades Hounsfield.
Elaborado pelos autores.

volume plasmático com aumento da ingesta hídrica, dieta rica em sal e reposição líquida endovenosa na noite anterior à cirurgia são recomendadas para reduzir o risco de hipotensão severa pela vasodilatação súbita após a retirada do tumor.^{4,5}

Avaliação cardiológica pré-operatória é fundamental, pois os pacientes podem apresentar cardiomiopatias e/ou doença arterial coronariana e a realização de eletrocardiograma e ecocardiograma é recomendada.^{4,5}

No intraoperatório, episódios hipertensivos são controlados com drogas intravenosas de início rápido e meia-vida curta, como nitroprussiato. Deve-se buscar a mínima manipulação tumoral, a fim de evitar descargas adrenérgicas e, após a ligadura da veia adrenal, reposição agressiva de fluidos ou mesmo vasopressores por vezes é necessária, devido à hipotensão pela perda repentina de vasoconstrição tônica (síndrome vasoplégica).^{4,5}

Hiperaldosteronismo primário

Hiperaldosteronismo primário está geralmente associado a adenoma adrenal funcionante ou hiperplasia adrenal e a adrenalectomia tem papel importante no tratamento desta condição. Pode levar a hipocalemia e alcalose, depleção ou retenção de fluidos, hipertensão refratária e disfunção cardíaca e arritmias. A hipertensão e a hipocalemia devem ser corrigidas no pré-operatório com uso de antagonista da aldosterona, como a espironolactona. Se houver hipercortisolismo concomitante, o uso de hidrocortisona deve ser considerado no período perioperatório. No pós-operatório, hipercalemia-rebote pode ocorrer até um mês após a cirurgia. Hipertensão persistente pode ser controlada com tratamento farmacológico convencional.⁸

Síndrome de Cushing

Adenomas adrenais secretores de cortisol são responsáveis por cerca de 10% dos casos de síndrome de Cushing e a adrenalectomia é o tratamento indicado para normalização dos níveis séricos de cortisol. O hipercortisolismo está associado a inúmeras comorbidades, como obesidade, hipertensão, diabetes, eventos tromboembólicos, entre outros, aumentando o risco de complicações cirúrgicas.^{1,9}

Otimização pré-operatória da volemia, pressão arterial, controle glicêmico e hidroeletrólítico se faz necessária, assim como profilaxia antitrombótica. Analgesia peridural é recomendada para minimizar o uso de opiáceos sistêmicos, que podem levar a depressão respiratória.

Em todos os pacientes, reposição de glicocorticoides deve ser iniciada no momento da ressecção do tumor e continuada até a recuperação da glândula adrenal contralateral. Em casos em que o paciente não possui condições cirúrgicas, o uso de inibidores da produção de esteroides, como cetoconazol ou metirapona, pode ser considerado.^{1,9}

Carcinoma adrenocortical

Carcinoma adrenocortical (CAC) é uma doença agressiva, com sobrevida em cinco anos, variando de 16% a 38%.¹⁰ Ressecção cirúrgica completa (R0) permanece como a única opção com potencial de cura para doença localizada.¹¹ Cirurgia aberta é a abordagem padrão para lesões suspeitas ou confirmadas como CAC; entretanto, a adrenalectomia laparoscópica pode ser considerada em lesões com até 6 cm e sem suspeita de invasão de tecidos adjacentes.^{12,13}

Atenção deve ser dada à não violação da cápsula tumoral e ressecção em bloco envolvendo a gordura periadrenal e órgãos adjacentes possivelmente invadidos pelo tumor. Trombos venosos tumorais ou invasão de grandes vasos como a veia cava inferior tornam o procedimento mais desafiador, porém não inviabilizam a cirurgia, desde que passíveis de ressecção.¹²

Linfadenectomia melhora o estadiamento e possibilita redução no risco de recorrência e de morte pelo tumor e deve incluir pelo menos os linfonodos periaxiais e do hilo renal e qualquer linfonodo clinicamente aumentado identificado durante o ato cirúrgico.^{12,14}

Pacientes com hipercortisolismo devem realizar reposição de glicocorticoide no perioperatório, com o intuito de evitar insuficiência adrenal aguda.¹² Terapias adjuvantes, como o uso do mitotano e radioterapia externa, têm papel em casos selecionados com alto risco de recidiva, reduzindo a recorrência local e/ou a sistêmica, porém com resultados discutíveis sobre a sobrevida global.^{10,12}

O tratamento sistêmico na doença metastática é baseado no uso do mitotano de maneira isolada ou em combinação com agentes citotóxicos. A combinação do mitotano com etoposídeo, doxorrubicina e cisplatina oferece ganho em sobrevida livre de progressão. Cirurgia pode ser considerada em casos selecionados de metástases intra-abdominais passíveis de ressecção completa ou em casos de metástases extra-abdominais limitadas e com resposta ao tratamento sistêmico inicial.¹²

Metástases adrenais

As adrenais são sítios prevalentes de metástases de diversos tumores malignos e o achado de lesão sólida adrenal em paciente com história prévia de câncer pode representar metástase em até 50% dos casos.^{15,16}

Em geral, a metástase adrenal ocorre em um contexto de doença disseminada, porém em pequena proporção de casos pode ocorrer como lesão única.¹⁵

Benefícios da adrenalectomia neste cenário e a seleção de pacientes para o tratamento cirúrgico permanecem um grande desafio, sendo importante a participação de equipe multidisciplinar na decisão terapêutica. Evidências disponíveis, apesar de baseadas em sua maioria em estudos retrospectivos e séries de casos, permitem identificar um grupo de pacientes altamente selecionados que podem se beneficiar de aumento da sobrevida com cirurgia.¹⁶⁻¹⁸

Estes fatores relacionados a ganho de sobrevida após adrenalectomia para tratamento de doença metastática para adrenal incluem: tipo do tumor primário (melhor em câncer colorretal e carcinoma de células renais); ausência de cirurgias prévias de ressecção de metástases, longo intervalo livre de doença após tratamento do tumor primário e possibilidade de ressecção completa da lesão metastática.^{18,19}

Considerações sobre adrenalectomia

Durante muitos anos, a adrenalectomia aberta permaneceu como única opção para o tratamento cirúrgico das patologias adrenais e diversas formas de acessos transperitoneal e retroperitoneal foram descritas para a abordagem da glândula.²⁰ Foi a partir de 1992 que a laparoscopia se estabeleceu como padrão-ouro para abordagem adrenal, proporcionando menor dor

pós-operatória, recuperação e retorno mais precoce dos pacientes às atividades, além de resultados de longo prazo comparáveis à técnica aberta.^{21,22}

A abordagem minimamente invasiva da glândula adrenal pode ser feita por via laparoscópica transperitoneal ou por via retroperitoneoscópica. A via transperitoneal é a mais utilizada e facilitada, principalmente pelo efeito da gravidade sobre os órgãos intraperitoneais, permitindo um campo cirúrgico mais amplo e com boa visibilidade da loja adrenal, além de uma anatomia mais favorável e conhecida ao cirurgião.

Já a via retroperitoneoscópica, tanto lateral quanto posterior, tem como vantagem a visualização direta da adrenal sem a necessidade de manipulação de órgãos intra-abdominais, permitindo menor tempo de íleo pós-operatório, além de ser uma alternativa em pacientes com abordagens abdominais prévias. Entretanto, o acesso retroperitoneal oferece um menor campo operatório, tornando mais difícil a ressecção de lesões maiores que 5 cm.^{23,24}

Apesar de sua indiscutível indicação na ressecção de lesões de pequeno tamanho suspeitas de benignidade, as grandes massas adrenais (> 6 cm) e as lesões suspeitas para CAC permanecem como contraindicação relativa ao uso da laparoscopia, principalmente na suspeita de malignidade, devido à maior possibilidade de recidiva locorregional e implantes peritoneais.^{25,26}

Entretanto, evidências mais recentes mostram a viabilidade na ressecção de tumores de até 10-12 cm ou suspeitos de CAC por via minimamente invasiva, desde que respeitados alguns princípios, como evitar a manipulação direta do tumor, ressecção em bloco da adrenal junto com a gordura adjacente e preservação da cápsula tumoral intacta.²⁷ Lesões com suspeita de invasão de estruturas adjacentes permanecem como contraindicação absoluta para o uso da laparoscopia.²⁵

Com o uso crescente das plataformas robóticas, a adrenalectomia robótica vem ganhando espaço como alternativa à cirurgia laparoscópica convencional; entretanto, apesar de sua aparente vantagem na ressecção de lesões de maior volume, estudos são conflitantes em demonstrar reais benefícios da cirurgia assistida por robô sobre a laparoscopia na ressecção da glândula adrenal.^{28,29}

Referências

- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C, editors. *Campbell-Walsh Urology*. Eleventh E. Philadelphia - USA: Elsevier; 2016.
- Fassnacht M, Arit W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-34.
- Menegaux F, Chéreau N, Peix JL, Christou N, Lifante JC, Paladino NC, et al. Management of adrenal incidentaloma. *J Visc Surg*. 2014;151(5):355-64.
- Pacak K. Approach to the patient: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4069-79.
- Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1427-39.
- Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, Prybilla DJ, Pike TL, Thompson GB, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology*. 2010;76(2):508.e6-508.e11.
- Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename*. 2020. p. 127.
- Winship SM, Winstanley JHR, Hunter JM. Anaesthesia for Conn's syndrome. *Anaesthesia*. 1999;54(6):569-74.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.
- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2372-80.
- FernandezRanvier GG, InabnetWB. Surgical management of adrenocortical carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):435-52.
- Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, De Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1-46.
- Mpaili E, Moris D, Tsilimigras Dil, Oikonomou Di, Pawlik TM, Schizas Di, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized/locally advanced primary adrenocortical carcinoma (ENSAT I-III) in adults: is margin-free resection the key surgical factor that dictates outcome? A review of the literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2018;28(4):408-14.
- Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg*. 2012;255(2):363-9.
- Samsel R, Cichocki A, Roszkowska-Purska K, Papierska L, Koalasińska-Ćwikła A, Karpeta E, et al. Adrenal metastases – long-term results of surgical treatment, single-centre experience. *Współczesna Onkol*. 2020;24(1):29-33.
- Vazquez BJ, Richards ML, Lohse CM, Thompson GB, Farley DR, Grant CS, et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. *World J Surg*. 2012;36(6):1400-5.
- Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, Paunovic I, Puccini M, Vidal O, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: Results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013;154(6):1215-23.
- Muth A, Persson F, Jansson S, Johanson V, Ahlman H, Wängberg B. Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(7):699-704.
- Ramsingh J, O'Dwyer P, Watson C. Survival outcomes following adrenalectomy for isolated metastases to the adrenal gland. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(4):631-4.
- Miller BS. 'Old fashioned' open adrenalectomy. *World J Surg*. 2020;44(2):618-21.
- Matsuda T. Laparoscopic adrenalectomy: the 'gold standard' when performed appropriately. *BJU Int*. 2017;119(1):2-3.
- Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327:1033.
- Gavriilidis P, Camenzuli C, Paspala A, Di Marco AN, Palazzo FF. Posterior Retroperitoneoscopic versus laparoscopic transperitoneal adrenalectomy: a systematic review by an updated meta-analysis. *World J Surg*. 2021;45(1):168-79.
- Prudhomme T, Roumiguié M, Gas J, Soulié M, Thoulouzan M, Huyghe E. Comparison between retroperitoneal and transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Are both equally safe? *J Visc Surg*. 2020 Aug 6;S1878-7886(20)30216-2.
- Creamer J, Matthews BD. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2013;22(1):111-24.
- Hu X, Yang WX, Shao YX, Dou WC, Xiong SC, Li X. Minimally invasive versus open adrenalectomy in patients with adrenocortical carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(10):3858-69.
- Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg*. 2002;26(8):1043-7.
- Taskin HE, Berber E. Robotic adrenalectomy. *Cancer J*. 2013;19(2):162-6.
- Materazzi G, Rossi L. Robot-assisted adrenalectomy: state of the art. *Updates Surg*. 2020(0123456789).

CAPÍTULO 45

SEÇÃO VI UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO

Tumores retroperitoneais

Dr. Bruno Benigno

Dr. Adriano Couto

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O retroperitônio pode originar uma variedade complexa de patologias, incluindo tumores benignos e malignos, primários ou metastáticos. Seus limites anatômicos são o peritônio parietal anteriormente, a musculatura lombar posteriormente e no seu interior encontramos estruturas anatômicas vitais, como o mesocólon, pâncreas, grandes vasos, parte do duodeno e do estômago. Os limites laterais são os ureteres e vasos gonadais. O limite superior é o diafragma e inferior o assoalho pélvico.

Tumores retroperitoneais são extremamente raros e em sua maioria se originam de tecidos mesenquimais, como gordura, músculos, nervos e linfáticos. Representam 0,1%-0,2% de todas as malignidades e 13% dos tumores de origem mesenquimal.¹

Os sarcomas são os tumores retroperitoneais mais comuns em adultos. Representam 15% de todos os sarcomas e têm incidência de 0,5 por 100.000 pessoas. Atingem homens e mulheres na proporção de 1:1 e são mais comuns nas 5ª e 6ª décadas de vida.^{1,3} Crianças têm maior incidência de neuroblastomas e outras doenças, como linfomas e tumores primários de células germinativas.⁴

A investigação de possíveis metástases de tumores primários a distância e patologias do tecido conjuntivo devem ser consideradas como possíveis diagnósticos diferenciais.

Epidemiologia, etiologia e patogênese

As massas retroperitoneais costumam ser volumosas no momento da apresentação. Nos estágios iniciais são em sua maioria assintomáticas. Comumente o diagnóstico é feito através de exames de imagem de rotina, indicados para investigação de sintomas variados e inespecíficos.

Quando sintomáticas, o quadro clínico no momento da apresentação é de massa abdominal volumosa palpável, edema assimétrico de membros inferiores, saciedade precoce e desconforto abdominal inespecífico. Embora os tratos intestinal e urinário sejam comumente afetados pelo efeito de massa, raramente há invasão destas estruturas levando a sintomas.

Embora existam mais de 70 tipos histológicos de sarcomas conhecidos, o lipossarcoma (70%), o lei-

omiossarcoma (15%) e o sarcoma pleomórfico indiferenciado são os mais prevalentes (4%).⁵

Segundo a American Cancer Society (ACS), estima-se que em 2021 ocorram 13.460 novos casos e 5.350 mortes por sarcomas de partes moles (números de sarcomas retroperitoneais e de extremidades somados). Embora não existam fatores causais específicos identificados até o momento, acredita-se que exposição crônica à radiação, infecções virais, imunodeficiência, dano ao sistema linfático, carcinógenos (p. ex.: dioxina e cloreto de vinila) e algumas síndromes familiares (neurofibromatose; síndrome de Gartner; síndrome de Li-Fraumeni; retinoblastoma; síndrome de Werner; síndrome de Gorlin e esclerose tuberosa) possam estar associados ao desenvolvimento de sarcomas.^{6,7}

A origem dos sarcomas ainda não é totalmente conhecida, porém acredita-se que a exposição das células embrionárias mesodérmicas a estímulos exógenos como radiação e inflamação crônica iniciam o processo de desenvolvimento e progressão tumoral.

Classificação e patologia

Lesões benignas

No retroperitônio, as lesões benignas são aproximadamente quatro vezes menos frequentes que as malignas. Dentre este grupo, os tumores neurogênicos (p. ex.: schwannomas) são os mais comuns, ocorrendo em aproximadamente 30% dos casos, seguidos pelos teratomas, que representam 15%. A grande maioria dos tumores benignos ocorre em pacientes pediátricos. Esses tumores normalmente são pequenos e bem circunscritos no exame de imagem, porém não podem ser diferenciados com segurança dos tumores malignos sem a análise histopatológica.⁷

Lesões malignas

Aproximadamente 70%-80% desses tumores são malignos e sua incidência aumenta com a idade. Os sarcomas são as lesões mais comuns entre os tumores retroperitoneais, porém é preciso levar em consideração a ocorrência de tumores de células germinativas, sejam primários ou metástases, e linfomas nesta mesma localização.

Dentre todos os sarcomas retroperitoneais, o lipossarcoma é o mais comum, com uma prevalência de

aproximadamente 55% dos casos. Ocorre normalmente em adultos entre as 5ª e a 6ª décadas de vida. Outros tipos de lesões malignas são leiomiossarcoma (27%), sarcoma indiferenciado/não específico (11%) e outros menos comuns, como fibrossarcoma e angiossarcoma.⁷

Os parâmetros que sugerem malignidade nas lesões retroperitoneais são: tamanho do tumor, pleomorfismo, celularidade, necrose, atipia e índice mitótico. O grau tumoral também é um importante fator prognóstico e, quanto maior o grau, pior o prognóstico.^{8,9}

Diagnóstico

Devido à localização e aparecimento normalmente tardio de sintomas, os tumores retroperitoneais geralmente se apresentam como grandes massas ou achados ocasionais em exames de imagem. Clinicamente o paciente pode apresentar dor ou desconforto abdominal, massa palpável e sintomas constitucionais, como perda de peso, fadiga, saciedade precoce e síndrome da veia cava inferior.⁷

Exames como tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e o tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) são usualmente realizados para o diagnóstico de lesões retroperitoneais. Embora alguns parâmetros como tamanho do tumor e a proporção dos compo-

nentes sólidos e císticos possam ser diferenciados na TC e RNM, não se pode diferenciar com segurança tumores malignos e benignos apenas com exames de imagem.

Por exemplo, lipossarcoma bem diferenciado, lipossarcoma indiferenciado pobre em gordura e lipomas podem não ser bem caracterizados e diferenciados em exames de imagem. A RNM apresenta sensibilidade maior em relação à TC para demonstrar tumores que contêm gordura. O achado mais comum na RNM é hipointensidade em T1 e hiperintensidade em T2.^{7,10}

O PET-CT tem sido estudado nos últimos anos, porém ainda não é utilizado no diagnóstico primário dos tumores retroperitoneais. Parece ter melhor papel no seguimento pós-operatório para detectar metástases, porém mais estudos são necessários para padronizar seu uso.¹¹

Estadiamento

O estadiamento de acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC/TNM) 8ª edição divide-se em tamanho do tumor primário (T), linfonodos regionais (N), metástases (M) e o grau tumoral (G).

A figura 1 demonstra as principais alterações na classificação da 8ª edição, em relação à AJCC/TNM 7ª edição.

Classificação ACJJ 8ª para sarcomas de retroperitônio							
T (tamanho do tumor)		N(linfonodos)		M (metástases)		G (grau histológico)	
T0	Sem evidência de tumor	N0	Sem linfonodos regionais	M0	Sem metástases a distância	G1	Grau 1
T1	Tumor ≤ 5 cm	N1	Metástase linfonodal regional	M1	Presença de metástases a distância	G2	Grau 2
T2	Tumor > 5 cm a ≤ 10 cm					G3	Grau 3
T2	Tumor > 10 cm a ≤ 15 cm						
T4	Tumor > 15 cm						

Estadiamento anômico/grupos prognósticos				
Estágio	T	N	M	G (grau histológico)
Estágio IA	T1	N0	M0	G1, GX
Estágio IB	T2, T3 ou T4	N0	M0	G1, GX
Estágio II	T1	N0	M0	G2, G3
Estágio IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
Estágio IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

Figura 1. Principais alterações na classificação da 8ª edição, em relação à AJCC/TNM 7ª edição. Adaptada de AJCC Cancer Staging Manual, 8ª edição.¹²

O estágio II foi agrupado em categoria única de tumor de até 5 cm, grau 2 ou 3. Já a categoria III foi dividida em IIIa e IIIb, agrupando tumores de 5 cm a 10 cm e de 10 cm a 15 cm, respectivamente. A profundidade de invasão do tumor primário em relação aos tecidos adjacentes foi removida como critério de estadiamento.

Os principais fatores que se relacionam a um pior prognóstico são ao grau tumoral e ressecção incompleta (R2). O tamanho tumoral parece ter menor impacto desfavorável em termos de sobrevida global.¹²

Tratamento

Cirurgia

O tratamento padrão-ouro para todos os casos é a ressecção cirúrgica do tumor primário com margens livres. Se necessário, órgãos adjacentes também devem ser removidos. A biópsia pré-operatória deve ser usada em casos de dúvida diagnóstica, visando excluir linfomas, metástases de outros tumores, massas consideradas irremovíveis, a fim de guiar o tratamento neoadjuvante ou paliativo.⁷

O status após a ressecção cirúrgica é importante para avaliar prognóstico e a necessidade de tratamentos complementares.¹³

Usamos a definição a seguir:

- R0: margem cirúrgica negativa, sem tumor residual visível no leito cirúrgico
- R1: margem microscópica e positiva
- R2: margem macroscópica comprometida

A morbidade e a mortalidade se correlacionam diretamente com a quantidade de órgãos removidos para atingir margens negativas. Ressecções múltiplas, envolvendo pâncreas e fígado, têm os maiores índices de complicações. Centros de referência e com atenção multiprofissional mostram resultados mais favoráveis.¹⁴

Radioterapia

A radioterapia perioperatória tem sido estudada nos últimos anos com alguns resultados favoráveis, porém ainda sem dados concretos sobre o método e a dose mais adequados. Como terapia primária é pouco utilizada, sendo mais empregada como parte de um tratamento multimodal, junto com a quimioterapia e a cirurgia para ressecção do tumor primário.^{15,16}

Uma análise pareada de série retrospectiva sugere que a radioterapia pré-operatória (n = 563, HR 0,7, IC 95% 0,59-0,82; p < 0,001) ou adjuvante (n = 2.215, HR 0,78, IC 95% 0,71-0,85; p < 0,001) têm melhores resultados de sobrevida global, quando comparadas à cirurgia isolada (n = 6.290).¹⁷ Entretanto, a dose de radioterapia e o status de margem não estão claros na publicação.

Na Europa, diversos estudos clínicos randomizados seguem em andamento na tentativa de responder à utilidade e o melhor momento para o uso da radioterapia em tumores retroperitoneais.

Quimioterapia

Os regimes quimioterápicos de preferência continuam englobando principalmente drogas como doxorubicina e ifosfamida em monoterapia ou em terapia combinada. Novas drogas como pazopanibe, pembrolizumabe, nivolumabe e sunitinibe têm demonstrado resultados positivos em certos tipos histológicos de sarcomas.¹⁸⁻²¹

O papel das drogas trabectedina e eribulina também foi investigado em estudos de coorte e indica aumento em sobrevida global para lipossarcomas e leiomiossarcomas.^{22,23} Estudos prospectivos são aguardados para validação de resultados.

O papel da quimioterapia neoadjuvante é ainda incerto; entretanto, alguns estudos sugerem que regimes de tratamento com doxorubicina e ifosfamida poderiam aumentar a sobrevida livre de progressão para lesões de alto grau. Já o uso dessa associação não é recomendado, baseado nos resultados do estudo EORTC 62931.²⁴

O estudo multicêntrico e randomizado NCT04031677 está em andamento e investiga os possíveis benefícios da associação de neoadjuvância com doxorubicina + ifosfamida ou doxorubicina + dacarbazina em pacientes com leiomiossarcoma ou lipossarcoma. Seus resultados são esperados em 2027.

O prognóstico é influenciado por uma variedade de fatores, incluindo idade, tamanho do tumor, grau, subtipo histológico e localização do tumor primário. Aproximadamente 90% e 98% das recorrências são observadas no intervalo de cinco anos e 10 anos, respectivamente. As taxas de sobrevida global em cinco anos variam de 40% a 80%.²⁵

Biomarcadores

A avaliação de expressão de ki-67 foi investigada em diversos estudos retrospectivos e parece ser útil para avaliação de prognóstico. Tumores com maior índice mitótico e expressão de ki-67 apresentam comportamento mais agressivo.

Avaliação de painel genômico também vem sendo investigada, na tentativa de identificar tumores com alto potencial metastático e possível melhor resposta à quimioterapia. Os resultados do painel gênico CINSARC (estudo NCT03805022) são aguardados.²⁶

A heterogeneidade de aproximadamente 70 subtipos histológicos de sarcomas dificulta a identificação de um painel genético com ampla aplicabilidade até o momento.

Informações catalogadas pelo The Cancer Genome Atlas Consortium (TCGA), com 206 amostras de sarcomas, indicam um baixo índice de *mutational burden* e alto índice de mutações em TP53 e RB1.

Outras séries também sugerem altos índices de instabilidade de microssatélites, no sarcoma de Ewing, por exemplo. Estes achados abrem uma porta

para a possível associação de inibidores de *immune checkpoint*, como o pembrolizumabe.²⁷

Seguimento

Análises retrospectivas de séries de casos indicam que a sobrevida câncer-específica para os sarcomas de retroperitônio em cinco anos aumentou nas últimas décadas, de 47% (1998 a 2005) para 58% (de 2002 a 2012). O diagnóstico em estágios mais precoces, melhorias nas técnicas de tratamento e manejo perioperatório podem ter influenciado.^{28,29}

A recorrência tardia, após cinco anos, dos sarcomas retroperitoneais é relativamente incomum. Entretanto, a ocorrência desse evento foi relacionada aos pacientes com doença de alto grau e aos que apresentavam massas maiores que 10 cm ao diagnóstico, sugerindo que o acompanhamento de longo prazo deve ser recomendado em casos selecionados.^{30,31}

Lipossarcomas tendem a recorrer localmente. Já os leiomiossarcomas recorrem a distância mais frequentemente. Dessa forma, a estratégia de acompanhamento deve ser individualizada.

Referências

1. Peacock O, Patel S, Simpson JA, Walter CJ, Humes DJ. A systematic review of population-based studies examining outcomes in primary retroperitoneal sarcoma surgery. *Surg Oncol*. 2019;29:53-63.
2. Scali EP, Chandler TM, Heffernan EJ, Coyle J, Harris AC, Chang SD. Primary retroperitoneal masses: what is the differential diagnosis? *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1887-903.
3. Osman S, Lehnert BE, Elojeimy S, Cruite I, Mannelli L, Bhargava P, et al. A comprehensive review of the retroperitoneal anatomy, neoplasms, and pattern of disease spread. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2013;42(5):191-208.
4. Lawrence W, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1987;205(4):349-59.
5. Clark MA, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005;11.
6. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv51-67.
7. Liu D, Li Z, Wang H, Zhao M, Zhao W, Hao C. Use of 18F-FDG-PET/CT for retroperitoneal/intra-abdominal soft tissue sarcomas. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:1-8.
8. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, Callegaro D, Le Péchoux C, Fiore M, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1447-54.
9. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1649-55.
10. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, organizadores. *Campbell-Wwalsh-Wweine Urology*. 12ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
11. Sassa N. Retroperitoneal tumors: Review of diagnosis and management. *Int J Urol*. 2020;27(12):1058-70.
12. Fisher SB, Chiang Y-J, Feig BW, Cormier JN, Hunt KK, Torres KE, et al. An Evaluation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Retroperitoneal Sarcomas Using the National Cancer Data Base (NCDB): Does Size Matter? *Am J Clin Oncol*. 2019;42(2):160-5.
13. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*. 1994;10(1):12-20.
14. Tirotta F, Desai A, Ford SJ, Strauss DC, Almond LM. Considerations on "Impact of centralisation of services on outcomes in a rare tumour: Retroperitoneal sarcomas". *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2020;46(4 Pt A):706-7.
15. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1366-77.
16. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, Cardona DM, Kirsch DG, Peterson BL, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):966-75.

17. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, Cardona DM, Kirsch DG, Peterson BL, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):966-75.
18. Martin-Broto J, Hindi N, Grignani G, Martinez-Trufero J, Redondo A, Valverde C, et al. Nivolumab and sunitinib combination in advanced soft tissue sarcomas: a multicenter, single-arm, phase Ib/II trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001561.
19. Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, Kim D, Bui Nguyen B, Casali PG, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy - An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). *J Clin Oncol.* 2011;29(18_suppl):LBA10002-LBA10002.
20. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, Mazumdar M, Riedel E, Brennan MF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1667-72.
21. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VHC, van Coevorden F, van Geel AN, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer.* 2001;37(9):1096-103.
22. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10028):1629-37.
23. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase iii randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016;34(8):786-93.
24. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1045-54.
25. Mendenhall WM, Indelicato DJ, Scarborough MT, Zlotecki RA, Gibbs CP, Mendenhall NP, et al. The management of adult soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(4):436-42.
26. Chibon F, Lagarde P, Salas S, Pérot G, Brouste V, Tirode F, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med.* 2010;16(7):781-7.
27. Monument MJ, Lessnick SL, Schiffman JD, Randall RT. Microsatellite instability in sarcoma: fact or fiction? *ISRN Oncol.* 2012;2012:473146.
28. Nathan H, Raut CP, Thornton K, Herman JM, Ahuja N, Schulick RD, et al. Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system. *Ann Surg.* 2009;250(6):970-6.
29. Cananzi FCM, Ruspi L, Sicoli F, Minerva EM, Quagliuolo V. Did outcomes improve in retroperitoneal sarcoma surgery? *Surg Oncol.* 2019;28:96-102.
30. Grobmyer SR, Luther N, Antonescu CR, Singer S, Brennan MF. Multiple primary soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2004;101(11):2633-5.
31. Toulmonde M, Le Cesne A, Mendiboune J, Blay J-Y, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Long-term recurrence of soft tissue sarcomas: Prognostic factors and implications for prolonged follow-up: late recurrence of soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2014;120(19):3003-6.

CAPÍTULO 46

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Anatomia e fisiologia da micção

Dra. Denise Sbrissia e Silva Gouveia

Dra. Alessa Cunha Machado

Dr. Luciano Teixeira e Silva

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A micção é um processo fisiológico coordenado e modulado por estímulos excitatórios e inibitórios. Para garantir o perfeito funcionamento do trato urinário, a urina deve ser armazenada na bexiga sob baixas pressões e o esvaziamento vesical deve ser completo, garantindo um resíduo pós-miccional mínimo ou desprezível. Essa função depende de vários componentes do sistema nervoso central (SNC), nervos periféricos, bexiga, uretra e esfíncteres interno e externo, os quais devem estar em perfeita sinergia. Ao longo deste capítulo detalharemos pontos importantes sobre a anatomia e a fisiologia do trato urinário inferior.

Anatomia do trato urinário inferior

A urina produzida nos rins é conduzida através dos ureteres até a bexiga. É um órgão oco, revestido internamente pelo urotélio e tem como principais funções o armazenamento e o esvaziamento da urina.

Anatomicamente, a bexiga é dividida em duas partes:

1. **Corpo:** (acima dos meatos ureterais) composto por fibras musculares sem orientação definida;
2. **Base:** (abaixo dos meatos ureterais, compreendendo trígono e colo vesical) composta por uma camada superficial longitudinal e uma camada muscular profunda, contínua com o detrusor, que apresenta feixes musculares de orientação predominantemente circular.^{1,2}

Histologicamente, as fibras musculares lisas são organizadas por bandas (feixes) musculares de vários tamanhos, dispostas em direções aleatórias e imersas em um tecido rico em colágeno. Essa distribuição dos feixes musculares permite com que o detrusor contraia de maneira harmônica, direcionando a urina para o colo vesical e uretra proximal durante a fase de esvaziamento.^{1,2}

A função esfínteriana é realizada pelo colo vesical (esfíncter interno) e pelo esfíncter externo. O colo vesical e uretra proximal são formados por musculatura lisa em disposição predominantemente circular. No homem, apresenta alta densidade de receptores α -adrenérgicos, apresentando papel importante de esfíncter interno, pois sua contração facilita a ejacula-

ção anterógrada e auxilia na continência. Enquanto na mulher, essa densidade é menos expressiva. O esfíncter externo é composto por músculo estriado, que se conecta à musculatura periuretral do assoalho pélvico e exerce papel fundamental na continência em ambos os sexos.²

Urotélio

O trato urinário é revestido por um tecido diferenciado chamado urotélio, desde a pelve renal até a bexiga. Tem função de barreira, conferindo impermeabilidade a determinadas substâncias e patógenos, além de exercer a função de sinalização aferente.³

É composto por três camadas:

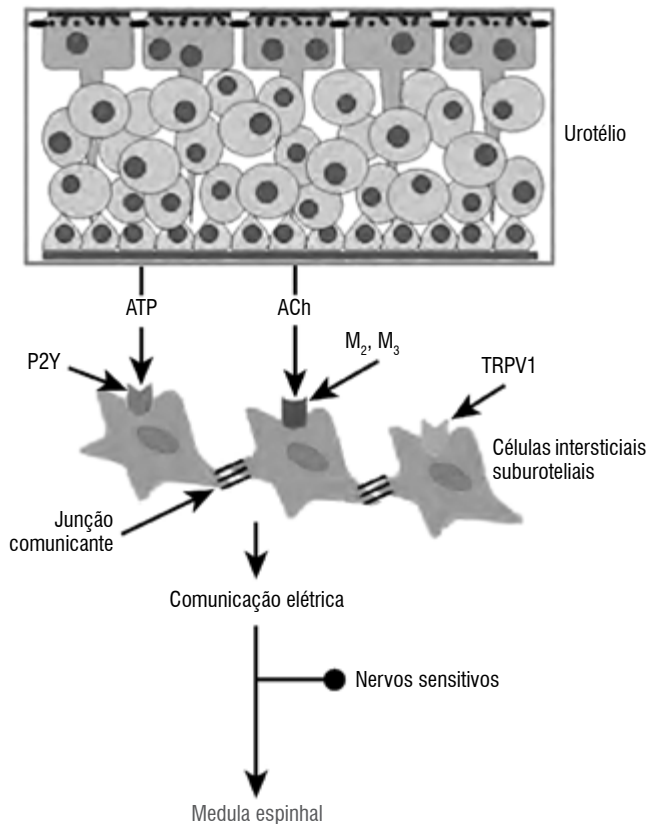
1. **Camada apical:** composta por células hexagonais (*umbrella cells*), que conferem permeabilidade e sinalização urotelial aferente. É recoberta por uma camada proteica – as uroplaquinas, importante no processo de impermeabilização urotelial, e uma camada de glicosaminoglicanas, responsável pela proteção contra processos infecciosos, dificultando a adesão de bactérias no urotélio;
2. **Camada intermediária:** formada por células colunares, que comunicam a camada mais superficial com a membrana basal ou lâmina própria;
3. **Camada basal:** com função de reposição tecidual.^{4,5}

Abaixo da membrana basal, encontra-se a camada suburotelial, composta por células intersticiais (miofibroblastos), ligadas entre si por junções gap. Este forte ponto de conexão intercelular consiste em uma via de baixa resistência, permitindo que íons possam fluir facilmente de uma célula para outra, e que o sinal elétrico se espalhe rapidamente por todo o tecido.¹

Substâncias liberadas pelo urotélio em resposta ao enchimento vesical, como adenosina trifosfato (ATP) e acetilcolina (ACh), ativam as células intersticiais através da ligação com receptores P_2Y purinérgicos, receptores muscarínicos M_2 e M_3 e de capsaicina TRPV1. Os miofibroblastos respondem a essas substâncias químicas modulando os nervos aferentes.^{1,5}

Outra via de ativação dos nervos aferentes é através da ação direta dos estímulos químicos das células uroteliais até os nervos aferentes.¹

Essas estruturas, em conjunto, compõem o plexo miovesical (Figura 1).⁶



Adaptada de Wein et al., 2016.³

Figura 1. Representação esquemática do plexo miovesical.

Inervação do trato urinário inferior

O funcionamento do trato urinário inferior é um dos mais complexos do corpo humano com relação ao comando neuronal, pois compreende a coordenação de estímulos excitatórios e inibitórios dos sistemas nervosos simpático, parassimpático e somático, que necessitam de uma perfeita integração para garantir o armazenamento e esvaziamento da urina.

A comunicação entre o trato urinário inferior e o SNC ocorre através dos receptores encontrados na bexiga, colo vesical (esfíncter interno) e esfíncter externo.

A inervação parassimpática origina-se de neurônios localizados na coluna intermediolateral dos segmentos S2–S4 da medula e é conduzida através do nervo pélvico, que responde à ACh. Esse neurotransmissor liga-se aos receptores muscarínicos, presentes na bexiga, promovendo a contração vesical.^{4,5,7}

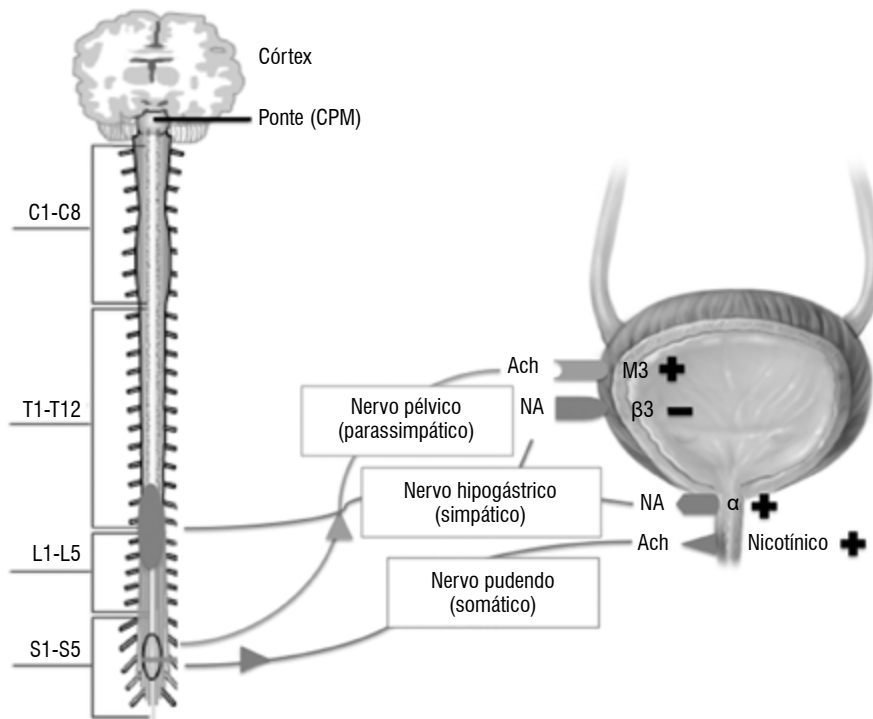
Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos (M₁–M₅) identificados em humanos, localizados em diversos locais, como trato gastrointestinal, glândulas salivares e lacrimais, além do trato urinário inferior. Na bexiga, destacam-se dois receptores envolvidos na contração detrusora: M₂ e M₃. Embora em maior quantidade, a ação dos receptores M₂ ainda não está bem estabelecida. Estudos sugerem um papel modesto na contração, através da inibição de receptores β-adrenérgicos, impedindo o relaxamento da bexiga. No entanto, receptores M₃ têm ação direta na contração detrusora, sendo estes os principais responsáveis pela contração durante o esvaziamento.^{5,8}

A inervação simpática origina-se de núcleos da coluna intermediolateral da substância cinzenta nos segmentos T10–L2. Os axônios deixam a medula espinhal pelos nervos esplâncnicos e viajam pelos gânglios paravertebrais. Fibras pós-ganglionares originadas dos gânglios da cadeia simpática lombossacra e os gânglios mesentéricos inferiores viajam através dos nervos hipogástrico e pélvico. A liberação de noradrenalina pelas fibras pós-ganglionares atua nos receptores adrenérgicos encontrados na bexiga e colo vesical.^{4,6,7}

Existem duas classes de adrenorreceptores: α e β. Podem ser encontrados em diferentes locais da bexiga, como colo vesical, musculatura detrusora, terminações nervosas aferentes e eferentes, gânglios intramurais, urotélio e células intersticiais. Contudo, a ação desses receptores nos diferentes locais ainda é incerta.⁸⁻¹⁰

No detrusor, destaca-se a presença de receptores β, responsáveis pelo relaxamento vesical.⁸ Estudos experimentais detectaram três tipos de receptores β presentes na bexiga (β₁, β₂ e β₃), sendo o β₃ expresso em maior quantidade (mais de 95%).¹¹ No colo vesical, receptores α₁ (em especial α_{1a}) merecem destaque, pois exercem papel no tônus do esfíncter interno.^{12,13}

A musculatura estriada do esfíncter externo pode ser controlada voluntariamente através da inervação somática do nervo pudendo, que se origina no núcleo de Onuf, localizado no corno anterior da medula sacral (S2–S4). Durante o enchimento vesical, a ACh liga-se aos receptores nicotínicos e ocorre contração esfinteriana (Figura 2).^{4,5,7,14}



Elaborada pelos autores.

Figura 2. Desenho esquemático representando os tipos de inervação (parassimpática, simpática e somática) com as respectivas origens medulares, nervos, neurotransmissores e receptores localizados no trato urinário inferior. O sinal (+) representa contração e o sinal (-) representa relaxamento.

O estímulo aferente corresponde aos impulsos originados na bexiga e uretra, gerados a partir do enchimento vesical. São conduzidos pela medula até o SNC através dos nervos pélvico, hipogástrico e pudendo.

Essa condução acontece por meio de dois tipos principais de fibras nervosas:

- **Tipo Aδ:** fibras mielinizadas e de condução rápida. São ativadas em resposta à distensão vesical e, por isso, chamadas de mecanoreceptoras.
- **Tipo C:** fibras desmielinizadas e, em geral, mecanoinsensíveis. Respondem a estímulos químicos, térmicos e irritantes vesicais, por isso são chamadas de nociceptivas.

Ambas ascendem pela medula até os centros superiores.^{4,14}

Fase de armazenamento

Conforme mencionado anteriormente, o enchimento vesical promove a distensão do detrusor, ocasionando a liberação progressiva de estímulos aferentes, que fazem sinapse com os tratos espinhais na medula e no SNC. Em paralelo, ocorre liberação reflexa de estímu-

los eferentes, promovendo relaxamento do detrusor e contração do colo vesical (através do nervo hipogástrico) e contração progressiva do esfíncter externo, via estímulo do nervo pudendo.^{14,15}

As informações de enchimento vesical ascendem aos centros superiores, chegando até a substância cinzenta periaquedutal (PAG), no mesencéfalo, e também a outras regiões como hipotálamo, giro anterior do cíngulo e córtex pré-frontal lateral. Ao chegarem ao córtex pré-frontal medial, ocorre a tomada de decisão de urinar ou não. Quando a decisão é de retardar a micção, o córtex pré-frontal medial envia informações para a PAG e ao centro pontino da micção (CPM), favorecendo a continência através da ativação do estímulo simpático e inibição do parassimpático.¹⁴

Esse comando retorna para a medula toracolombar, estimulando o nervo hipogástrico para reter urina, ou seja, ativa receptores β_3 para manter o relaxamento do detrusor e estimula os receptores α a manter a contração esfíncteriana.^{3,14} Na medula sacral, chegam sinais inibitórios através do nervo pélvico, que inibem essa via durante o enchimento, favorecendo o relaxamento

detrusor. A resistência uretral aumenta gradualmente durante o enchimento vesical. Esse tônus, chamado de “reflexo de guarda”, é garantido pelo nervo pudendo que, quando estimulado, ativa os receptores nicotínicos no esfíncter externo, favorecendo a contração esfinteriana.^{4,14}

Fase de esvaziamento

Após uma grande distensão detrusora, sendo optado pelo esvaziamento vesical, os nervos aferentes enviam sinais para a medula sacral. Esses sinais ascendem até os centros superiores e chegam até o córtex pré-frontal medial, onde ocorre a decisão de urinar. A inibição da PAG ativa o CPM que, por sua vez, interrompe a inibição do parassimpático (via nervo pélvico), permitindo a contração detrusora através da ativação dos receptores muscarínicos pela ACh. Em paralelo, ocorre inibição do estímulo simpático através do nervo hipogástrico

e, conseqüentemente, inibição dos receptores β_3 (permitindo a contração detrusora) e dos receptores α (permitindo o relaxamento do esfíncter interno). Simultaneamente, a inibição somática do nervo pudendo favorece o relaxamento do esfíncter externo, permitindo uma ação coordenada do trato urinário inferior, a fim de promover o esvaziamento vesical.^{4,14,15}

Reflexo da micção

Durante o esvaziamento, o processo de micção mantém-se por meio do arco reflexo, através do nervo pélvico. As fibras aferentes sensitivas, vindas do detrusor, enviam impulsos contínuos para a medula sacral. Mediante um interneurônio, fibras nervosas eferentes retornam para a bexiga, estimulando a contração contínua do músculo detrusor. Essa ativação ocorre de maneira ininterrupta, como um arco reflexo, até o esvaziamento vesical completo.⁸

Referências

1. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3):935-86.
2. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):581-631.
3. Wein AJ, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology.* 11ª ed: Elsevier; 2016.
4. Seth JH, Panicker JN, Fowler CJ. The neurological organization of micturition. In: Elsevier, editor. *Handbook of Clinical Neurology.* 117. 3rd ed 2013. p. 111 - 7.
5. Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology.* 2002;60(5 Suppl 1):13-20;discussion -1.
6. Drake MJ. The integrative physiology of the bladder. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(6):580-5.
7. DasGupta R, Kavia RB, Fowler CJ. Cerebral mechanisms and voiding function. *BJU Int.* 2007;99(4):731-4.
8. Wein AJ, Andersson K-E, Drake MJ, Dmochowski RR. *Bladder dysfunction in the adult. The basis for clinical management.* New York: Springer Science+Business Media 2014. 301 p.
9. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(7):368-78.
10. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 2:S88-119.
11. Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):649-53.
12. Sigala S, Peroni A, Mirabella G, Fornari S, Palazzolo F, Pezzotti G, et al. Alpha1 adrenoceptor subtypes in human urinary bladder: sex and regional comparison. *Life Sci.* 2004;76(4):417-27.
13. Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 1):937-43.
14. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *NeuroUrol Urodyn.* 2010;29(1):49-55.
15. de Groat WC. Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. *Eur Urol.* 1998;34 Suppl 1:2-5.

CAPÍTULO 47

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Fundamentos da urodinâmica

Dra. Alessa Cunha Machado

Dr. André Barcelos Silva

Dr. Eduardo Remaile da Silveira Pinto

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Urodinâmica é um termo geral que descreve as medidas que se referem à função do trato urinário inferior – armazenamento de urina sob baixas pressões e esvaziamento de urina voluntário – utilizando método apropriado.^{1,3}

Apesar de ser difundida e utilizada como ferramenta diagnóstica há décadas, existem poucas indicações absolutas ao exame com nível de evidência estabelecido. Em termos práticos, a urodinâmica tem maior utilidade quando a história clínica e o exame físico são insuficientes para um diagnóstico preciso ou para a instituição de algum tratamento.

Basicamente suas indicações mais relevantes são:

1. Identificar fatores contribuintes para disfunção do trato urinário e conhecer sua relevância;
2. Predizer as consequências da disfunção para o trato urinário superior;
3. Predizer consequências e prognóstico de alguma intervenção terapêutica;
4. Confirmar ou entender os efeitos de determinada intervenção;
5. Investigar possíveis razões para falha terapêutica.⁴

A Sociedade Internacional de Continência (ICS) tem um compilado de recomendações publicadas (ICS Standards), recentemente atualizado, que visa padronizar a boa prática da urodinâmica.

Preparação para o exame

Para uma boa prática da urodinâmica é recomendado que a indicação ao exame seja clara e conhecida pelo examinador, para que, através da sua realização, ele seja capaz de responder a algumas questões previamente elaboradas. É importante que o paciente seja previamente informado sobre as etapas do exame, que é invasivo e classificado muitas vezes como constrangedor. A maioria dos pacientes aprecia quando recebe explicações prévias, o que pode ser feito através de guias ou folhetos informativos apropriados.⁵

Descrição da história clínica, incluindo algum escore de sintomas urinários validado, lista de comorbidades, medicações em uso ou tratamentos prévios para a queixa clínica; um exame físico adequado das regiões abdominal, pélvica e genital; diário miccional

prévio preenchido e a realização de um estudo urodinâmico completo, com urofluxometria representativa com medição do resíduo pós-miccional, seguido de cistometria e estudo pressão-fluxo, são requisitos básicos para exame padrão, seguindo protocolo da ICS.³

Urofluxometria

É a primeira fase, componente não invasivo do exame, na qual é medida a taxa do fluxo urinário sobre o tempo, através de um urofluxômetro, em geral gravimétrico, estimando dados sobre armazenamento e esvaziamento vesical; pode ser útil como triagem, de forma isolada, porém é de interpretação limitada.⁶

O paciente deve ser preparado para realizar a fluxometria quando estiver com a bexiga confortavelmente cheia, urinando em sua posição habitual. A repleção ideal seria um valor entre 150 mL (abaixo deste valor o fluxo pode não ser representativo) e 400 mL (a partir do qual a eficiência de contração do músculo detrusor pode reduzir, diminuindo a taxa de fluxo máximo).⁷

Muitas informações podem ser analisadas durante a urofluxometria, que incluem: volume urinado em mililitros (Vur); taxa de fluxo (Q, em mililitros por segundo mL/s); taxa de fluxo máximo (Q_{máx}, em mL/s); taxa de fluxo médio (Q_{méd}, em mL/s); tempo total de micção; tempo total de fluxo e tempo para fluxo máximo (ambos em segundos). Além dessas medidas, é importante observar o padrão da curva miccional: uma curva normal tem formato de “sino”; curvas irregulares e intermitentes podem sugerir uso de prensa abdominal, como acontece em pacientes com hipotividade detrusora; e curvas achatadas e prolongadas podem sugerir obstrução infravesical (OIV). Mas o diagnóstico dessas condições só é dado através do estudo pressão-fluxo.

A taxa de fluxo máximo (Q_{máx}) normal em homens jovens é acima de 15 mL/s e anormal abaixo de 10 mL/s; entre 10-15 mL/s, zona equívoca; mas os valores tendem a diminuir com a idade. Em mulheres, por possuírem menor comprimento e resistência uretrais, é esperada taxa de fluxo maior.⁶

A medida do resíduo pós-miccional, volume intravesical remanescente após a micção completa, deve ser obtida após a urofluxometria. Em geral, esse volu-

me é aferido através de cateterismo vesical, necessário para a realização da segunda etapa do exame.

Cistometria

A cistometria é o método pelo qual as medidas de pressão e volume são aferidas, acessando a resposta vesical durante o enchimento. Refere-se à fase de armazenamento vesical, contemplando o início do enchimento e terminando quando liberada a micção.¹ O preparo inclui a passagem de cateter vesical por técnica asséptica, e outro retal. Na impossibilidade da via retal, vaginal ou em ostomia, para registro da pressão abdominal, a ICS recomenda o uso de cateter vesical mais fino possível (6-7Fr), sendo preferível o de duplo lúmen. Porém, por questões de custos, podem ser utilizados dois cateteres finos, retirando o de enchimento para micção.²

Necessariamente, o aparelho de urodinâmica tem de ser multicanal, seu sistema deve registrar pelo menos duas pressões, vesical (Pves) e abdominal (Pabd), e aferir a pressão detrusora (Pdet) em tempo real pela diferença das duas ($Pdet = Pves - Pabd$). No início do registro, os transdutores externos, posicionados ao nível da sínfise púbica, com sistema preenchido por líquido, têm as pressões zeradas quando são abertos no ambiente, ainda desconectados dos cateteres do paciente.^{1,3}

Nessa fase, também é registrado o volume infundido e urinado, e quando há perda durante o enchimento ou durante manobras provocativas. A constante calibração dos transdutores, bem como do fluxômetro, é primordial para registro adequado. A velocidade de enchimento vesical pode ser regulada individualmente, através de bomba de infusão, para otimizar o tempo. Em geral, o enchimento é suprafisiológico, entre 10-100 mL/min, conforme necessidade.³

São analisadas durante a fase de enchimento: sensibilidade, capacidade e complacência vesicais. O registro da atividade do detrusor permite identificar contrações involuntárias – hiperatividade detrusora. E as manobras provocativas executadas durante a cistometria podem deflagrar incontinência urinária e respectivas pressões de perda.

A **sensibilidade vesical** é aferida à medida que o paciente notifica sua percepção de enchimento ou

sensações durante repleção vesical. Primeira sensação de enchimento, desejo normal e forte desejo miccional são geralmente registrados ao longo do enchimento, e qualquer sensação de urgência ou desconforto relatada pode ser também registrada no gráfico. Em geral, o desejo normal se dá a partir de 50% da capacidade vesical, enquanto desejo normal e forte desejo, com cerca de 75% e 90% da capacidade, respectivamente.⁶

A **capacidade vesical** normal de um adulto pode mudar de acordo com idade, e seu valor normal varia na literatura, sem diferença entre sexos. A maioria aceita valores em torno de 300-500 mL; é calculada pelo volume total urinado, após liberação da micção, somado ao volume residual – se houver –, podendo ser maior que o volume total infundido durante a fase de enchimento, devido à própria diurese. Existem fórmulas específicas para cálculo da capacidade em crianças (Koff, Hjalmas e Holmdahl para menores de um ano).^{8,9}

A **complacência** é a propriedade viscoelástica que a bexiga normal possui de manter pressões baixas intravesicais durante sua repleção. É calculada pela relação entre a variação de volume intravesical com a variação na pressão detrusora do início ao final do enchimento vesical, e pela divisão das duas variações, respectivamente ($Vol\ final - inicial / Pdet\ final - Pdet\ inicial$).^{10,11}

Nota-se queda da complacência quando a pressão detrusora aumenta paralelamente ao volume infundido. Diferentemente da hiperatividade detrusora, as pressões não costumam voltar para a linha de base do gráfico quando interrompido o enchimento, mantendo-se em platô. Valor normal é acima de 20 mL/cmH₂O; pressões mantidas acima de 40 cmH₂O são deletérias ao trato urinário superior.¹

A **atividade detrusora** é demonstrada pelas variações da pressão detrusora durante a fase de enchimento. Em um exame normal, a *Pdet* deve-se manter estável até a liberação da micção. Quando há contrações involuntárias durante o enchimento vesical, temos o diagnóstico urodinâmico de **hiperatividade detrusora**, que pode ser espontânea ou provocada – pode estar associada ao esforço, e ainda ser classificada como idiopática ou neurogênica –; fásica ou sustentada; e esporádica ou terminal. Pode estar re-

lacionada a perdas urinárias ou não. O indivíduo com sensibilidade vesical normal percebe a hiperatividade como urgência miccional ou desconforto durante cistometria.

A hiperatividade detrusora pode estar presente no exame de pacientes assintomáticos em até 18%, bem como não ser constatada em exame de pacientes com queixa de incontinência urinária de urgência em até 50%.¹²

Pressões de perda urinária / Manobras provocativas

O déficit de complacência pode ser deletério ao trato urinário superior (TUS); a *Detrusor Leak point pressure* (DLPP) é definida como a menor pressão em que ocorre perda urinária por déficit de complacência, a ausência de contração detrusora ou abdominal. Quanto maior a DLPP, maior resistência uretral e maior chance de lesão ao TUS; pressões elevadas mantidas acima de 40 cmH₂O aumentam a chance de refluxo vesicoureteral, hidronefrose e insuficiência renal.

Durante a cistometria, podem ser realizados testes provocativos, manobras de esforço abdominais para avaliar incontinência urinária de esforço (IUE). Recomenda-se que as manobras sejam realizadas a partir de 150-200 mL de enchimento. Se visualizada a perda, a menor pressão de perda durante manobra esforço deve ser registrada – PPE. A sigla em inglês “VLPP” refere-se à menor pressão vesical de perda durante a manobra de Valsalva; recomenda-se que se possível realize tanto Valsalva quanto tosse, já que na primeira se mantêm pressões abdominais mais prolongadas, sendo mais facilmente visualizado o ponto de pressão em que ocorre a perda, e através da tosse costuma-se atingir picos de pressões maiores.

A posição do paciente pode ser mudada durante os testes. Menores pressões de perda ao esforço sugerem maior gravidade da incontinência, porém a ICS não recomenda que o valor da pressão de perda seja utilizado para classificação de etiologia da IUE.² A presença de prolapso genitais pode ocultar a incontinência urinária em mulheres, sendo recomendada redução do prolapso durante as manobras de esforço para pesquisa de IUE oculta.

Estudo pressão-fluxo

No processo de micção normal, o esvaziamento vesical é realizado pela ativação do reflexo da micção, que envolve a seguinte sequência:

1. Relaxamento do esfíncter uretral estriado;
2. Contração do músculo detrusor;
3. Abertura do colo vesical e uretra;
4. Início do fluxo urinário.¹

O estudo pressão-fluxo (EPF) avalia a relação entre pressão detrusora e fluxo urinário no esvaziamento. Esta relação pode ser capaz de diferenciar se a função detrusora é normal, caracterizada por contração voluntária inicial contínua que permite o completo esvaziamento vesical em um período normal, na ausência de obstrução.¹⁰

Alterações no fluxo urinário podem ser decorrentes de uma OIV, caracterizada por aumento da resistência à saída de urina, o que provoca elevação da pressão detrusora; ou por hipoatividade (hipocontratibilidade) detrusora, caracterizada por déficit, força ou tempo de contração detrusora no esvaziamento. Por vezes, mesmo com fluxo normal, pode-se observar pressões detrusoras elevadas, o que pode caracterizar obstrução ainda em uma fase compensada, ou se encontra fluxo baixo devido a uma associação de OIV e hipoatividade detrusora. Denomina-se acontratibilidade detrusora quando não há contração demonstrada na urodinâmica.

O EPF tem alta reprodutibilidade no diagnóstico de obstrução em homens.¹⁰ Existem nomogramas bem conhecidos baseados no EPF para diagnóstico de obstrução: nomograma de Abrams and Griffiths (AG),¹³ de 1979, através da classificação em três zonas – desobstruído, zona equívoca e obstruído, mediante o cálculo do número AG ou índice de OIV, $BOOI = P_{det}Q_{m\acute{a}x} - 2 (Q_{m\acute{a}x})$; o nomograma da ICS modificado,¹⁴ por Griffiths et al., de 1997, similar ao anterior, porém com ajuste reduzindo a zona equívoca. O BOOI maior ou igual a 40 caracteriza obstrução; se menor que 20, desobstruído; se entre 20 e 40, zona equívoca.

O nomograma de Schafer¹⁵ ou relação linear de resistência uretral passiva, de 1983, baseia-se no grau de resistência uretral, permite a classificação da obstrução em sete zonas – de grau 0 (sem obstrução) a grau 6 (obstrução grave) – e, além disso, admite a classificação do grau de força do detrusor. O cálculo do índice de contratibilidade da bexiga (BCI), calculado através da

fórmula: $PdetQ_{máx} + 5 (Q_{máx})$, é utilizado para esta avaliação detrusora: BCI maior que 150 indica detrusor forte; contração normal entre 100-150; e detrusor fraco, quando o índice é menor que 100.

Apesar de contratilidade detrusora e obstrução poderem ser diagnosticadas independentemente, nem sempre é possível afirmar que há obstrução associada à hipoatividade detrusora usando nomogramas, o que muitas vezes é pressuposto por meio de julgamento clínico individual. Estudos mostram que há correspondência entre os nomogramas no diagnóstico de obstrução masculina.

Já em mulheres, o diagnóstico de obstrução é bem mais complexo, por não ser uma condição tão prevalente e ainda envolver uma dinâmica de esvaziamento vesical e anatomia bem diferentes.¹

Blaivas e Groutz¹⁶ criaram um nomograma com o intuito de graduar obstrução em mulheres, porém há muita limitação no método, podendo haver superestimação de diagnóstico; portanto, tem-se que relacionar dados da história clínica, exame físico e, por vezes, complementação da urodinâmica com exames de imagem, uretrrocistoscopia ou videourodinâmica.

Uma outra maneira de avaliar resistência uretral é o perfil pressórico uretral (UPP), medida estática, e o perfil pressórico uretral miccional (MUPP), medida realizada através de cateter triplo lúmen guiado por fluoroscopia, que podem localizar a obstrução e realizar avaliação funcional da uretra. A utilidade diagnóstica ainda não está bem estabelecida.²

Eletromiografia e videourodinâmica

A eletromiografia (EMG) permite avaliar, através de eletrodos, o complexo esfíncter estriado e atividade do assoalho pélvico durante as fases da micção, complementando os achados urodinâmicos, tendo utilidade especial para avaliar coordenação vesicoesfincteriana, achado relevante em casos de doenças neurológicas.¹⁷

A videourodinâmica (VUD) utiliza imagem fluoroscópica do trato urinário inferior simultaneamente à realização da urodinâmica; o diagnóstico de OIV ao EPF não define localização; no entanto, associando-se imagem dinâmica, pode-se definir o sítio primário – colo vesical, uretra ou esfíncter uretral.

Quadro 1. Guia prático para realização da urodinâmica

Fluxometria livre

- Orientação ao paciente – bexiga confortavelmente cheia;
- Registro da micção espontânea;
- Análise do $Q_{máx}$, curva e volume urinado;
- Aferição do resíduo pós-miccional.

Cistometria (Enchimento)

- Passagem dos cateteres uretrais e retal;
- Posicionamento conforme necessidade; transdutores ao nível da sínfise púbica, zerados na pressão atmosférica;
- **Sensibilidade:** primeiro desejo, desejo normal, forte desejo – normal, reduzida ou aumentada;
- **Complacência:** $\Delta Vol / \Delta Pdet$; em caso de perdas – registrar DLPP;
- **Capacidade cistométrica máxima** – normal, reduzida ou aumentada;
- **Atividade detrusora** – normoativo ou presença de hiperatividade detrusora ($Pdet_{máx}$ de $Pdet$ de perda durante hiperatividade, em caso de perda);
- **Manobras de esforço:** realizar Valsalva e tosse – registrar PPE em caso de perda; reduzir prolapso genital, se houver.

Estudo pressão-fluxo (Esvaziamento)

- Registro de momento de liberação da micção;
- Análise do $Q_{máx}$, curva de fluxo e $PdetQ_{máx}$;
- Nomogramas para obstrução masculina, cálculo do BOOI; avaliação da força detrusora – cálculo do BCI;
- Mulheres diagnóstico OIV mais complexo;
- Aferição do resíduo pós-miccional.

** Preferencialmente laudar em separado as fases estudadas, para minimizar confusões quanto a algumas questões como a atividade detrusora, que, na fase de enchimento e de esvaziamento, podem se comportar de forma oposta (hiperatividade na cistometria e hipoatividade, no EPF, por exemplo).

Elaborado pelos autores.

Referências

1. Nitti VW & Brucker BM. Urodynamic and video-urodynamic evaluation of the lower urinary tract. In: Campbell-Walsh Urology. 11 ed. Elsevier, 2016.
2. Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practice: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. (GPU2002) *Neurourol Urodyn.* 2002;21:261-74.
3. Drake MJ, Doumouchtsis SK, Hashim H, Gammiew A. Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. *Neurourol Urodyn.* 2018;37:S50-S60.
4. Collins CW, Winters C. AUA/SUFU Adult Urodynamics Guideline – A clinical Review. *Urol Clin N Am.* 2014;41:353-62.
5. Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustive S, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn.* 2016;9999:1-18.
6. Abrams P. *Urodynamics*. 3th ed. Springer. 2007.
7. Comiter CV. *Urodynamics – Indications & Interpretation: A case-based approach*. AUA 2019.
8. Hjalmas K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988;114:20-7.
9. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urol.* 1983;21(3):248.
10. Abrams P, Cardoza L, Fall M, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.
11. Abrams P, D'Ancona C, Griffiths D, et al. Lower tract symptom: etiology, patient assessment and predicting outcome from therapy. In: McConnell J, Abrams P, Denis L, et al. editors. *Male lower urinary tract dysfunction evaluation and management*. Plymouth, UK: Health Publication; 2006.p. 69-142.
12. Wyndaele JJ, De Wachter S. Cystometrical sensory data from a normal population: comparison of two groups of young healthy volunteers examined with 5 years interval. *Eur Urol.* 2002;42:34-8.
13. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol.* 1979;51(2):129-34.
14. Griffiths D, Höfner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spångberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardization of Terminology of Pressure-Flow Studies. *Neurourol Urodyn.* 1997;16(1):1-18.
15. Schafer W. The contribution of the bladder outlet to the relation between pressure and flow rate during micturition. In: Hinman F Jr, Boyarsky S, editors. *Benign Prostatic Hypertrophy*. New York, NY: Springer Verlag; 1983. pp. 470-496.
16. Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(5):553-64.
17. Batezini NSS et al. Estudos urodinâmicos – indicações e técnicas. In: *Urologia Brasil*. 1th ed. Planmark 2013.

CAPÍTULO 48

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Disfunções neurogênicas da bexiga e detrusor hipoativo

Dr. Eduardo Remaile da Silveira Pinto



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

As disfunções miccionais decorrentes de doenças neurológicas afetam 400 milhões de pessoas em todo o mundo.¹ Calcula-se que 1 em cada 1.000 recém-nascidos apresenta disrafismo espinhal com provável disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI).¹

No Brasil não existem dados epidemiológicos consistentes, porém em pacientes com lesões medulares, a incidência de DNTUI é de 71 casos por 1 milhão de indivíduos, número quase o dobro do Japão e dos EUA. Os índices nos países subdesenvolvidos são mais elevados, decorrentes do número maior de acidentes de trânsito e violência urbana e até 80% desses casos poderão ter algum grau de disfunção vesical.²

O principal evento na fisiopatologia da deterioração do trato urinário superior é o aumento da pressão intravesical decorrente do déficit de complacência vesical, da hiperatividade detrusora neurogênica e do aumento da resistência uretral.³ O parâmetro pressórico vesical estabelecido para possíveis danos renais é de 40 cmH₂O; porém, pacientes com pressões detrusoras acima de 20 cm H₂O podem ter comprometimento renal, sendo essa pressão muito sensível para predizer dano renal.^{1,4,5} O principal achado urodinâmico é o déficit da complacência vesical e o aumento do resíduo pós-miccional, fatores que podem levar a infecções urinárias de repetição, incontinência urinária e a longo prazo a insuficiência renal.^{1,4}

A dissinergia detrusor-esfincteriana pode levar à DNTUI, pois nesta doença o ciclo miccional ocorre de maneira inadvertida; na fase de esvaziamento ocorre uma contração detrusora em concomitância à contração esfincteriana, levando a elevação da resistência uretral e conseqüentemente obstrução infravesical funcional. Este padrão geralmente ocorre em pacientes que sofreram traumas raquimedulares, portadores de esclerose múltipla e espinha bífidas.^{4,6}

A premissa do tratamento da DNTUI é a diminuição das pressões de armazenamento e esvaziamento vesical.⁷ Atualmente, as alternativas terapêuticas disponíveis são os medicamentos, cateterismo vesical intermitente (CIL), sondas vesicais de demora, injeção de toxina botulínica e os procedimentos mais invasivos, como as esfínterectomia e as enterocistoplastias.⁷⁻¹⁰

A ampliação vesical descrita inicialmente pelo cirurgião Johann von Mikulicz-Radecki, em 1898, foi a primeira vez em que foi utilizado um segmento do íleo para aumentar a capacidade vesical; essa cirurgia sofreu inúmeras alterações técnicas, diversos segmentos do trato gastrointestinal já foram utilizados.^{11,12}

Atualmente, a enterocistoplastia é o tratamento padrão-ouro para os casos de déficit de complacência vesical refratários a tratamento clínico.⁷ Esta cirurgia é um procedimento de grande porte e apresenta considerável risco de complicações e elevada morbidade.⁷ As complicações observadas em médio e longo prazo decorrem das diferenças estruturais e funcionais da parede intestinal e vesical.^{13,14}

A ampliação pode apresentar diversos problemas, como retenção urinária aguda, laceração vesical, devido a produção crônica de muco, bacteriúria assintomática persistente, infecções urinárias de repetição, alterações metabólicas, formação de cálculos urinários, déficits de vitaminas e neoplasias vesicais.^{13,14}

A complexidade e a morbidade da enterocistoplastia estimulam a pesquisa de novos tecidos pela engenharia tecidual.¹⁵⁻¹⁷ Os avanços tecnológicos deste campo levaram ao desenvolvimento de biomateriais, como os *scaffolds* sintéticos e biológicos. Estes enxertos são arcabouços nos quais as células se entrelaçam para a formação de novos tecidos com comportamentos funcional e biológico adequados, semelhante ao tecido nativo. A biocompatibilidade, biodegradabilidade, e resistência induzem a adequada regeneração.¹⁵

Os biomateriais podem ser de três tipos: derivados de cerâmica, como hidróxido apatita, polímeros sintéticos, como o ácido poliglicólico (PGA) e ácido polilático (PLA) e os polímeros naturais, como derivados de colágenos, proteoglicanos, Chitosan, Alginato, além da matriz extracelular (MEC) de bexiga e a submucosa de intestino delgado (SIS® – *small intestine submucosa*).¹⁵⁻¹⁷

O *scaffold* de MEC derivado de bexiga apresenta a biocompatibilidade como a principal vantagem, leva a discreta reação inflamatória, caracteres que diminuem a chance de fibrose no órgão transplantado.^{15,16}

O enxerto sintético de PGA é uma opção factível, apresenta maior disponibilidade, fato que estimula a utilização.^{15,16}

Os enxertos podem ser semeados por células-tronco mesenquimais, de diversas origens; estas células podem ser heterólogas ou autólogas e esta condição é essencial, pois transplantar célula do próprio indivíduo diminui a reação inflamatória e possivelmente há menor chance de rejeição do tecido.¹⁸

Tendo em vista a importância do avanço de técnicas menos invasivas para o tratamento dos pacientes com doenças neurólicas que acometem a bexiga, o desenvolvimento dos *scaffolds*, o isolamento e o cultivo de células-tronco derivadas de tecido adiposo para ampliação vesical foi importante e estimulou nosso estudo.

Este estudo visou avaliar a viabilidade de utilização de *scaffolds* biológicos e sintéticos, semeados ou não com células-tronco para reconstrução vesical. Esta técnica poderá ser uma alternativa para tratamento de doenças vesicais funcionais terminais. O cenário ideal seria a confecção dos *scaffolds* com a bexiga de doadores cadáveres; estes enxertos seriam armazenados em um biobanco e seriam utili-

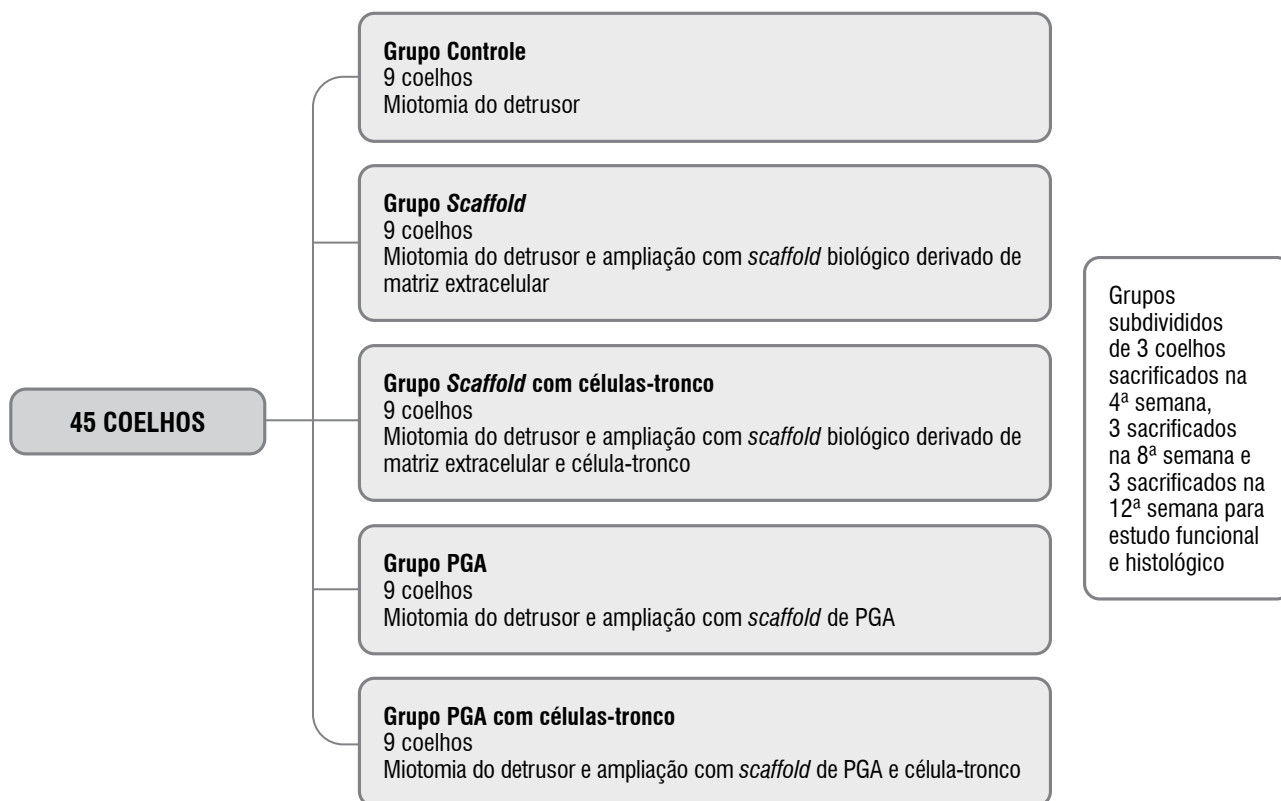
zados na ampliação vesical, evitando o uso de segmentos intestinais.

Materiais e métodos

O estudo foi realizado e aprovado no Centro de Pesquisa em Urologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp.

O desenho do estudo apresentou 54 coelhos adultos machos, da raça Nova Zelândia, com peso entre 2 e 3 kg, sendo nove coelhos os doadores de bexiga para confecção de *scaffold* de matriz e o grupo de análise de 45 coelhos, distribuídos em cinco grupos de nove animais; cada grupo de nove coelhos foi subdividido em grupos de três coelhos, para análise cistométrica e histológica na quarta, oitava e 12ª semanas, como esquematizado a seguir (Figura 1).

Os processos de descélularização, obtenção de célula-tronco mesenquimal autóloga, derivado de tecido adiposo e implante do enxerto estão descritos a seguir:



Elaborada pelo autor.
Figura 1. Delineamento experimental.

1. Obtenção e preparo dos scaffolds de MEC

Os coelhos foram anestesiados com xilazina (5 mg/kg) e quetamina (20 mg/kg) e realizamos a cistectomia. A peça foi enviada ao laboratório em solução-tampão PBS para descelularização e os animais foram eutanasiados com a superdosagem dos mesmos anestésicos.

1.1. Protocolo de descelularização do scaffold de MEC

O protocolo de descelularização leva 48h e inicialmente as bexigas coletadas foram lavadas com PBS e abertas em um corte longitudinal. Permaneceram imersas em PBS e ficaram sob agitação (*shaker* orbital) por 15 minutos.

Realizada nova lavagem das bexigas com tampão PBS contendo 10 Kiu/mg de aprotinina, para inibir a fibrinólise (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) por 30 minutos sob agitação no *shaker* orbital.^{19,20}

O material ficou incubado em água deionizada contendo 1% SDS (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA) por 24h, a temperatura ambiente, sob agitação. Em seguida foi imerso em água deionizada por dois períodos de 15 minutos em agitação e incubado em água deionizada contendo 1% Triton X-100 (Affymetrix, Santa Clara, CA, EUA) por 60 minutos, mantendo a agitação e lavadas cinco vezes com tampão PBS em constante agitação, a solução foi trocada a cada 24h.^{19,20}

2. Coleta de tecido adiposo para obtenção da célula-tronco derivada de tecido adiposo

Os coelhos foram anestesiados com quetamina (20 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg). A técnica inicia-se com incisão abdominal inferior de 3 cm de diâmetro, dissecação dos planos até aponeurose do músculo reto abdominal, exérese de um fragmento de gordura inguinal e fechamento da ferida com nylon 4.0. Todos os animais receberam dipirona (50 mg/kg/dia) e cefalexina (30 mg/kg/dia) por via intramuscular durante três dias.

O fragmento foi levado ao laboratório em solução-tampão fosfato (PBS) para preparo da célula-tronco.

2.1. Isolamento e cultura de células mesenquimais derivadas de tecido adiposo

Aproximadamente 1 g de tecido adiposo foi lavado três vezes com a solução de tampão sulfóxido (PBS),

responsável por manter Ph em diferentes meios e em seguida é fragmentado e colocado na solução de colagenase, para a lise do colágeno (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) 0,075% em PBS por 30 a 40 minutos em constante agitação e temperatura de 37 °C.¹⁹

Na etapa seguinte, a solução foi peneirada, poros de 100 micrômetros, a fim de se obter a fração celular estromal-vascular do tecido digerido. O tecido peneirado foi retirado e colocado em cubo cônico de 15 mL e centrifugado a 1.200 rpm por quatro minutos.

O sobrenadante foi retirado e foi ressuspensionado em 10 mL de *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM), formulação suplementar que aumenta os aminoácidos e vitaminas, suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibiótico (penicilina G + estreptomicina).¹⁹

As células foram semeadas em placas de cultivo de 100 mm e o meio de cultivo foi trocado a cada 24 a 36 h para remoção de células não aderidas e eritrócitos. As células foram cultivadas até atingirem aproximadamente 80% de confluência e colocadas em contato com a tripsina a 0,25% (Vitrocell Embriolife, Campinas, SP, Brasil), para a lise de proteínas, quando foram plaqueadas com concentração de 1 x 10⁵ células/mL. O cultivo celular seguiu-se até a passagem 1 (P1), nas quais as células foram caracterizadas pela citometria de fluxo.¹⁹

2.2. Caracterização de marcadores celulares das células-tronco mesenquimais

Este processo já foi realizado em estudos prévios em nosso laboratório. As células-tronco derivadas de tecido adiposo foram caracterizadas por citometria de fluxo e pela incubação com os anticorpos de superfície específicos CD29+ (Chemicon-Millipore, Billerica, Massachusetts), CD44+ (AbD Serotec, Kidlington, Oxford), CD45- (AbD Serotec, Kidlington, Oxford).^{19,20}

3. Os scaffolds de PGA foram doados por Dr. Joseph Philipi Vacanti, do Harvard Institute

4. Técnica cirúrgica de implante vesical do scaffold

Após anestesia, realizou-se uma incisão mediana, com dissecação dos planos musculares até a abertu-

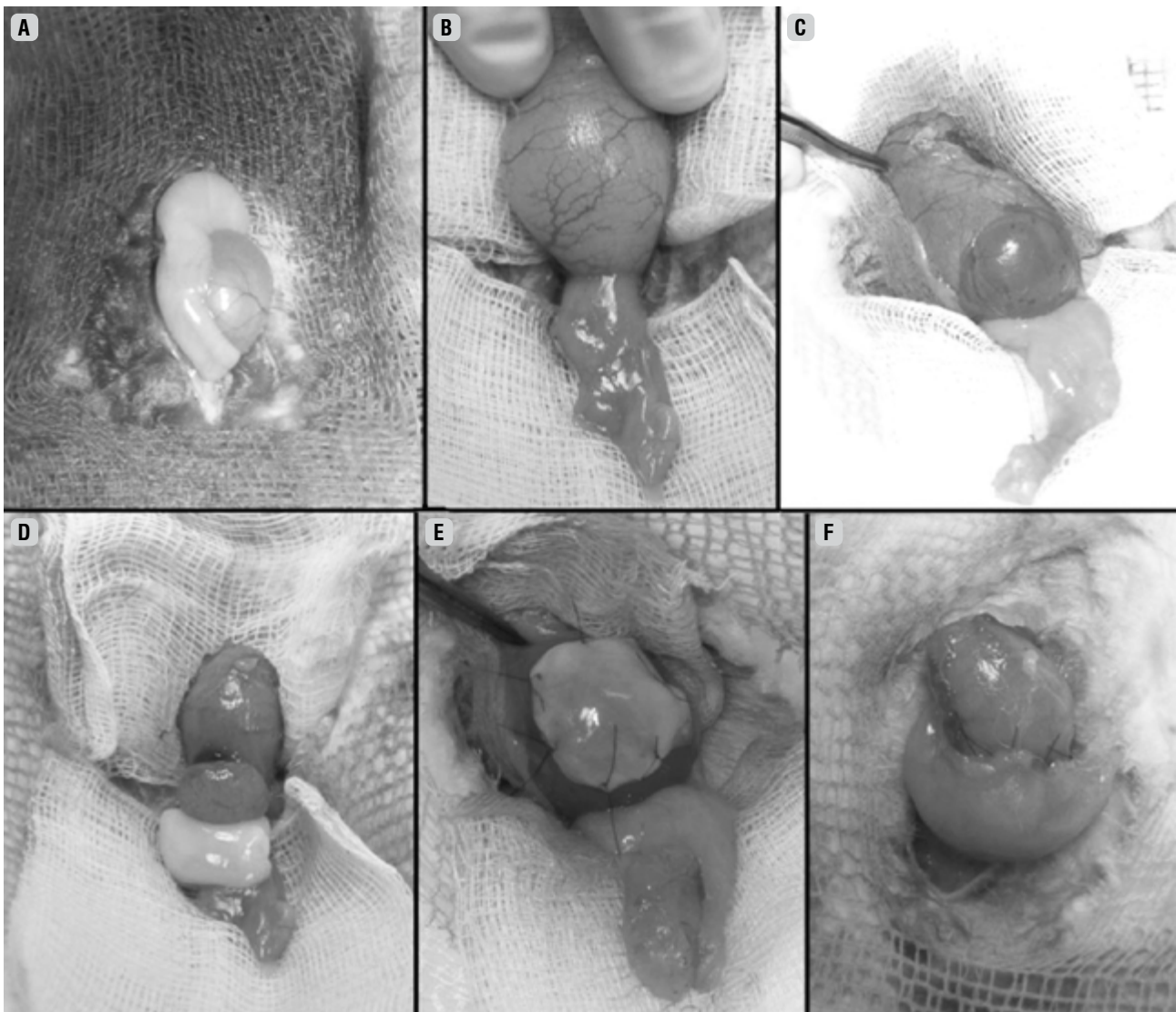
ra do peritônio e exposição da bexiga. Em seguida foi realizada incisão no músculo detrusor até a exposição da mucosa vesical, onde foi implantado o *scaffold* de aproximadamente 1,5 cm². Este *scaffold* foi suturado ao músculo detrusor com pontos separados de Vicryl 5.0 e recoberto por gordura pré-vesical, a fim de estimular a vascularização local. Nos grupos escolhidos para semeadura de célula-tronco, após a implantação do *scaffold* de MEC ou *scaffold* de PGA, aproximadamente 1 a 2x10⁶ de células-tronco derivadas do tecido adiposo foram embebidas. O local do implante foi marcado por quatro pontos car-

dinais de nylon 6.0 no músculo detrusor adjacente ao implante para posterior identificação na análise histológica. A cavidade abdominal foi fechada por planos com sutura contínua de fios vicryl 4.0 e a pele com nylon 4.0.

Na figura 2 está demonstrado o processo descrito anteriormente.

5. Cistectomia

A cistectomia foi realizada após a quarta, oitava e 12ª semanas e a bexiga foi enviada à análise no laboratório de patologia. Os coelhos foram sacrificados com superdosagem dos anestésicos.



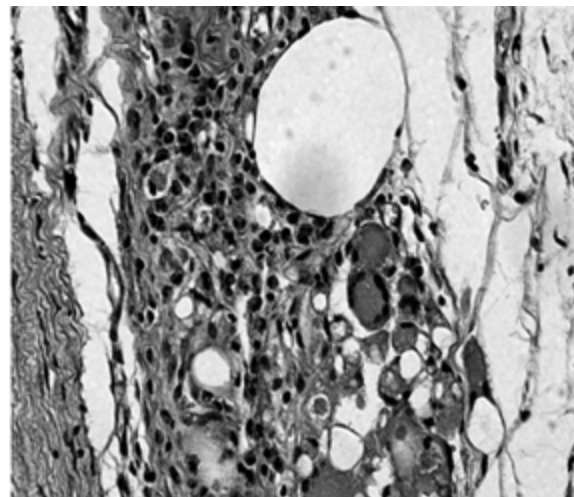
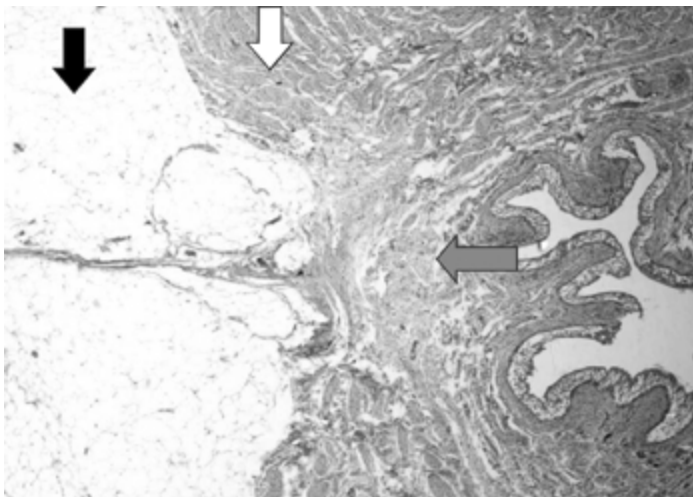
Arquivo pessoal do autor.

Figura 2. Técnica cirúrgica. A) Exposição da bexiga; B) Dissecção da área para implantação de *scaffold*; C) Miotomia do detrusor; D) Preparo para implante de *scaffold*; E) Bexiga ampliada com *scaffold* de matriz extracelular e F) Bexiga exposta para cistectomia.

6. Avaliação histológica

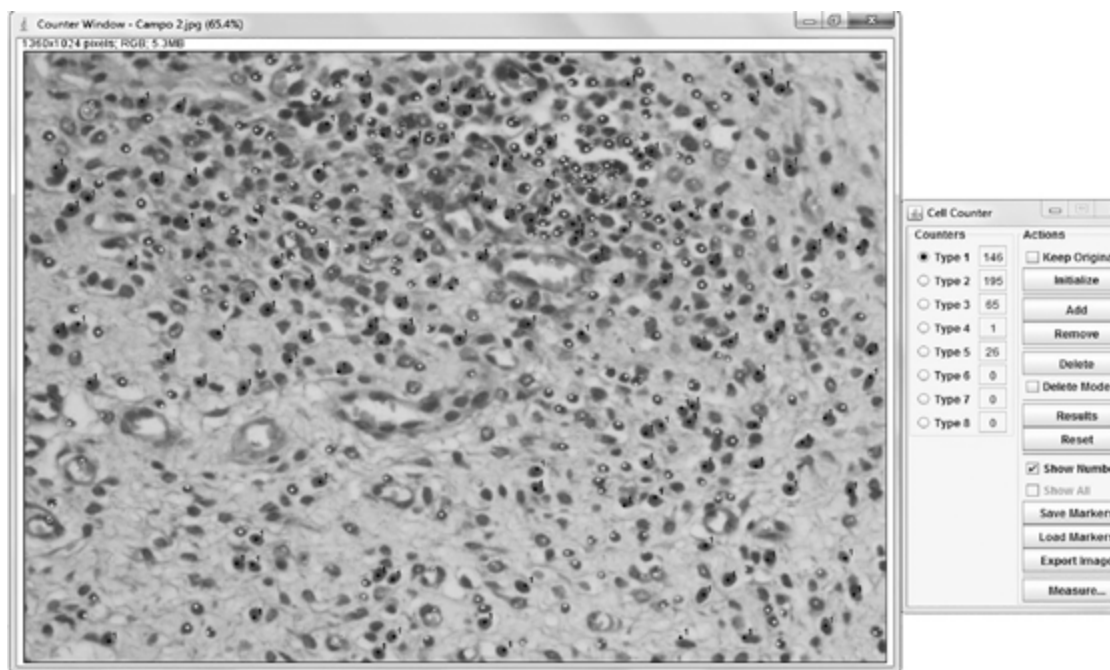
6.1. Hematoxilina e eosina

Esta coloração permite identificar as células inflamatórias como os polimorfonucleares (PMN), linfócitos, macrófagos e células gigantes de corpo estranho. Realizamos a marcação manual e a contagem com magnificação óptica de 400x, com auxílio de software *ImageJ* e do plug-in *Cell Counter* (Figuras 3 e 4).²¹



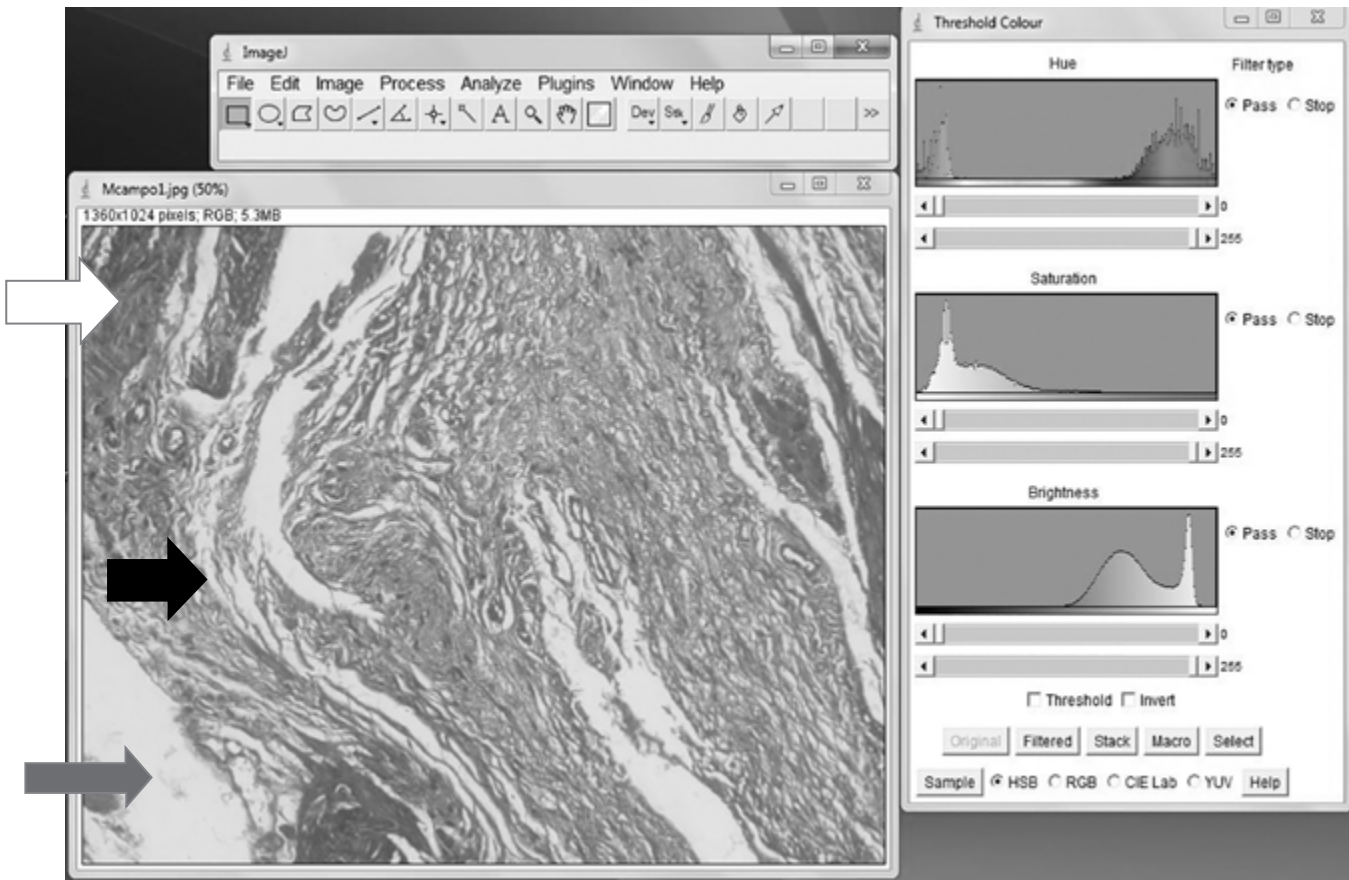
Arquivo pessoal do autor.

Figura 3. A) Lâmina de hematoxilina e eosina de coelho implantado PGA, seta preta *path* de gordura, seta branca o músculo detrusor e seta cinza o *scaffold* de matriz (200x). B) Lâmina de hematoxilina e eosina contagem celular.



Arquivo pessoal do autor.

Figura 3. Campo contado com o programa *ImageJ* e auxílio do plug-in *Cell Counter*. *Type 1* - polimorfonucleares; *Type 2* - linfócitos; *Type 3* - macrófagos; *Type 4* - células gigantes de corpo estranho; *Type 5* - vasos sanguíneos.



Arquivo pessoal do autor.

Figura 5. Lâmina de Tricrômio de Masson com magnificação óptica de 200 vezes, abaixo do software *ImageJ* e lateral ao plug-in *Threshold Colour*. Seta preta, o *scaffold* de matriz, seta cinza, o tecido adiposo e a seta branca, o músculo detrusor.

7. Avaliação cistométrica

7.1 Os parâmetros urodinâmicos analisados foram:

- Capacidade cistométrica máxima (CCM): definida como volume, em mL, até o momento de perda urinária, momento em que oclui-se a uretra;
- Volume vesical em que atinge-se a pressão detrusora de 40 cmH₂O (VPdet40 cmH₂O): ponto em mL em que a pressão detrusora é 40 cm H₂O.

8. Análise estatística-descritiva

A análise estatística foi inicialmente feita de forma descritiva através da média, mediana, valores mínimo e máximo e desvio-padrão.

As análises inferenciais empregadas com o intuito de confirmar ou refutar evidências encontradas

na análise descritiva foram: Kruskal-Wallis e o teste de Dunn ou Bonferroni, os quais são métodos estatísticos usados para fazer um número específico de comparações entre grupos de dados e descobrir qual deles é significativo. Os dois testes foram usados na comparação de polimorfos nucleares, linfócitos, macrófagos, capacidade cistométrica máxima, volume no qual foi atingida a pressão vesical de 40 cmH₂O e área do colágeno, entre os cinco grupos nos diferentes tempos de análise, como descrito no delineamento experimental.

Em todas as conclusões obtidas através das análises inferenciais foi utilizado o nível de significância alfa igual a 5%.

Os dados foram digitados em planilhas do Excel 2010 for Windows para o adequado armazenamento das informações. As análises estatísticas foram realizadas com o programa estatístico R versão 3.5.1.

Resultados

8.1. Análise de polimorfonucleares

A análise quantitativa de polimorfonucleares (PMN), na quarta semana, foi semelhante entre os cinco grupos, já na oitava semana, o grupo controle apresentou menor número de polimorfonucleares comparado com os grupos *scaffold*, *scaffold* semeado com célula-tronco e PGA (p = 0,032) (Tabela 1). Neste mesmo período, o grupo PGA semeado com célula-tronco apresentou menor quantidade de PMN que o grupo *scaffold* semeado com célula-tronco (Tabela 1). Na 12ª semana, o grupo controle e o grupo PGA apresentaram menor número de PMN que o grupo *scaffold* e o grupo PGA semeado com célula-tronco apresentou menor quantidade de PNM que os grupos *scaffold* e *scaffold* semeados com célula-tronco (p = 0,033) (Tabela 1).

8.2. Análise de linfócitos

A análise quantitativa de linfócitos, na quarta semana demonstrou que o grupo PGA apresentou mais linfócitos que o grupo *scaffold*. O grupo *scaffold* semeado com célula-tronco apresentou menor quantidade de linfócitos que os grupos controle e PGA (p = 0,04) (Tabela 2). Na oitava semana, o grupo PGA apresentou

mais linfócitos que os coelhos com *scaffold*, *scaffold* com célula-tronco e PGA com célula-tronco (p = 0,025) (Tabela 2). Na 12ª semana, o grupo PGA apresentou mais linfócitos que o grupo *scaffold* e o grupo *scaffold* com célula-tronco apresentou menos linfócitos que o grupo controle e o grupo PGA (p = 0,026) (Tabela 2).

8.3. Análise de macrófagos

A análise quantitativa de macrófagos, na quarta semana demonstrou que o grupo *scaffold* apresentou menos macrófagos que o grupo PGA e PGA com célula-tronco (p = 0,033). Na oitava semana, o grupo *scaffold* com célula-tronco apresentou menor quantidade de macrófagos que o grupo PGA e PGA com célula-tronco (p = 0,034). Na 12ª segunda semana, não houve diferença significativa na contagem desta célula.

8.4. Análise de célula gigante de corpo estranho

A análise quantitativa de célula gigante de corpo estranho (CGCC) na quarta e oitava semana foi semelhante entre os cinco grupos. Na 12ª semana o grupo controle, *scaffold* e *scaffold* com célula-tronco apresentavam menor quantidade de células que os grupos com *scaffolds* de PGA e PGA com célula-tronco (p = 0,015).

Tabela 1. Avaliação da presença de polimorfonucleares na área de implante vesical, de acordo com tempo de intervenção e grupo estudado

Semana	Grupo	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	p*
4	Controle	3	31,57	39,00	11,80	43,91	17,30	0,364
	<i>Scaffold</i>	3	59,72	50,19	47,93	81,05	18,50	
	<i>Scaffold</i> + célula-tronco	2	56,06	56,06	54,32	57,80	2,46	
	PGA	3	50,07	42,20	20,30	87,70	34,38	
	PGA + célula-tronco	3	29,73	12,70	5,30	71,20	36,10	
8	Controle	3	9,34	8,98	6,58	12,46	2,96	0,032
	<i>Scaffold</i>	3	51,70	54,21	43,49	57,39	7,28	
	<i>Scaffold</i> + célula-tronco	3	59,42	57,02	46,07	75,16	14,69	
	PGA	3	55,13	57,00	48,19	60,20	6,22	
	PGA + célula-tronco	3	18,07	14,60	7,90	31,70	12,27	
12	Controle	3	10,78	9,95	9,45	12,93	1,88	0,033
	<i>Scaffold</i>	3	59,99	61,82	48,71	69,45	10,49	
	<i>Scaffold</i> + célula-tronco	3	49,50	51,87	39,80	56,82	8,75	
	PGA	3	11,40	15,00	3,30	15,90	7,03	
	PGA + célula-tronco	2	5,20	5,20	3,40	7,00	2,55	

*Kruskal-Wallis
Elaborada pelo autor.

Tabela 2. Avaliação da presença de linfócitos na área de implante vesical, de acordo com tempo de intervenção e grupo estudado

Semana	Grupo	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	p*
4	Controle	3	33,69	30,67	23,85	46,55	11,65	0,040
	Scaffold	3	25,31	17,78	13,76	44,38	16,64	
	Scaffold+célula-tronco	2	13,28	13,28	9,06	17,50	5,97	
	PGA	3	104,33	74,50	45,30	193,20	78,33	
	PGA+célula-tronco	3	19,07	18,70	18,70	19,80	0,64	
8	Controle	3	48,68	43,57	41,23	61,25	10,95	0,025
	Scaffold	3	19,18	24,01	7,71	25,82	9,97	
	Scaffold+célula-tronco	3	27,57	31,24	14,78	36,70	11,41	
	PGA	3	111,23	112,70	67,00	154,00	43,52	
	PGA+célula-tronco	3	23,50	21,50	16,50	32,50	8,19	
12	Controle	3	45,82	49,83	34,82	52,82	9,65	0,026
	Scaffold	3	19,25	21,81	12,82	23,11	5,60	
	Scaffold+célula-tronco	3	12,00	10,45	9,16	16,39	3,86	
	PGA	3	48,23	43,30	43,10	58,30	8,72	
	PGA+célula-tronco	2	35,05	35,05	28,70	41,40	8,98	

*Kruskal-Wallis
Elaborada pelo autor.

8.5. Análise da capacidade cistométrica máxima

A análise da capacidade cistométrica máxima (CCM) na quarta e oitava semana demonstrou semelhança nos cinco grupos. Na 12ª semana, a CCM do grupo PGA era menor que a CCM nos grupos com *scaffold* de MEC e do grupo *scaffold* de PGA semeado com célula-tronco ($p = 0,021$ e $p = 0,02$, respectivamente) (Figura 6).

8.6. Análise do volume vesical na pressão detrusora de 40 cmH2O

A análise do volume vesical na pressão detrusora de 40 cmH2O (VPdet40), na quarta e oitava semana, demonstrou semelhança, nos cinco grupos. Observamos na 12ª semana que os grupos *scaffold* de MEC e *scaffold* de PGA ambos semeados com célula-tronco apresentavam uma VPdet40 cmH2O maior que os coelhos do grupo controle e do grupo PGA ($p = 0,013$ e $p = 0,049$) (Figura 7).

8.7. Avaliação quantitativa de colágeno

A análise da área de colágeno, na quarta e oitava semana, foi semelhante entre os cinco grupos ($p = 0,329$ e $p = 0,191$). Notamos na 12ª semana uma tendência no grupo *scaffold* semeado com célula-tronco

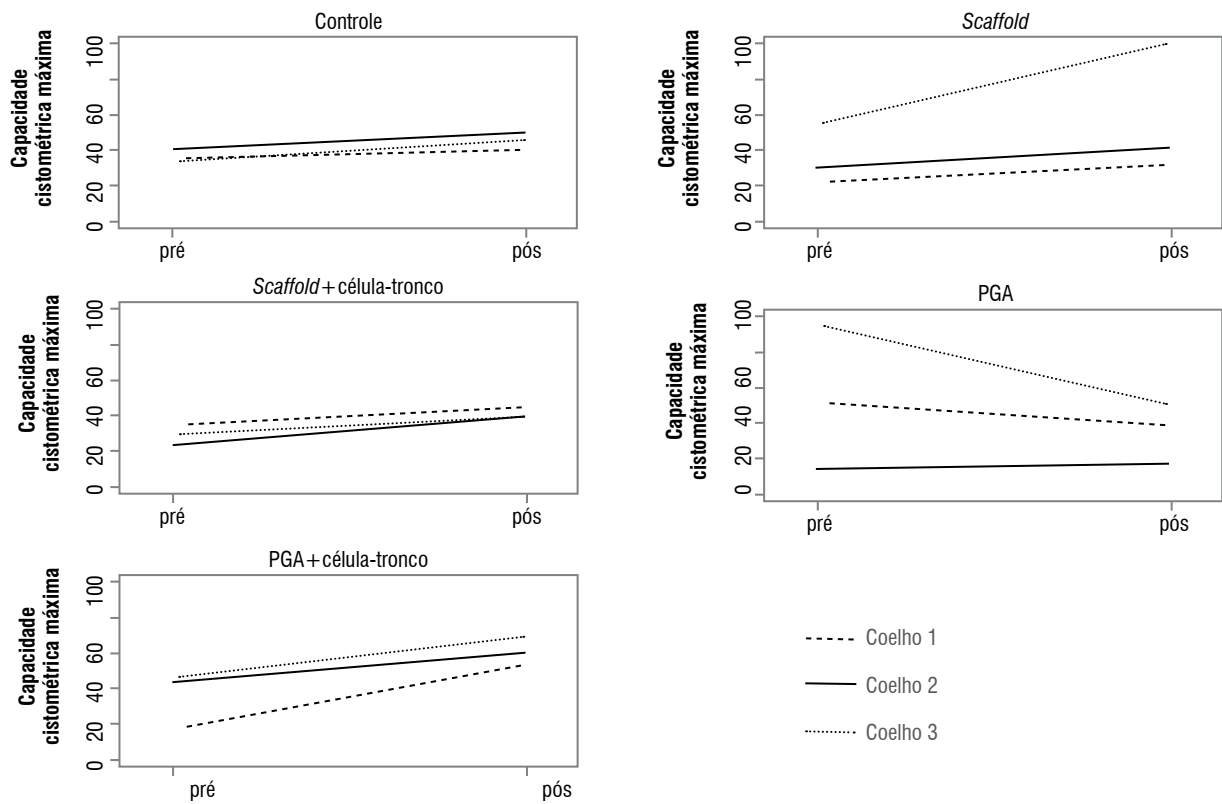
possuir uma maior área de colágeno comparado aos grupos controle e *scaffold* ($p = 0,061$).

Discussão

O estudo é pioneiro na análise histológica vesical e avaliação cistométrica dos coelhos submetidos a ampliação vesical com *scaffold* de MEC e de *scaffold* de PGA semeados com células-tronco autóloga derivadas de tecido adiposo.

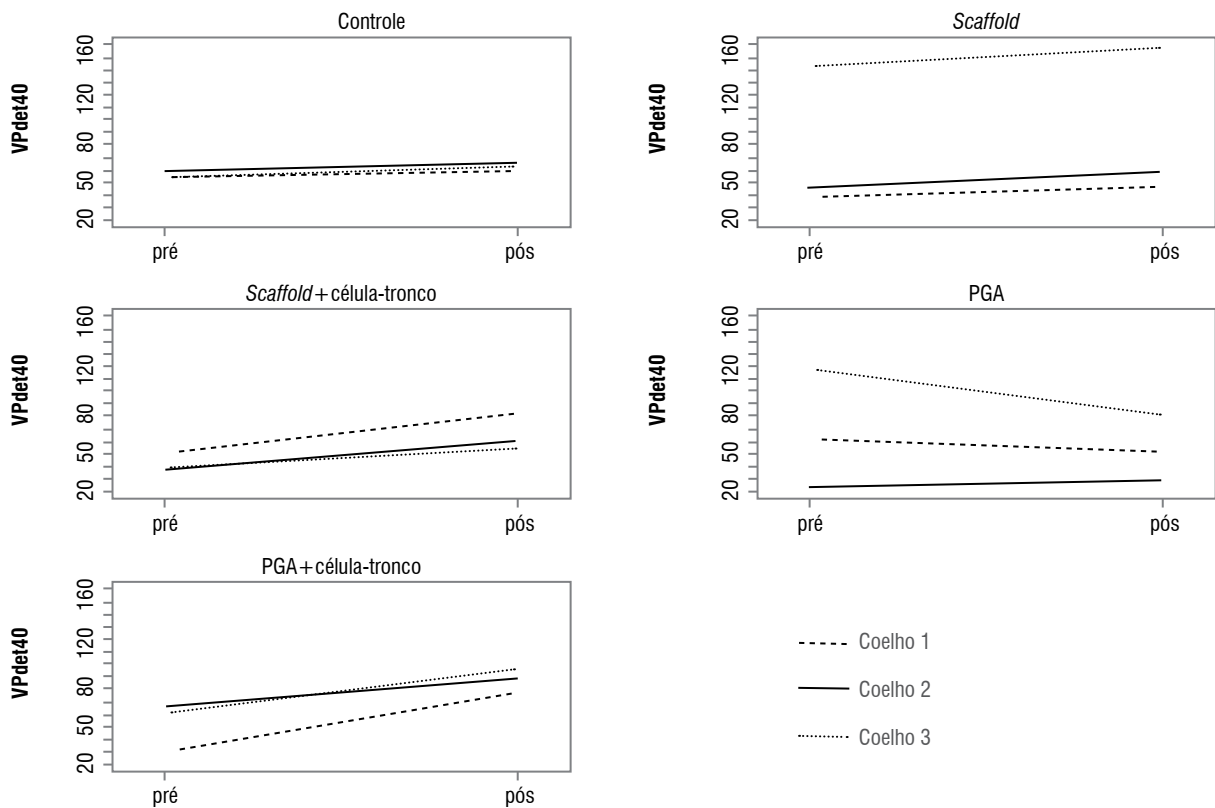
A importância da análise histológica é traçar uma analogia com as reações celulares inflamatórias presentes nos transplantes de órgãos, realizados em humanos. Neste cenário ocorrem quadros inflamatórios e rejeições, cuja característica comum é a presença expressiva de polimorfonucleares, linfócitos, macrófagos, arterite, sangramento intersticial e microtrombose.²²

Existem três tipos de rejeições no transplante de órgãos: hiperaguda, aguda e crônica.²³ Na prática clínica, as drogas imunossupressoras evitam estes quadros.²⁴ No presente estudo utilizamos tecidos autólogos como os *scaffolds* de MEC e as células-tronco derivadas de tecido adiposo.^{25,26}



Elaborada pelo autor.

Figura 6. Variação da capacidade cistométrica máxima na décima segunda semana pós-intervenção nos diferentes dos grupos avaliados.



Elaborada pelo autor.

Figura 7. Variação do volume vesical na pressão detrusora de 40 na décima semana pós-intervenção nos diferentes dos grupos avaliados.

O uso das células-tronco autólogas diminui a chance de incompatibilidade imunológica; por outro lado, é consagrado que o uso de células ou tecidos heterólogos conduz a uma reação inflamatória importante ou até rejeição; neste cenário o sistema imune não reconhece o tecido transplantado, como sugerido em estudos prévios com pericárdio autólogo.²⁷⁻²⁹

Na análise de polimorfonucleares, o grupo ampliado com *scaffold* de MEC apresentou um aumento significativo, ao longo do tempo, comparado com controle ($p = 0,032$). Na comparação *scaffold* de matriz e *scaffold* de PGA, o primeiro apresentou maior número celular ($p = 0,04$). Na análise de *scaffold* de matriz com *scaffold* de PGA semeado com célula-tronco, o *scaffold* de matriz apresentou mais célula ($p = 0,01$) e na comparação *scaffold* de matriz semeado com célula-tronco e PGA semeado com célula-tronco o primeiro grupo apresentou maior número celular ($p = 0,032$).

O aumento significativo de polimorfonucleares com implante de alguns enxertos não condicionou a rejeição demonstrando uma biocompatibilidade.³⁰

Na análise de linfócitos, o grupo ampliado com *scaffold* de MEC semeado com célula-tronco apresentou menor quantidade celular em comparação ao controle ($p = 0,011$) e ao grupo ampliado com PGA ($p = 0,006$).

Na contagem de linfócitos ficou clara a atividade imunomoduladora da célula-tronco semeada nos *scaffolds* de MEC.³¹

A análise celular quantitativa demonstrou um aumento celular significativo de polimorfonucleares e linfócitos, porém isso não condicionou arterite, sangramentos intersticiais e microtrombose, características histológicas presentes nos quadros de rejeição de tecidos.³²

Na análise de macrófagos, não presenciamos alterações significantes, ao final das 12 semanas de observação, fato que corrobora a ideia de biocompatibilidade das técnicas.³⁰

Na análise de células gigantes de corpo estranho houve maior número celular no grupo PGA e PGA com célula-tronco, porém isso não foi relevante clinicamente, ou seja, sem sinais de rejeições no espécime cirúrgico.³⁰

Na análise cistométrica houve aumento significativo do VPdet40, nos coelhos ampliados com *scaffold* de PGA e *scaffold* de MEC, ambos semeados com célula-tronco, demonstrando que os *scaffolds* podem melhorar a capacidade cistométrica. Diante desse achado, é possível traçar uma analogia com um aumento da complacência vesical, visto que diante de uma pressão de 40 cmH₂O, o volume armazenado foi significativamente maior.

Por outro lado, no grupo ampliado com *scaffold* de PGA sem a semeadura da célula-tronco ocorreu a redução da Vdet40, demonstrando que esta técnica gerou uma reação inflamatória acentuada, a qual levou a piora funcional.

Na análise da capacidade cistométrica máxima, foi demonstrado que os coelhos submetidos a ampliação vesical com *scaffold* de PGA semeados com célula-tronco e *scaffold* apresentaram um aumento significativo da CCM quando comparados ao grupo de *scaffold* de PGA, corroborando a premissa de que os *scaffold* melhoram a função vesical.

Na análise da área de colágeno não houve diferença significativa entre todos os grupos estudados e a melhora dos parâmetros funcionais nos infere a equilibrada ação dos fibroblastos, os quais permitiram uma regeneração vesical adequada, sem retração tecidual.³³

Estudos prévios já demonstraram que patologias como obstrução infravesical, neuropatias com acometimento vesical e doenças inflamatórias vesicais podem condicionar o depósito de colágeno, gerando um déficit na fisiologia vesical 48-50, fenômenos que foram evitados com a utilização dos *scaffolds* semeados com célula-tronco.³³

A ação dos fibroblastos é condição essencial para cicatrização; esta célula controla a deposição de MEC, formação de colágeno, atividades relacionadas à cicatrização de feridas, angiogênese, recrutamento de células imunes e a resposta inflamatória.³³

A quebra da homeostase na ação dos fibroblastos levará tanto ao depósito excessivo de colágeno entre os miócitos ou na lâmina própria, quanto ao aumento de colágeno tipo III em detrimento ao tipo I, fato que pode levar a deficiência funcional vesical.³⁴

Os resultados deste estudo credenciam a utilização de tecidos da engenharia tecidual como os *scaffolds* na prática clínica e os *scaffolds* de MEC e PGA, ambos semeados com célula-tronco, apresentaram resultados importantes, já que houve a melhora do volume armazenado nestas duas técnicas e mínima reação inflamatória.

A biocompatibilidade do transplante destes enxertos foi clara e as cirurgias foram realizadas sem o uso de drogas imunossupressoras, medicações essenciais no transplante clínico, porém com efeitos colaterais indesejáveis.³⁵

O avanço nos últimos anos em pesquisas de engenharia tecidual para reconstrução da bexiga resultou em diversos ensaios pré-clínicos e até mesmo ensaios clínicos.³⁶

A literatura já demonstrou a morbimortalidade das ampliações vesicais com seguimentos intestinais, devido complexidade técnica e porte cirúrgico, assim a busca de técnicas cirúrgicas menos invasivas se faz necessária.¹²

Os *scaffolds* de MEC ou sintéticos são alternativas menos invasivas.³⁷ Quando semeamos com célula-tronco mesenquimal, a atividade imunomoduladora, regenerativa e anti-inflamatória é potencializada, assim a ampliação vesical com *scaffold* sintético ou de MEC se torna alternativa factível.³⁸

Estudos anteriores já ratificaram a importância do uso de materiais como alternativas aos tecidos nativos, o uso de telas para correção de hérnias, uso de telas para correção de prolapso vaginais e uso de mucosa oral na cirurgia de estreitamentos uretrais são exemplos disso.³⁹

A minimização do tempo de hospitalização e o aumento das taxas de sucesso terapêutico são objetivos primários no desenvolvimento da engenharia de tecidos na urologia reconstrutiva.⁴⁰ A busca ativa

de tecidos biologicamente viáveis com baixa reação inflamatória e com menor morbidade é foco importante na atualidade entre os pesquisadores.⁴⁰⁻⁴²

Sabemos que os resultados desta pesquisa impulsionam novos estudos para este tema. O número reduzido de animais em cada grupo estudado foi uma deficiência deste estudo; contudo, o aumento no número de animais geraria um problema ético e financeiro. O fato de não haver estudos semelhantes na literatura destaca esta iniciativa e a característica principal deste estudo foi provar novos conceitos, os quais serão a base para novos experimentos com maior número de animais.

Nossos resultados permitiram identificar duas possíveis alternativas de ampliação vesical para realização de um estudo mais amplo. Desta forma, pretendemos realizar estudo controlado com maior número de animais comparando os grupos ampliados com *scaffold* de PGA e *scaffold* de MEC semeados com célula-tronco derivada de tecido adiposo.

Conclusão

O estudo demonstrou que a cistoplastia com implante de *scaffolds* de MEC ou de PGA foi factível e os enxertos apresentaram biocompatibilidade com discreta reação inflamatória.

Os resultados demonstrados reforçam a biocompatibilidade associada a melhora funcional com o aumento da capacidade vesical dos coelhos ampliados com *scaffolds* de MEC e de PGA, ambos semeados com célula-tronco. Os enxertos foram integrados à bexiga nativa e apresentaram uma melhora significativa do VPdet40 achado que nos infere uma possível melhora no déficit de complacência vesical.

O estudo demonstrou que *scaffold* de MEC e PGA são alternativas seguras e factíveis para reconstrução vesical em coelhos.

Referências

- Zambon JP, de Sa Barretto LS, Nakamura AN, Duailibi S, Leite K, Magalhães RS, et al. Histological changes induced by Polyglycolic-Acid (PGA) scaffolds seeded with autologous adipose or muscle-derived stem cells when implanted on rabbit bladder. *Organogenesis*. 2014;10(2):278-88.
- Campos da Paz A, Beraldo PSS, Almeida MCCR, Neves EGC, Alves CMF, Khan P. Traumatic injury to the spinal cord. Prevalence in Brazilian hospitals. *Paraplegia*. 1992;30:636-40.
- Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*. 2009;56:81-8.
- McGuire EJ, Woodside JR and Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a follow-up study. *J Urol*. 1983;129:823.
- Tarcan T, Sekerci CA, Akbal C, Tinay I, Tanidir Y, Sahan A, et al. Is 40 cm H2O detrusor leak point pressure cut-off reliable for upper urinary

- tract protection in children with myelodysplasia? *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):759-63.
6. Stoffel JT. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis, and treatment strategies. *Transl Androl Urol.* 2016 Feb;5(1):127-35. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.08. PMID: 26904418; PMCID: PMC4739973.
 7. Traini C, Del Popolo G, Faussonne-Pellegrini MS, Guasti D, Catarinicchia S, Vannucchi MG. Nerve sprouting and neurogenic inflammation characterize the neurogenic detrusor overactive bladder of patients no longer responsive to drug therapies. *J Cell Mol Med.* 2019;23(6):4076-87.
 8. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet.* 2006;367:1241-6.
 9. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61:37-49.
 10. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87:760-6. Erratum in: *BJU Int* 2001;88:807.
 11. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008;54:543-62.
 12. Zajaczkowski T. Johann Anton von Mikulicz-Radecki (1850-1905) - a pioneer of gastroscopy and modern surgery: his credit to urology. *World J Urol.* 2008;26(1):75-86.
 13. Gilbert SM, Hensle TW. Metabolic consequences and long-term complications of enterocystoplasty in children: a review. *J Urol.* 2005;173:1080-63.
 14. Robson WA, Neal DE. Clinical outcome and quality of life following enterocystoplasty for idiopathic detrusor instability and neurogenic bladder dysfunction. *Br J Urol.* 1995;76:551-7.
 15. Atala A. Engineering tissues, organs and cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2007;1(2):83-96.
 16. Kropp BP, Cheng EY, Lin HK, et al. Reliable and reproducible bladder regeneration using unseeded distal small intestinal submucosa. *J Urol.* 2004;172:1710-3.
 17. Bakhtiari J, Fattahian HR, Gharagozlu MJ, et al. Determination of the time required for appropriate chemical de-epithelialization of an ileal segment for cystoplasty: an animal model. *BJU Int.* 2005;95:857-61.
 18. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri CJ. Ovarian Res. 2016;9(1):72. doi: 10.1186/s13048-016-0279-y. PMID: 27802832. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update.
 19. Barretto LSS, Lessio C, Sawaki NA & Nakamura, Lo Turco EG, Silva CG, Zambon JP, et al. Cell kinetics, DNA integrity, differentiation, and lipid fingerprinting analysis of rabbit adipose-derived stem cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal* 50(9) - June 2014. doi: 10.1007/s11626-014-9782-x.
 20. Nakamura ANS. Desenvolvimento de uma matriz acelular derivada de bexiga urinária. 2013. 69p. Tese de Doutorado em Ciências - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, departamento de cirurgia, 2013.
 21. Skaff Junior M, Silveira Pinto E, Zambon JP, Gonçalves-Almeida F. Development of rabbits stress urinary incontinence animal model with anatomical-functional evaluation of urethral sphincter deficiency. *International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology.* 2012;38(1):17-24.
 22. Gonzalez-Molina M, Ruiz-Esteban P, Caballero A, Burgos D, Cabello M, Leon M, et al. Immune response and histology of humoral rejection in kidney transplantation. *Nefrologia.* 2016;36(4):354-67.
 23. Adams AB, Williams MA, Jones TR, et al. Heterologous immunity provides a potent barrier to transplantation tolerance. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1887.
 24. Rath T. Tacrolimus in transplant rejection. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:115-22.
 25. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993;44:411-22.
 26. Dahms SE, Piechota HJ, Dahiya R, Lue TF, Tanagho EA. Composition and biomechanical properties of the bladder acellular matrix graft: comparative analysis in rat, pig and human. *Br J Urol.* 1998;82(3):411-9.
 27. Salgaller ML, Bajpai PK. Immunogenicity of glutaraldehyde-treated bovine pericardial tissue xenografts in rabbits. *J Biomed Mater Res.* 1985;19(1):112.
 28. Rusanescu G, Weissleder R, Aikawa E. Notch signaling in cardiovascular disease and calcification. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4(3):14856.
 29. Umashankar PR, Mohanan PV, Kumari TV. Glutaraldehyde treatment elicits toxic response compared to decellularization in bovine pericardium. *Toxicol Int.* 2012;19(1):518.
 30. Anderson JM, Rodriguez A, and Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008;20(2):86-100.
 31. Ulrich H, Nascimento IC, Bocsi J, Tárnok A. Immunomodulation in stem cell differentiation into and brain repair. *Stem Cell Rev Rep.* 2015;11(3):474-86.
 32. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):733-44.
 33. Fry CH, Kitney DG, Kanai A, Andersson KE. Fibrosis and the bladder, implications for function. *ICI-RS* 2017.
 34. Asgari M, Latifi N, Heris HK, Vali H, Mongeau L. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics. *Sci Rep.* 2017;7:1392.
 35. Salcido-Ochoa F, Swee-Shan Hue S, Peng S, Fan Z, Lixiang Li R, Iqbal J, et al. Histopathological analysis of infiltrating T cell subsets in acute T cell-mediated rejection in the kidney transplant. Published by Baishideng Publishing Group Inc. *World J Transplant.* 2017;7(4):222-34.
 36. Ravi M, Paramesh V, Kaviya S, Anuradha E, Solomon F. 3D cell culture systems: advantages and applications. *J Cell Physiol.* 2015;230(1):16-26.
 37. Sloff M, Simaiforidis V, Vries R, Oosterwijk E and Feitz W. Tissue engineering of the bladder reality or myth? A systematic review. *J Urol.* 2014;192(4):1035-42.
 38. Santucci RA, Barber TD. Resorbable extracellular matrix grafts in urologic reconstruction. *Int Braz J Urol.* 2005;31:192-203.
 39. DuRaine GD, Brown WE, Hu JC, Athanasiou KA. Emergence of scaffold-free approaches for tissue engineering musculoskeletal cartilages. *Ann Biomed Eng.* 2015;43(3):543-54.
 40. Syed-Picard FN, Du Y, Hertsberg AJ, et al. Scaffold-free tissue engineering of functional corneal stromal tissue. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(1):59-69.
 41. Ikada Y. Challenges in tissue engineering. *Journal of the Royal Society, Interface/the Royal Society.* 2006;3(10):589-601.
 42. Mildmay-White A, Khan W. Cell surface markers on adipose-derived stem cells: a systematic review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017;12(6):484-92.

CAPÍTULO 49

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Bexiga hiperativa e incontinência urinária de urgência

Dr. Luciano Teixeira e Silva

Dr. Bruno Lebani

Dra. Denise Sbrissia e Silva Gouveia



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução, terminologia e definições

A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS, do inglês International Continence Society) como um complexo de sintomas que compreende urgência urinária, com ou sem urgeincontinência, geralmente acompanhada de aumento da frequência urinária diurna e notúria, na ausência de infecção do trato urinário comprovada ou outra patologia óbvia.¹

As definições dos sintomas urinários de armazenamento incluídos na SBH também foram caracterizadas pela ICS, sendo a urgência definida como “desejo súbito e compulsivo de micção, o qual é difícil adiar”. Este é o sintoma que leva ao maior impacto na qualidade de vida dos pacientes.² Incontinência urinária de urgência é definida como a perda involuntária de urina imediatamente precedida de urgência miccional.

Conforme descrito acima, o diagnóstico de bexiga hiperativa é feito baseado em sintomas. Em contrapartida, o termo hiperatividade do detrusor é utilizado para descrever uma contração involuntária do músculo detrusor durante a cistometria, portanto um diagnóstico urodinâmico. É importante salientar que são condições distintas, uma vez que pacientes com bexiga hiperativa podem não apresentar hiperatividade detrusora. Bem como, em alguns casos, pacientes com hiperatividade do detrusor podem não apresentar sensibilidade ao aumento da pressão.

A SBH pode ser neurogênica, quando houver uma condição neurológica associada ou de origem idiopática, quando não houver uma causa definida. Cerca de um terço dos casos apresenta urgeincontinência associada (SBH úmida) e aproximadamente dois terços não apresentam perda urinária involuntária (SBH seca).

Epidemiologia

Um estudo epidemiológico realizado nos EUA (National Overactive Bladder Evaluation [NOBLE]) evidenciou uma prevalência de 16,5% de bexiga hiperativa em uma amostra de 5.204 pessoas maiores de 17 anos, com uma distribuição semelhante entre homens (16%) e mulheres (16,9%). Os homens mostra-

ram uma prevalência maior de SBH seca comparados com as mulheres (13,4% versus 7,6%, respectivamente) e as mulheres tiveram uma prevalência maior de SBH úmida (9,3% versus 2,6%).³

O estudo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC] avaliou 19.165 pessoas em cinco países, sendo quatro europeus mais o Canadá, e demonstrou uma prevalência de 11,8% de SBH nesta população, sendo 13% das mulheres e 11% dos homens, com um aumento da prevalência nas faixas etárias mais elevadas.⁴

Em 2018 foi publicado o estudo Brazil LUTS, que avaliou um total de 5.184 indivíduos em cinco capitais, demonstrando prevalência similar de bexiga hiperativa em homens e mulheres (25% e 24%, respectivamente).⁵

Com relação à incontinência urinária de urgência, Milson et al. publicaram um estudo que avaliou a prevalência desta, em três continentes, sendo demonstradas taxas estimadas em 1,7%-36,4% nos EUA, 1,8%-30,5% na Europa e 1,5%-15,2% na Ásia, com acometimento maior do sexo feminino e uma prevalência que aumenta com o avançar da idade.⁶

Etiologia e fisiopatologia

O funcionamento do trato urinário depende de uma complexa sinergia entre o sistema nervoso simpático, parassimpático e somático, bem como da integridade e interação entre estruturas do sistema nervoso central e periférico.

Alterações em qualquer nível dessas estruturas podem ocasionar disfunções do esvaziamento ou armazenamento urinário, levando a sintomas do trato urinário inferior (STUI).

Afecções neurológicas como trauma raquimedular ou acidente vascular encefálico, por exemplo, estão associadas a elevadas taxas de disfunção do trato urinário inferior. Uma vez que, conforme citado anteriormente, a integridade entre as estruturas é fundamental para o funcionamento normal do sistema urinário. Considerando que a maior atividade do sistema nervoso central se faz no armazenamento da urina, ou seja, estimulando receptores β -3 adrenérgicos⁷ ou inibindo os gânglios parassimpáticos, para inibir a contração detrusora,⁸ uma afecção

nerológica pode comprometer essa capacidade de inibição da contração do detrusor, prejudicando o armazenamento urinário e levando, em alguns casos, ao surgimento de hiperatividade detrusora.

A idade é também considerada um fator de risco, pois acredita-se que tais sintomas estão, em parte, relacionados a alterações no funcionamento celular local, do sistema nervoso central e periférico decorrentes do envelhecimento. Além disso, a sobreposição com outras síndromes funcionais não é incomum, sendo necessário reconhecer que outros fatores podem contribuir no desenvolvimento da SBH, como por exemplo: síndrome metabólica,⁹ síndrome do cólon irritável,¹⁰ desordens hormonais, entre outras.¹¹

Em modelos animais, a obstrução infravesical (OIV) demonstrou estar associada à contração não inibida do detrusor; entretanto, a mesma relação ainda não está bem estabelecida em humanos. Inclusive nota-se que estudos epidemiológicos mostram prevalência semelhante entre os gêneros e o achado de OIV em mulheres é raro. Apesar disso, acredita-se que a OIV exerça um papel no desenvolvimento da SBH, provavelmente na aceleração das mudanças celulares causadas pelo envelhecimento.

A fisiopatologia da bexiga hiperativa idiopática ainda não está completamente compreendida, embora existam atualmente algumas teorias que buscam elucidá-la, descritas a seguir.

Teoria neurogênica

Acredita-se que ocorra um aumento da atividade sensorial das terminações nervosas aferentes, e que fibras nervosas A-delta (sensíveis à distensão vesical) e as fibras C desmielinizadas (sensíveis a estímulo térmico ou irritação química) exerçam um papel importante na fisiopatologia, principalmente mediado pelas fibras C anormalmente sensibilizadas.¹²

Teoria miogênica

Desnervação parcial da bexiga é uma condição comum em pacientes com hiperatividade detrusora. Observou-se que uma célula muscular lisa desnervada pode ter seu potencial de ação alterado, levando a sua contração espontânea, podendo estimular outras células musculares, gerando sensação de enchimento da bexiga sem alteração da pressão detrusora. Caso os

estímulos passem a ser excessivos, multifocais e coordenados, o indivíduo pode apresentar hiperatividade detrusora.¹³

Teoria urotelial

Células uroteliais e suburoteliais contribuem para o aumento da estimulação aferente, através da liberação de neurotransmissores como citocinas e fatores de crescimento, em resposta a estímulos sensitivos, levando a sintomas da SBH.¹⁴

Diagnóstico

A avaliação inicial deve ser baseada na anamnese e no exame físico, visando caracterizar os sintomas e descartar outras condições, como infecção do trato urinário, diabetes melito, neoplasia de bexiga, litíase vesical, hiperplasia prostática benigna, uso de medicamentos, distopias vaginais, patologias neurológicas, ou alguma condição que possa levar a STUI.

O exame físico permite a identificação de possíveis patologias neurológicas; nele deve-se avaliar, por exemplo, alteração da marcha, comprometimento da coordenação e alteração de fala. Realiza-se também avaliação de massas pélvicas, prolapso, volume prostático, integridade de reflexos como bulbo cavernoso e tonicidade do esfíncter anal, que auxiliam no diagnóstico diferencial de outras patologias.

O diário miccional de três dias constitui uma ferramenta importantíssima para o diagnóstico desses pacientes, pois entrega dados objetivos em relação ao número de micções, volume urinado/ingerido, perdas urinárias, além de contribuir para análise da resposta ao tratamento. Os questionários validados de sintomas para SBH também auxiliam na avaliação e condução desses casos, como por exemplo, o *International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder* (ICIQ-OAB) e o *8-item overactive bladder questionnaire* (OAB-V8).¹⁵

É importante afastar a infecção urinária como causa dos STUI; desta forma, a análise de urina deve fazer parte da avaliação inicial desses pacientes. Ultrassonografia, cistoscopia e estudo urodinâmico não fazem parte da investigação inicial de pacientes não complicados. Segundo preconizado pela ICS, exames adicionais devem ser considerados após falha do tratamento

de primeira e segunda linhas. Nesse momento, destaca-se o urodinâmico como padrão-ouro para o diagnóstico da SBH.¹⁶

Tratamento

Primeira linha

Medidas comportamentais

Orientação quanto micções em intervalos programados, adequação da ingestão hídrica, redução de bebidas cafeinadas, bebidas irritativas e cessão do tabagismo, além de fisioterapia do assoalho pélvico.¹⁷

Segunda linha

Terapia oral, sendo antimuscarínicos a primeira opção. Agem promovendo a inibição da ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos. Existem diversas opções disponíveis no mercado brasileiro, como: oxibutinina, solifenacina, darifenacina e tolterodina. Tais fármacos diferem entre si quanto ao grau de seletividade aos receptores M2 e M3 e em relação à farmacocinética; entretanto, segundo estudos, a eficácia das drogas é muito semelhante, diferindo apenas em relação aos efeitos adversos.¹⁸

Além da bexiga, receptores muscarínicos também estão presentes no trato gastrointestinal, coração, sistema nervoso central e nas glândulas salivares e lacrimais; o que justifica a variedade de efeitos colaterais, sendo xerostomia o mais comum.

Atenção especial deve ser dada aos idosos, pelo aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica nessa população, e o risco de efeitos cognitivos. Além disso, deve-se ter cautela quanto a polifarmácia e a probabilidade de interação medicamentosa, potencializando efeitos anticolinérgicos.

A utilização dos antimuscarínicos é proscrita em portadores de glaucoma de ângulo fechado e hipersensibilidade aos agentes.

Outra opção à terapia inclui o agonista β -3 (mirabegron e o vibegron – liberado pelo Food and Drug Administration [FDA] em dezembro/2020, ainda não disponível no Brasil). Ambos atuam promovendo o relaxamento do detrusor e melhora do armazenamento urinário, sendo indicados quando há intolerância aos antimuscarínicos e como primeira opção em pacientes

acima de 65 anos, bem como em portadores de glaucoma de ângulo fechado.¹⁹

Terceira linha

Indicada para pacientes refratários às terapias de primeira e segunda linha. Dentre as opções:

Estimulação percutânea do nervo tibial posterior

Realizada em sessões semanais por cerca de 12 semanas, sendo que os protocolos divergem entre os estudos. Os resultados são animadores, com melhora variando de 37%-82% dos pacientes em relação à diminuição do número de perdas, retardo no surgimento de contrações involuntárias e melhora na qualidade de vida. Entretanto, a maioria dos estudos não tem seguimento a longo prazo.²⁰

Toxina botulínica do tipo A

É uma neurotoxina que inibe a liberação da acetilcolina na fenda sináptica através da fragmentação das proteínas do complexo *snare*, levando à diminuição da atividade neuronal local. A aplicação é feita por cistoscopia em 20 a 30 pontos do detrusor, com doses variando de 100-150 unidades para SBH idiopática e 200 a 300 unidades para SBH neurogênica. O efeito dura de 3-12 meses, com média de seis meses, sendo necessárias reaplicações após a recidiva dos sintomas. Os principais efeitos adversos são infecção do trato urinário e retenção urinária.²¹

Neuromodulação sacral

Esta opção terapêutica visa introduzir um eletrodo no forame sacral S3, que é conectado a um gerador de pulso posicionado no subcutâneo do paciente, visando estimular e modular os reflexos neurais que influenciam a bexiga, esfíncter e o assoalho pélvico. O procedimento geralmente é realizado em dois tempos, o primeiro, a fase de teste, que dura cerca de 7-14 dias, podendo chegar a 30 dias, composta do implante do eletrodo e um gerador temporário. O paciente que apresentar melhora dos sintomas $\geq 50\%$ dos sintomas de urgência e urgeincontinência é candidato ao segundo tempo, o qual é implantado o gerador definitivo; dos pacientes que não apresentaram a melhora padronizada, retira-se o eletrodo.

Um estudo publicado recentemente mostrou taxa de sucesso (definida como melhora $> 50\%$ dos sinto-

mas de urgência e urgeincontinência), de 69,3% nos pacientes com gerador definitivo, em um seguimento de até 23 anos. A taxa de revisão cirúrgica foi de 69%, sendo a troca do gerador o motivo mais comum.²²

Os pacientes devem ser orientados quanto a bateria do gerador, que tem duração variável, a depender dos parâmetros utilizados para estimulação, sendo necessárias eventuais reabordagens para troca.

Ampliação vesical

Esta cirurgia é indicada aos casos avançados, refratários às terapias menos invasivas, especialmente

em pacientes com transtorno neurogênico do trato urinário inferior com a bexiga de baixa capacidade e déficit de complacência, levando ao alto risco para lesão do trato urinário superior.

A técnica visa criar um reservatório de baixa pressão, utilizando-se de um segmento detubulizado de intestino delgado, cólon ou estômago. Geralmente faz-se necessária a introdução de cateterismo intermitente e está associada a um risco relativamente alto de complicações. Atenção especial a pacientes com baixa destreza manual, portadores de doença renal crônica e Crohn.

Referências

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
- Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. *Urology*. 2012;80(1):90-6.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003;20(6):327-36.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-15.
- Soler R, Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1356-64.
- Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):79-95.
- Sadananda P, Drake MJ, Paton JF, Pickering AE. A functional analysis of the influence of β 3--adrenoceptors on the rat micturition cycle. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;347(2):506-15.
- Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(6A Suppl.):36-56.
- Kirby MG, Wagg A, Cardozo L, Chapple C, Castro-Diaz D, de Ridder D, et al. Overactive bladder: is there a link to the metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn*. 2010;29(8):1360-4.
- Daly D, Chapple C. Relationship between overactive bladder (OAB) and irritable bowel syndrome (IBS): concurrent disorders with a common pathophysiology? *BJU Int*. 2013;111(4):530-1.
- Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int*. 2013;19(4):155-62.
- Avelino A, Charrua A, Frias B, Cruz C, Boudes M, de Ridder D, et al. Transient receptor potential channels in bladder function. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207(1):110-22.
- Haferkamp A, Dorsam J, Elbadawi A. Ultrastructural diagnosis of neuro. pathic detrusor overactivity: validation of a common myogenic mechanism. *Adv Exp Med Biol*. 2003;539(Pt. A):281-91.
- Andersson KE, McCloskey KD. Lamina propria: the functional center of the bladder? *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):9-16.
- Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF, Burgio KL, Harkaway R, Bergner D, et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology*. 2003;61(4):802-9.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds). Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence. Paris, France: European Association of Urology/International Consultation on Urological Diseases; 2013. Disponível em: <https://www.ics.org/Publications/ICI_5/INCONTINENCE.pdf>. Acesso em: mar. 2021.
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(4):370-4.
- Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005429.
- Fogaing C, Mossa AH, Campeau L. Are beta 3 adrenergic agonists now the preferred pharmacologic management of overactive bladder? *Curr Urol Rep*. 2020;21(12):49.
- Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(8):1206-16.
- Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group. On a botulinum toxin for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2017;197(2S):S216-S223.
- Gandhi S, Gajewski JB, Koziarz A, Almutairi S, Ali A, Cox A. Long-term outcomes of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction: A 23-year experience. *Neurourol Urodyn*. 2021;40(1):461-9.

CAPÍTULO 50

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Incontinência urinária de esforço

Dr. José Fabiano Dócusse

Dr. Guilherme Oliveira Franco

Dr. Jorge Duarte Ribeiro

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Definição

A incontinência urinária é definida como perda involuntária de urina decorrente do esforço, que pode ser causada por atividades como tossir, espirrar, exercitar-se, levantar-se ou mudar de posição.¹

Epidemiologia

A incidência é de 1% a 10% e a prevalência é muito variável, devido ao método diagnóstico utilizado (anamnese, anamnese e exame físico ou estudo urodinâmico [EUD]) e a população estudada (raça, idade, paridade e condições de assistência ao parto).

A prevalência da incontinência urinária de esforço (IUE), mesmo variando conforme a faixa etária estudada, subtipo e mesmo critérios de definição, permanece elevada entre as mulheres, podendo atingir o valor de 28% em estudo com brasileiras,² sendo que 50% deste total costuma ser devido a IUE, sendo considerada como o subtipo mais comum nas mulheres.³

Fatores de risco

- **Idade:** fator isolado para todos os tipos de incontinência urinária e no caso da IUE, a porcentagem de casos é ultrapassada pelos casos de urgíntinência.
- **Gestação e pós-parto:** prevalência aumenta durante a gravidez e com a idade gestacional, sendo que a prevalência diminui consideravelmente nos primeiros três meses após o parto. O parto cesariano tem risco diminuído em relação ao parto normal (mesmo em partos bem assistidos).
- **Raça e etnia:** maior prevalência em mulheres caucasianas.
- **Obesidade:** aumenta a prevalência de IUE, sendo uma causa reversível.

Fisiopatologia

Para que haja o mecanismo de continência, faz-se necessário que a pressão de fechamento uretral seja maior que a pressão intravesical, seja no repouso ou durante o aumento da pressão intra-abdominal.⁴

Estudos e teorias que procuram explicar o mecanismo de continência feminina atribuem inicialmente a transmissão ou não da pressão intra-abdominal à região uretral ou, ainda, a um mecanismo que proporciona um adequado fechamento uretral, por sua

compressão contra estruturas ligamentares, fasciais e musculares situadas nas regiões suburetrais e laterais a ela. Pode-se citar a importância da fásia endopélvica juntamente com a parede vaginal anterior, fixadas lateralmente aos arcos tendíneos da fásia pélvica no mecanismo de continência. Estas estruturas, sobre as quais a uretra repousa, agem como uma verdadeira rede de suporte, possibilitando uma compressão eficaz dela ao aumento da pressão intra-abdominal.⁵

Outro importante fator para a manutenção da continência são as propriedades intrínsecas da uretra (mucosa uretral, plexo venoso submucoso, o tônus da musculatura lisa e o complexo esfíncteriano).

O complexo esfíncteriano é formado pelo rabdômioesfíncter (músculo estriado circular na uretra média e fibras longitudinais na sua porção ventral e pelo esfíncter proximal de músculo liso (colo vesical), que na mulher é incompetente. Sabe-se então que a continência urinária feminina depende não apenas do mecanismo esfíncteriano e do colo vesical como no homem, mas também da ação conjunta das estruturas de um assoalho pélvico saudável, formadas por componentes ósseos (ramo púbico, espinhas isquiáticas e sacro), musculares (músculo elevador do ânus), ligamentares (ligamentos pubouretral e uretropélvico) e neurovasculares. A ação sinérgica e coordenada destas estruturas participa ativamente do mecanismo de continência urinária.⁶

O comprometimento dos elementos de sustentação, associados ou não a diminuição ou incapacidade de contração do complexo esfíncteriano uretral, são a base fisiopatológica da IUE.

Avaliação clínica

A história clínica associada ao exame físico, obviamente, é fundamental no auxílio diagnóstico da IUE, podendo definir o problema da paciente e desta forma é recomendada pela literatura.⁷

Dados como idade, paridade, realização de cirurgias pélvicas prévias, presença de obesidade, diabetes e uso de farmacoterápicos devem ser coletados.⁸

A história clínica visa ainda diferenciar a incontinência urinária em IUE de outros tipos de incontinência. Pacientes com sintomas de dor pélvica crônica, hematúria, infecção do trato urinário (ITU) recorrente e sintomas que levem à suspeita de disfunção miccio-

nal, além de doenças neurológicas, merecem investigação adicional.⁹

O exame físico deve ser realizado com a paciente em posição ortostática e de litotomia e tem como objetivo constatar a perda de urina com o esforço, além de avaliar as condições tróficas da mucosa vaginal e presença de distopias pélvicas com prolapso uterino, retocele, cistocele e enterocele.

A mobilidade uretral durante manobras como a tosse e esforço abdominal também pode ser avaliada, não tendo porém correspondência com a severidade da perda urinária. Um exame neurológico sucinto é importante, principalmente em pacientes com suspeita de alterações neurológicas.¹⁰

Exames complementares

Pacientes com IUE, na ausência de outros sintomas miccionais, sem tratamento cirúrgico prévio e sem doenças neurológicas, neoplásicas ou prolapso de alto grau (casos índice), necessitam de uma investigação mínima, exame de urina e avaliação do resíduo pós-miccional. Instrumentos adicionais (diário miccional, *pad-test*, teste do cotonete e questionários de sintomas urinários) podem ser utilizados, mas pouco auxiliam na terapêutica do paciente.¹¹

O EUD tem sido fonte de polêmica quanto a sua utilização de rotina em pacientes com IUE. Não tem sido recomendado nos casos índice, desde que a perda urinária possa ser confiavelmente constatada ao exame físico. Isto se deve ao fato do EUD pré-operatório não proporcionar melhores resultados obtidos com a cirurgia neste grupo de pacientes. Havendo prolapso genital, a sua redução é aconselhável. Além disso, deve-se realizar as manobras de esforço sem a sonda uretral quando não houver perda urinária inicialmente.¹²

Exames de imagem e a uretrrocistoscopia não têm seu uso recomendado de forma rotineira, pois não trazem elementos relevantes para a decisão clínica, nem interferem nos resultados pós-operatórios nos casos não complicados de IUE.¹³

Tratamento

Tratamento conservador

O tratamento da IUE baseia-se em duas principais modalidades terapêuticas: tratamento conservador (mudanças do estilo de vida, fisioterapia e tratamento

medicamentoso) e tratamento cirúrgico. O tratamento deve ser adaptado às necessidades, aos objetivos e às expectativas do paciente e requer aconselhamento adequado por parte do médico em relação à eficácia e segurança de cada modalidade terapêutica.¹⁴

O tratamento conservador é considerado como de primeira linha, pois é praticamente livre de risco. As principais medidas a serem adotadas envolvem as mudanças no estilo de vida, controle de peso e cessação do tabagismo, e dependem também da motivação e do empenho do paciente.¹⁵

Não há evidências científicas que comprovam que o tratamento de comorbidades associadas tenha eficácia no tratamento da incontinência urinária; no entanto, recomenda-se o seu tratamento adequado, além da cessação do tabagismo e ajuste de medicamentos, pois fazem parte das boas práticas médicas. A única medida comportamental que demonstra melhora na incontinência urinária é a perda de peso (Nível de evidência 1A; Grau de recomendação: forte).¹³

A reabilitação do assoalho pélvico é a base do tratamento conservador e consiste no fortalecimento da musculatura do assoalho pélvico por meio de fisioterapia e/ou cinesioterapia, a fim de promover maior estabilidade uretral, através da hipertrofia dos músculos estriados, aumentando a pressão externa na uretra e dando maior reforço ao colo vesical durante aumentos da pressão abdominal.¹⁶

A fisioterapia do assoalho pélvico tem sua eficácia aumentada quando é tratada através de *biofeedback*, aumento na intensidade e na frequência das sessões, quando comparada à fisioterapia isolada (Nível de evidência 1B; Grau de recomendação: forte).

O tempo de duração para a avaliação da resposta ao tratamento deve ser de pelo menos três meses, havendo uma baixa adesão a longo prazo, sendo que até metade dos pacientes evolui com necessidade de tratamento cirúrgico em 15 anos.¹⁷

A última opção ao tratamento conservador consiste no tratamento medicamentoso. A duloxetine é um inibidor da recaptção de serotonina e norepinefrina que age na fenda pré-sináptica, aumentando os níveis desses neurotransmissores na fenda pós-sináptica e nos neurônios motores do nervo pudendo, o que por sua vez aumenta o tônus de repouso e a força contrátil do esfíncter estriado uretral. A dose indicada é de 80 mg/dia e tem alta taxa de descontinuidade do tratamento,

devido aos seus efeitos colaterais, que podem atingir até 40% dos pacientes durante o uso. Portanto deve ser oferecido a pacientes selecionados e que não desejam tratamento invasivo (Nível de evidência 1A; Grau de recomendação: forte).¹³

Tratamento cirúrgico

O objetivo do tratamento cirúrgico é corrigir o déficit de sustentação na uretra média, conferindo maior estabilidade uretral frente as elevações da pressão abdominal, criando um novo mecanismo de continência. A partir desse princípio, várias técnicas cirúrgicas foram descritas ao longo do tempo: colposuspensão retropúbica (Burch), *sling* de uretra média (autólogo ou sintético), injeções periuretrais (“*bulking agents*”).

A seleção da técnica cirúrgica ao paciente deve levar em conta as expectativas do paciente em relação ao tratamento, sua eficácia e segurança, experiência do cirurgião, idade e comorbidades, além da presença de outras disfunções miccionais associadas e os tratamentos prévios realizados.

A colposuspensão de Burch, inicialmente descrita em 1961, consiste na elevação da parede vaginal e dos tecidos paravesicais em direção à linha iliopectínea da parede lateral pélvica com o uso de duas a quatro suturas de cada lado; pode ser realizada via convencional

ou laparoscópica e apresenta resultados semelhantes quanto a taxa de cura e índices de complicações.⁴ A taxa de cura a curto prazo é de 68,9% a 80% e diminui consideravelmente com o passar do tempo, podendo chegar a 15% a 20% após cinco anos.

Os *slings* de uretra média podem ser realizados por duas técnicas cirúrgicas: retropúbica ou transobturatória e o material a ser utilizado pode ser autólogo ou sintético. Apesar da indicação cirúrgica depender de uma série de fatores relacionados ao paciente e a experiência do cirurgião, atualmente é considerada pelos principais *Guidelines* como o tratamento cirúrgico padrão-ouro, com altas taxas de cura a curto e longo prazo e baixos índices de complicações (Nível de evidência 1A; Grau de recomendação: forte).¹⁸

A terapia com “*bulking agents*” pode fornecer uma opção intermediária entre as terapias conservadoras e cirúrgicas. O princípio desse tratamento baseia-se no fato de que a injeção periuretral solidifique a submucosa ou tecidos ao redor da uretra, gerando um aumento na resistência uretral às elevações da pressão abdominal. Esses agentes podem proporcionar uma melhora a curto prazo (12 meses), com menores taxas de complicações quando comparadas ao tratamento cirúrgico, mas também com menores taxas de cura.

Referências

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology and Urodynamics*. 2010;29:4-20.
- Tamanini JTN, Pallone LV, Sartori MGF, Girão MJBC, Santos JLF, Duarte YAO, et al. A populational based survey on the prevalence, incidence, and risk factors of urinary incontinence in older adults-results from the “SABE STUDY”. *Neurourology and Urodynamics*. 2018;37(1):466-77.
- Chong EC, Khan AA, Anger JT. The financial burden of stress urinary incontinence among women in the United States. *Curr Urol Rep*. 2011;12:358-62.
- DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Pathophysiology of adult urinary incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126(S):2-32.
- DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1713-20.
- Resnick NM. Urinary incontinence in the elderly. *Medical Grand Rounds*. 1984;3:281-90.
- Rosenblum N, Eilber KS, Rodríguez LV, Raz S. Anatomy of pelvic support. In: Vasavada SP, Appell RA, Sand PK, Raz S. *Female urology, urogynecology and voiding dysfunction*. Primeira edição. Nova York: Marcel Dekker. 2005. 1-13.7. Reynolds WS, Dmochowski RR, Penson DF. Epidemiology of stress urinary incontinence in women. *Curr Urol Rep*. 2011;12:370-73.
- Matthews CA, Whitehead WE, Townsend MK, Grodstein F. Risk factors for urinary, fecal, or dual incontinence in the Nurses - Health Study. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):539-45.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*. 2002;21:167-78.
- Lucioni A, Kobashi KC. Evaluation and management of female urinary incontinence and pelvic prolapse. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12 Edition. Philadelphia: Elsevier. 2021. 11530-72.
- Tseng LH, Liang CC, Chang YL, Lee SJ, Lloyd LK, and Chen CK. Postvoid residual urine in women with stress incontinence. *Neurourology and Urodynamics*. 2007;27(1):48-51.
- Syan R, Brucker BM. Guideline of Guidelines: urinary incontinence. *BJU Int*. 2016;117:20-33.
- EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
- Cardozo L, Staskin D. *Textbook of female urology and urogynecology*, second edition, United Kingdom.
- Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition ISBN: 978-0-323-54642-3.
- Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess*, 2010;14:1.
- Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment for urinary incontinence in women. A Cochrane systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;44(1):47-63.
- Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR, Ginsberg DA, Goldman HB, Gomelsky A, et al. Surgical treatment of female stress urinary incontinence: AUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2017;198:875.

CAPÍTULO 51

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Síndrome da bexiga dolorosa

Dr. Milton Skaff Junior

Dra. Luciana Garcia Pereira Castro

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Definição

Síndrome da bexiga dolorosa (SBD), cistite intersticial e síndrome da dor pélvica crônica são os diversos nomes atribuídos a um mesmo problema.

A SBD foi definida pela American Urology Association (AUA) como uma sensação desagradável de dor, pressão e/ou desconforto relacionada à bexiga, associada a sintomas do trato urinário inferior, com mais de seis semanas de duração, na ausência de infecção ou outras causas identificáveis.¹ Geralmente a dor é mais severa quando a bexiga está repleta de urina e alivia, pelo menos parcialmente, com o esvaziamento vesical. Essa condição leva a uma redução importante na qualidade de vida dos pacientes.

Epidemiologia

Dos pacientes com SBD, cerca de 94% são brancos, a média de idade é de 40 anos e 90% são mulheres; a doença infantil, por sua vez, é extremamente rara.

Etiologia

A SBD é considerada uma doença álgica funcional, de etiologia provavelmente multifatorial. O dano ao epitélio vesical, com ativação de mastócitos, e a inflamação, com fatores que levam à perpetuação do processo, geram dor crônica e potencial disfunção miccional. Não há histopatologia patognomônica e a biópsia tem papel na exclusão de doenças teciduais específicas. Observa-se que na SBD não ulcerativa, a análise anatomopatológica pode ser normal.²

Diagnóstico

O diagnóstico da SBD é clínico e de exclusão, não existe nenhum exame específico que confirme com total certeza esse diagnóstico. Causas identificáveis de dor pélvica devem ser descartadas. Acometimentos ginecológicos podem mimetizar a SBD, como: síndrome de congestão pélvica, atrofia vaginal, vulvodínia, vestibulite, aderências/tumores pélvicos e disfunção musculoesquelética de assoalho pélvico.

Alguns fármacos, como ciclofosfamida, ácido acetil-salicílico, anti-inflamatórios não esteroidais e alopurinol podem causar cistite não bacteriana, com dor pélvica. Quetamina, comumente utilizada como anestésico, pode causar disúria, dor pélvica e alterar a capacidade funcional da bexiga.

Anamnese

A dor é o elemento central e pode ser percebida em diversas áreas da região pélvica, geralmente associada a momentos de irritabilidade, intolerância e aflição. Na anamnese, devem ser questionados: história de infecções urinárias, trauma prévio, cirurgia ou irradiação pélvica, relação da dor com enchimento e esvaziamento vesical, características álgicas e fatores desencadeantes, presença de doenças autoimunes e síndromes (intestino irritável, fibromialgia, fadiga crônica), que, associadas, sugerem o diagnóstico. São úteis na investigação e no monitoramento da progressão ou regressão da doença tratada ou não tratada: diário miccional, escalas visuais de dor, escore de sintomas prostáticos e questionários de dor geniturinária.

Exames complementares

É mandatório solicitar urina tipo I aos pacientes com suspeita de SBD. Pode-se lançar mão, também, de urocultura, para melhor rastreio infeccioso; antígeno prostático específico (PSA), para avaliação de processos inflamatórios e neoplásicos da próstata, e citologia urinária, se houver fatores de risco para neoplasia urotelial.

O estudo urodinâmico pode ser realizado nos pacientes com disfunções miccionais. A cistoscopia pode ser realizada e sob anestesia é possível realizar distensão suficiente da bexiga para visualização de glomerulações e de lesões de Hunner, que podem ser consideradas critério diagnóstico de SBD. Exames de imagem são indicados para avaliação de possíveis massas abdominais.

Além dos exames citados acima, foram estudados diversos potenciais marcadores em biópsias vesicais e urinálises, como quantificação de mastócitos; metil-histamina; proteína catiônica eosinofílica; excreção de glicosaminoglicanos (GAG); isoactina; fator antiproliferativo urinário, que apresenta maior sensibilidade e especificidade.^{3,4} No entanto, estes testes são pouco utilizados na prática clínica.

Tratamentos

Não existe cura, e sim opções para controle dos sintomas. A característica marcante é a evolução em períodos de crise e períodos de remissão. Esse entendimento é a base para o sucesso do tratamento.

Terapia conservadora

A primeira linha de tratamento visa à redução de estresse, prática de atividade física, adequação dietética (cafeína, álcool, bebidas gaseificadas, adoçantes artifi-

ciais, pimentas e cítricos têm relação, com escasso suporte científico,⁵ com piora dos sintomas). Na suspeita de disfunção do assoalho pélvico, a fisioterapia pode auxiliar no relaxamento dos músculos pélvicos, com liberação de pontos miofasciais desencadeantes e *bio-feedback*. Tratamentos com antibióticos não são aconselhados na ausência de culturas positivas.

Terapia oral

A terapia oral está entre as terapias de segunda linha de tratamento e tem eficácia variável.

- **Amitriptilina:** é um antidepressivo tricíclico potente no bloqueio de receptores H_1 -histaminérgicos, tem ação anticolinérgica central e em alguns sítios periféricos; bloqueia a captação de serotonina e noradrenalina na terminação nervosa pré-sináptica e é sedativo. Dessensibiliza receptores α -2 noradrenérgicos centrais e tende a estimular receptores β -adrenérgicos detrusores, com consequente melhora do armazenamento vesical. De eficácia analgésica comprovada, com doses entre 25 mg e 150 mg ao dia, tem graus de recomendação A e B pelo *Guideline* europeu e pelo International Consultation on Incontinence.⁶
- **Cimetidina e hidroxizina:** antagonistas do receptor de histamina, têm sido usados para bloquear os subtipos de receptor H_1 e H_2 , com resultados variáveis. Um estudo prospectivo, controlado, com hidroxizina ou pentosana polissulfato de sódio (PPS) oral e placebo não demonstrou efeitos significativos na análise dos resultados.⁷
- **PPS:** promove melhora subjetiva de dor, urgência, frequência, mas com pouca resposta a noctúria.⁸ Tem efeito mais favorável se há inflamação vesical.
- **Ciclosporina A:** apresentou melhores resultados analgésicos que o PPS. É mais usada em casos refratários, devido aos efeitos colaterais mais proeminentes.

Terapias intravesicais

Ainda segunda linha, as terapias intravesicais são prioridades de pesquisa, devido à potencial alta eficácia, à segurança e por acarretarem poucos efeitos colaterais.

- **Dimetilsulfóxido (DMSO) a 50%:** a Food and Drug Administration (FDA) aprovou seu uso isolado. Essa droga promove dissolução de colágeno e liberação de histamina (esta última não comprovada *in vivo*). Tem ação dessensibilizante do trato urinário inferior, anti-inflamatória, analgésica,

relaxante muscular. A dose é 50 mL semanalmente, por seis semanas. Se há boa resposta clínica, administra-se mensalmente, por mais seis meses.

- **Heparina:** análoga GAG, tem efeito anti-inflamatório, inibe a produção de fibroblastos. A dose é semanal: 10.000 a 40.000 UI (por quatro a seis semanas). A absorção sistêmica é quase nula, mesmo na bexiga inflamada.
- **Lidocaína:** associada à heparina e ao bicarbonato de sódio, acarretou, em um estudo, alívio imediato dos sintomas em 94% dos pacientes e alívio sustentado, após duas semanas, em 80%.⁹ A solução de lidocaína e heparina foi proposta no tratamento de exacerbações de sintomas.
- **Ácido hialurônico:** é um GAG com poucos efeitos adversos; porém sem eficácia significativa em estudos clínicos multicêntricos duplos-cegos.¹⁰
- **Sulfato de condroitina:** foi demonstrado déficit dessa substância na parede vesical de pacientes com SBD. A instilação intravesical inibiu recrutamento de células inflamatórias em modelo experimental, porém, um estudo maior não conseguiu demonstrar eficácia.¹¹

Hidrodistensão

Apesar de ser considerada de segunda ou terceira linha, geralmente é a primeira modalidade terapêutica aplicada. A técnica é realizada sob anestesia. Durante cistoscopia, realiza-se distensão vesical por um a dois minutos, com pressão de 80 cm H_2O . A bexiga é, então, esvaziada e novamente enchida para visualização de glomerulações ou ulcerações. Em seguida, nova distensão é realizada por oito minutos. Em 5% a 10% dos casos há lesão de Hunner. Na presença de úlceras de Hunner, sua cauterização com laser ou eletrocautério ou a injeção de triancinolona devem ser efetuadas.

Terapia intradetrusora

A toxina botulínica tipo A (BTX-A) reduz a sensibilização periférica, por inibição da liberação de marcadores de sinalização neuronal, inibe a liberação da acetilcolina por neurônios das fibras intrafusais, com redução da excitabilidade muscular e alteração do *feedback* sensorial. Inflamação crônica e apoptose são reduzidas após repetidas injeções de BTX-A.

Neuromodulação sacral

A estimulação nervosa elétrica periférica, terapia de quarta linha, alivia a dor por meio de estímulo afe-

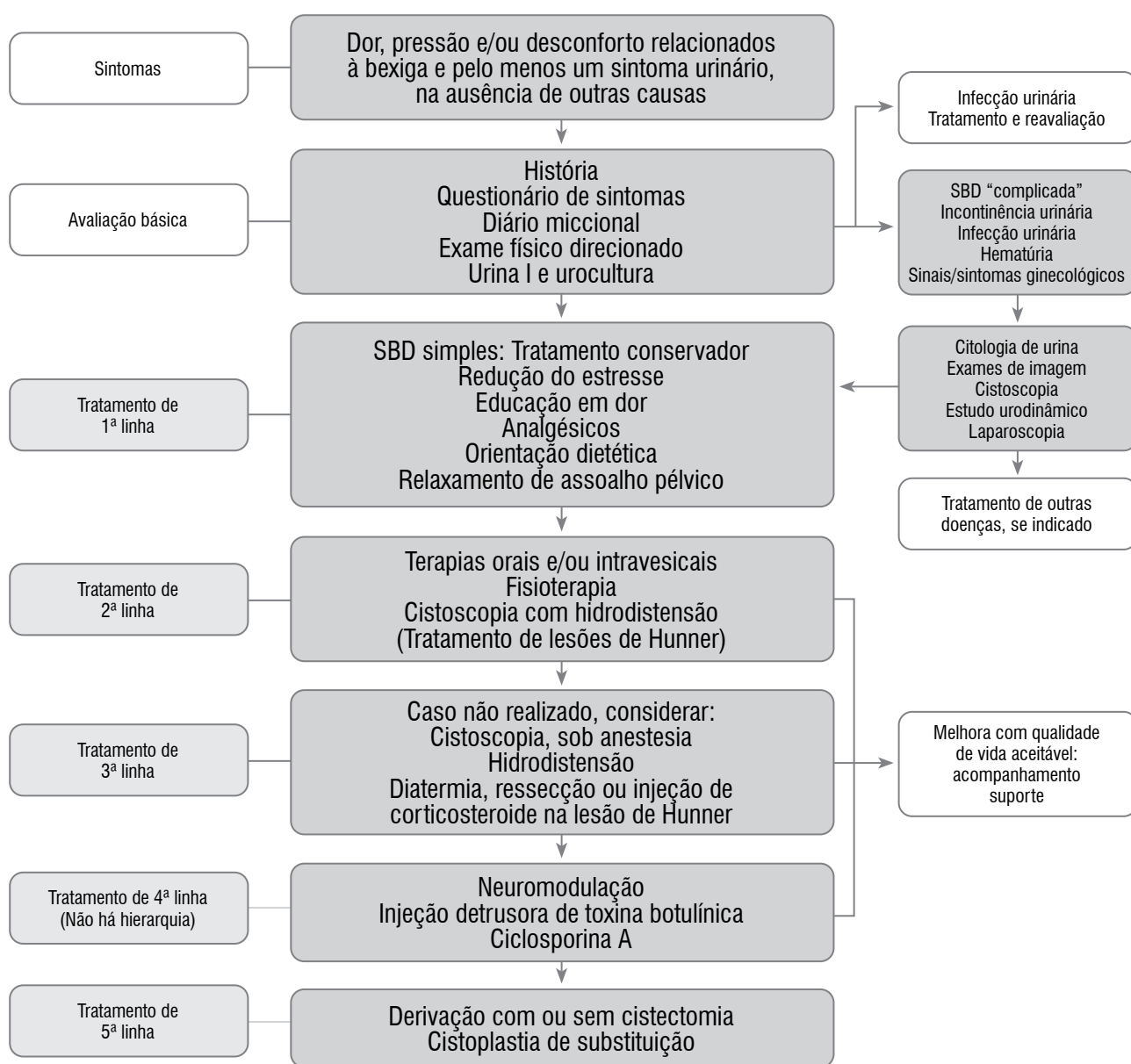
rente com ativação de circuitos inibidores segmentares. Como efeito secundário, a frequência urinária pode ser reduzida. Os pontos desfavoráveis incluem alto custo e, nos casos de dor pélvica sem disfunção do assoalho pélvico, pode não haver resposta, como nos casos com polaciúria e urgência associadas à disfunção de assoalho pélvico. Ensaios controlados são necessários para melhor avaliação.

Terapias cirúrgicas de grande porte

Em casos de refratariedade, os pacientes podem

ser candidatos à última linha de tratamento: derivação urinária, com ou sem cistectomia. Essas cirurgias devem ser reservadas a casos de doenças extremamente graves e não responsivas aos demais tratamentos, o que corresponde a menos de 10% dos casos de SBD. Os pacientes devem estar motivados e, principalmente, esclarecidos de que não existe garantia da melhora da dor com essa terapia.

Na figura 1, temos um algoritmo da AUA sobre diagnóstico e tratamento da SBD.



Adaptada de Hanno et al., 2013.⁶

Figura 1. Algoritmo da AUA para diagnóstico e tratamento de SBD, de acordo com o Committee on Bladder Pain Syndrome da Fifth International Consultation on Incontinence, realizada em Paris, em fevereiro de 2012.

Referências

1. Blaivas JG. Overactive bladder and the definition of urgency. *Neurourol Urodyn*. 2007;26:757-8.
2. Hellstrom HR, Davis BK, Shonnard JW. Eosinophilic cystitis. A study of 16 cases. *Am J Clin Pathol*. 1979;72(5):777-84.
3. Nigro DA, Wein AJ, Foy M, Parsons CL, Williams M, Nyberg LM, et al. Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) study. *Urology*. 1997;49(5A Suppl.):86-92.
4. Keay S, Zhang CO, Marvel R, Chai T. Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl. 1):104.
5. Fisher BP, Bavendam TG, Roberts BW. Blinded placebo controlled evaluation on the ingestion of acidic foods and their effect on urinary pH and the symptomatology of interstitial cystitis. Presented at the Interstitial Cystitis Association's Research Symposium on Interstitial Cystitis; October 18–21, 1993; Orlando, Florida, 1993. p. 53.
6. Hanno P, Dinis P, Lin A. Bladder pain syndrome. Incontinence. 2013 International Consultation on Urological Diseases/European Association of Urology Paris. 1583-649.
7. Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2003;170(3):810.
8. Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology*. 1997;50(1):39-43.
9. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2005;65(1):45-8.
10. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol*. 2007;51(6):1534-40.
11. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2012;79(6):1220-4.

CAPÍTULO 52

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Fístulas urinárias

Dra. Ana Paula Bogdan

Dr. Thiago da Silveira Antoniassi

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Fístulas representam uma comunicação extra-anatômica entre duas ou mais cavidades do corpo ou com superfície da pele. A maioria delas tem causa iatrogênica, mas também podem ocorrer por anomalias congênitas, malignidades, inflamação, infecção, radioterapia, isquemia e uma variedade de outros processos.¹ Estima-se 30 a 130 mil novos casos anualmente, dos quais mais de 95% nos países em desenvolvimento.² Trauma ginecológico e radioterapia são as causas mais comuns em países desenvolvidos.³ Nos países em desenvolvimento, 90% das fístulas são decorrentes de trabalho de parto negligenciado e prolongado.⁴ Dentre as fístulas urogenitais, a fístula vesicovaginal (FVV) é a mais comum. Em 10% dos casos vem associada à fístula ureterovaginal (FUV).⁵

Fístula vesicovaginal

Fístula adquirida mais comum do trato urinário. Nos países desenvolvidos, a causa mais comum (> 75%) é a lesão vesical durante procedimentos ginecológicos, urológicos ou outras cirurgias pélvicas.⁶ De 207 FVV corrigidas na Universidade da Califórnia - Los Angeles (UCLA) em um período de 10 anos, as causas foram: histerectomias abdominais em 83%, histerectomias vaginais em 8%, radiação em 4% e miscelânea em 5%.⁷ A incidência de fístula após histerectomia é estimada aproximadamente entre 0,1% e 0,2%.⁸

O acesso cirúrgico também é importante, sendo a histerectomia abdominal responsável por até três vezes mais lesão vesical do que a histerectomia vaginal.⁹ Nos países em desenvolvimento, onde a rotina obstétrica é limitada, as FVV ocorrem mais devido ao trabalho de parto prolongado pela necrose resultante da pressão na parede anterior da vagina anterior, colo vesical e uretra proximal.¹⁰

As três neoplasias localmente avançadas mais comuns que resultam em FVV são: carcinomas cervical, vaginal e endometrial (3% a 5%).¹¹ A queixa mais comum é a perda urinária constante pela vagina, com quantidade proporcional ao tamanho da fístula. Curam com assaduras, infecções genitais fúngicas, dores genitais, irritações na pele e cistites frequentes, sendo a dor um sintoma mais comum após radioterapia.

Geralmente ocorre após retirada de cateter uretral após procedimentos cirúrgicos, em torno de uma a três semanas, porém pode aparecer mesmo após meses ou anos, como no caso de radioterapia associada ou não a disfunções miccionais. O exame físico avalia a anatomia vaginal, profundidade, presença de prolapso concomitante, atrofia e tamanho do introito vaginal, podendo auxiliar na abordagem cirúrgica. Testes com corantes, como azul de metileno, podem auxiliar no diagnóstico de FVV.¹²

A cistoscopia pode confirmar a presença da fístula, localização, tamanho e distância dos meatos ureterais, além de permitir biópsia para descartar recidivas tumorais. A uretrocistografia miccional (UCM) e a avaliação do trato urinário superior (TUS) devem ser realizadas na avaliação da FVV. A incidência lateral demonstra mais claramente o local da fístula e a fase miccional sob pressão pode ajudar a evidenciar as menores. A urografia excretora e mais recentemente a tomografia computadorizada (TC), devem avaliar o TUS, pois 12% das FVV pós-cirúrgicas apresentam FUV associada.¹³

A creatinina do líquido extravasado pode ser comparada ao valor sérico na suspeita de fístula, mas não evidencia o local da fístula.¹⁴ O estudo urodinâmico pode se fazer necessário após histerectomia em pacientes irradiados ou com disfunções miccionais prévias, para avaliação da complacência vesical.

O objetivo do tratamento das FVV é cessar o vazamento urinário com retorno das funções urinária e genital. Sondas de demora e o tratamento conservador podem ajudar em fístulas menores (menos de 3 mm, duas a três semanas), mas em casos de fístulas maiores e com hiperatividade, não ajudam e ainda podem causar dor e irritabilidade. O uso de antimuscarínicos pode ser recomendado.¹⁵

Para fístulas menores que 3-5 mm, pode-se utilizar métodos pouco invasivos, como eletrocoagulação da fístula, associados ao cateterismo com boa eficácia e segurança.¹⁶ Tem sido demonstrado que a melhor oportunidade de sucesso na correção das FVV ocorre na primeira tentativa.¹⁷ Mas não há um consenso sobre o tempo necessário para a correção da fístula. Classicamente é sugerido um período de três a seis meses. Alguns estudos não mostram muita diferença

entre abordagem precoce ou tardia, considerando precoce duas a seis semanas ou até três meses (muito variável para o termo).

O entusiasmo pelo tratamento tardio diminuiu e, em geral, fístulas urinárias pós-ginecológicas não complicadas podem ser reparadas assim que forem identificadas e confirmadas, minimizando assim o desconforto e a angústia do paciente. De qualquer forma a decisão do melhor momento para a abordagem deve ser individualizada.

A correção cirúrgica pode ser via abdominal ou vaginal. A via escolhida vai depender de alguns fatores, como: local, tamanho e tipo de procedimento, porém o fator mais importante é a experiência do cirurgião.¹⁸ Ambas as vias de acesso têm vantagens e desvantagens. A via vaginal apresenta menor perda sanguínea, recuperação mais rápida e tempo cirúrgico menor, porém a pouca familiaridade do urologista com anatomia ginecológica (fato que vem diminuindo na atualidade), estreitamento vaginal e fístulas em locais de difícil acesso são algumas desvantagens. O acesso abdominal permite correções de outras patologias associadas, fístulas complexas, reimplante ureteral concomitante e possível necessidade de ampliação vesical concomitante. O uso de retalhos e enxertos pode ser necessário. As indicações não são bem definidas, porém são mais usadas em tecidos irradiados, fístulas obstétricas, recidivas e fístulas grandes.

Suplementação com estrógenos no pré-operatório em vaginas atroficas pós-menopausa, assim como o uso de estrógeno tópico, pode melhorar a vascularização e qualidade do tecido.¹⁹ O uso perioperatório de antibióticos é recomendado, mas manter o uso por muito tempo após a cirurgia pode induzir a resistência bacteriana e a formação de infecção fúngica, comprometendo a sutura.

A drenagem pós-operatória pode ser com cateter uretral ou suprapúbico isolados, ou em conjunto. Utiliza-se mais comumente a associação das duas vias. Abordagens combinadas suprapúbicas e vaginais foram descritas para casos recorrentes, complexos ou fístulas muito grandes. Inicialmente também era mandatório que se retirasse todo o trajeto fistuloso, mas em alguns casos isso pode piorar a cicatrização ou provocar a necessidade de reimplante ureteral,

sangramento ou necrose do tecido por necessidade de cauterização.⁷

Há apenas um estudo comparativo com pouca diferença estatística (Shaker et al, 2011).²⁰ As abordagens laparoscópica e robótica estão ganhando espaço para tratamento das FVV acima dos trígono, com menor morbidade que a abordagem aberta. Em alguns casos não é possível corrigir as FVV, mesmo após inúmeras tentativas. Nesses casos podem estar indicadas derivações urinárias.

Fístula ureterovaginal

A principal causa da FUV é lesão cirúrgica no ureter distal, com procedimentos ginecológicos sendo a causa mais comum. A incidência da lesão ureteral iatrogênica durante procedimentos ginecológicos é estimada entre 0,5% a 2,5%. Fatores de risco: endometriose, obesidade, doença inflamatória pélvica, neoplasias malignas pélvicas e radioterapia.²¹⁻²³

O sintoma presente mais comum é a perda urinária constante de uma a quatro semanas após procedimento cirúrgico, podendo estar associada a dor em flanco ou abdominal, febre baixa por causa de um urinoma e obstrução renal.²⁴

A permanência de um padrão miccional normal, mesmo com perda urinária vaginal contínua, fala a favor da FUV, pois o lado contralateral normal mantém o enchimento vesical. A utilização de *stent* ureteral profilático antes de procedimentos ginecológicos evidenciou taxa de lesão ureteral similar ao grupo controle, assim seu uso profilático só vale a pena em casos com alto risco de lesão.²⁵

Apenas metade das lesões geniturinárias que evoluem para fístula são diagnosticadas no intraoperatório. O diagnóstico é realizado com a história clínica, exame físico e estudos radiológicos apropriados, incluindo TC, urografia excretora e pielografia retrógrada. A avaliação dos níveis de creatinina no líquido suspeito de fístula auxilia no diagnóstico, porém não evidencia o local da fístula. A urografia excretora ou a urotomografia computadorizada podem demonstrar algum grau de obstrução ureteral com dilatação ureteral e caliectasias associadas.²⁶

Esses achados na presença de perda urinária constante pela vagina sugerem fortemente FUV. Se

a pielografia retrógrada demonstrar a fístula, assim como a continuidade ureteral, então uma tentativa de implante de *stent* ureteral é justificada. Uma cistografia deve ser realizada previamente para excluir uma FVV associada. A ressonância magnética (RM) pode fornecer evidências diagnósticas ideais para fístula, a TC com contraste é uma ótima alternativa. O objetivo do tratamento é a resolução rápida do extravasamento urinário, evitando a urosepse e preservando a função renal. Uma vez diagnosticada, a drenagem imediata do TUS afetado é essencial, com *stent* ureteral ou nefrostomia. O uso do cateter de quatro a seis semanas muitas vezes pode ser terapêutico, quando não se parte para reimplante ureteral. O tempo correto para a cirurgia é controverso, porém mais atualmente tem-se valorizado o reparo precoce para diminuir a morbidade. A taxa de sucesso na correção pode ser maior que 90%.

Fístula vesicouterina

Tipo menos comum de fístula urinária, sendo a cesariana a causa mais comum, com incidência aumentada no mundo devido ao aumento de cesarianas.²⁷ Outras causas: placenta percreta, embolização da artéria uterina, presença de dispositivo intrauterino (DIU), braquiterapia e cateterização vesical traumática. Diferente de outros tipos de fístulas uroginecológicas, a fístula vesicouterina (FVU) pode apresentar ou não perda urinária contínua devido à atividade esfíncter-like da cérvix uterina. Exceção ocorre em casos de incompetência da cérvix. Pacientes com cesariana prévia podem apresentar amenorreia, hematúria cíclica e continência urinária, caracterizando a síndrome de Youssef.²⁸

O diagnóstico de FVU pode ser realizado com uma combinação de cistoscopia e estudos radiológicos. A cistografia e a histerossalpingografia podem evidenciar a fístula. RM, TC, urografia excretora e ultrassonografia podem auxiliar no diagnóstico e excluir possíveis lesões ureterais associadas. O tratamento conservador com cateterização vesical de demora ou fulguração do trajeto fistuloso com drenagem vesical apresentam bons resultados em casos selecionados, especialmente em fístulas imaturas e pequenas. A indução hormonal da menopausa

gerando uma involução do útero puerperal, também tem sido usada com sucesso no tratamento clínico.²⁹

A correção cirúrgica é influenciada principalmente pela manutenção ou não da função reprodutiva. Caso não haja mais desejo em manter função reprodutiva, pode-se realizar histerectomia com correção vesical da fístula. Em casos em que se deseja preservar a fertilidade, utiliza-se correção da fístula com excisão do trajeto fistuloso, interposição de enxerto ou retalho e rafia separada de útero e bexiga.

Fístula uretrovaginal

Ocorre após trabalho de parto demorado associado ou não a FVV, ou após *slings* sintéticos, correção de prolapsos. Trauma, erosão por cateter, correção de cirurgia de divertículo e até mesmo o uso inadequado de pessários.³⁰

Os sintomas dependem do tamanho e da localização da fístula, se perto do colo vesical, sendo semelhante ao das FVV ou se próximos ao meato, às vezes sem perda ou com jato espalhado, ou micção vaginal ou pseudoincontinência (perda de urina em pé após ter ficado sentada um tempo depois de urinar).

O diagnóstico se faz com exame físico, uretrocistoscopia e UCM. Fístulas pequenas podem ser difíceis de se visualizar ao exame físico e como mais de 20% dos casos estão associados à FVV, é necessária uma avaliação de todo o trato urinário inferior (TUI).³¹

O tratamento cirúrgico é feito com retirada de corpo estranho quando houver, fechamento em vários planos, o uso de *flaps* é comum e o melhor tempo para abordagem é controverso. Alguns autores recomendam uso único de cateter suprapúbico, outros usam também um uretral e depois realizam a UCM pelo suprapúbico após 14 dias.³² A fístula não precisa ser totalmente excisada, para não deixar um defeito maior que antes e dificultar o fechamento adequado.

Fístula vesicoentérica

As causas mais comuns são carcinoma colorretal, doença de Crohn e diverticulite. Outras: radiação, trauma penetrante e iatrogenia por cirurgia. Diverticulite perfaz 70% dos casos, seguida pelo câncer e doença de Crohn. Pico de incidência por volta dos 55 a 65

anos de idade, em que cerca de 2% dos pacientes com diverticulite podem ter fístula.³³

Os sintomas mais encontrados são pneumatúria (50% a 70% dos casos), fecalúria e tenesmos. Destaca-se a síndrome de Gouverneur: dor, frequência urinária, disúria e tenesmo. Em alguns casos, a suspeita se faz após infecção do trato urinário (ITU) de repetição, cistites ou sepse. O diagnóstico apresenta muito falso-positivo e negativo. A cistoscopia é um bom exame, porém inespecífico (eritema, lesão bolhosa), diagnóstico em torno de 35% a 46%. A TC ou RM são as imagens de escolha. Em pacientes selecionados, muitas vezes a opção terapêutica é a conduta conservadora, como na doença de Crohn, por sua característica inflamatória.

Fístulas ureteroentérica, pieloentérica e uretrorretal

Ureteroentérica

Mais comum na doença de Crohn, envolve o íleo terminal, mais do lado direito, raramente por diverticulite e colite ulcerativa à esquerda. Outras causas: tuberculose, calculose, trauma externo e iatrogênico e carcinoma de células transicionais. Acomete o ureter na altura do promontório sacral, causando dor em flanco, quadril ou parte anterior da coxa. O diagnóstico faz-se com TC e RM e o tratamento envolve ureterólise e nem sempre ressecção ureteral. Em alguns casos, para tratamento definitivo, é necessária nefrectomia.³⁴

Pieloentérica

Causada por doenças inflamatórias envolvendo rim e intestino, como a pielonefrite xantogranulomatosa. Outros: trauma iatrogênico em pielolitotomias e percutâneas, traumas penetrantes, doenças calculosas complexas. Do lado direito envolvem duodeno e do lado esquerdo, cólon descendente. A maioria (60% a 70%) apresenta dor em flanco, febre e piúria. Diagnóstico com urografia excretora, pielografia ascendente e nefrograma. No passado, o tratamento era a nefrectomia, mas hoje tenta-se tratamento conservador quando o rim está bom, com nefrostomia e cateter ureteral.³⁵

Uretrorretal

Após prostatectomia, crioterapia, radioterapia, doença maligna prostática ou retal avançada, infecção por tuberculose, abscesso prostático. A frequência após prostatectomia retropúbica é baixa, mas como a cirurgia é muito realizada, acaba sendo a maior causa. A chance de lesão uretral nessa cirurgia é menor que 1% a 2%.³⁶ Risco aumentado para aqueles que já fizeram ressecção transuretral (RTU), radioterapia ou cirurgia retal antes da prostatectomia radical. Os sintomas são: hematúria, fecalúria, febre, vômitos e ITU. O exame retal normalmente identifica a fístula e a cistoscopia e a retoscopia permitem a visualização e biópsia.

Fístula urovascular

Fístulas que ocorrem entre o trato urinário e o sistema vascular são raras, mas tiveram aumento com as intervenções minimamente invasivas no TUS e procedimentos percutâneos e *stents* permanentes. Incluem o sistema coletor ou o ureter e uma artéria ou veia. Pacientes com suspeita de fístula ureteroarterial normalmente têm história anterior de cirurgias ou radioterapias pélvicas, uso de *stents* ureterais permanentes e/ou doenças vasculares e são de difícil diagnóstico, que inclui TC e pielografia retrógrada. Quando diagnosticados ou fortemente suspeitos, devem ser tratados prontamente.

Outras fístulas urinárias

Os rins podem fistulizar para a cavidade torácica, por exemplo, por infecção ou por procedimentos endourológicos complicados. Podem ser renocutâneas, ureterocutâneas e vesicocutâneas, por infecção ou trauma penetrante. Após radiação, quando a dose excede 50 Gy, costumam causar endarterite obliterativa, podendo tardiamente provocar o aparecimento de fístulas. Fístulas nefropleurais e nefrobronquiais são incomuns, mas podem ser secundárias a procedimentos com acessos percutâneos no TUS. Fístulas urocutâneas podem aparecer em qualquer lugar dentro do trato urinário.

Referências

1. Badlani GH, De Ridder DJMK, Mettu JR, et al. Urinary tract fistula. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition. Philadelphia; 2016. p. 2103-2139.
2. Tasnim N, Bangash K, Amin O, Luqman S, Hina H. Rising trends in iatrogenic urogenital fistula: A new challenge. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;148 Suppl 1(Suppl 1):33-6.
3. Wong MJ, Wong K, Rezvan A, Tate A, Bhatia NN & Yazdany T. Urogenital fistula. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery.* 2012;18(2):71-8.
4. Priyadarshi V, Singh JP, Bera MK, Kundu AK, Pal DK. Genitourinary fistula: an indian perspective. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(3):180-4.
5. Mathur R, Joshi N, Aggarwal G, Raikwar R, Shrivastava V, Mathur P, et al. Urogenital fistulae: A prospective study of 50 cases at a tertiary care hospital. *Urol Ann.* 2010;2(2):67-70.
6. Lee RA, Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3 Pt 1):313-9.
7. Eilber KS, Kavalier E, Rodriguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol.* 2003;169(3):1033-6.
8. Harris WJ. Early complications of abdominal and vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol Survey.* 1995;50:795-805.
9. Hutch JA, Noll LE. Prevention of vesicovaginal fistulae. *Obstet Gynecol.* 1970;35(6):924-7.
10. Arrowsmith S, Hamlin EC, Wall LL. Obstructed labor injury complex: obstetric fistula formation, the multifaceted morbidity of maternal birth trauma in the developing world. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(9):568-74.
11. Gunderson CC, Nugent EK, Yunker AC, Rocconi RP, Graybill WS, Erickson BK, et al. Vaginal cancer: the experience from 2 large academic centers during a 15-year period. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(4):409-13.
12. Drutz HP, Mainprize TC. Unrecognized small vesicovaginal fistula as a cause of persistent urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(2):237-40.
13. Goodwin WE, Scardino PT. Vesicovaginal and ureterovaginal fistulae: a summary of 25 years of experience. *J Urol.* 1980;123(3):370-4.
14. Kruger PS, Whiteside RS. Pseudo-renal failure following the delayed diagnosis of bladder perforation after diagnostic laparoscopy. *Anaesth Intensive Care.* 2003;31(2):211-3.
15. Davits RJ, Miranda SI. Conservative treatment of vesicovaginal fistulae by bladder drainage alone. *Br J Urol.* 1991;68(2):155-6.
16. Shah SJ. Role of day care vesicovaginal fistula fulguration in small vesicovaginal fistula. *J Endourol.* 2010;24(10):1659-60.
17. Elkins TE. Surgery for the obstetric vesicovaginal fistula: a review of 100 operations in 82 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):1108-18.
18. Gerber GS, Schoenberg HW. Female urinary tract fistulae. *J Urol.* 1993;149(2):229-36.
19. Carr LK, Webster GD. Abdominal repair of vesicovaginal fistula. *Urology.* 1996;48(1):10-1.
20. Shaker H, Saafan A, Yassin M, Idrissa A, Mourad MS. Obstetric vesicovaginal fistula repair: should we trim the fistula edges? A randomized prospective study. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(3):302-5.
21. Blandy JP, Badenoch DF, Fowler CG, Jenkins BJ, Thomas NW. Early repair of iatrogenic injury to the ureter or bladder after gynecological surgery. *J Urol.* 1991;146(3):761-5.
22. Gilmour DT, Dwyer PL, Carey MP. Lower urinary tract injury during gynecologic surgery and its detection by intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 Pt 2):883-9.
23. Symmonds RE. Ureteral injuries associated with gynecologic surgery: prevention and management. *Clin Obstet Gynecol.* 1976;19(3):623-44.
24. Mandal AK, Sharma SK, Vaidyanathan S, Goswami AK. Ureterovaginal fistula: Summary of 18 years' experience. *Br J Urol.* 1990;65(5):453-6.
25. Chou MT, Wang CJ, Lien RC. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20:689-93.
26. Selzman AA, Spirnak JP, Kursh ED. The changing management of ureterovaginal fistulae. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 1):626-8.
27. Porcaro AB, Zicari M, Zecchini AS, Pianon R, Monaco C, Migliorini F, et al. Vesicouterine fistulae following cesarean section: report on a case, review and update of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(3):335-44.
28. Youssef F. Menouria following lower segment cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73:759.
29. Ravi B, Schiavello H, Abayev D, Kazinir M. Conservative management of vesicouterine fistula. A report of 2 cases. *J Reprod Med.* 2003;48(12):989-91.
30. Thrumurthy SG, Hill SR, Islam S. Iatrogenic urethrovaginal fistula from catheterization in labour. *Br J Hosp Med (Lond.)* 2010;71(7):414.
31. Lee RA, Symmonds RE, Williams TJ. Current status of genitourinary fistula. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3 Pt 1):313-9.
32. Webster GD, Sihelnik SA, Stone AR. Urethrovaginal fistula: a review of the surgical management. *J Urol.* 1984;132(3):460-2.
33. Najjar SF, Jamal MK, Savas JF, Miller TA. The spectrum of colovesical fistula and diagnostic paradigm. *Am J Surg.* 2004;188(5):617-21.
34. Sigel A, Botticher R, Wilhelm E. Urological complications in chronic inflammatory diseases of the bowel. *Eur Urol.* 1977;3(1):7-10.
35. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, et al. Colonic perforation during percutaneous nephrolithotomy. *Urology.* 2006;67:937-41.
36. Guillonau B, Gupta R, El Fettouh H, Cathelineau X, Baumers H, Vallancien G. Laparoscopic management of rectal injury during laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;169(5):1694-6.

CAPÍTULO 53

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Prolapsos de órgãos pélvicos

Dr. Raphael de Jesus Moreira

Dr. Luis Gustavo Morato de Toledo

Dra. Rayssa Azevedo Hummel Mendonça

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Prolapso, do latim “deslizando adiante”, refere-se ao deslizamento ou deslocamento caudal de parte de um órgão. O prolapso de órgãos pélvicos (POP) é o descenso de um ou mais órgãos pélvicos da sua localização habitual (útero, vagina, bexiga, intestino ou reto).^{1,2} Segundo a Teoria Integral, descrita por Petros, o prolapso deriva da frouxidão e/ou enfraquecimento do suporte vaginal decorrente de um defeito intrínseco dos tecidos constituintes da parede vaginal ou por defeito nas estruturas de suporte, como ligamentos, fâscias e músculos.³

Epidemiologia

Estima-se que 40% a 60% dos casos são identificados em multíparas. Com o aumento da expectativa de vida, há um aumento da incidência, principalmente na faixa etária entre 60 e 69 anos.^{4,5} Entre os possíveis fatores de risco podemos citar raça branca, gestações, partos, idade, anormalidades do tecido conjuntivo congênitas ou adquiridas, lesões neurológicas ou enfraquecimento do assoalho pélvico, menopausa, tabagismo, histerectomia e situações que ocasionam o aumento da pressão intra-abdominal (obesidade, doenças pulmonares obstrutivas crônicas e obstipação crônica).^{5,6}

Quadro clínico

Frequentemente, as pacientes relatam uma grande variedade de sintomas do assoalho pélvico, como a sensação de “peso”, “bola” e/ou “protrusão” vaginal. Prolapsos avançados podem cursar com sangramento, secreção vaginal e infecção devido a ulceração. Outros sintomas são secundários ao efeito do prolapso, como disfunção sexual (dispareunia, flacidez vaginal), disfunção vesical (hesitação, jato urinário fraco, urgência, esvaziamento incompleto e infecção do trato urinário de repetição) e/ou causam disfunção anorretal (constipação, esforço ao evacuar e urgência fecal).

A partir disso, muitas mulheres com prolapso em estágio avançado têm a necessidade de realizar a redução manual do prolapso ao introito vaginal, para poder auxiliar o esvaziamento vesical e retal.^{7,8}

Muitas mulheres com POP queixam-se concomitantemente de incontinência urinária aos esforços (IUE).

Cerca de 55% das pacientes que se enquadram no estágio II do POP apresentam IUE. Entretanto, essa prevalência diminui nos estágios avançados do POP, devido à possibilidade de obstrução infravesical, reduzindo para 33% no estágio IV.⁹ Nesses casos, a IUE pode ser demonstrada com a redução do prolapso, com um aumento para 80% das mulheres.¹⁰⁻¹²

A esse tipo de incontinência denominamos incontinência urinária oculta (IUO), sendo evidenciada somente quando há a redução do prolapso ao introito vaginal. O termo “incontinência urinária de novo” descreve a incontinência desenvolvida posteriormente à correção cirúrgica do prolapso em uma paciente previamente continente.

Diagnóstico

Avaliação inicial

O exame físico geral e ginecológico completo deve ser realizado a fim de avaliar possíveis alterações, principalmente vaginal e uterina. A mucosa vaginal hipotrófica deve ser identificada e seu tratamento, principalmente nos estágios iniciais, auxilia na queixa da paciente. Concomitantemente, a coleta da colpocitologia oncótica e ultrassonografia transvaginal (nas menopausadas para avaliação do eco endometrial) devem ser realizadas, já que diante de alguma patologia uterina, a histerectomia juntamente com a correção do prolapso será parte do tratamento.

Em 1995 foi elaborado um documento descrevendo o *Pelvic Organ Quantification System* (POP-Q), visando à padronização para as publicações científicas. É representado por um sistema específico e objetivo, com nove medidas diferentes feitas a partir de pontos de referência fixos – as carúnculas himenais e meato uretral externo – dados como o marco zero. Os pontos craniais localizados para o interior da vagina recebem valores negativos e os que se encontram distais às referências recebem valores positivos em centímetros. Esta avaliação deve ser realizada durante a manobra de Valsalva.¹³

Os pontos da parede vaginal anterior são:

Ponto Aa: localizado na linha média da parede vaginal anterior, a três centímetros do meato uretral externo. Por definição, o valor desse ponto só pode variar de -3 a +3;

Ponto Ba: representa o ponto de maior prolapso da parede vaginal anterior, portanto, é variável. Localizado entre o ponto Aa à cúpula vaginal.

Os pontos apicais são:

Ponto C: representa o ponto mais distal do colo uterino ou a posição da cicatriz de cúpula vaginal (em mulheres hysterectomizadas);

Ponto D: representa a localização do fórnice vaginal posterior nas mulheres com colo uterino, no local exato da fusão da mucosa com o colo uterino, que é onde se inserem os ligamentos uterossacos no anel pericervical. Este ponto é ausente nas mulheres hysterectomizadas e serve para diferenciar o prolapso uterino da hipertrofia de colo quando o ponto C é significativamente mais positivo que o ponto D.

Os pontos da parede vaginal posterior são:

Ponto Ap: localizado na linha média a 3 cm da carúncula himenal. Por definição, o valor desse ponto só pode variar entre -3 a +3;

Ponto Bp: representa o ponto de maior prolapso da parede vaginal posterior, sendo o mais distal da linha média do segmento vaginal entre o ponto Ap à cúpula vaginal.

Demais pontos são mensurados sem Valsalva e considerados pontos estáticos:

Hiato genital (Hg): distância do meio do meato uretral externo à fúrcula vaginal;

Corpo perineal (Cp): distância do meio do ânus à fúrcula vaginal;

Comprimento vaginal total (CVT): corresponde à distância entre a carúncula himenal à cúpula vaginal ou fórnice vaginal posterior, em repouso, com a redução do prolapso.

Os pontos são registrados em um diagrama do tipo “jogo da velha”, conforme apresentado na figura 1.

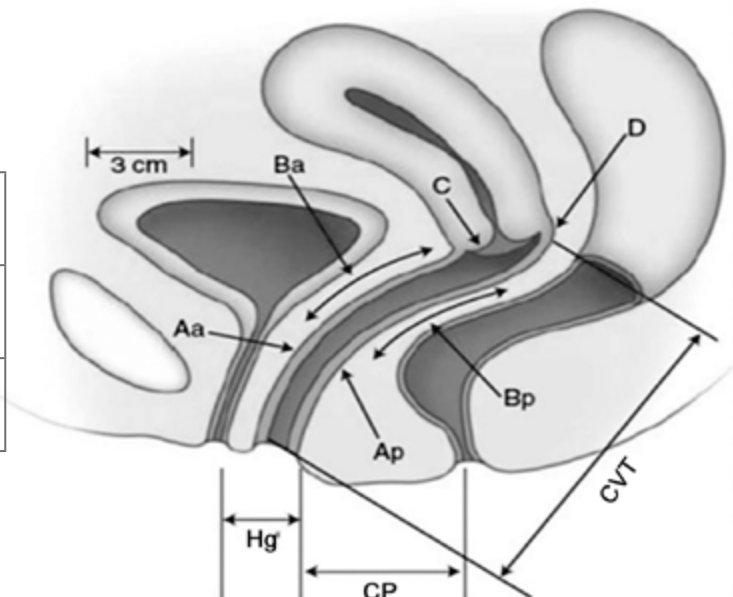
Após a avaliação inicial, devemos continuar com a investigação da IUO através da redução do prolapso, podendo-se realizar com auxílio de pinça ou mesmo com manobras digitais, juntamente com as manobras de esforço, evitando a compressão da uretra para não prejudicar o exame físico na busca da incontinência oculta.⁷

O estudo urodinâmico (EUD) pode ser um aliado na avaliação dos casos de prolapso. Sabe-se que o POP avançado pode ter um impacto negativo no esvaziamento vesical, ao obstruir o fluxo uretral. Nesses casos, o resíduo pós-miccional pode ser aumentado e as curvas da urofluxometria e estudo miccional podem sugerir obstrução infravesical, com altas pressões detrusoras e baixo fluxo urinário durante o esvaziamento.¹

Classificação

Para melhor entendimento do POP é necessário o conhecimento da Teoria de DeLancey,¹⁴ que divide as

Parede anterior Aa	Parede anterior Ap	Cérvix C
Hiato genital Hg	Corpo perineal Cp	Comp vaginal total CVT
Parede posterior Ba	Parede posterior Bp	Fórnix posterior D



Elaborada a partir de Bump et al., 1996.¹³

Figura 1. Diagrama padronizado do tipo “jogo da velha” para o registro das medidas do POP-Q.

estruturas que sustentam a vagina em três níveis, correspondentes a três grupos de suporte:

Nível I: corresponde à sustentação do útero e terço superior da vagina pelas fibras do complexo uterossacro-cardinal e pelas fibras superiores dos paracolpos. Lesões nessas estruturas proporcionam o aparecimento do prolapso uterino (Figura 2) ou de cúpula vaginal (Figura 3), nas pacientes hysterectomizadas.

Nível II: corresponde à sustentação do terço médio da vagina atrás das fibras dos paracolpos que unem a parede vaginal anterior e posterior ao arco tendíneo da fáscia endopélvica e músculo isquiococcígeo, respectivamente. Quando lesadas, essas áreas determinam o aparecimento do prolapso de parede vaginal anterior (PPVA), também conhecido como cistocele, e/ou posterior (PPVP), também conhecido como enterocele e/ou retocele.

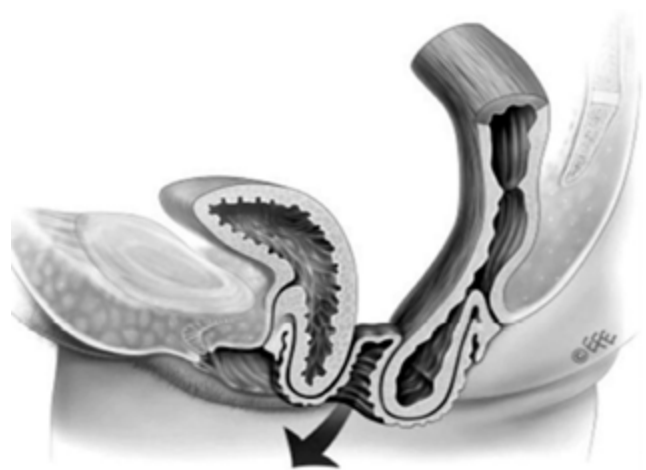
Nível III: corresponde à área de fusão da vagina com estruturas adjacentes – músculo levantador do ânus lateralmente, uretra anteriormente e ânus posteriormente. Lesões nessas áreas podem ocasionar incontinência urinária, fecal ou flatos.

Após as medidas obtidas pelo POP-Q, o prolapso é classificado em um estadiamento ordinal,^{1,2,15} descrito a seguir (Figura 4):

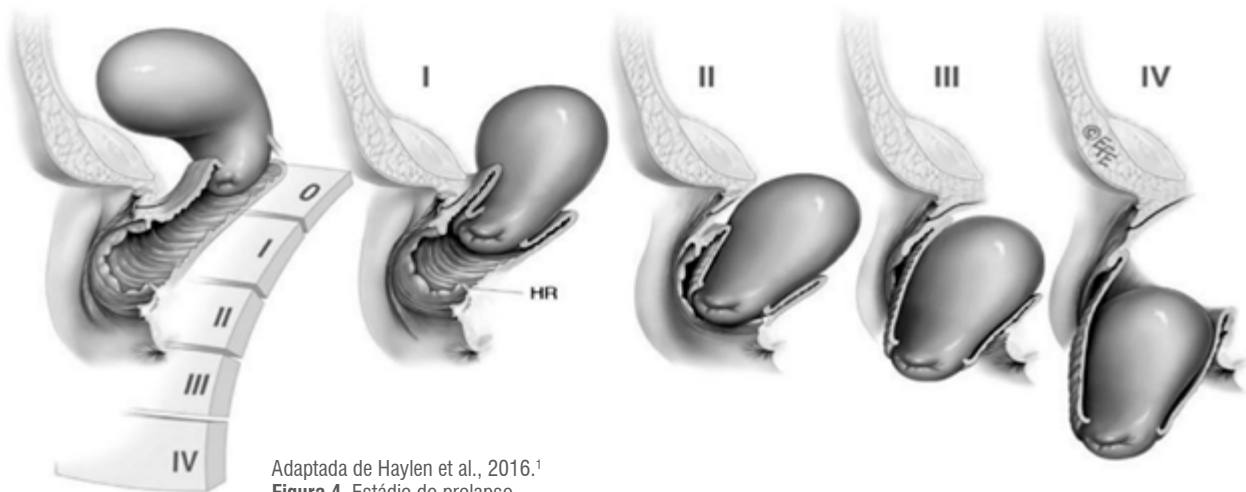
- **Estádio 0:** não há prolapso durante o esforço.
- **Estádio I:** o ponto de maior prolapso localiza-se acima de -1.
- **Estádio II:** o ponto de maior prolapso está localizado entre -1 e +1.
- **Estádio III:** o ponto de maior prolapso localiza-se abaixo de +1 e acima de CVT – 2.
- **Estádio IV:** eversão completa da vagina.



Adaptada de Haylen et al., 2016.¹
Figura 2. Prolapso uterino.



Adaptada de Haylen et al., 2016.¹
Figura 3. Prolapso de cúpula vaginal.



Adaptada de Haylen et al., 2016.¹
Figura 4. Estádio do prolapso.

Tratamento

Medidas conservadoras

Orientar mudanças que melhoram a qualidade de vida, como perda de peso, cessar tabagismo e tratamento de patologias de base que aumentam a pressão intra-abdominal, a fim de evitar a exacerbação do prolapso são medidas iniciais.¹

A fisioterapia pélvica é uma terapêutica que auxilia tanto na prevenção como no tratamento das disfunções do assoalho pélvico, com o objetivo de melhora dos sintomas, com fortalecimento do assoalho. Entre as medidas se enquadram: atividade física, terapia cognitivo-comportamental, treinamento vesical e do hábito intestinal, treinamento muscular, *biofeedback* e estimulação elétrica muscular. Essas terapias são utilizadas em sua grande maioria como primeira opção nos estádios I e II.¹⁶

O uso do estrogênio vaginal é um importante auxiliar para melhora do trofismo vaginal e consequente melhora da queixa da paciente, principalmente nos estádios iniciais. O pessário é um dispositivo intravaginal com o objetivo de promover suporte aos compartimentos vaginais. Ele está indicado para pacientes com POP em estádios avançados (III e IV) que não possuam desejo cirúrgico ou contra-indicação a ele. Existem diversos tipos de dispositivos e os mais utilizados têm o formato de anel sem suporte central.¹⁷

Tratamento cirúrgico

A correção dos defeitos que ocasionam o POP pode ser realizada pela via vaginal ou abdominal, com ou sem o uso de tela. O tratamento deve ser sempre individualizado a cada paciente, levando em consideração a queixa clínica, comorbidades e estágio.¹⁸

Nos EUA são proibidos desde abril de 2019 o uso e a comercialização de telas para correção transvaginal do prolapso de órgão pélvico. Tal medida não atinge as telas para correção de incontinência urinária, nem para correção de prolapso via abdominal. No Brasil, até o momento não há nenhuma medida restritiva para uso de telas na correção de prolapso, tanto via vaginal quanto abdominal.¹⁹

Tratamento cirúrgico via vaginal

Correção sítio-específica com tecido nativo: nos casos de PPVA é necessário identificar o tipo de defeito na fáschia pubocervical, se é central (ruptura central), lateral (desprendimento lateral do arco tendíneo) e/ou transverso (desprendimento do anel pericervical). No defeito central realiza-se a plicatura da fáschia centralmente unindo as bordas da fáschia; no lateral fixa-se a fáschia no arco tendíneo; e no transverso fixa-se a fáschia no anel pericervical. Nos casos de PPVP, também se faz necessário identificar o tipo de defeito na fáschia retovaginal. Se identificado um defeito próximo ao anel pericervical ocorrerá uma enterocele e a mesma deve ser corrigida com a fixação da fáschia no anel pericervical. Se a lesão for abaixo ocorrerá uma retocele, sendo necessária a correção do defeito centralmente. Se identificada lesão no corpo perineal, com abertura do introito vaginal e até mesmo retocele, a correção visa à união da musculatura do transverso superficial do períneo, bulbo cavernoso e esfíncter anal externo no centro do períneo.

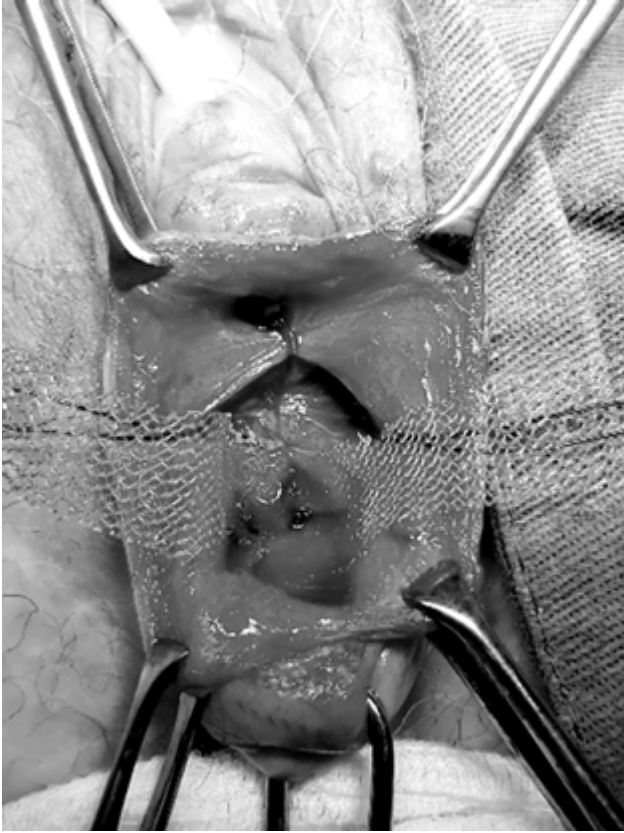
Correções com preservação uterina

Histeropexia sacroespinal

Técnica utilizada para lesões no nível I de DeLancey, realiza-se a correção do prolapso com fixação do útero ao ligamento sacroespinal. Para auxílio dessa técnica, podem ser utilizados fios absorvíveis ou inabsorvíveis, dispositivos como telas sintéticas, sob visão direta ou com auxílio de instrumentos específicos (Figuras 5 e 6). Nas figuras observamos a fixação da tela de polipropileno no colo uterino, além de dois fios de prolene ancorados no ligamento sacroespinal e transpassados na extremidade da tela, com redução completa do prolapso após confecção do nó em cada extremidade.

Cirurgia de Manchester ou amputação do colo

Essa técnica combina a amputação do colo uterino e suspensão do ligamento uterossacro.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 5. Histeropexia com tela.



Arquivo pessoal dos autores.
Figura 6. Redução do prolapso.

Correção sem preservação uterina

Histerectomia vaginal

A histerectomia é uma opção para correção de nível I e patologia uterina concomitante, como casos de pólipos endometriais e/ou alterações iniciais em colposcopia oncológica. Após a retirada do útero, avalia-se a melhor opção para a correção do defeito apical, podendo ser realizadas a fixação sacroespinal, em que a cúpula vaginal é fixada junto ao ligamento sacroespinal, uni ou bilateralmente, ou a culdoplastia de McCall, em que se realiza a sutura dos ligamentos uterossacros ao ápice das paredes vaginais.

Cirurgias obliterativas

Colpocleise de Le Fort

Técnica em que se realiza a plicatura entre as fás-

cias da parede vaginal anterior e posterior de forma a ocluir a luz da vagina; portanto, é indicada para pacientes idosas e sem vida sexual ativa.

Tratamento cirúrgico abdominal

A sacrocolpofixação laparotômica, laparoscópica ou robô-assistida consiste na fixação da cúpula vaginal ou colo uterino, com auxílio de tela, ao nível do promontório sacral. Ao realizar essa técnica, habitualmente realiza-se histerectomia subtotal concomitantemente; o útero é preservado apenas para pacientes que desejam mantê-lo. É possível a realização da técnica também com a preservação uterina. Atualmente é considerada o padrão-ouro para tratamento dos prolapso de nível I, com maiores taxas de sucesso objetivo e subjetivo.

Referências

- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *International Urogynecology J*. 2016;27:655-84.
- Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10-7.
- Petros PE, Woodman PJ. The integral theory of continence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19:35-40.
- Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(1):27-32.
- Sartori JP, Sartori MG, Girão MJ. Queixas urinárias segundo o grau de prolapso uterino. In: *Anais do IV Congresso Latino-Americano de Uroginecologia e Cirurgia Vaginal*; 1995. Vitória; 1995. p. 9.
- Bump RC, Hurt WG, Theofrastous JP, Addison WA, Fantl JA, Wyman JF, et al. Randomized prospective comparison of needle colposuspension versus endopelvic fascia plication for potential stress incontinence prophylaxis in women undergoing vaginal reconstruction for stage III or IV pelvic organ prolapse. The Continence Program for Women Research Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;175(2):326-35.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women (Review). *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library* 2013, Issue 4.
- Sultan A, Monga A, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Anorectal Dysfunction in Women (In Committee Review). 2015.
- Slieker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ, Steegers-Theunissen RP, Burger CW, Vierhout ME. The prevalence of pelvic organ prolapse symptoms and signs and their relation with bladder and bowel disorders in a general female population. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2009;20(9):1037-45.
- Visco AG, Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Cundiff G, Fine P, et al. The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. *International Urogynecology Journal*. 2008;19(5):607-14.
- Wei J. A mid urethral sling prevents incontinence among women undergoing vaginal prolapse repair - the OPUS trial (Abstract number 5). *Neurourology and Urodynamics*. 2011;30(6):809-10.[42165].
- Yang A, Mostwin J, Genadry R et al. Patterns of prolapse demonstrated with dynamic fastscan MRI; reassessment of conventional concepts of pelvic floor weaknesses. *Neurourol Urodyn*. 1993;12:310-1.
- Bump RC, Mattiasson A, Bo K et al. The standardization of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:10-1.
- Culligan PJ. Surgical Repair of the posterior compartment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1996;48(3):704-12.
- Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Scand J Urol Nephrol*. 1988; Suppl 114:5-19.
- Bo K, Frawley H, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint report on the terminology for the conservative management of pelvic floor dysfunction. (In Committee Review). 2015.
- Lamers BH, Broekman BM, Milani AL. Pessary treatment for pelvic organ prolapse and health-related quality of life; a review. *Int Urogynecol J*. 2011;6:637-44.
- Toozs-Hobson P, Freeman R, Barber M, Maher C, Haylen B, Athanasiou S, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for reporting outcomes of surgical procedures for pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn*. 2012;31:415-21.
- Ng-Stollmann N, Fünfgeld C, Gabriel B, Niesel A. The international discussion and the new regulations concerning transvaginal mesh implants in pelvic organ prolapse surgery. *International Urogynecology Journal*. 2020;31:1997-2002.

CAPÍTULO 54

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Massas vaginais e divertículo uretral

Profa. Dra. Miriam Dambros Lorenzetti
Dra. Camila R. T. Burity
Dr. Fabio Thadeu Ferreira

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Estima-se que a prevalência de massas vaginais seja de aproximadamente 1 em 200 mulheres. Essas massas compreendem um amplo espectro de condições que devem ser diferenciadas entre si, para seu correto manejo. Muitas vezes, o diagnóstico pode ser feito com base apenas na história e no exame físico, enquanto em outros casos, os estudos de imagem e/ou cistoscopia serão necessários para essa diferenciação.

O diagnóstico diferencial das massas da parede vaginal inclui: cistos com origem embrionária (cistos de Müller, cistos do ducto de Gartner, cistos do ducto de Skene, cistos do ducto de Bartholin, adenose vaginal, cistos do canal de Nuck), cistos com origem uretral (carúncula uretral, divertículo uretral), ureterocele ectópica e endometriose).¹

A seguir descreveremos algumas características das lesões mais frequentes.

Cistos de Skene

As glândulas de Skene são órgãos homólogos à próstata masculina, presentes em 2/3 das mulheres, com tamanho variando de 2 a 5 g, localizadas na parte inferior da uretra distal. São responsáveis por produzir uma substância esbranquiçada, composta por fosfatase ácida, antígeno prostático específico (PSA), frutose e glicose (composição semelhante à do sêmen), que ajuda a lubrificar o meato uretral.² A obstrução dos ductos leva à formação de um cisto parauretral lateral ou inferolateral à uretra, em sua porção distal.

São dois picos de incidência dessa patologia: em neonatos e em mulheres na terceira ou quarta décadas de vida. A etiologia neonatal é desconhecida, porém em adultas corrobora-se a ideia de infecção e/ou inflamação como principal causa.

A sintomatologia é variável, podendo ser de casos assintomáticos e descobertos durante o exame físico de rotina. Quando sintomáticos, podem incluir uma massa palpável e/ou visível, dor, dispareunia, fluxo urinário distorcido e corrimento vaginal.¹

Raramente há necessidade de exames complementares para o diagnóstico. Havendo dúvida diagnóstica ou quando os sintomas não são justificados pelo cisto, a ultrassonografia e a ressonância magnética podem auxiliar na definição do caso.

O tratamento conservador ou aspiração com agulha é uma opção apropriada em neonatos, enquanto a exci-

são cirúrgica é uma alternativa se o cisto reaparecer ou não tiver resolução dentro de alguns meses. Em adultos, vários métodos de tratamento têm sido recomendados, incluindo espera por ruptura espontânea, aspiração com agulha, marsupialização e excisão completa do cisto.

Incontinência urinária, fístula uretrovaginal e estenose uretral são complicações possíveis, porém raras de acontecer, após o tratamento cirúrgico. Em caso de infecção do cisto, orienta-se a drenagem e o tratamento com antibioticoterapia, para exérese completa após esfriar o processo infeccioso.

Cisto de Gartner

O ducto de Wolff é responsável pela formação do trato genital masculino. Nas mulheres, esses ductos atrofiam, porém, ocasionalmente, podem remanesecer e sua porção caudal formar o cisto de inclusão vaginal conhecido como Gartner.

A lesão geralmente se localiza na parede anterior, entre a vagina e o colo do útero, formada por células produtoras de muco, sem continuidade com esses órgãos.

Essas lesões, em sua maioria, são assintomáticas, têm menos de 2 cm, sendo comumente diagnosticadas durante o exame ginecológico de rotina. No entanto, com o tempo, e devido à produção de muco, elas podem aumentar e se tornarem sintomáticas, causando dispareunia, LUTS (do inglês, *lower urinary tract symptoms*) ou sensação de massa vaginal.³

Uma avaliação completa é indicada antes de prosseguir com a intervenção cirúrgica, pois há com frequência uma associação a malformações congênitas do trato urinário, como ureter ectópico, agenesia renal unilateral e hipoplasia renal.⁴

O tratamento consiste na excisão cirúrgica. Para prevenir recidivas, a injeção do corante de fluoresceína é um método eficiente para avaliar a comunicação do cisto do ducto de Gartner com o sistema urinário e facilitar a excisão cirúrgica, melhorando a delimitação entre a parede do cisto e o tecido vaginal normal.⁴

O diagnóstico é confirmado com histopatologia, que mostra um cisto revestido por um epitélio cuboidal não mucinoso ou colunar baixo.

Carúncula uretral

A carúncula uretral foi descrita pela primeira vez em 1750 por Samuel Sharp. É uma lesão polipoide benigna, que geralmente se apresenta como uma protuberância

carnosa no lábio posterior da mucosa uretral distal. É mais comumente vista em mulheres na pós-menopausa, embora haja casos relatados em mulheres na pré-menopausa. Histologicamente, é composta por um epitélio benigno hiperplásico com infiltrado inflamatório e tufos de capilares em um estroma.⁵

As lesões costumam ser assintomáticas, porém entre as queixas mais comuns destacamos: sangramento uretral, disúria, dispareunia e/ou dor.

A causa da formação da carúncula não é bem compreendida, porém algumas hipóteses, como congestão da uretra, irritação, trauma uretral e deficiência de estrogênio foram propostas como possíveis fatores etiológicos.

O tratamento de primeira linha é o conservador, com banhos de assento quentes, estrogênio e anti-inflamatórios tópicos. O creme vaginal de estradiol ou pessário é tipicamente administrado uma vez ao dia por uma a duas semanas, seguido por uma dose de manutenção de duas a três vezes por semana por três a seis meses.

A intervenção cirúrgica é reservada para mulheres com grandes lesões sintomáticas, que não respondem ao tratamento conservador, para aquelas cujo diagnóstico é incerto ou com aparência atípica.

Várias técnicas cirúrgicas foram descritas na literatura, como pinçamento, ligadura, corte, cauterio por calor, uso de produtos químicos e fulguração. A cistoureteroscopia é recomendada antes da intervenção cirúrgica para descartar carcinomas, divertículo ou abscesso. As complicações potenciais da excisão cirúrgica incluem estenose uretral, disfunção miccional e recorrência da carúncula.

Prolapso de uretra

O prolapso uretral ocorre quando a mucosa distal se projeta através do meato externo. Descrito pela primeira vez em 1732 por Solinger, é uma condição incomum, que afeta principalmente meninas pré-púberes negras e mulheres na pós-menopausa.

A principal hipótese etiológica é a deficiência de estrogênio. Outros fatores contribuintes incluem alta pressão intra-abdominal, trauma perineal ou uretral (incluindo cauterização), injeção de agentes de volume (*bulcking injections*), abuso sexual e infecção local. Costuma ser assintomática, especialmente em crianças; quando há manifestações, sangue na roupa íntima

é a queixa mais comum. Contudo, podem ocorrer complicações, como sangramento ou trombose; nesses casos, a sintomatologia é mais frequente, em especial devido a dor, disúria e retenção urinária.

O diagnóstico é baseado essencialmente nos achados ao exame físico, que revela uma massa vulvar anterior de tecido mole e friável, com o meato uretral geralmente no centro (formato de *donut*).

O tratamento é controverso e pode ser cirúrgico ou conservador. A abordagem não cirúrgica é semelhante à da carúncula, sendo mais eficaz em meninas pré-púberes do que em mulheres menopausadas. A taxa de recorrência com o manejo conservador é de até 67%, enquanto a cirurgia está associada a maiores taxas de cura e rápido alívio dos sintomas.^{6,7} São opções cirúrgicas: terapia excisional em quatro quadrantes, redução manual do prolapso e pinçamento.

Divertículo de uretra

Os divertículos de uretra são lesões raras que afetam entre 1% e 6% das mulheres adultas, sendo mais comuns entre a terceira e sétima décadas de vida. São defeitos periuretrais que se conectam ao lúmen da uretra por meio de um óstio e terminam em uma bolsa externa semelhante a um cisto. Acredita-se que essas lesões surjam de obstruções, infecções e subsequente ruptura das glândulas periuretrais no lúmen uretral, resultando em uma cavidade epitelizada que se comunica com a uretra. Mais de 90% dos óstios estão localizados posterolateralmente na uretra mediodistal. Danos iatrogênicos à uretra também podem desempenhar um papel, já que até 20% dessas mulheres apresentam história de cirurgia uretral anterior, dilatação ou parto traumático.⁸

A apresentação clínica é variável, indo desde achados incidentais ao exame físico ou exame de imagem, a infecções do trato urinário (ITUs) frequentes, dispareunia ou incontinência urinária. A apresentação clássica foi descrita como disúria, dispareunia e gotejamento pós-miccional. As ITUs recorrentes são observadas em 1/3 das pacientes, provavelmente devido à estase urinária. Outra característica é uma massa palpável na parede vaginal anterior, que após a compressão pode exsudar urina retida ou resíduos pelo meato uretral.

Ao realizar um exame pélvico, a parede vaginal anterior deve ser palpada em busca de massas e sensibilidade associada. A maioria dos divertículos está

localizada ventralmente na parede vaginal anterior, 1-3 cm dentro do introito. Quando endurecida, pode indicar um cálculo ou malignidade e deve realizar-se uma investigação mais aprofundada.

Com a cistouretroscopia visualiza-se a localização do óstio diverticular, além de avaliar outras causas de sintomas de micção irritativos ou obstrutivos. O óstio geralmente está localizado posterolateralmente no terço proximal ou médio da uretra; todavia, a ressonância magnética é o estudo complementar ideal para o diagnóstico e o planejamento operatório. A ressonância magnética permite o delineamento preciso da anatomia uretral e de suas estruturas de suporte e se tornou o padrão-ouro para o diagnóstico dos divertículos uretrais.

Quando tratar um divertículo de uretra? É importante destacar que até 10% dos divertículos de uretra mostram achados patológicos atípicos, com malignidades em 1%-6%.

As neoplasias mais comuns relatadas são adenocarcinoma, carcinoma urotelial e carcinoma de células escamosas. Pacientes que não são candidatas à cirur-

gia ou que não desejam excisão devem ser orientadas quanto ao risco de transformação maligna e devem ser submetidas a monitoramento contínuo.

A diverticulectomia uretral transvaginal tem uma alta taxa de sucesso, entre 84% e 98%, com uma taxa de reoperação de 2%-13% após o reparo primário durante um acompanhamento médio de 12-50 meses.

As complicações pós-operatórias comuns iniciais incluem: ITU (0-39%), incontinência urinária de esforço (IUE) (3,8%-33%) e retenção urinária (0-9%). Complicações tardias, como estenose uretral, são relatadas em 0-5,2% dos casos.

A fístula uretrovaginal é uma complicação devastadora que se apresenta em 0,9%-8,3% dos casos. Atenção à técnica cirúrgica, incluindo: preservação da fásia periuretral, um retalho de parede vaginal anterior bem vascularizado, linhas de sutura multicamadas não sobrepostas, hemostasia adequada e prevenção de infecção devem minimizar o potencial de complicações pós-operatórias.⁸

Na tabela 1 são descritas algumas características mais frequentes de lesões.

Tabela 1. Características mais frequentes de lesões

	Exame físico – localização	Exames complementares	Tratamento	Particularidades
Cistos de Skene	Lateral ou inferolateral à uretra distal	Não	Neonato – aspiração Adultos: marsupialização ou exérese	
Cistos de Gaertner	Parede anterolateral da vagina	RNM de abdome e pelve	Exérese cirúrgica. (Fluoresceína auxilia na cirurgia)	Associação com malformações do trato urinário
Divertículo de uretra	Porção ventral da uretra média	RNM	Exérese cirúrgica	Risco de malignização
Carúncula uretral	Face posterior da uretra distal	Uretrocistoscopia	1ª linha -estrogênio tópico + AINES 2ª linha – exérese cirúrgica	Diferenciar de neoplasia de uretra
Prolapso de uretra	Circunferencial da mucosa uretral distal	Não	1ª linha -estrogênio tópico + AINES 2ª linha – exérese cirúrgica	

AINES, anti-inflamatórios não esteroidais.
Arquivo pessoal dos autores.

Referências

- Sharifiaghdas F, Daneshpajoo A, Mirzaei M. Paraurethral cyst in adult women: experience with 85 cases. *Urol J.* 2014;11(5):1896-9. Erratum in: *Urol J.* 2015 Jul-Aug;12(4):2293. Sharifiaghdas, Farzaneh [Corrected to Sharifiaghdas, Farzaneh]. PMID: 253.
- Zaviacic M, Zajickova M, Blazekova J, Donarova L, Stvrtina S, Mikulecky M, et al. Weight, size, macroanatomy, and histology of the normal prostate in the adult human female: A minireview. *J Histotechnol.* 2000;23:61-9.
- Inocêncio G, Azevedo S, Braga A, Carinhas MJ. Large Gartner cyst. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012007996.
- Niu S, Didde RD, Schuchmann JK, Zoorob D. Gartner's duct cysts: a review of surgical management and a new technique using fluorescein dye. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):55-61.
- Verma V, Pradhan A. Management of urethral caruncle - A systematic review of the current literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2020;248:5-8.
- Ząbkowski T, Piasecki P, Zieliński H, Wieczorek A, Brzozowski K, Zięcina P. Superselective renal artery embolization in the treatment of iatrogenic bleeding into the urinary tract. *Med Sci Monit.* 2015;21:333-7.
- Fornari A, Gressler M, Murari JCL. Urethral prolapse: a case series and literature review. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70(2):158-62.
- Greiman AK, Rolef J, Rovner ES. Urethral diverticulum: A systematic review. *Arab J Urol.* 2019;17(1):49-57.

CAPÍTULO 55

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Hiperplasia prostática benigna: Anatomia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento clínico

Dr. Davidson Bezerra da Silva

Dr. Bruno Lebani

Dra. Luciana Garcia Pereira Castro

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A próstata é uma glândula sexual acessória que tem como uma das suas principais funções proporcionar um meio de transporte líquido que seja adequado para os espermatozoides.¹ Surge durante a 12ª semana da vida embrionária como uma saliência da uretra prostática, sendo que até a puberdade permanece adormecida funcionalmente e de tamanho reduzido.¹

A partir dos estímulos hormonais que são próprios da fase púber, a próstata passa a ter um crescimento progressivo, atingindo, no homem adulto, um peso que varia entre 20 e 30 g.¹ Pode vir a adquirir protagonismo após os 40 anos de idade, à medida que ocorre o surgimento da hiperplasia prostática benigna (HPB).¹

A HPB é uma denominação histológica, que se caracteriza pelo aumento do número de células do estroma e epitélio, os quais possuem íntima relação com a uretra.² A etiologia do acúmulo celular nesta região uretral é cercada de incertezas. Interações entre células do estroma e do epitélio, bem como de células-tronco e amplificadoras de trânsito, a ação de andrógenos, estrógenos, fatores de crescimento e neurotransmissores parecem estar envolvidos individualmente ou em conjunto com o processo de hiperplasia.³

Devido à sua localização (porção distal do esfínter periuretral), a zona de transição é a região prostática envolvida diretamente na sintomatologia que advém do aumento do volume glandular.¹ Os sintomas do STUI podem derivar de uma disfunção dinâmica da bexiga e da musculatura lisa prostática, bem como de uma obstrução estática vesical, secundária ao crescimento progressivo glandular, o qual constringe a uretra.⁴ Estas alterações interferem com o fluxo urinário, levando ao surgimento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) e prejuízo na qualidade de vida, culminando com a procura do paciente por tratamento.^{1,5}

Anatomia

A composição estrutural prostática é músculo-glandular, possuindo cerca de 4 cm de largura, 3 cm de altura e 2 cm de profundidade.^{1,6} Ocupa posição

distal à bexiga, anterior ao reto, sendo separada deste pela aponeurose prostatoperitoneal e posterior à sínfise púbica.^{1,6} Circunda, aproximadamente, 2,5 cm da porção prostática da uretra e é perfurada posteriormente pelos ductos ejaculatórios, os quais se abrem no *verumontano*.^{1,6}

Em indivíduos com HPB, os seis lobos prostáticos – anterior, posterior, lateral direito, lateral esquerdo, mediano comissural e mediano cervical – podem se apresentar como porções distintas.¹

No homem adulto, o tecido glandular da próstata é constituído principalmente de duas glândulas fundidas, denominadas zona periférica, que corresponde a 70% do volume glandular, e zona central, que se encaixa em cunha na primeira, representando aproximadamente 20% a 25% do volume.¹ Existe ainda uma outra pequena região denominada zona de transição, a qual representa 5% a 10% do volume normal da glândula e tem predomínio de tecido acinar.¹

Epidemiologia

A incidência da HPB está relacionada com a idade, sendo o tumor benigno mais comuns nos homens.⁷ Em uma análise pioneira que reuniu dados de cinco estudos de necropsia, demonstrou-se que não há qualquer evidência de HPB em homens com idade inferior a 30 anos, porém há um aumento progressivo da prevalência com o avançar da idade, principalmente após os 40 anos, acometendo quase 90% dos homens na oitava década de vida.⁸

Devido a esta correlação entre idade e crescimento prostático, os STUI tendem a se tornar mais proeminentes com o envelhecimento.⁹ Na quinta década de vida, cerca de um quarto dos homens apresenta sintomas moderados a severos, sendo que por volta dos 70 anos de idade, os STUI acometem, aproximadamente, 40% dos indivíduos do sexo masculino.¹⁰

Uma avaliação precisa é fundamental para adequado manejo dos STUI, à medida que apresentam uma fisiopatologia multifatorial e alta prevalência na população masculina.¹¹ Esta diversidade culmina em diversos diagnósticos diferenciais, como por exemplo, a hipoatividade detrusora em pacientes com STUI de esvaziamento.¹¹

Diagnóstico

Além da história clínica, para adequado diagnóstico de HPB deve-se incluir o questionário de STUI, o qual é autoaplicável, e exames complementares, tais como a dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA), creatinina e urinálise.

A Sociedade Brasileira de Urologia sugere, além do já relatado, a inclusão da ultrassonografia (USG) do aparelho urinário e próstata, utilizada, principalmente, para medida de RPM em homens com STUI uretroroscopia e fluxometria livre.⁷ A realização de estudo urodinâmico (EUD)⁵ restringe-se a pacientes em que há falha terapêutica, apresentam disfunção miccional complexa ou que estejam em programação de intervenção cirúrgica.⁷ O intuito destas medidas é a avaliação de diagnósticos diferenciais, risco de progressão da doença, monitoramento, planejamento e prognóstico do tratamento.¹¹

Na avaliação inicial do paciente com suspeita de HPB, deve-se identificar os fatores que influenciam no padrão miccional, comorbidades, medicações de uso contínuo, hábitos de vida e fatores emocionais.^{12,13} Pode-se realizar a aplicação do questionário de sintomas e, em casos selecionados, o diário miccional.^{14,15} No exame físico, a presença de corrimento uretral, estenose meatal, fimose e câncer de pênis devem ser excluídos.¹¹ A maneira mais simples de avaliar o volume prostático é através do toque retal.^{16,17}

O PSA tem forte associação com volume da próstata, porém a intensidade dos sintomas independe de seu valor.¹⁸ Em homens em que julgar necessária, a sua dosagem sérica auxilia na suspeita de processo neoplásico maligno e possível mudança de conduta.¹⁹

A avaliação da próstata através da utilização da USG transabdominal ou transretal possibilita a mensuração de seu tamanho. Em caso de necessidade de tratamento cirúrgico, esta informação é importante, à medida que auxilia na definição da melhor técnica a ser utilizada.²⁰ Através da USG também é possível a medida do resíduo pós-miccional (RPM). Não há um limiar de RPM estabelecido para decisão de tratamento.¹¹

Nos estudos MTOPS e ALTESS, um RPM basal alto associa-se a maior risco de progressão clínica da doença.^{21,22} Em compensação, em indivíduos que es-

tão em uso de α -bloqueadores adrenérgicos ou em tratamento conservador, o RPM tem baixo valor na definição de risco de terapia invasiva para obstrução infravesical (OIV).²³

A utilização da fluxometria livre no diagnóstico da HPB tem limitações, pois um fluxo máximo (Q_{máx}) maior que 15 mL/s não exclui a presença de OIV, ao passo que existem processos compensatórios que influenciam no resultado do exame.²¹ Em contrapartida, além da OIV, o Q_{máx} pode encontrar-se reduzido na hipoatividade detrusora ou em uma bexiga com volume inadequado no momento do exame.²¹

O EUD pode auxiliar no diagnóstico e na definição da gravidade da OIV e sua associação com a hiperatividade e/ou hipoatividade detrusora.^{24,25}

Tratamento conservador

O tratamento da HPB é sedimentado em três pilares: comportamental, medicamentoso e cirúrgico. Antes de indicar qualquer forma terapêutica, é importante estratificar os homens com STUI em relação à intensidade de sintomas e/ou desfechos secundários ao aumento benigno da próstata. Além disso, é importante caracterizar se há a presença dos fatores de progressão da doença que, segundo o estudo MTOPS, são: próstata ≥ 31 mL, PSA $\geq 1,6$ ng/mL, idade ≥ 62 anos, Q_{máx} $< 10,6$ mL/s e RPM ≥ 39 mL.²³

Terapia comportamental

Pode-se propor a terapia comportamental àqueles pacientes com sintomas leves (estratificados pelo Escore Internacional de Sintomas Prostáticos [IPSS, do inglês *International Prostate Symptom Score*]), sem fatores de progressão da HPB, com estabilidade clínica em um ano em 85% dos casos.²⁶ Tais medidas incluem mudança do estilo de vida, tratamento de comorbidades, como diabetes e síndrome metabólica, as quais parecem trazer repercussões relevantes à HPB, dar preferência a fármacos com menos efeitos urinários, redução do consumo de derivados de cafeína e álcool, tratamento de constipação e treinamento vesical.²⁷

Tratamento medicamentoso

Os α -bloqueadores adrenérgicos (doxazosina, tansulosina) atuam inibindo a contração da muscu-

latura lisa prostática por meio da ação sobre os receptores α 1-adrenérgicos, reduzindo assim o tônus prostático e a resistência do trato urinário inferior.²⁸ Todavia, não estabelecem efeito urodinâmico importante, tampouco atuam na redução do volume prostático.^{29,30}

O uso dessa classe de fármacos é recomendado para pacientes com sintomas moderados/severos de esvaziamento e/ou armazenamento, principalmente para aqueles com próstatas < 40 mL, nos quais se verificam os melhores resultados.²

Os principais eventos adversos com seu uso são hipotensão, mais pronunciada com o uso de doxazosina, disfunção ejaculatória e a “síndrome da íris flácida”, estas duas últimas mais intensas com o uso da tansulosina (recomenda-se interrupção da medicação em pacientes que serão submetidos a cirurgia de catarata).¹¹

Outra classe de medicação a ser citada é a dos inibidores da 5 α -redutase (5AR). Dois exemplos desta classe são a finasterida e a dutasterida, não sendo observada diferença de eficácia entre as medicações.¹¹ Os inibidores da 5AR levam a apoptose das células epiteliais prostáticas, culminando com redução do tamanho do órgão em cerca de 30% e redução dos níveis de PSA em até 50% após uso da medicação por 6-12 meses. Já o Q_{máx} eleva-se em 1,5-2 mL/s.^{31,32}

Ensaio clínico mostram que o uso dessas medicações reduz o risco de retenção urinária e a necessidade de cirurgia em cerca de 55%-70%.³¹⁻³³ Sendo assim, o uso é recomendado principalmente para homens com STUI moderados/severos, com fatores clínicos de progressão da HPB.³³ Os principais eventos adversos desta classe de medicação são disfunções da libido e da ejaculação e, menos frequentemente, ginecomastia.

A terapia combinada com α -bloqueadores e inibidores da 5AR é indicada em pacientes com STUI moderados/severos e alto risco de progressão clínica (próstata de volume > 40 mL, idade avançada, PSA elevado, alto RPM, baixo Q_{máx}), com intenção de tratamento a longo prazo (12 meses), segundo estudos clássicos, como CombAt, MTOPS e CONDUCT. O ideal é que essa modalidade terapêutica

seja iniciada, preferencialmente, nos primeiros seis meses de diagnóstico, à medida que os resultados parecem ser melhores no seguimento desses pacientes.^{11,31-34}

Os antagonistas dos receptores muscarínicos têm seu espaço no tratamento da HPB, principalmente naqueles pacientes com predomínio de sintomas de armazenamento.¹¹ Apesar de aumentarem o RPM, essas medicações são bem toleradas e não aumentam a chance de retenção urinária aguda (RUA).³⁵

As principais diretrizes recomendam a introdução cautelosa dos anticolinérgicos naqueles pacientes com RPM > 150 mL, com hesitação miccional importante, devendo-se monitorizar elevações de RPM no seguimento.^{2,11}

Os principais efeitos colaterais são boca seca (16%), constipação (4%), piora das queixas de esvaziamento (2%) e faringite (3%), sendo proibida sua prescrição em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. Os beta-3-agonistas adrenérgicos têm como mecanismo de ação a indução do relaxamento do detrusor. Atuam nos receptores beta-adrenérgicos e são uma alternativa ao uso dos antagonistas muscarínicos.¹¹

Existem evidências de que os inibidores da 5-fosfodiesterase (i5PDE) apresentam efeitos benéficos nos sintomas urinários.² Todavia, os mecanismos pelos quais eles promovem a melhora dos STUI relacionados à HPB ainda permanecem incertos.³⁶ Presume-se que os i5PDE promovem o relaxamento da musculatura lisa prostática através da via NOS / NO e da inibição da quebra do GMPc pela 5-fosfodiesterase presente na próstata.³⁷

Estudo realizado em pacientes com disfunção erétil e HPB sintomática demonstrou que a monoterapia com tadalafila (5 mg) ou tansulosina (0,4 mg) resultou em significativa melhora dos STUI e do Q_{máx} quando comparadas ao placebo.³⁸ Entretanto, apenas a tadalafila foi capaz de melhorar a disfunção erétil.³⁸ Sendo assim, os i5PDE podem ser utilizados como opção no tratamento da HPB. A European Association of Urology recomenda a associação dos α -bloqueadores adrenérgicos e os i5PDE em homens com STUI moderados/severos com ou sem disfunção erétil.³⁹

Referências

1. Porto CC. *Semiologia Médica*. 8. ed. Guanabara Koogan. 2019;824-26.
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 11th Int. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
3. Strand DW, Costa DN, Francis F, Ricke WA, Roehrborn CG. Targeting phenotypic heterogeneity in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2017;96:49-61.
4. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res*. 2008;20(Suppl 3):S11-8.
5. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185(5):1793-803.
6. Tortora GJ, Nielsen MT. *Princípios de Anatomia Humana*. 14. ed. Guanabara Koogan. 2019;898-901.
7. Issa MM, Fenter TC, Black L, Grogg AL, Kruep EJ. An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 years of age or older. *Am J Manag Care*. 2006;12(4 Suppl):S83-9.
8. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-9.
9. Platz EA, Smit E, Curhan GC, Nyberg LM, Giovannucci E. Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in U. S. men. *Urology*. 2002;59(6):877-83.
10. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol*. 1993;150(1):85-9.
11. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
12. Drake MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? *ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn*. 2014;33(5):622-4.
13. Novara G, Galfano A, Gardi M, Ficarra V, Boccon-Gibod L, Artibani W. Critical review of Guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. *Eur Urol Suppl*. 2006;5:418-29.
14. Young JM, Muscatello D, Ward JE. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int*. 2000;85(9):1037-48.
15. Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome-overactive bladder symptom score. *Urology*. 2006;68(2):318-23.
16. Bright E, Cotterill N, Drake M, Abrams P. Developing and validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire bladder diary. *Eur Urol*. 2014;66(2):294-300.
17. Weissfeld JL, Fagerstrom RM, O'Brien B. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Control Clin Trials*. 2000;21(6 Suppl):390-99S.
18. Bohnen AM, Groeneveld FP, Ruud Bosch JLH. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*. 2007;51(6):1645-52.
19. Averbeck MA, Blayan R, Seben RRN. Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata. *Artigo de Revisão. Revista da AMRIGS*, 2010. Porto Alegre, 54(4):471-7.
20. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol*. 1979;122(5):665-8.
21. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr. GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-98.
22. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*. 2006;97(4):734-41.
23. Mochtar CA, Kiemeneij LALM, van Riemsdijk MM, Laguna MP, Debruyne FMJ, de la Rosette J. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2006;175(1):213-6.
24. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette J, Jonas U, Höfner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2008;54(2):419-26.
25. Oh MM, Choi H, Park MG, Kang SH, Cheon J, Bae JH, et al. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? *Urology*. 2011;77(1):167-70.
26. Netto Jr NR, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*. 1999;53(2):314-6.
27. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2562-8.
28. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 2(Suppl 2):S88-119.
29. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, Giannarini G, Novara G, Longo N, et al. α 1-blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies. *Eur Urol*. 2016;69(6):1091-101.
30. Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001;58(5):717-22.
31. Karavitikas M, Kyriazis I, Omar MI, Gravas S, Cornu J-N, Drake MJ, et al. Management of urinary retention in patients with benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2019;75(5):788-98.
32. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study. *Eur Urol*. 2010;58(5):801.
33. Naslund M, Eaddy MT, Hogue SL, Kruep EJ, Shah MB. Impact of delaying 5-alpha reductase inhibitor therapy in men on alpha-blocker therapy to treat BPH: assessment of acute urinary retention and prostate-related surgery. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2663-9.
34. D'Agate S, Wilson T, Adalig B, Manyak M, Moreno JMP, Chavan C, et al. Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH. *World J Urol*. 2020;38(2):463-72.
35. Drake MJ, Oelke M, Snijder R, Klaver M, Traudtner K, van Charldorp K, et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS™ for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170726.
36. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(3):292-301.
37. Roehrborn CG, Egan KB, Miner MM, Ni X, Wong DG, Rosen RC. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. *BJU International*. 2016;118(1):153-60.
38. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*. 2012; 61(5):917-25.
39. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction (BPO). *Eur Urol*. 2015;67(6):1099-109.

CAPÍTULO 56

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

HPB: Tratamento cirúrgico

Dr. Daniel Moser

Dra. Akemi Miyahira

Dr. Fabrício Benvenuti

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é diagnóstico histológico que se refere à proliferação do tecido glandular epitelial, musculatura lisa e tecido conjuntivo da zona de transição prostática.¹ A HPB, por si só, não requer nenhum tipo de tratamento; no entanto, essa condição pode levar ao aumento da próstata (APB) que, por sua vez, pode causar obstrução (OPB) e consequente necessidade de tratamento.¹

As indicações clássicas do tratamento cirúrgico do APB são retenção urinária recorrente ou refratária, incontinência por transbordamento, infecções urinárias de repetição, cálculos ou divertículos vesicais, hematúria macroscópica refratária ao tratamento clínico ou dilatação do trato urinário superior (com ou sem insuficiência renal).²

Essas indicações podem ser decorrentes da evolução natural do processo obstrutivo não tratado ou da falha do tratamento clínico em promover a desobstrução. Além da falha, pacientes que não aderem ou não desejam tratamento clínico podem ser candidatos ao tratamento cirúrgico.³

A escolha do procedimento

O procedimento a ser escolhido depende de muitos fatores, como tamanho da próstata, condi-

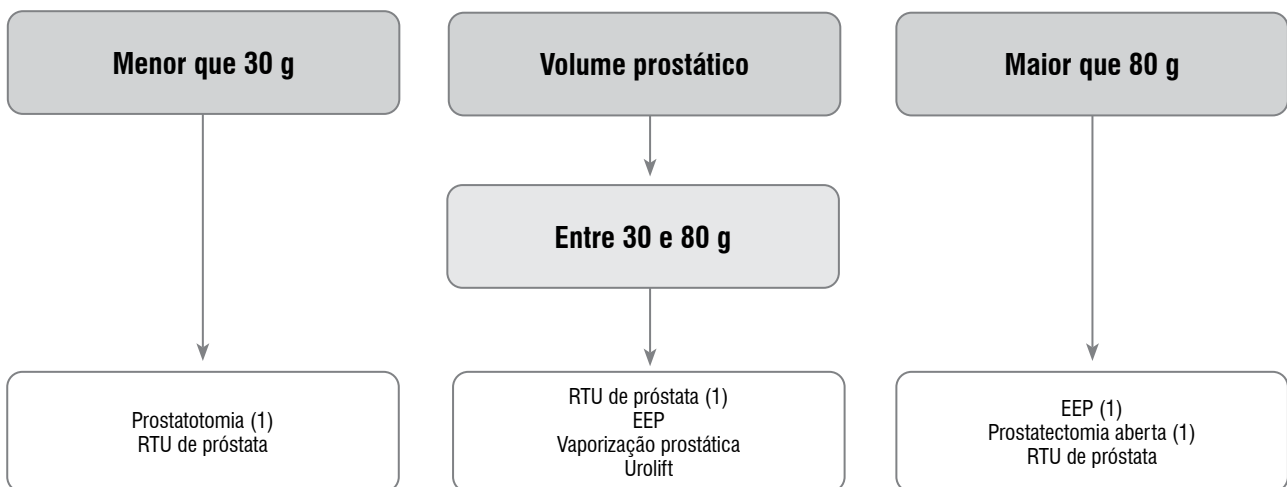
ção geral do paciente e suas comorbidades, risco anestésico, efeitos adversos, equipamento disponível e treinamento do cirurgião na técnica.³

As recentes diretrizes baseiam-se no volume prostático para determinar qual o procedimento mais adequado para cada paciente e a figura 1 tem sido muito utilizada na escolha do procedimento cirúrgico.²

Seria tarefa bastante simples discorrer sobre o tema se os procedimentos existentes se limitassem aos que encontramos como primeira escolha nas diretrizes. Enumerar os riscos, benefícios e vantagens de uma técnica em relação à outra não é tarefa fácil, tendo em vista a heterogeneidade das variáveis (mesmo nas melhores metanálises), bem como as preferências individuais e questões mercadológicas.

Principais técnicas

A ressecção transuretral (RTU) da próstata e a prostatectomia suprapúbica há muito tempo se estabeleceram como o padrão-ouro na prática clínica.³ Enquanto a RTU é majoritariamente utilizada para próstatas de tamanhos pequenos e médios (até 80 gramas), adenomas maiores são enucleados por cirurgia aberta. Em próstatas maiores que 60 g, dados da literatura revelam taxas relativamente maiores de transfusão (9,5%)



(1) Padrão atual/primeira escolha

EEP, enucleação endoscópica.
Adaptada de Gravas et al., 2021.²

Figura 1. Recomendações para tratamento cirúrgico da obstrução devido aumento benigno da próstata, segundo a diretriz da Associação Europeia de Urologia.

e revisão (9,8%), além de taxas relativamente maiores de transfusão (7,5%) e tempo de internação (11,9 dias) quando a RTU é comparada com a cirurgia aberta.^{4,5}

A prostatectomia aberta tem sido cada vez menos usada devido à disseminação de técnicas como a enucleação endoscópica (EEP), videolaparoscópica e robô-assistida.

A RTU bipolar é a técnica mais utilizada e estudada como alternativa à RTU monopolar de próstata e apresenta-se como uma excelente alternativa. Apresenta segurança e eficácia de longo prazo comparáveis, com potenciais benefícios em relação à síndrome da RTU (uma vez que utiliza soro fisiológico para irrigação).²

A vaporização prostática também é outra alternativa à RTU de próstata, com estudos de não inferioridade quanto a resultados de longo prazo, mostrando vantagens em relação ao tempo de cateterização e tempo de internação, bem como sangramento intra e pós-operatório. Um dos grandes destaques da técnica é seu bom perfil de segurança para uso em pacientes anticoagulados.

A maioria dos trabalhos com vaporização utilizou a tecnologia GreenLight Laser de 80, 120 e 180 watts, fato que a tornou referência do mercado para vaporização prostática. Outras alternativas são a vaporização com Diodo Laser, Plasma e bipolar.²

A EEP apresenta perfil de segurança maior que a prostatectomia aberta e RTU para próstatas volumosas. Independentemente do tipo de energia utilizada (Holmium Laser/HoLEP, Thulium Laser/ThuLEP ou Bipolar/BipoleP) é, juntamente com a prostatectomia aberta, o tratamento de escolha para próstatas maiores que 80 g.^{2,6}

Dados recentes mostram que a curva de aprendizado varia em torno de 25 a 50 casos.⁷ Análise de dados do Sistema Nacional de Saúde da Coreia do Sul, realizada entre 2012 e 2016, mostra que a enucleação vem ganhando cada vez mais espaço. Apesar da RTU de próstata ainda ser o procedimento cirúrgico mais utilizado (53,6%), houve tendência de queda nesse percentual e elevação na enucleação de próstata (19,4% para 39,7%).⁸

A prostatectomia videolaparoscópica e robô-assistida estão incluídas no *Guideline* europeu como “técnicas de enucleação sob investigação” no tópico “prostatectomia minimamente invasiva”, juntamente com a enucleação utilizando o GreenLight Laser.²

A técnica laparoscópica foi descrita inicialmente em 2002 por Mariano et al. e encontra-se amplamente disseminada em nosso país.⁹ Em 2008, surgiram os primeiros relatos utilizando a técnica robô-assistida, os quais reportavam tempo de internação significativamente menor, menor perda sanguínea e resultados funcionais similares quando comparados com a prostatectomia aberta. Ambas são fortes candidatas a se tornarem procedimentos de escolha para próstatas volumosas (maiores que 80 g); no entanto, mais estudos clínicos randomizados são necessários.²

A aquablação, comercialmente conhecida como *AquaBeam*, utiliza o princípio da hidrodissecção para fazer a ablação do tecido prostático. Em seguimento de curto prazo, a técnica mostrou resultados não inferiores à RTU em pacientes com próstatas entre 30-80 g. Há inúmeros estudos com bons resultados propondo seu uso para próstatas maiores que 80 g, mas seguimento de longo prazo ainda é necessário para entender melhor seus resultados e perfil de segurança, especialmente no que diz respeito à hemostasia pós-operatória.²

A embolização prostática é considerada tratamento minimamente invasivo. Realizada através de acesso femoral ou radial, sob anestesia local ou sedação e com alta logo após o procedimento. É um procedimento com taxas de redução de sintomas inferiores à RTU de próstata, mas com benefícios especialmente para homens que desejam manter a ejaculação e que não desejam um procedimento transuretral. Em geral, é realizado por equipe multiprofissional, incluindo radiologia intervencionista e urologia.²

Técnicas menos utilizadas, ainda não disponíveis em nosso país e classificadas como *minimally invasive surgical therapies* (MIST), são excelentes opções para pacientes com maior risco cirúrgico ou que fazem questão da preservação da função

ejaculatória. Incluem o *Rezum system*, que utiliza radiofrequência para criar energia térmica na forma de vapor de água para ablação prostática. Dependendo ainda de estudos clínicos randomizados para confirmar seus resultados no longo prazo.²

Dentre as técnicas não ablativas há ainda o *UroLift* e o *iTIND*. O primeiro promove um ancoramento dos lobos laterais e conseqüente abertura da loja prostática. O lobo mediano, quando presente, pode ser ressecado ou comprimido com um grampo do *UroLift*. Já o *iTIND* é um dispositivo de nitinol concebido para exercer força compressiva radial contra o tecido prostático, promovendo isquemia e necrose tecidual. Ele é deixado na uretra prostática durante cinco dias e depois disso é removido por uretoscopia. Também aguarda mais estudos clínicos randomizados.²

A tabela 1 mostra de forma resumida e didática os principais procedimentos descritos neste capítulo e o volume de próstata para os quais têm sido mais utilizados na prática diária.

Tabela 1. Procedimentos cirúrgicos para tratamento da obstrução secundária à HPB

Procedimento	Volume (g)
Prostatotomia	< 30
RTU monopolar	30-80
RTU bipolar	30-80
Vaporização bipolar	30-80
EEP	30-80 / > 80
Vaporização <i>GreenLight</i>	30-80 / > 80
Vaporização laser 120 w	30-80 / > 80
Vaporização Thulium	30-80 / > 80
Aquablação	30-80 / > 80
Enucleação VDLP / Robótica	> 80
Prostatectomia aberta	> 80
MIST	
Urolift	30-80
iTIND	> 50
Rezum	30-80
Embolização	30-80 / > 80

VDLP, videolaparoscopia.
Elaborada pelos autores.

Referências

1. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(3):612-9.
2. Gravas SCJN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). Guidelines EAU. 2021.
3. Miernik A, Gratzke C. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:843-54.
4. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2007;177:1419-22.
5. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of

the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10.654 patients. *J Urol.* 2008;180:246-9.

6. Zhang Y, Yuan P, Ma D, Gao X, Wei C, Liu Z, et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate cancer Prostatic Dis.* 2019;22:493-508.
7. Kampantais S, Dimopoulos P, Tasleem A, Acher P, Gordon K, Young A. Assessing the learning curve of holmium laser enucleation of prostate (HoLEP). A systematic review. *Urology.* 2018;120:9-22.
8. Jo JK, Kim KS, Moon HS. Changes in prevalence and treatment pattern of benign prostatic hyperplasia in Korea. *Int Neurourol J.* 2021; Online ahead of print.
9. Mariano MB, Tefilli MV, Graziottin TM, Morales CMP, Goldraich IH. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002;167(6):2528-9.

CAPÍTULO 57

SEÇÃO VII DISFUNÇÃO MICCIONAL
[UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB]

Incontinência urinária masculina

Dr. João Victor Teixeira Henriques
Prof. Dr. Cristiano Mendes Gomes
Prof. Dr. Fabrício Leite de Carvalho

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

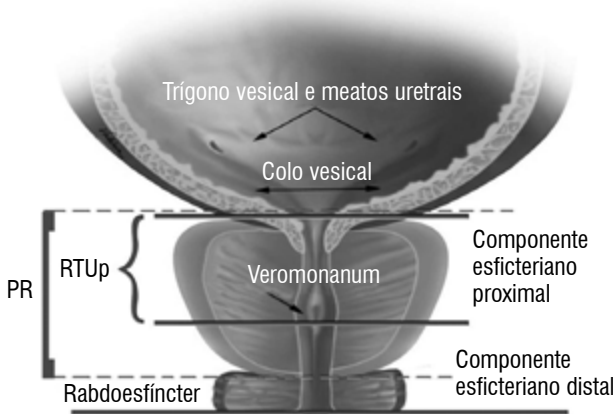
A incontinência urinária (IU) nos homens é multifatorial e pode ser decorrente da bexiga hiperativa, de disfunções vesicais obstrutivas, disfunções vesicais neurogênicas e por deficiência esfinteriana. Neste capítulo, discutiremos a IU secundárias às cirurgias prostáticas.

A IU é definida como qualquer perda involuntária de urina¹ e que pode afetar negativamente a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes limitando as atividades sexuais, sociais e laborais, cuja prevalência entre homens acima de 60 anos é estimada entre 11% e 14,7%.^{2,3} Os portadores dessa afecção também apresentam altas taxas de depressão.⁴

Pacientes submetidos a cirurgias prostáticas constituem grupo de risco para desenvolvimento de IU pós-operatória.²

Etiopatogenia

A deficiência esfinteriana é o principal mecanismo etiopatogênico da IU que ocorre após a cirurgia de próstata. O trauma cirúrgico que ocorre durante as cirurgias prostáticas, principalmente na prostatectomia radical (PR), ocasiona diminuição da resistência do esfíncter uretral. Cirurgias pélvicas extensas, como as exenterações pélvicas e as proctocolectomias para tumores de reto, ou ainda trauma pélvico externo (fratura de bacia), também podem levar à deficiência da função esfinteriana por lesão direta do esfíncter estriado ou de sua inervação (originada do nervo pudendo) (Figura 1).



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Componentes esfinterianos proximal e distal e níveis da ressecção transuretral da próstata e da prostatectomia radical.

Muitos dos homens submetidos à PR apresentam algum grau de incontinência no pós-operatório precoce, mas a maior parte recupera a continência até um ano após a cirurgia. Após esse período, a recuperação espontânea é incomum.

Estima-se que a prevalência de IU pós-prostatectomia (IUPP) seja de 10% a 20%.⁵ A deficiência esfinteriana é a responsável pela IUPP em 70%-90% dos homens. Hiperatividade detrusora ou déficit de complacência vesical estão presentes em cerca de 10%-25% dos pacientes.⁶

O risco de desenvolver IUPP está associado a fatores ligados ao paciente, como idade avançada,⁷ obesidade,⁸ próstata volumosa, comprimento uretral e antecedente de condições com potencial de piorar a função esfinteriana ou vesical (cirurgia prostática, radioterapia e doenças neurológicas). Também está associado com a experiência do cirurgião⁹ e a necessidade de cirurgia mais extensa. Fatores técnicos da cirurgia como preservação do colo vesical,¹⁰ preservação de feixes vasculonervosos¹¹ e reconstrução do rabdoesfíncter¹⁰ (anterior, posterior ou ambos) parecem favorecer retorno mais precoce da continência.

De modo geral, os dados disponíveis sugerem que a abordagem robótica pode levar a melhores taxas de continência, tanto em comparação com a laparoscopia pura e a cirurgia aberta. No entanto, a falta de uma forte evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados, juntamente com o possível impacto da experiência e habilidades dos cirurgiões nas diferentes abordagens cirúrgicas, dificultam a possibilidade de tirar conclusões sobre a técnica padrão-ouro para PR.^{9,10,12}

O tratamento cirúrgico da hiperplasia prostática benigna (HPB) por diferentes técnicas é uma causa menos frequente de deficiência esfinteriana, acometendo menos de 2% dos pacientes operados.³ Os fatores de risco relacionados ao surgimento de deficiência esfinteriana são o tamanho da próstata e a experiência do cirurgião. Segundo os dados mais recentes, não há evidências de superioridade de um tipo de cirurgia sobre as demais, em relação às taxas de incontinência pós-operatória.^{12,13}

Avaliação clínica

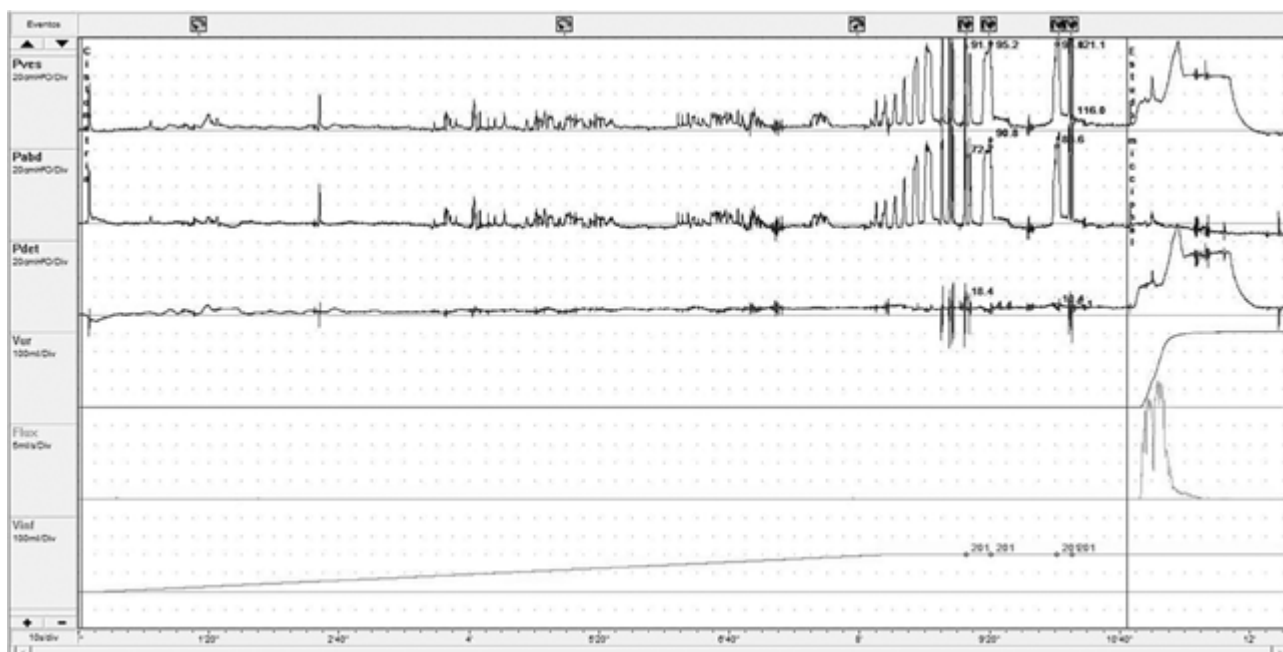
A história clínica e o exame físico são os principais itens fundamentais da avaliação do paciente com IU. Deve-se avaliar a relação temporal da IU com a cirurgia prostática, sua evolução com o tempo e as características das perdas, incluindo sua relação com os esforços, presença de urgência miccional, perdas noturnas, intensidade das perdas e uso de absorventes e fraldas. Os pacientes devem ser indagados sobre sintomas de esvaziamento vesical que podem ser decorrentes de obstrução infravesical (estenose uretral ou da anastomose vesicouretral) ou hipocontratilidade detrusora. O impacto das perdas na qualidade de vida do paciente também deve ser avaliado.¹²

É fundamental constatar objetivamente a perda urinária. O teste de perda urinária com tosse, em posição ortostática, foi proposto por Morey et al.¹⁴ e permite avaliar a intensidade das perdas e escolher tratamento. Esta ferramenta consiste em solicitar que o paciente tussa na posição ortostática, observando-se as perdas e classificando-as de 0-4: (0) sem perdas; (1) perda em gotas, após a tosse; (2) perda em gotas, junto com a tosse; (3) perda inicialmente em gotas e seguida de jato e (4) perda em jato simultânea à tosse. Os padrões de perda 3 e 4 caracterizam perdas moderadas a severas.

O teste de fraldas ou absorventes consiste em pesar as fraldas ou absorventes usados pelo paciente durante um período predeterminado, quantificando a severidade da IU. É um teste pouco utilizado na prática clínica devido à dificuldade para fazer a pesagem nas condições do consultório. Pode ser feita pelo período de uma hora, com alguns testes provocativos ou por 24h, que parece ter maior sensibilidade e reprodutibilidade, segundo as recomendações da International Continence Society (ICS).¹²

A uretrocistografia e uretrocistoscopia devem ser consideradas nos casos em que há suspeita de estreitamento uretral ou da anastomose vesicouretral ou quando se suspeita de alguma outra anormalidade uretral e/ou vesical. É fundamental que qualquer patologia uretral ou vesical seja corrigida antes de qualquer forma de tratamento cirúrgico da IUPP.¹²

O estudo urodinâmico (EU) permite a avaliação da função esfíncteriana, qualidade do armazenamento e o esvaziamento da bexiga. A pressão de perda abdominal (PPA) e o perfil pressórico uretral podem ajudar a caracterizar a deficiência esfíncteriana (Figura 2). A urodinâmica também avalia a capacidade vesical, presença e características de hiperatividade detrusora, complacência vesical e parâmetros do esvaziamento.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Estudo urodinâmico demonstrando deficiência esfíncteriana em paciente de 50 anos com queixa de incontinência urinária aos esforços, um ano após prostatectomia radical; cistometria mostra perdas urinárias associadas à elevação da pressão abdominal, na ausência de elevação da pressão detrusora.

Nos casos de perda aos esforços, sem urgência ou sintomas de esvaziamento, a utilidade do exame urodinâmico para selecionar a melhor forma de tratamento é questionável. Em pacientes com queixas significativas de urgência e naqueles nos quais o diagnóstico de IU de esforço não ficou claro pela avaliação clínica, a urodinâmica deve ser considerada (Figura 3).¹²

Tratamento

Tratamento conservador

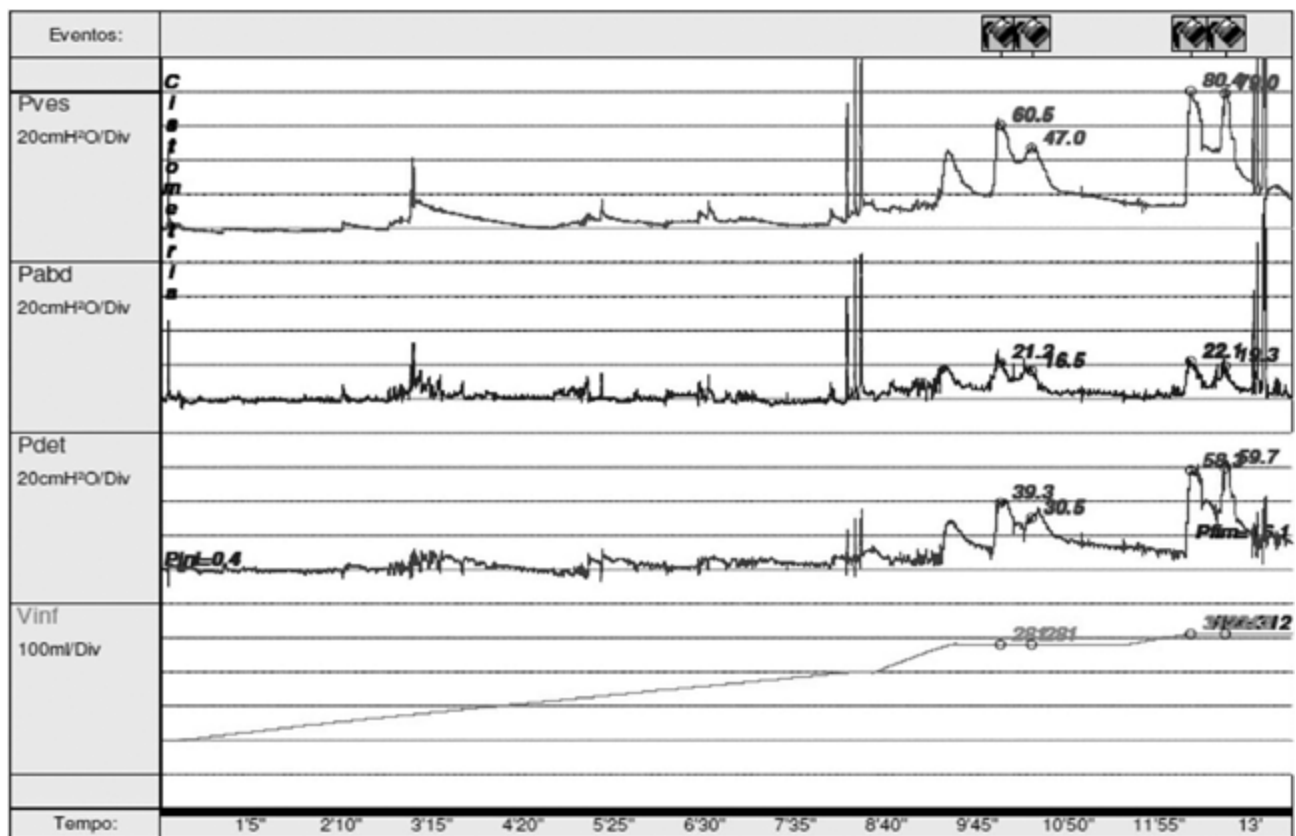
O tratamento conservador inclui medidas comportamentais, fisioterapia pélvica e medicamentos. Durante os primeiros 12 meses após a cirurgia, período em que pode haver melhora espontânea da IUPP, apenas modalidades conservadoras de tratamento devem ser consideradas. Em casos selecionados de pacientes com IU severa e estabilizada e após período mínimo de seis meses, o tratamento cirúrgico pode ser considerado.¹²

A fisioterapia do assoalho pélvico pode promo-

ver retorno mais rápido da continência urinária após a PR.¹⁵ A fisioterapia pode acelerar a recuperação da continência, mas não parece reduzir as taxas de continência após 12 meses de cirurgia.¹⁶

Não há evidência clara na literatura se a adição de *biofeedback* ou eletroestimulação possam aumentar a eficácia em comparação à fisioterapia do assoalho pélvico isolada.¹⁶ Da mesma forma, existem dados conflitantes sobre o benefício de realizar fisioterapia do assoalho pélvico antes da cirurgia de PR.¹⁷

Os medicamentos antimuscarínicos e beta-3 agonistas podem ser eficazes nos casos em que a bexiga hiperativa esteja presente. Não há tratamentos medicamentosos de comprovada eficácia para a IUPP causada por deficiência esfínteriana. A duloxetine pode melhorar a IU, mas tem taxas de efeitos adversos significativos e poucos pacientes persistem tomando o medicamento em longo prazo.¹²



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. Estudo urodinâmico em paciente de 70 anos com queixa de urgência e urgeincontinência dois anos após prostatectomia radical; cistometria mostra contrações detrusoras involuntárias com urgência e perdas urinárias. Não apresentou perdas às manobras de esforço.

Tratamento cirúrgico

Tratamentos invasivos podem ser indicados para pacientes incomodados com a IUPP e que tenham quadros estabilizados que geralmente ocorre após 12 meses da cirurgia.¹²

A injeção de substâncias no espaço submucoso da uretra posterior, no nível do colo vesical/uretra proximal, tem por objetivo promover efeito de volume/preenchimento, aumentando a coaptação da luz uretral e favorecendo a continência. Vários materiais já foram testados e não há evidências de superioridade de um agente em detrimento de outros. Em pacientes com IU leve, a possibilidade de melhora significativa pode ocorrer em até 50%, mas 10% apresentam piora do quadro. Portanto, os agentes injetáveis devem ser oferecidos somente a pacientes com IU leve após prostatectomia e que entendam que o alívio dos sintomas pode ser apenas temporário.¹⁸

Os balões ajustáveis (Figura 4) consistem em um mecanismo de compressão externa da uretra. Os dispositivos são colocados por via perineal. Os balões promovem compressão externa sobre a uretra, causando coaptação interna das suas paredes. Cada balão possui um portal que é posicionado na bolsa testicular, permitindo ajustes de seu volume, caso haja necessidade de maior compressão uretral. As taxas de sucesso variam de 35%-70%. Este tratamento está associado com altas taxas de falha e complicações que podem requerer a retirada do dispositivo.^{19,20}

O implante de *slings* suburetrais (Figura 5) é indicado para pacientes com IUPP considerada leve a moderada. Os *slings* podem ser posicionados pela técnica retropúbica ou transobturatória, e podem ser

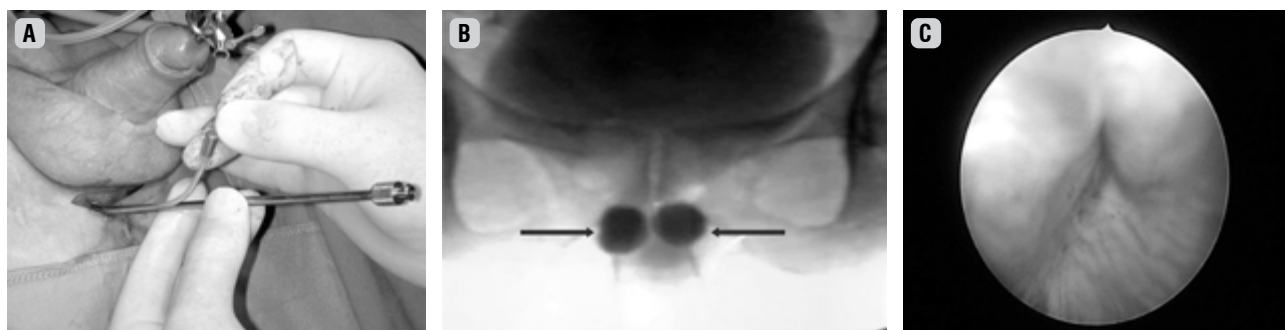
fixos ou ajustáveis. O mecanismo de ação dos *slings* baseia-se na capacidade de comprimir a uretra ou pelo reposicionamento do bulbo uretral em posição mais cranial. Não há evidências de superioridade de um tipo de *sling* sobre os demais, assim como não existem evidências de que a ajustabilidade possa oferecer benefício adicional.²¹ Antecedente de radioterapia pélvica e cirurgia uretral prévia (estenose vesicouretral) associam-se com piores resultados para a cirurgia de *sling*.²² A maioria dos estudos demonstra taxas de cura/melhora da IU leve/moderada em aproximadamente 70%-80% dos pacientes, no curto/médio prazo. Nos casos de IU severa, as taxas de cura/melhora variam entre 14%-42%.²³⁻²⁵



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 5. Posicionamento do *sling* sintético no nível da uretra bulbar por meio de técnica transobturatória.

Os pacientes com contratilidade detrusora fraca ou baixa complacência vesical, podem apresentar retenção urinária ou aumento da pressão intravesical após colocação de *sling*.²⁵



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 4. Técnica de implante dos balões periuretrais. A) Introdução percutânea guiada por fluoroscopia. B) Controle radioscópico mostrando os balões periuretrais (setas) em posição adequada. C) Uretroscopia depois do implante dos balões, demonstrando coaptação da parede uretral.

O *sling* permite micções espontâneas sem a necessidade de manipular nenhum dispositivo.

O implante do esfíncter urinário artificial (EUA) consiste na colocação de uma cinta/manguito (*cuff*) ao redor da uretra bulbar, de forma a comprimi-la circunferencialmente e coaptar suas paredes, lembrando o funcionamento do mecanismo esfinteriano normal. Para urinar, o paciente precisa acionar uma válvula (*pump* ou bomba) posicionada na bolsa testicular, levando ao esvaziamento do manguito (*cuff*) e retirando o efeito compressivo sobre a uretra, permitindo a micção (Figura 6). Ao acionar a válvula, a solução que preenche o manguito é deslocada para um balão reservatório implantado no espaço extraperitoneal pélvico, abrindo o manguito. Após alguns minutos, ocorre retorno espontâneo do líquido para o manguito, reestabelecendo a continência urinária.^{26,27}

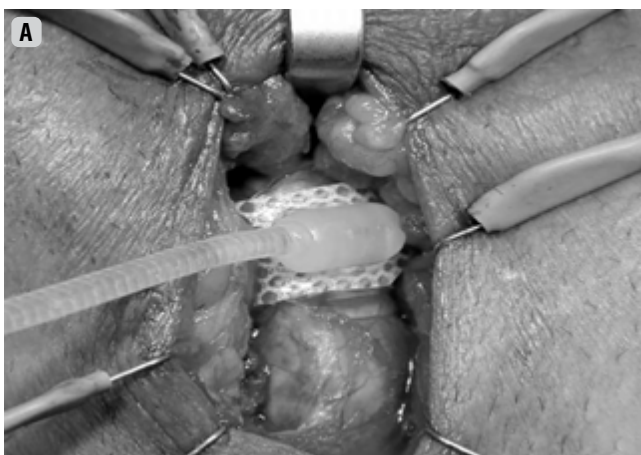
Os resultados obtidos em coortes de longo prazo são consistentes, demonstrando que 58%-90% dos

pacientes atingem um estado de “continência social” (uso de um fralda/absorvente por dia), embora as taxas de continência total (sem necessidade do uso de protetores) sejam significativamente menores (20% a 60%), a melhora na qualidade de vida é significativa, mesmo quando persistem pequenas leves, atingindo taxas de satisfação de 90% com o tratamento.²⁷⁻²⁹

É necessário ter boa destreza manual e cognição preservada para manipular a bomba/*pump*. As taxas de revisão cirúrgica variam entre 8%-45% em cinco anos de seguimento, com necessidade de explantação entre 7%-17%.²⁸⁻³¹

Os fatores de risco para complicações cirúrgicas são: antecedente de radioterapia pélvica, diabetes, uso de prótese peniana, experiência do cirurgião e baixos níveis de testosterona.^{32,33} O risco de revisão cirúrgica em pacientes submetidos à radioterapia é cerca de 50% maior e as taxas de continência parecem um pouco inferiores.³³⁻³⁵

Erosão e infecção são as complicações mais temi-



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 6. A) posicionamento do manguito periuretral no nível da uretra bulbar. B) Implante do balão reservatório no espaço extraperitoneal pélvico. C) Implante da válvula de acionamento na bolsa testicular.

das, uma vez que invariavelmente exigem a remoção do dispositivo.³⁴⁻³⁶ Cerca de 2/3 destas complicações acontecem no primeiro ano após o implante. A maioria das erosões precoces deve-se à lesão uretral iatrogênica, tipicamente na parede posterior, não percebida na cirurgia. Confirmada a lesão uretral durante a cirurgia de implante, o procedimento deve ser interrompido devido ao risco significativo de erosão. Nos casos de erosão uretral, a cirurgia é mandatória e consiste na retirada de todos os componentes do EUA, rafia da lesão e colocação de cateter Foley, que deve permanecer por três a quatro semanas. Um novo dispositivo somente deve ser colocado após três a seis meses, após verificar-se as condições da uretra. O implante do novo manguito deve preferencialmente ser feito em local fora do sítio da erosão prévia ou através da técnica de dissecação transcorpórea, minimizando o risco de nova erosão. Assim procedendo, as taxas de sucesso na continência parecem ser semelhantes às de um implante primário.³⁶

A atrofia uretral é a principal causa de perda de eficácia no médio/longo prazo e decorre da isquemia por compressão mecânica na topografia do manguito. Tipicamente ocorre piora progressiva da continência em função da menor compressão uretral pelo manguito. Entre as alternativas para sua correção pode-se optar

pela troca do manguito por outro de menor calibre, colocação do manguito em segmento uretral não atrofiado ou a colocação de um segundo manguito em “Y” em segmento uretral não atrofiado.³⁷

Em relação a problemas vesicais que podem estar associados à deficiência esfíncteriana, a complacência vesical pode melhorar após o implante do EUA. O achado de hiperatividade no pré-operatório, desde que não seja a causa predominante da IU, parece não estar associado a piores resultados de continência após implante do EUA.^{38,39}

Conclusão

A IU que ocorre após cirurgias prostáticas continua sendo uma complicação importante, apesar de avanços recentes na técnica cirúrgica. O urologista deve estar preparado para reconhecer e avaliar esta condição, sabendo oferecer as alternativas conservadoras e cirúrgicas de tratamento. A fisioterapia é uma boa alternativa para acelerar a recuperação da continência urinária nos primeiros meses após a cirurgia. Nos pacientes com IUPP estabilizada, as alternativas de implante de *sling* ou esfíncter artificial podem promover ótimos resultados em pacientes motivados e bem selecionados.

Referências

1. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourology and Urodynamics*. 2019;38(2):433-77.
2. Soler R, Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1356-64.
3. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC Study. *European Urology*. 2006;50(6):1306-14.
4. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int*. 2011;108:1459-71.
5. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. *J Urol*. 2000;163(6):1767-70.
6. Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cioffi A, Cavalleri S, et al. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2010;184(3):1028-33.
7. Wiltz AL, Shikanov S, Eggener SE, Katz MH, Thong AE, Steinberg GD, et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated-functional outcomes. *Urology*. 2009;73(2):316-22.
8. Skolarus TA, Hedgepeth RC, Zhang Y, Weizer AZ, Montgomery JS, Miller DC, et al. Does robotic technology mitigate the challenges of large prostate size? *Urology*. 2010;76(5):1117-21.
9. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):405-17.
10. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68(4):692-704.
11. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216-25.
12. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2015;67(6):1099-109.
13. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes

- and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *European Urology*. 2015;67(6):1066-96.
14. Shakir NA, Fuchs JS, McKibben MJ, Viers BR, Pagliara TJ, Scott J, et al. Refined nomogram incorporating standing cough test improves prediction of male transobturator sling success. *Neurourology and Urodynamics*. 2018.
 15. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012;62(6):1130-42.
 16. Ribeiro LH, Prota C, Gomes CM, de Bessa J, Jr., Boldarine MP, Dall'Oglio MF, et al. Long-term effect of early postoperative pelvic floor biofeedback on continence in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2010;184(3):1034-9.
 17. Centemero A, Rigatti L, Giraud D, Lazzeri M, Lughezzani G, Zugna D, et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after radical prostatectomy: a randomised controlled study. *Eur Urol*. 2010;57(6):1039-43.
 18. Imamoglu MA, Tuygun C, Bakirtas H, Yigitbasi O, Kiper A. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macropastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*. 2005;47(2):209-13.
 19. Trigo-Rocha F, Gomes CM, Pompeo AC, Lucon AM, Arap S. Prospective study evaluating efficacy and safety of Adjustable Continence Therapy (ProACT) for post radical prostatectomy urinary incontinence. *Urology*. 2006;67(5):965-9.
 20. Leuret T, Cour F, Benchetrit J, Grise P, Bernstein J, Delaporte V, et al. Treatment of postprostatectomy stress urinary incontinence using a minimally invasive adjustable continence balloon device, ProACT: results of a preliminary, multicenter, pilot study. *Urology*. 2008;71(2):256-60.
 21. Castle EP, Andrews PE, Itano N, Novicki DE, Swanson SK, Ferrigni RG. The male sling for post-prostatectomy incontinence: mean followup of 18 months. *J Urol*. 2005;173(5):1657-60.
 22. Fischer MC, Huckabay C, Nitti VW. The male perineal sling: assessment and prediction of outcome. *J Urol*. 2007;177(4):1414-8.
 23. Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. *J Urol*. 1998;159(5):1510-5.
 24. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Cortese P, Ninotta G. The bone anchor suburethral synthetic sling for iatrogenic male incontinence: critical evaluation at a mean 3-year followup. *J Urol*. 2009;181(5):2204-8.
 25. Siegler N, Droupy S, Costa P. [Sub-urethral sling Advance((R)) midterm results: patient selection and predictors of success]. *Prog Urol*. 2013;23(12):986-93.
 26. Herschorn S, Bruschini H, Comiter C, Grise P, Hanus T, Kirschner-Hermanns R, et al. Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):179-90.
 27. Gomes CM, Broderick GA, Sanchez-Ortiz RF, Preate D, Jr., Rovner ES, Wein AJ. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence: impact of prior collagen injection on cost and clinical outcome. *J Urol*. 2000;163(1):87-90.
 28. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. *J Urol*. 1996;156(6):1975-80.
 29. Elliott DS, Barrett DM. Mayo Clinic long-term analysis of the functional durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter: a review of 323 cases. *J Urol*. 1998;159(4):1206-8.
 30. Van der Aa F, Drake MJ, Kasyan GR, Petrolekas A, Cornu JN, Young Academic Urologists Functional Urology G. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol*. 2013;63(4):681-9.
 31. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. *J Urol*. 2001;166(5):1755-8.
 32. Fulford SC, Sutton C, Bales G, Hickling M, Stephenson TP. The fate of the 'modern' artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. *Br J Urol*. 1997;79(5):713-6.
 33. Lai HH, Boone TB. The surgical learning curve of artificial urinary sphincter implantation: implications for prosthetic training and referral. *J Urol*. 2013;189(4):1437-43.
 34. Walsh IK, Williams SG, Mahendra V, Nambirajan T, Stone AR. Artificial urinary sphincter implantation in the irradiated patient: safety, efficacy and satisfaction. *BJU Int*. 2002;89(4):364-8.
 35. Bates AS, Martin RM, Terry TR. Complications following artificial urinary sphincter placement after radical prostatectomy and radiotherapy: a meta-analysis. *BJU Int*. 2015;116(4):623-33.
 36. Motley RC, Barrett DM. Artificial urinary sphincter cuff erosion. Experience with reimplantation in 38 patients. *Urology*. 1990;35(3):215-8.
 37. DiMarco DS, Elliott DS. Tandem cuff artificial urinary sphincter as a salvage procedure following failed primary sphincter placement for the treatment of post-prostatectomy incontinence. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1252-4.
 38. Afraa TA, Campeau L, Mahfouz W, Corcos J. Urodynamic parameters evolution after artificial urinary sphincter implantation for post-radical prostatectomy incontinence with concomitant bladder dysfunction. *Can J Urol*. 2011;18(3):5695-8.
 39. Giannantoni A, Mearini E, Zucchi A, Costantini E, Mearini L, Bini V, et al. Bladder and urethral sphincter function after radical retropubic prostatectomy: a prospective long-term study. *Eur Urol*. 2008;54(3):657-64.

CAPÍTULO 58

SEÇÃO VIII UROLOGIA ONCOLÓGICA:
UROTELIAL [BEXIGA E TRATO ALTO]

Câncer de bexiga: Epidemiologia, diagnóstico laboratorial e por imagem e estadiamento

Dr. Mário Henrique Bueno Bavaresco

Dr. Felipe Domingues de Vasconcelos

Dr. Rafael Eduardo Domingues Marques

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Epidemiologia

O câncer de bexiga é a décima neoplasia mais diagnosticada no mundo. Estimam-se cerca de 573 mil novos casos em 2020,¹ com incidência três a quatro vezes maior para o sexo masculino (9,5/100.000 para homens e 2,4/100.000 para mulheres). Os índices de mortalidade seguem em igual proporção (3,3/100.000 para homens e 0,86/100.000 para mulheres).¹ Estas taxas podem sofrer variações globais e são sensivelmente maiores nos países desenvolvidos e industrializados (Europa e América do Norte) e em regiões endêmicas para o *S. haematobium* (norte da África).²

A neoplasia vesical é mais prevalente no idoso, sendo 80% dos diagnósticos realizados após a sexta década de vida.³ Ao longo dos anos, a história natural do câncer de bexiga tem sofrido pouca ou nenhuma variação nas suas taxas de incidência e de mortalidade.² Esse comportamento desafia a comunidade científica a se empenhar na melhoria dos métodos de diagnóstico e tratamentos, a fim de atingir um real ganho de sobrevida câncer-específica num futuro breve.

Diagnóstico

A maioria dos tumores de bexiga apresenta-se, ao diagnóstico, com hematúria indolor.⁴ Sintomas irritativos e de armazenamento vesical, como disúria, polaciúria, urgência miccional ou urgeincontinência de início recente, na ausência de infecção urinária, também devem levar à suspeição diagnóstica.⁵ Na fase inicial da doença, o exame físico não apresenta alterações significativas.

Durante a anamnese, devemos identificar possíveis fatores de risco. O tabagismo é o maior deles, aumentando cerca de cinco vezes a incidência do câncer de bexiga. A carga tabágica (número de cigarros/dia) e o tempo de exposição (anos) geram um aumento linear e crescente desse risco. Ao cessar a exposição, este cai gradativamente, porém nunca se iguala à população nunca exposta.⁶

Além do tabaco, outros agentes químicos, como a fenacetina (fármaco antipirético), a ciclofosfamida (quimioterápico), as nitrosaminas (cosméticos, fármacos, alimentos em conserva, carne defumada, pesticidas, indústria da borracha) e as aminas aromáticas (tintas, anilina, corantes) devem ser investigados, especial-

mente aqueles relacionados à atividade ocupacional do paciente que incluam exposição crônica.

Agentes mecânicos também podem, ao agredir o urotélio, ser fator de risco para desenvolvimento dos tumores vesicais. São eles: radiação pélvica, infecção urinária de repetição, cálculos vesicais, cateterismo vesical (intermitente ou crônico – principalmente em pacientes com bexigas neurogênicas) e infecção pelo *S. haematobium*.

Aproximadamente 90% das neoplasias vesicais são derivadas das células transicionais. Nos casos de agressão mecânica crônica à mucosa da bexiga, o diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas também deve ser lembrado. Outra histologia possível, apesar de mais rara, é o adenocarcinoma, que está, mais frequentemente, ligada aos tumores originados no úraco.

Diagnóstico laboratorial

Inicialmente, devemos realizar o exame de análise e cultura urinária, a fim de descartar processos infecciosos e detectar possível hematúria microscópica.

A citologia oncótica urinária pode ser utilizada tanto no diagnóstico como no seguimento dos pacientes com câncer de bexiga e tem sido o principal marcador desde a sua descrição original, feita por Papanicolau e Marshall em 1945. Apresenta uma alta especificidade (94%), porém com uma baixa sensibilidade (35%).⁷ Outras dificuldades adicionais são: ser examinador-dependente, necessidade de enviar a amostra para um laboratório de patologia e retardo para obter os resultados.

Numerosos estudos encontram-se em andamento para melhorar a acurácia de testes urinários ou sanguíneos, objetivando criar alternativas à cistoscopia e à citologia oncótica. Atualmente, existem diversos marcadores que podem ser utilizados, com graus variáveis de acurácia. Na maioria dos testes, a detecção ocorre pela identificação de células tumorais através de diferentes métodos. Comercialmente, os testes mais relevantes para diagnóstico do câncer de bexiga são: o BTA stat / BTA track; UroVysion FISH; Xpert detection; Cxbladder e o UroSEEK.⁸ Embora os estudos sejam promissores, nenhum deles é capaz, por ora, de substituir a realização da cistoscopia (padrão-ouro).

Diagnóstico por imagem

O ultrassom constitui o primeiro exame de imagem a ser realizado nos pacientes com hematúria indolor com suspeita de neoplasia vesical. Apresenta baixa complexidade, fácil acesso e é inócua aos pacientes. Sua sensibilidade e especificidade ultrapassam os 90% para lesões maiores que 5 mm em diversos estudos.⁹ O uso das imagens 3D e o acréscimo de contraste ao ultrassom podem melhorar ainda mais sua acurácia.¹⁰

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) contrastadas também apresentam altos valores de sensibilidade e especificidade no diagnóstico do câncer de bexiga. Seu uso também é capaz de estudar o trato urinário superior, estadiar o tumor locorregional, identificar acometimento linfonodal e metástases viscerais. A RM ainda oferece a possibilidade de avaliar o acometimento da parede muscular vesical pela neoplasia.¹¹

Pielograma retrógrado ou urografia excretora podem ser utilizados, caso a TC ou a RM não estejam disponíveis. O PET-FDG (do inglês, *positron emission tomography-fluorodeoxyglucose*) acrescenta, principalmente, na identificação de lesões linfonodais e a distância.¹¹

Diagnóstico endoscópico

A cistoscopia é o exame padrão-ouro no diagnóstico do câncer de bexiga. A visualização direta da lesão também possibilita a coleta de material para estudo anatomopatológico. Sua sensibilidade para lesões menores que 5 mm ou áreas planas com alteração do aspecto do urotélio, que dificilmente são identificadas pelos exames de imagem, também é alta. Isto se torna especialmente importante no diagnóstico de carcinoma *in situ*. O uso da fluorescência através da instilação vesical de agente fotossensível (ácido 5-aminolevulínico [ALA-5]) absorvida pelas células tumorais e ativadas após iluminação específica amplia ainda mais a sensibilidade do método para lesões localizadas não músculo-invasivas.¹²

Estadiamento

A invasão da camada muscular detrusora é o fator mais relevante no estadiamento do câncer de bexiga. Assim, podemos classificá-los de uma maneira geral em tumores “não músculo-invasivo” ou “músculo-invasivo”. Os tumores não músculo-invasivos são restritos

à mucosa (Ta e CIS) e à lâmina própria (T1). A nomenclatura “superficial”, previamente utilizada, não deve ser mais adotada. Já os tumores com invasão muscular são aqueles T2 ou mais e apresentarão um pior prognóstico, com necessidade de terapias mais invasivas.

A Classificação de Tumores Malignos (TNM, do inglês *Classification of Malignant Tumours*), criada em 2009, foi revisada em 2017, porém sem mudanças significativas com relação ao câncer de bexiga (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação TNM	
T - Tumor primário	
TX Tumor primário não pode ser avaliado	
T0 Sem evidência de tumor	
Ta Carcinoma papilífero não invasivo	
Tis Carcinoma <i>in situ</i>	
T1 Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial	
T2 Tumor invade a camada muscular T2a invade a muscular superficial T2b invade a muscular profunda	
T3 Tumor invade o tecido perivesical T3a invasão microscópica T3b invasão macroscópica (massa extravesical)	
T4 Tumor invade qualquer das seguintes estruturas: estroma prostático; vesículas seminais; útero; vagina; assoalho pélvico ou parede abdominal T4a tumor invade: próstata; vesículas seminais, útero ou vagina T4b tumor invade: assoalho pélvico ou parede abdominal	
N - Linfonodos regionais	
NX Linfonodos não podem ser avaliados	
N0 Ausência de linfonodos comprometidos	
N1 Metástase em único linfonodo pélvico (hipogástrico; obturador; ilíaco externo ou pré-sacral)	
N2 Metástase em múltiplos linfonodos pélvicos (hipogástrico; obturador; ilíaco externo ou pré-sacral)	
N3 Metástase em íliaca comum	
M - Metástases a distância	
M0 Ausência de metástase	
M1a Linfonodos a distância comprometidos	
M1b Outros sítios	

Adaptada de Brierley et al., 2016.¹³

A atipia nuclear ao exame histológico permite classificar os tumores em alto ou baixo grau. Essa identificação implicará a indicação ou não de terapias adjuvantes à ressecção endoscópica e/ou tratamento radical em pacientes com múltiplas recidivas.

Referências

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>>. Acesso em: abr. 2021.
2. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014;66:59.
3. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci Basel Switz*. 2020;13:8(1).
4. Batista R, Vinagre N, Meireles S, Vinagre J, Prazeres H, Leão R, et al. Biomarkers for bladder cancer diagnosis and surveillance: a comprehensive review. *Diagnostics*. 2020;10(1):39.
5. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol*. 2017;71:447-61.
6. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86(2):289-94.
7. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am*. 2000;27:25-37.
8. Batista R, Vinagre N, Meireles S, Vinagre J, Prazeres H, Leão R, et al. Biomarkers for bladder cancer diagnosis and surveillance: a comprehensive review. *Diagnostics*. 2020;10:39.
9. Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria – A report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002;84:203-5.
10. Caruso G, Salvaggio G, Campisi A, Melloni D, Midiri M, Bertolotto M, Lagalla R. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced and gray-scale ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1):151-6.
11. Galgano SJ, Porter KK, Burgan C, Rais-Bahrami S. The role of imaging in bladder cancer diagnosis and staging. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):703. Published 2020 Sep 16.
12. Jeong BC. Recent technological advances in cystoscopy for the detection of bladder cancer. *Bladder Cancer*. 2018;135-44..
13. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley-Blackwell. 2016. ISBN 978-1-119-26357-9.

CAPÍTULO 59

SEÇÃO VIII UROLOGIA ONCOLÓGICA:
UROTELIAL [BEXIGA E TRATO ALTO]

Câncer de bexiga não músculo- -invasivo: Estratificação de risco, cirurgia e terapias intravesicais

Dr. Daher Cezar Chade

Dr. João Felipe da Costa Nunes

Dra. Sanarely Pires Adonias



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O prognóstico do câncer de bexiga (CaB) não músculo-invasivo apresenta grande variabilidade, o que confere um desafio ao urologista no tratamento desta patologia. A estratificação de risco tem importância fundamental neste contexto, ao adequar os tratamentos e o seguimento conforme o risco de recorrência e progressão, com o intuito de minimizar tanto o subtratamento quanto o supertratamento, já que estes são em sua maioria invasivos.

Estratificação de risco

O grupo de trabalho da Associação Europeia de Urologia (EAU) sobre o CaB não músculo-invasivo publicou uma versão de recomendações sobre a natureza, a classificação, os fatores de risco, o diagnóstico, os fatores prognósticos e o tratamento desta doença.

Os tumores papilares confinados à mucosa e invadindo a lâmina própria são classificados como estágio Ta e T1, de acordo com a Classificação de Tumores Malignos (TNM, do inglês *Classification of Malignant Tumours*).¹ Os tumores planos de alto grau confinados à mucosa são classificados como carcinoma *in situ* (CIS ou TIS). Todos esses tumores podem ser tratados com ressecção transuretral da bexiga (RTU_b), em combinação ou não com instilações intravesicais da bexiga com BCG ou quimioterápicos, e são agrupados sob o título de *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) para fins terapêuticos.²

Estágio Ta, T1 e CIS

Os tumores Ta são confinados ao urotélio, apresentam configuração papilar em sua porção exofítica e não invadem a lâmina própria do tecido conjuntivo urotelial, nem o músculo detrusor. A profundidade e a extensão da invasão na lâmina própria (subestadiamento T1) demonstraram ser de valor prognóstico importante em estudos de coorte retrospectivos.³ O CIS é um carcinoma urotelial

não invasivo, plano, de alto grau. Pode ser diagnosticado erroneamente como lesão inflamatória durante a cistoscopia, se não biopsiada. O carcinoma *in situ* é frequentemente multifocal e pode ocorrer na bexiga, no trato urinário superior, nos dutos prostáticos e na uretra prostática.⁴

Há três tipos distinguíveis de CIS:

- CIS primário (sem tumores papilares prévios ou concomitantes);
- CIS secundário (história prévia de tumores papilares);
- CIS concomitante (na presença de tumores papilares).

Grau histológico

A Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1973 apresentou os diferentes graus de anaplasia:

- Grau 1: tumores bem diferenciados;
- Grau 2: tumores moderadamente diferenciados;
- Grau 3: tumores pouco diferenciados.³

O tratamento deve levar em consideração o prognóstico do paciente. A fim de prever o risco de recorrência da doença e/ou progressão, foram introduzidos vários modelos de prognóstico para populações específicas de pacientes. Um desses modelos é o de pontuação da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) de 2006, capaz de prever os riscos de curto e longo prazo de recorrência e progressão da doença em indivíduos.⁵

O sistema de pontuação é baseado nos seis fatores clínicos e patológicos mais significativos em pacientes tratados principalmente por quimioterapia intravesical: quantidade de tumores, tamanho do tumor, taxa de recorrência, categoria, CIS recorrente e grau do tumor. Com base em fatores prognósticos, é possível subdividir os pacientes do grupo de baixo, médio e alto risco e identificar aqueles que estão em maior risco de progressão da doença de acordo com a tabela 1.⁶

Tabela 1. Grupos de risco

Baixo risco	Tumor primário, único, Ta / T1 LG / G1 < 3 cm de diâmetro sem CIS em um paciente. Um tumor primário Ta LG / G1 sem CIS com no máximo 1 dos fatores de risco clínicos adicionais
Risco intermediário	Pacientes sem CIS que não estão incluídos nos grupos de baixo, alto ou muito alto risco
Alto risco	Todos T1 HG / G3 sem CIS, EXCETO aqueles incluídos no grupo de risco muito alto Todos os pacientes CIS, EXCETO aqueles incluídos no grupo de risco muito alto
Risco muito alto	Estágio e grau com fatores de risco clínicos adicionais: <ul style="list-style-type: none"> • Ta HG / G3 e CIS com todos os 3 fatores de risco • T1 G2 e CIS com pelo menos 2 fatores de risco • T1 HG / G3 e CIS com pelo menos 1 fator de risco • T1 HG / G3 sem CIS com todos os 3 fatores de risco descritos acima

HG, *high grade* (alto grau); LG, *low grade* (baixo grau).
Adaptada de van Rhijn et al., 2010.⁶

Cirurgia

A RTUb é o padrão-ouro no tratamento dos pacientes com suspeita clínica e/ou radiológica de CaB. Fornece importantes características histológicas das lesões, permitindo a estratificação dos casos quanto ao risco de recorrência e progressão da doença, seleção para futuras RTUb e terapia intravesical adjuvante. A presença de muscular representada no espécime cirúrgico é fundamental para o adequado estadiamento anatomopatológico e consequente conduta pós-operatória.

Apesar de um procedimento relativamente pouco complexo, é imprescindível que os urologistas, sobretudo aqueles no início da sua formação acadêmica, padronizem a técnica cirúrgica, compreendam os tipos de energia e tecnologias disponíveis, sempre objetivando a ressecção ampla e completa das lesões com o mínimo de artefatos possíveis.

Princípios e estratégias

A maioria dos ressectoscópios disponíveis no mercado é de fluxo contínuo, em média 24 a 26 Fr. Por tratar-se de cirurgia potencialmente contaminada, recomenda-se a antibioticoprofilaxia, comumente com cefalosporinas de primeira geração.

Antes de iniciar o procedimento cirúrgico, é fundamental checar a disponibilidade e a integridade dos materiais permanentes e descartáveis, em especial as alças de ressecção e evacuadores.

Embora o tempo de cirurgia não seja muito longo, o paciente em posição de litotomia deve permanecer em posição confortável, com todas as áreas de contato devidamente protegidas sobre coxins e livres de pressão, minimizando, portanto, as lesões por posicionamento.

Lesões em divertículos, perimeatos ureterais e em paredes laterais adjacentes aos nervos obturadores exigem ressecção cuidadosa, uma vez que as chances de perfuração e demais complicações são mais prováveis.

Monopolar vs. bipolar

A RTUb monopolar é a principal tipo de energia utilizada e mais acessível há décadas na maioria dos serviços de urologia. Entretanto, não é isenta de complicações, e novas modalidades de energia,

como o bipolar e laser, despontam como alternativas para reduzir os riscos e obter melhores espécimes cirúrgicos.

Uma revisão sistemática de nove estudos prospectivos, com mais de 1.700 pacientes, concluiu que a RTUb bipolar apresenta menor tempo operatório e de hospitalização, com taxas comparáveis referentes ao tempo de cateterismo, queda do nível de hemoglobina, complicações pós-operatórias, recorrência e resultados patológicos.⁷ Atualmente, os resultados do uso da energia bipolar e laser ainda são controversos.⁸

Citologia urinária

A citologia urinária compõe o arsenal diagnóstico do CaB como complemento à cistoscopia. É um exame pouco sensível (16%) para tumores de baixo grau (G1), sendo útil para os casos de neoplasias de alto grau (G3) e CIS, seja no diagnóstico ou seguimento.⁸ Apesar da elevada especificidade, sua interpretação é patologista-dependente e afecções como infecção, litíase e terapia intravesical podem interferir no resultado.^{9,10}

Ressecção fracionada (convencional) ou em bloco

A técnica selecionada depende do tamanho, localização do tumor e da experiência do cirurgião. O método convencional consiste em ressecar as lesões em três frações: parte exofítica, base e bordas da lesão; enquanto a ressecção “em bloco”, seja através de energia monopolar, bipolar ou laser, extrai o tumor sem divisão, “enucleando-o” com as camadas vesicais. As vantagens da ressecção “em bloco” são: excelentes taxas de detrusor nos espécimes cirúrgicos e redução de artefatos decorrentes do uso excessivo de cautério.⁸

Biópsias aleatórias da bexiga

Não há evidências fortes para apoiar seu uso rotineiro. Pacientes com cistoscopia negativa, mas citologia positiva e suspeita de CIS são as duas principais indicações. As biópsias devem ser direcionadas para todas as paredes vesicais. Embora não haja um forte nível de evidência, espera-se que as novas tecnologias como fotodinâmica e *Narrow Band Imaging*

(NBI) possam, em um momento futuro, substituir algumas destas indicações.¹¹

Biópsia da uretra prostática

A realização de biópsia de uretra prostática, seja a frio ou através de alça de ressecção, está condicionada ao risco de envolvimento neoplásico na região. Um estudo clássico com 128 homens com doença T1G3 demonstrou a incidência de 11,7% de CIS na uretra prostática.¹² Assim sendo, recomenda-se a biópsia nas seguintes situações: presença de CIS, tumores de alto grau localizados no trígono ou colo vesical, tumores múltiplos, citologia positiva sem evidência de lesão macroscópica.¹³

Novas tecnologias

O manejo terapêutico e o seguimento dos pacientes com CaB exigem cistoscopias e RTUb seriadas, sob fonte de luz branca. Porém, algumas lesões são difíceis de ser identificadas e, portanto, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas para suprimir essa limitação.

A cistoscopia de fluorescência (cistoscopia de luz azul) é a técnica mais validada. Necessita da instilação intravesical de um agente fotossensibilizador, sendo absorvido preferencialmente por células malignas que apresentam fluorescência vermelha com sua demarcação distinta dos demais tecidos. Estudos prospectivos randomizados controlados mostraram taxa de detecção significativamente melhor (16%), assim como menor recorrência (47% vs. 56%, $p = 0,026$) e maior tempo livre de doença (16,4 vs. 9,4 meses, $p = 0,04$) em comparação com cistoscopia de luz branca.^{14,15}

Referências

1. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Brierley JD, Wittekind C, Eds. 2017. Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
2. Otto W, Breyer J, Herdejen S, Eder F, Bertz S, May M, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:431.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, et al. Diretrizes para o câncer de bexiga não músculo-invasivo. *Eur Urol* 2011;59(4):584-94.

Diferente da fluorescência, a NBI é uma ferramenta emergente e interessante, que não requer instilação intravesical pré-operatória e as lesões neoplásicas podem ser diferenciadas do urotélio normal através do contraste obtido pelo diferente grau de absorção da luz azul e verde pela hemoglobina das células malignas. Em uma metanálise recente, em comparação com a luz branca, a NBI apresentou maior taxa de detecção tumoral (24%), sem diferença na porcentagem de falso-positivos.¹⁶

ReRTU de bexiga

Uma segunda ressecção transuretral (RTU) deve ser indicada sempre que houver a ausência de muscular representada, ressecção incompleta na primeira RTU ou quando houver presença de tumor de alto risco ou muito alto risco. A reRTU deve ser realizada após duas a seis semanas, pois há risco de pior prognóstico com o atraso do segundo procedimento.

Terapias intravesicais

Os pacientes que apresentam tumor de baixo risco devem ser submetidos a quimioterapia intravesical com dose única no pós-operatório imediato com aplicação de gencitabina ou mitomicina C.

Os casos de tumor de risco intermediário e alto devem receber tratamento intravesical com bacilo de Calmette-Guerin (BCG) com indução de seis instilações semanais de 80 mg. Os casos de risco intermediário devem receber um ano de manutenção através de três aplicações após três, seis e 12 meses. Os pacientes com tumores de alto risco devem prolongar a manutenção com BCG até completar três anos (esquema SWOG nos meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36).^{10,17}

4. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn., vol 8. 2016. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (Eds), Lyon, France. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-G-Sylvester,-R.J.,-et-al.->>>. Acesso em: mar. 2021.
5. Sylvester RJ, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466.

6. van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van leenders GJ, Ooms BC, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2010;58:433.
7. Krajewski W, Nowak L, Moschini M, Mari A, Di Trapani E, Xylinas E, et al. Systematic review and meta-analysis on bipolar versus monopolar transurethral resection of bladder tumors. *Translational Andrology and Urology*. 2021;10(1):37-48.
8. Sylvester RJ, Rodriguez O, Hernandez V, Turturica D, Bauerova L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *European Urology*. 2021;79(4):480-8.
9. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic Oncology*. 2015;33(2):66 e25-31.
10. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *European urology*. 2002;41(3):284-9.
11. Kim LHC, Patel MI. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Translational Andrology and Urology*. 2020;9(6):3056-72.
12. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Pena JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *European Urology*. 2012;62(1):118-25.
13. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *European Urology*. 2005;48(5):760-3.
14. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *The Journal of Urology*. 2012;188(1):58-62.
15. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*. 2010;184(5):1907-13.
16. Li K, Xu Y, Tan M, Xia S, Xu Z, Xu D. A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Lasers in Medical Science*. 2019;34(1):85-92.
17. Sylvester RJ, van der Meijden A, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;168:1964.

CAPÍTULO 60

SEÇÃO VIII UROLOGIA ONCOLÓGICA:
UROTELIAL [BEXIGA E TRATO ALTO]

Câncer de bexiga músculo-invasivo: Cirurgia, quimioterapia neo/adjuvante, linfadenectomia, preservação vesical

Dr. João Paulo Pretti Fantin

Dr. Felipe do Carmo Moura



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Uma importante concepção sobre o diagnóstico e manejo da neoplasia maligna de bexiga localizada é entender que existem dois espectros dentro da mesma doença. De um lado está o tumor não músculo-invasivo (NMIBC), em que o tratamento compreende ressecção da lesão com ou sem terapia intravesical adjuvante. No outro extremo, temos a doença músculo-invasiva (MIBC) que, se deixada sem tratamento, resultará em 85% de chance de mortalidade em dois anos.¹

O tratamento e o prognóstico diferem bastante entre estas duas modalidades. Enquanto NMIBC resulta em menor impacto na qualidade de vida do paciente, o tratamento padrão de MIBC envolve uma cirurgia complexa, que consiste basicamente na retirada da bexiga e derivação urinária.

Cerca de 25%-30% dos pacientes já se apresentam com MIBC ao diagnóstico, e uma porcentagem (20%-25%) dos pacientes com NMIBC irá progredir para MIBC no seguimento.¹

Tratamento do câncer de bexiga músculo-invasivo

Após o correto estadiamento e a avaliação do paciente com neoplasia vesical músculo-invasiva, uma abordagem multidisciplinar é fundamental para integrar a terapia apropriada a pacientes individuais, incluindo cirurgia, quimioterapia (QT) sistêmica e radioterapia.²

Cirurgia

Para pacientes com doença clínica T2-T4a N0-Nx M0, a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica consiste no tratamento padrão-ouro, o que fornece excelente controle local, com taxa de recorrência pélvica de apenas 4% em pacientes com linfonodos negativos (Quadro 1).³

Um período de 12 semanas entre o diagnóstico de MIBC e o tratamento definitivo é o ideal; um atraso nesse tempo está associado a uma proporção maior de tumores extravesicais, metástases nodais e, conseqüentemente, piora na sobrevida.⁵

Historicamente, a cistectomia radical aberta é aceita como abordagem de escolha, pois seus resultados oncológicos a longo prazo estão bem estabelecidos. Trata-se de um procedimento complexo e com alta morbidade pós-operatória, incluindo complicações maiores e menores, que variam de 13% a 67%.⁶⁻⁸

Visando diminuir a morbidade perioperatória foram desenvolvidas técnicas de cistectomia radical minimamente invasiva (MIRC), como a cistectomia radical laparoscópica (LRC) e assistida por robótica (RARC).⁹ Estudos comparando a cirurgia aberta com a videolaparoscópica mostraram que a modalidade minimamente invasiva pode estar associada a um maior tempo operatório, menor incidência de complicações, taxas de transfusões e uso de analgésicos, bem como menor perda sanguínea e tempo de internação quando comparada à cirurgia aberta.¹⁰

Da mesma maneira, ensaios comparando a cirurgia robótica com a cirurgia aberta também foram publicados. O maior estudo realizado até o momento, realizado em 15 centros dos EUA, demonstrou que a RARC não é inferior à cistectomia aberta em termos de sobrevida livre de progressão (SLP) em dois anos (72,3% vs. 71,6%), eventos adversos (67% vs. 69%) e qualidade de vida.¹¹

Dentre os vários desfechos secundários, a perda sanguínea estimada, taxa de transfusão e tempo de internação foram consideravelmente menores nos pacientes submetidos a RARC.

Independente da via de acesso escolhida, nos homens a cistectomia padrão inclui a remoção da bexiga, próstata, vesículas seminais, ureteres distais e

Quadro 1. Indicações para cistectomia radical

- Câncer de bexiga músculo-invasivo (T2-T4a N0-Nx M0);
- Câncer de bexiga não músculo-invasivo (recorrente de alto risco, refratário à BCG, não responsivo à BCG, T1 de alto grau);
- Doença papilar extensiva que não pode ser controlada com ressecção endoscópica e terapia intravesical apenas;
- Cistectomia de salvamento (não respondedores à terapia conservadora, recorrência após tratamento de preservação vesical; paliativismo).

BCG, bacilo de Calmette-Guérin.

Adaptado de World Health Organization, 2007.⁴

linfonodos regionais. Já nas mulheres, o procedimento envolve a retirada da bexiga, uretra, parede anterior da vagina, útero e anexos, ureteres distais e linfonodos regionais.^{12,13}

Diferentes abordagens têm sido descritas para melhorar a função sexual e miccional nos pacientes submetidos à cistectomia radical. No momento não há consenso sobre qual técnica tem melhor impacto em preservar a função; entretanto, existem preocupações relacionadas ao impacto das cirurgias com preservação nos resultados oncológicos. Para os homens, é recomendado que não se deve oferecer técnicas preservadoras quando se busca o tratamento padrão; entretanto, para aqueles que estão motivados a preservar sua função sexual, as técnicas podem ser oferecidas, desde que a doença seja órgão-confinada e não haja evidência de tumor ao nível da próstata, uretra prostática ou colo vesical.¹⁴⁻¹⁶

Para as mulheres, os dados relacionados à preservação de órgãos ainda são imaturos e a técnica padrão ainda é o recomendada.¹⁷

Linfadenectomia

A linfadenectomia pélvica consiste num passo importante do procedimento, com alguns autores defendendo sua realização antes da cistectomia e outros após a retirada do órgão. Em geral, 25% dos pacientes submetidos terão linfonodos positivos no momento da cirurgia,¹⁸ e o status linfonodal é o fator prognóstico mais importante em relação às sobrevidas livre de doença e global a longo prazo.¹⁹

Daqueles pacientes com linfonodos patologicamente comprometidos, a recidiva tumoral ocorrerá em 70% a 80% deles, enquanto aqueles com linfonodos livres de doença terão recidiva tumoral em cerca de 30% dos casos.²⁰

A linfadenectomia padrão em pacientes com câncer de bexiga envolve a remoção do tecido linfonodal cranialmente até a bifurcação ilíaca comum, com o ureter sendo a borda medial, e incluindo o ilíaco interno, pré-sacral, fossa obturatória e linfonodos ilíacos externos.²¹

A linfadenectomia estendida inclui todos os linfonodos na região da bifurcação aórtica e os vasos ilíacos pré-sacrais e comuns mediais aos ureteres. Os limites laterais são os nervos genitofemorais, inferiormente à

veia ilíaca circunflexa, o ligamento lacunar e o linfonodo de Cloquet, bem como a área descrita para linfadenectomia padrão.^{22,23} Uma linfadenectomia superestendida estende-se cranialmente ao nível da artéria mesentérica inferior.²⁴

A extensão ideal da dissecação dos linfonodos no momento da cistectomia ainda não foi estabelecida. Hoje, a Associação Europeia de Urologia afirma que existe benefício da linfadenectomia estendida em relação à padrão, mas que os estudos não demonstraram diferenças entre a estendida e a superestendida.^{25,26}

O número total de gânglios ressecados para se considerar uma linfadenectomia adequada em termos de benefício de sobrevida ainda não é consenso, mas a remoção de pelo menos 10 linfonodos tem se mostrado suficiente para avaliação do status linfonodal.^{27,28}

Quimioterapia

Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo tratados apenas com cistectomia irão progredir para doença metastática.^{29,30} Portanto, a cirurgia sozinha não é o suficiente em muitos pacientes e, para melhorar esses resultados, a QT baseada em cisplatina tem sido usada há várias décadas.

A neoadjuvância está associada a um benefício de sobrevida global de até 8% em cinco anos, principalmente nos respondedores e naqueles que apresentaram resposta completa.³¹ Além disso, como racional, a QT neoadjuvante apresenta melhor tolerabilidade antes da cirurgia, quando se espera que a carga de doença micrometastática seja baixa e não afeta a morbidade cirúrgica. Já uma desvantagem consiste no fato do atraso da terapia local naqueles pacientes que não respondem à QT e, portanto, experimentam progressão da doença.

No cenário de adjuvância, está recomendado realizar QT baseada em cisplatina para pacientes pT3/4 e/ou pN+ se nenhuma terapia de neoadjuvância foi realizada.³² O racional para se empregar tal medida baseia-se na tentativa de tratar micrometástases e, conseqüentemente, aumentar a sobrevida; entretanto, insuficiência renal e complicações pós-operatórias podem impedir a QT adjuvante.^{33,34}

Preservação vesical

Embora a cistectomia consista no tratamento padrão-ouro para o MIBC, o procedimento possui alta morbimortalidade.³⁵ A terapia trimodal, que envolve RTU máxima, QT e radioterapia, pode ser oferecida para pacientes que não aceitam ser submetidos a cistectomia radical ou idosos com alto risco cirúrgico.

Entretanto, os pacientes com hidronefrose, tumores cT3-4, presença de carcinoma *in situ* (CIS), com

múltiplas lesões e ressecções grosseiramente incompletas não são bons candidatos para a terapia de preservação vesical.³⁶ Para estes pacientes, as taxas de cistectomia de resgate são em torno de 10%-30%.³⁷⁻³⁹

No cenário de cistectomia parcial em tumores uroteliais, a taxa de sobrevida em cinco anos é muito baixa (24%). Esta modalidade deve ser reservada para casos selecionados, como adenocarcinoma de úraco, lesão única sem CIS extenso e pacientes idosos.⁴⁰

Referências

1. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer*. 1956;9(3):551-8.
2. Bekelman JE, Handor EA, Guzzo TJ. Radical cystectomy versus bladder-preservation for muscle-invasive urotelial carcinoma: examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. *Value Health*. 2013;16(4):610-8.
3. Morris DS, Weizer AZ, Ye Z, Dunn RL, Montie JE, Hollenbeck BK. Understanding bladder cancer death: tumor biology versus physician practice. *Cancer*. 2009;115(5):1011-20.
4. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69(1 Suppl):17-49.
5. Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*. 2003;169(1):110-5.
6. Cookson MS, Chang SS, Wells N, Parekh DJ, Smith JA. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol*. 2003;169:101-4.
7. Shariat SF, Karakiewicz IP, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel EG, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006;176:2414-22.
8. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol*. 1992;148:1140-4.
9. Kijivikai K, Patcharatrakul S, Kongchareonsombat W, Dissaranan C. Laparoscopic radical cystectomy with ileal conduit diversion: the first case report in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:1947-51.
10. Singh I. Robotics in urological surgery: review of current status and maneuverability, and comparison of robot-assisted and traditional laparoscopy. *Comput Aided Surg*. 2011;16:38-45.
11. Parekh Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:2525.
12. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SE, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int*. 2007;99(2):326-9.
13. Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, Koppie TM, Herr H, Donat SM, et al. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol*. 2008;53(2):370-5.
14. Mertens LS, Meijer RP, de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, van der Poel HG, Bex A, et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol*. 2014;191(5):1250-5.
15. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, Danuser H, Thalmann GN, Hochreiter WW, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1323-7.
16. de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, van Tinteren H, Oddens JR, Visser O, van der Poel HG, et al. Urological Working Group of the Amsterdam Comprehensive Cancer Center. Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. *BJU Int*. 2009;104(9):1239-43.
17. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*. 2017;120(1):12-24.
18. Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol*. 1993;149:758-64.
19. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol*. 1998;160(6 Pt 1):2015-9, discussion 2020.
20. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666-75.
21. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol*. 2013;20(4):390-7.
22. Holmer M, Bendahl PO, Davidsson T, Gudjonsson S, Månsson W, Liedberg F. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World J Urol*. 2009;27(4):521-6.
23. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KM. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol*. 2012;19(1):39-47.
24. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol*. 2011;186(4):1261-8.
25. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;66(6):1065-77.
26. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2358-65.
27. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*. 2008;112(11):2401-8.

28. Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006;50(5):887-9; discussion 889-92.
29. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol.* 2006;24(3):296-304.
30. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol.* 1997;158(2):393-9.
31. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol.* 2007;178(2):451-4.
32. Sternberg CN, Sylvester R. Thoughts on a systematic review and metaanalysis of adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2014;66(1):55-6.
33. Hall MC, Swanson DA, Dinney CP. Complications of radical cystectomy: impact of the timing of perioperative chemotherapy. *Urology.* 1996;47(6):826-30.
34. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, Cronin AM, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol.* 2009;55(1):177-86.
35. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol.* 2009;55(1):164-76.
36. Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int.* 2013;112(1):13-25.
37. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rodel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;66(1):120-37.
38. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1477-88.
39. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4912-8.
40. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J Urol.* 2004;172:878-81.

CAPÍTULO 61

SEÇÃO VIII UROLOGIA ONCOLÓGICA:
UROTELIAL [BEXIGA E TRATO ALTO]

Derivações urinárias: Técnicas e complicações

Dr. Daniel Pessutti

Dr. Thiago da Silveira Antoniassi



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Derivar, em nosso contexto urológico, significa desviar do seu curso; fluir. No presente capítulo descrevemos as possíveis maneiras de desviar o curso da urina devido a acometimento neoplásico vesical. Apesar de estarmos em uma seção de neoplasia urotelial, derivações urinárias podem ter indicações em outras situações urológicas, como bexigas neurogênicas, danos à bexiga devido à radiação e obstruções à passagem de urina.

Os objetivos principais na escolha da derivação são ter o mínimo de complicações (estenose, septicemia, incontinência – derivações ortotópicas), a preservação da função renal e o conforto do paciente. Quanto maior a expectativa de vida, mais importantes são esses três pontos.

Histórico

Ureterossigmoidostomia é a forma mais antiga de derivação urinária, iniciada por Simon em 1852.¹ Técnicas de anastomose antirrefluxo por Goodwin e Leadbetter, na década de 1950, permitiram que complicações por infecção ascendente e obstrução fossem minimizadas em ureterossigmoidostomias.^{2,3}

Na década de 1950, Bricker⁴ publicou o refinamento da técnica de conduto ileal descrita por Zaayer em 1911.⁵ Esta veio a se tornar mundialmente a mais popular e segura técnica de derivação urinária, apesar de cutânea e incontinente – o conduto ileal.

Tentativas de derivações continentes são descritas desde 1888, quando Poggi e Tizzoni publicaram experimentos com cães.⁶ Foi no início do século passado que Lemoine descreveu a primeira derivação continente em humanos anastomosando uma ureterossigmoidostomia à uretra com sucesso e reconstruindo o trânsito intestinal.⁷ Sem muita repercussão à época, mas de importância histórica, Gilchrist, na década de 1950, descreveu conduto continente usando a válvula ileocecal.⁸

Em 1979, a primeira tentativa de Camey-Le Duc apresentou o íleo não detubularizado como possível reservatório, mas ainda com incontinência e pressão intrarreservatório alta.⁹

Foi a partir da década de 1980, quando o conceito da necessidade de detubulização da alça para a obtenção da forma mais esférica se tornou claro, que os re-

servatórios continentes e neobexigas ortotópicas tiveram grande avanço, com o desenvolvimento de várias técnicas, a serem descritas no decorrer deste capítulo.

Seleção de pacientes

A escolha da derivação urinária deve ser individualizada, baseada no paciente e seu estilo de vida e no grau de acometimento da doença. O escore ASA é validado para avaliação pré-operatória do paciente e escores > 3 são associados a maior risco de complicação.¹⁰ Trabalhos validam também o uso do escore Charlson em pacientes acima de 75 anos.¹¹

Pacientes com presença de tumor em uretra não devem receber neobexigas ortotópicas. A avaliação uretral pode ser pré-operatória, por cistoscopia, ou no intraoperatório, por biópsia de congelação. No paciente masculino, o local a ser biopsiado é distal ao verumontanum e, na feminina, no colo vesical distal.

Contraindicações relativas às neobexigas ortotópicas são: alta dose de radioterapia pélvica pré-operatória, cirurgia pélvica anterior, estenose uretral complexa e incontinência severa por deficiência esfínteriana intrínseca.¹² Pode-se considerar neobexigas ortotópicas em pacientes com acometimento linfonodal N1.¹³

Considera-se que acima de 80 anos de idade não é recomendada a indicação de neobexiga. Porém, além da idade, deve-se considerar: comorbidades, função cardíaca e pulmonar, função renal e hepática, estado nutricional e capacidade cognitiva.¹⁴

Preparo e cuidados com o paciente

Adequação nutricional e psicológica devem ser abordadas. Encaminhamento para estomaterapeuta para demarcação de localização ideal do estoma e treinamento de cateterização e prensa abdominal são necessários.

Cuidados imediatos pré-operatórios devem ser avaliados como para qualquer cirurgia abdominal extensa, com interrupção e reconstrução de trânsito intestinal.¹⁵ O preparo mecânico ou antibiótico deve ser avaliado, não sendo obrigatório.¹⁶

Medidas como deambulação precoce, estímulos oral e gastrointestinal (metoclopramida e goma de mascar) aceleram a recuperação intestinal.¹⁷

Menção especial deve ser feita com relação ao protocolo “fast tract”/ERAS (*Early Recovery After Surgery*).

Pacientes submetidos a ele apresentam melhores respostas da parte emocional e funcional e apresentam menos episódios de febre, trombose e problemas de cicatrização de feridas.¹⁸ O protocolo mostra que o menor uso de opioides na obtenção de analgesia acelera a recuperação da função intestinal.¹⁹

Alvimopam, um antagonista periférico de receptor de opioides, mostra recuperação mais rápida da função intestinal, quando utilizado nestes pacientes, embora ainda não liberado na Europa.²⁰

Tipos de derivações e complicações

Optamos por dividir as derivações em: temporárias, permanentes incontinentes, permanentes contínuas (subdividida em cateterizáveis e neobexigas ortotópicas).

Temporárias

Stent ureteral (duplo J)

O *stent* ureteral moderno (duplo J) foi desenvolvido em 1978 por Finney.²¹ As indicações para seu uso são vastas e ele é mais comumente usado para alívio da obstrução ureteral por doença calculosa. A drenagem via *stent* ureteral é também utilizada em variadas cirurgias reconstrutivas, favorecendo a cicatrização ureteral. Sua utilização para compressões extrínsecas e fibrose não é boa a longo prazo, por possibilidade de calcificação, má drenagem em infecções crônicas com grumos.

Nefrostomia

Comumente atribuída a Goodwin et al. (1955), a primeira nefrostomia percutânea terapêutica foi realizada por Thomas Hillier em 1865.²² A drenagem renal percutânea é efetiva para a maioria das obstruções, incluindo as intrarrenais, das junções ureteropélvicas ou ureterais, sendo indicada para situação de emergência. É comum obstrução por grumos infecciosos e a troca regular do dispositivo de drenagem é necessária. Quando indicada, alocá-la o mais lateralmente possível, para que o paciente possa dormir de costas e evitar acotovelamento.

Permanentemente incontinentes

Ureterocutaneostomia

Considerada a derivação mais simples. Menor tempo cirúrgico, índice de complicações, tempo em uni-

dade de terapia intensiva e hospitalar quando comparada ao conduto ileal.²³ Tecnicamente pode-se realizar uma anastomose terminolateral entre os ureteres e implante cutâneo único. Pode-se também implantar separadamente cada ureter bilateralmente. A escolha dependerá da extensão do ureter e do tecido subcutâneo do paciente. Tentar posicionar mais lateralmente. As principais complicações são estenose do orifício de saída de urina na pele e infecções ascendentes do trato urinário.²⁴ Dermatite e desabamento do estoma também ocorrem com frequência.

Ureterossigmoidostomia

Também chamada de derivação ureterocolônica. Pode ser classificada como uma derivação continente na literatura. Os ureteres podem ser diretamente anastomosados ao sigmoide com técnicas antirrefluxo para diminuição de risco de sepse. O uso de um conduto ileal apresenta vantagens, por não haver contato direto da mucosa urotelial à colônica, minimizando urgeincontinência e frequência evacuatória aumentada.²⁵

Vantagem de não apresentar alterações no aspecto externo do paciente. Existe risco aumentado de se desenvolver câncer de cólon, com a necessidade de colonoscopias anuais. Entre os distúrbios metabólicos, acidose metabólica hiperclorêmica crônica, podendo levar a desmineralização óssea e requer suplementação de citrato de potássio e bicarbonato.²⁶

Conduto ileal

Também conhecido como técnica de Bricker, descrita em 1950.²⁷ A técnica consiste no isolamento de segmento ileal de aproximadamente 15 cm a partir de 20 cm da válvula ileocecal. O trânsito intestinal é reconstruído. Os ureteres devem ser anastomosados a este tubo, que será exteriorizado através da parede abdominal, preferencialmente à direita. Esta técnica permite longas ressecções de ureter e adaptação do segmento ileal à compleição física do paciente. Ao longo dos anos, várias técnicas procuraram melhorar a anastomose ureteroileal, como Le Duc, Petterson, Saudin e Taniguchi, Wallace I e II.²⁸

Complicações a curto prazo incluem infecção de trato urinário, pielonefrite, fístula ureteroileal e estenose, além de problemas relacionados à reconstrução do trânsito intestinal. A série de Berna mostra a

longo prazo problemas relacionados ao estoma, cálculos renais e alterações morfológicas e/ou funcionais de trato urinário superior (estenoses ureterais e hidronefrose).²⁹

Existem outras técnicas de condutos usando outros segmentos intestinais, como jejuno, transverso, sigmoide, mas com indicações bastante específicas e de exceção.

Permanentes continentes

As derivações continentais dividem-se em: derivação urinária cutânea e neobexiga ortotópica. Consistem em um grande desafio, pois trata-se de uma grande cirurgia na sequência de outra grande cirurgia, a cistectomia. Necessita que se encaixe em um paciente ideal: ativo, motivado pela boa perspectiva do tratamento, apesar de todo o cuidado requerido, podendo ser de ambos os sexos, com boa função renal e esfinceteriana, e prognóstico favorável de sua doença.

A busca ao reservatório ideal tem como objetivo aproximar-se de uma esfera, o que só foi melhor obtido detubulizando o segmento gastrointestinal. Diferentes maneiras de dobrá-lo e suturá-lo tentam obter bom volume, baixa pressão, de modo a não transmitir ao trato urinário superior e obtenção de continência e micção facilitada, mesmo com o uso de manobra de Valsalva. A mínima interferência em absorção de eletrólitos que podem levar a distúrbios hidroeletrólíticos é desejada.

Derivações continentais cateterizáveis

Existem várias técnicas para derivação continente cateterizável, em que a urina é esvaziada em intervalos de tempo com cateterismo limpo intermitente.

O estoma pode ser alocado em dois locais de preferência, no umbigo e no abdome inferior, abaixo da “linha do biquíni”. Essa última localização é preferível, pois permite esconder o estoma. Em cadeirantes, é preferível a região umbilical, devido à facilidade de cateterização.

Algumas técnicas têm sido empregadas para criar uma área cateterizável e continente. Para reservatórios criados com cólon direito, os procedimentos com tunelização do apêndice são os mais simples de ser reproduzidos. O segundo tipo de mecanismo de continência mais comum utilizando o cólon direito é a utilização do íleo terminal imbricado e a válvula ileocecal. Como complicação, a perda da válvula ileocecal pode gerar diarreia e esteatorreia importante nos pacientes. Um terceiro princípio cirúrgico tem sido procedimentos com a criação de uma válvula. Esses procedimentos requerem uma ampla experiência do cirurgião e apresentam altas taxas de complicações e reintervenções. Além disso, o uso de grampos propicia a formação de cálculos.

Durante a confecção do reservatório, é importante avaliar no intraoperatório sua integridade, continência e facilidade de cateterização. Uma complicação importante é a dificuldade de se realizar cateterismo, podendo até necessitar-se de reabordagem cirúrgica. No sétimo pós-operatório realiza-se exame contrastado, e caso seja confirmada a integridade do reservatório, o dreno e os *stents* ureterais podem ser removidos. Devido à cateterização, todos os pacientes apresentarão bacteriúria crônica. A maioria dos autores sugere que não se deve tratar bacteriúria assintomática nesses casos (Tabela 1).^{30,31}

Tabela 1. Principais técnicas de derivação continente cateterizável

Técnica	Segmento	Características
Kock Pouch	Íleo – 15 -20 cm	Detubulizado; conduto por intussuscepção ileal
Double T Pouch	Íleo – 70 cm	Dobra em W; conduto por moldagem do íleo proximal e distal
Mainz Pouch I	Ceco, cólon ascendente e íleo – 70 cm	Dobra em W; conduto por moldagem do íleo distal
Indiana Pouch I	Íleo, ceco, cólon ascendente e íleo	Dobra em U invertido; conduto por moldagem ileal e continência pela válvula ileocecal
Penn Pouch	Íleo, ceco	Primeiro a usar princípio de Mitrofanoff para continência utilizando apêndice

Elaborada pelos autores.

Neobexiga ortotópica

O reservatório anastomosado à uretra, neobexiga ortotópica, é amplamente documentado por ser seguro e duradouro, estabelecendo-se como procedimento de escolha em pacientes adequados.^{32,33} Apresenta como vantagens o fato de ser um sistema urinário fechado e estéril, sem necessidade de cateterização, possibilidade de urinar pela uretra e sem alteração da imagem corporal. É necessário que haja um treinamento do paciente, além da própria peristaltase do segmento utilizado, para esvaziamento adequado – micção sentado, sem esforço excessivo que pode levar a contração reflexa espinal do assoalho pélvico – aumento gradativo de intervalos de esvaziamento para aumentar a capacidade do reservatório e estar ciente de que o *follow-up* será para a vida toda para prevenção e detecção precoce de possíveis complicações.^{34,35}

Tecnicamente, o íleo terminal é o segmento intestinal mais utilizado, apesar de haver técnicas que utilizam cólon ascendente, ceco e sigmoide.³⁶ Só deve ser realizada a neobexiga em pacientes em que seja

possível a preservação da inervação uretral para manutenção de continência esfinteriana.³⁷

São descritas várias técnicas antirrefluxo para proteção de trato urinário superior, todas seguras a longo prazo. São abordagens antirrefluxivas: túnel isoperistáltico, intussuscepção ileal, prolongamento ileal subseroso, implantação ureteral direta mucosa ou subserosa (Tabela 2).^{38,39}

Complicações a curto prazo são basicamente relacionadas ao procedimento cirúrgico em si, como sangramento, fístulas entéricas ou urinárias, infecção (infecções de trato urinário e pielonefrites), íleo adinâmico, retenção urinária e trombose. Em médio e longo prazo pode apresentar: incontinência urinária, estenose ureterointestinal, alterações metabólicas relacionadas ao segmento de intestino utilizado e deficiência de vitamina B12, piora de função renal e litíase. A absorção de amônia pelo segmento íleo-colônico é o principal mecanismo da acidose metabólica. O paciente apresenta-se com letargia, náusea, dores abdominais, vômitos e fraqueza muscular. A prevenção deve ser feita com a ingestão diária de bicarbonato de sódio (Tabela 3).

Tabela 2. Técnicas de neobexiga ortotópica

Técnica	Segmento	Características
Studer Pouch	Íleo – 60 cm	Dobra específica; ureteres implantados em segmento aferente isoperistáltico (“chaminé antirrefluxo”)
Hautmann Pouch	Íleo – 70 cm	Dobra em W; ureteres implantados sem antirrefluxo
Camey II	Íleo – 65 cm	Dobra em Z ou U; ureteres implantados com antirrefluxo
Hemi Kock Pouch	Íleo – 60 cm	Dobra em U; ureteres implantados com antirrefluxo
Mainz Pouch III	Íleo, ceco, cólon ascendente – 70 cm	Dobra em W; ureteres implantados com antirrefluxo
Padua Pouch	Íleo – 40 cm	Dobra específica; ureteres

Elaborada pelos autores.

Tabela 3. Alterações metabólicas e segmento gastrointestinal utilizado

Segmento	Alteração
Estômago	Alcalose metabólica hipocalêmica, hipocloremia, hipergastrinemia Deficiência de vitamina D e B12 (osteoporose, osteomalacia) Síndrome hematúria-disúria
Jejuno	Acidose metabólica hipoclorêmica, hiponatremia
Ileal	Acidose metabólica hipoclorêmica, hipercalemia Deficiência vitamina B12 (neuropatia) Aumento de cálcio, fosfato e oxalato associado a hipocitratúria (litíase urinária) Alterações de metabolismo de ácidos biliares e metabolismo lipídico (litíase biliar)
Cólon	Acidose metabólica

Elaborada pelos autores.

Consideração final

A experiência do cirurgião e o volume cirúrgico do centro em que é realizado este tipo de procedimento – cistectomia e derivação urinária – comprovadamente

impactam em índices de mortalidade e morbidade. Instituições que mais os realizam têm menores índices destas complicações e isto deve ser levado em consideração no fluxo de tratamento a ser proposto ao paciente.⁴⁰

Referências

- Simon J. Ectopia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parietes); operation for directing the orifices of the ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. *Lancet*. 1852;2:568.
- Goodwin WE, Harris AP, Kaufman JJ, Beal JM. Open, transcolonic ureterointestinal anastomosis: a new approach. *Surg Gynecol Obstet*. 1953;97(3):295-300.
- Leadbetter WF. Consideration of problems incident to performance of ureteroenterostomy: report of technique. *J Urol*. 1951;65:818-30.
- Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*. 1950;30(5):1511-21.
- Zaayer EJ. Discussion. Intra-abdominale plastieken. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1911;65:836.
- Tizzoni G, Poggi A. Die wiederherstellung der harnblase: experimentelle untersuchungen. *Zentralbl Chir*. 1888;15:921-4.
- Lemoine G. Creation d'une vessie nouvelle par un procédé personnel après cystectomie totale pour cancer. *J Urol Medicale Chir*. 1913;4:367.
- Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT. Construction of a substitute bladder and urethra. *Surg Gynecol Obstet*. 1950;90(6):752-60.
- Camey M, Le Duc A. L'enterocystoplastie avec cystoprostatectomie totale pour cancer de la vessie. *Ann Urol (Paris)*. 1979;13:114-23.
- Malavaud B, Vaessen C, Mouzin M, Rischmann P, Sarramon J, Schulman C. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol*. 2001;39:79.
- Berger I, Wehrberger C, Ponholzer A, Wolfgang M, Martini T, Breinl E, et al. Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. *Urol Int*. 2015;94:394.
- Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006;24:305.
- Lebret T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol*. 2002;42:344.
- Hautmann RE, Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*. 2010;184:990.
- Madersbacher S, Studer UE. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol*. 2002;20:151.
- Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, Nix J, Schultz H, Wallen EM. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210:93.
- Kouba EJ, Wallen EM, Pruthi RS. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*. 2007;70:1053.
- Karl A, Buchner A, Becker A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*. 2014;191:335.
- Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, et al. Postoperative pain management after radical cystectomy: comparing traditional versus enhanced recovery protocol pathway. *J Urol*. 2015;194:1209.
- Lee CT, Chang SS, Kamat AM, Amiel G, Beard TL, Fergany A, et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2014;66:265.
- Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol*. 1978;120:678-81.
- Borin JF, Melamud O, Clayman RV. Initial experience with full-length metal stent to relieve malignant ureteral obstruction. *J Endourol*. 2006;20:300-4.
- Longo N, Imbimbo C, Fusco F, Ficarra V, Mangiapia F, Di Lorenzo G, et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int*. 2016;118:521.
- Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology*. 2005;66:299.
- Kalble T, Busse K, Amelung F, Waldherr R, Berger MR, Edler L, et al. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res*. 1995;23:365.
- Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse CRJ. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*. 2003;91:143.
- Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*. 1950;30:1511-3.
- Wallace DM. Uretero-ileostomy. *Br J Urol*. 1970;42:529-34.
- Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*. 2003;169:985.
- Skinner DG, Lieskovsky G, Skinner E, Boyd S. Urinary diversion. *Curr Prob Surg*. 1987;24:401-71.
- Suriano F, Gallucci M, Flammia GP, Musco S, Alcini A, Imbalzano G, et al. Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? *BJU Int*. 2008;101:1576-9.
- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*. 2006;24:296.
- Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006;24:305.
- Stein JP, Skinner DG. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2003;92:12.
- Furrer MA, Roth B, Kiss B, Nguyen DP, Boxler S, Burkhard FC, et al. Patients with an orthotopic low pressure bladder substitute enjoy long-term good function. *J Urol*. 2016;196(4):1172-80.
- Hautmann RE, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, et al. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69:17.
- Furrer M, Nguyen DP, Gross T, Thalmann GN, Studer UE. Attempted nerve sparing has a long term impact on urinary continence in patients with an orthotopic bladder substitute. *AUA 2016 Annual Meeting; Poster MP38-17*. 2016b.
- Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S, Vock P, Studer UE. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol*. 2002;168:2030.
- Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol*. 2001;165:1427.
- EAU Guidelines on Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer. Disponível em: <<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021.pdf>>. Acesso em: maio 2021.

CAPÍTULO 62

SEÇÃO VIII UROLOGIA ONCOLÓGICA:
UROTELIAL [BEXIGA E TRATO ALTO]

Câncer de bexiga localmente avançado e metastático

Dr. Lucas Fornazieri



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

O câncer de bexiga é o sétimo tumor maligno mais diagnosticado no mundo em homens e o décimo mais frequente quando considerados ambos os sexos.¹ Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam 10.690 novos casos no Brasil em 2020, sendo 7.590 em homens e 3.050 em mulheres.²

O tipo histológico mais comum é o carcinoma urotelial, responsável por mais de 90% dos casos, e será a patologia discutida neste capítulo. Entre outras histologias menos frequentes, pode-se citar o carcinoma de células escamosas, adenocarcinomas, sarcomas e tumores neuroendócrinos.

O carcinoma urotelial de bexiga pode ser dividido em tumores localizados (não músculo-invasivos e músculo-invasivos), avançados e metastáticos. Cerca de 25% dos pacientes apresentam doença músculo-invasiva ao diagnóstico³ e, quando localizado, o tratamento padrão é a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica, associado a quimioterapia neoadjuvante. Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer de bexiga músculo-invasivo são submetidos à cistectomia radical e evoluem com recidiva. Destes, a recidiva local ocorre em apenas 30%, sendo mais prevalentes as metástases a distância.⁴

O prognóstico do carcinoma urotelial irressecável localmente avançado ou metastático é reservado. A maioria dos pacientes evoluirá a óbito dentro de dois a três anos.⁵

Câncer de bexiga localmente avançado

O tumor de bexiga localmente avançado (T4b, invasão de pelve ou parede abdominal) apresenta alta mortalidade, independente da adoção de tratamento cirúrgico ou sistêmico. A taxa de sobrevivência em cinco anos para tumores que invadem o tecido perivesical (T3) é de cerca de 43% e, em caso de acometerem órgãos adjacentes (T4), é reduzida a 28%.⁶

O tratamento do câncer de bexiga localmente avançado é paliativo. Terapias conservadoras, como quimioterapia exclusiva ou associada a radioterapia

podem ser indicadas com intuito de controle e diminuição de complicações locais.⁷ A cistectomia paliativa com derivação urinária apresenta alta morbidade e deve ser indicada para tratamento de complicações locais refratárias a condutas menos invasivas.⁸⁻¹⁰

A progressão local do câncer de bexiga está associada a sintomatologia significativa, como hematuria, disúria, estrangúria e dor pélvica.

Hematuria é frequente, e em casos severos pode evoluir com anemia, necessidade de transfusão sanguínea, formação de coágulos intravesicais e retenção urinária. A hemostasia através de cistoscopia e eletrocoagulação é difícil em tumores vesicais volumosos e presença de sangramento ativo. A irrigação vesical com alúmen de potássio 1% pode ser efetiva, apresenta baixo custo e índice de complicações, devendo ser evitada em pacientes com insuficiência renal concomitante.¹¹

Instilação vesical de formol a 2,5%-4% durante 30 minutos apresenta alta taxa de resposta, porém com alto potencial de efeitos colaterais, como contração vesical, fibrose retroperitoneal e sintomas urinários severos.¹¹ Radioterapia é opção conservadora para controle hemostático e algíco. Entre os tratamentos invasivos, a embolização arterial seletiva demonstra alta taxa de resposta e mínimas complicações.¹¹ Devido à alta morbidade, cistectomia paliativa deve ser o último recurso considerado.⁸⁻¹⁰

Infiltração dos meatos ureterais e consequente obstrução ureteral pode resultar em dor lombar e insuficiência renal. O implante de *stents* ureterais, apesar de maior aceitação pelos pacientes, está sujeito a deslocamento e obstrução, além de impossibilidade técnica de implantação. Nefrostomia percutânea unilateral ou bilateral é a forma mais efetiva para desobstrução do trato urinário superior, porém com maior impacto na qualidade de vida.

Câncer de bexiga metastático

De 10% a 15% dos pacientes com câncer de bexiga são metastáticos ao diagnóstico.¹² Os sítios mais

comuns são linfonodos, pulmão, fígado e ossos. Até a década de 1980, a sobrevida média dos pacientes com carcinoma urotelial metastático era de até seis meses.¹³ A introdução de quimioterapia baseada em platina propiciou ganho de sobrevida de 14 meses quando comparada a esquemas anteriores ou monoterapia, tornando-se o esquema padrão para o câncer de bexiga metastático. Embora a maioria dos pacientes apresente resposta inicial à quimioterapia, as taxas de sobrevida em cinco anos são limitadas entre 5% e 20%.¹⁴⁻¹⁶

A toxicidade associada ao uso de cisplatina limita sua utilização, sendo que mais de 50% dos pacientes com tumor de bexiga não são candidatos a esta terapia.^{17,18} Inelegibilidade a cisplatina é definida quando há ao menos um dos seguintes critérios: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 1, taxa de filtração glomerular \leq 60 mL/min, hipoacusia grau \geq 2, neuropatia periférica, insuficiência cardíaca classe funcional III da New York Heart Association (NYHA).¹⁹

Pacientes com câncer de bexiga metastático podem ser divididos em três categorias: elegíveis a cisplatina, elegíveis a carboplatina (mas não a cisplatina) e inelegíveis a qualquer regime baseado em platina.

Tratamento de primeira linha

O tratamento sistêmico com quimioterapia baseada em cisplatina é o padrão para câncer de bexiga metastático. Os regimes de primeira linha mais utilizados são cisplatina e gencitabina (CG), metotrexato, vimblastina, doxorubicina e cisplatina (M-VAC) e M-VAC de dose densa, propiciando média de sobrevida global de aproximadamente 14 meses.²⁰ Esses esquemas apresentam eficácia semelhante, com a vantagem do CG apresentar menos efeitos colaterais, sendo o tratamento de escolha.²¹

Substituição de cisplatina por carboplatina em pacientes candidatos a cisplatina está associada a piores resultados.²² Gencitabina e carboplatina (GCb) pode ser prescrito para pacientes inelegíveis a cisplatina. O GCb, quando comparado a esquema de poliquimioterapia (metotrexato, carboplatina e vim-

blastina), apresentou menor toxicidade e maior taxa de resposta, porém não houve diferença da taxa de sobrevida global.²³

A imunoterapia tem se destacado no tratamento sistêmico do carcinoma urotelial e seu papel como tratamento de primeira linha está sendo estudado. Baseado em dois estudos de braço único fase II, o pembrolizumabe e atezolizumabe foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e European Medicine Agency (EMA) como agentes de primeira linha em pacientes inelegíveis a cisplatina e com expressão positiva da proteína PD-L1.^{24,25} A ausência de braço controle e a heterogeneidade da população quanto ao status de PD-L1 dificultam a interpretação dos dados. Apesar disto, a toxicidade foi menor para ambas as drogas.^{24,25}

Segunda linha

Recentemente, os imunoterápicos inibidores de *checkpoint* foram estabelecidos como tratamento de segunda linha de escolha no carcinoma urotelial de bexiga. Para este fim, o pembrolizumabe, nivolumabe, atezolizumabe e durvalumabe encontram-se aprovados para uso no Brasil.

O pembrolizumabe, um inibidor da proteína PD-1, é o imunoterápico de maior destaque. Em um estudo de fase III, demonstrou ganho de sobrevida significativo quando comparado à quimioterapia (placlitaxel, docetaxel, vinflunina), independente dos níveis de expressão de PD-L1, sem deterioração de qualidade de vida.^{26,27} Deve ser indicado para pacientes que progrediram durante ou após tratamento com quimioterapia baseado em platina.

Tratamento de metástases ósseas

Até 40% dos pacientes com carcinoma urotelial metastático são portadores de metástases ósseas.²⁸ Bifosfonatos e denosumabe (anticorpo monoclonal que se liga à proteína RANK) diminuem e adiam a ocorrência de eventos ósseos, com impacto em qualidade de vida.^{29,30} É necessária suplementação de vitamina D e cálcio, em decorrência do risco de osteonecrose mandibular e hipocalcemia.

Referências

1. IARC [Internet]. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>>. Acesso em: abr. 2021.
2. Inca [Internet]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: abr. 2021.
3. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* [Internet]. 2017;71(1):96-108.
4. Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weaver AL, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: Clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer*. 2003;97(10):2425-31.
5. Sternberg BCN, Schornagel JH, The C, Fossa SD, Oosterom AT Van, Witjes F, et al. Granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2638-46.
6. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder Era. *J Urol*. 2006;176(2):486-92.
7. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer - an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1697-727.
8. Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol*. 2005;174(4 I):1177-82.
9. Ubrig B, Lazica M, Waldner M, Roth S. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology*. 2004;63(5):973-5.
10. Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged ≥ 75 years: An updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int*. 2005;95(9):1211-4.
11. Ghahestani SM, Shakhssalim N. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: A systematic review. *Urol J*. 2009;6(3):149-56.
12. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol*. 2005;174(1):14-20.
13. Sternberg CN, Vogelzang NJ. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;46(suppl.):105-15.
14. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2564-9.
15. Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/ cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1107-13.
16. Sternberg CN, De Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(1):50-4.
17. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*. 2006;107(3):506-13.
18. De Santis M, Bachner M. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol*. 2007;17(5):363-8.
19. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):211-4.
20. Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*. 2012;39(5):598-607.
21. Von Der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-8.
22. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(2):406-10.
23. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):191-9.
24. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
25. O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, Berger R, Montgomery RB, Heath K, et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Mar 1;33(7_suppl):296.
26. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
27. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: A phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1579-87.
28. Coleman RE. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165-76.
29. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32.
30. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(4):382-9.

CAPÍTULO 63

SEÇÃO VIII UROLOGIA ONCOLÓGICA:
UROTELIAL [BEXIGA E TRATO ALTO]

Carcinoma urotelial de pelve renal e ureter – Diagnóstico e tratamento

Dr. Ricardo de Lima Favaretto
Dr. Gustavo Cardoso Guimarães



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Epidemiologia

Os carcinomas uroteliais podem estar localizados tanto no trato urinário inferior (bexiga e uretra) quanto superior (cavidades pielocaliciais e ureter).¹ Os tumores de bexiga (CUB) são considerados os carcinomas uroteliais mais frequentes, correspondendo a 90%-95% dos casos. Já os carcinomas uroteliais de trato urinário alto ou superior (CUTS) são neoplasias relativamente raras, que correspondem a apenas 5%-10% dos tumores uroteliais e a 10% dos tumores renais.¹

O CUTS com localização nas cavidades pielocaliciais é duas vezes mais frequente que os tumores ureterais. A presença de lesões multifocais pode ser encontrada em 10%-20% dos casos.² O carcinoma *in situ* (Cis), uma lesão urotelial plana de alto grau restrita à mucosa, pode ser encontrado associado ao CUTS em até 36% dos casos. O achado de uma lesão vesical sincrônica em pacientes com diagnóstico inicial de CUTS ocorre em até 17% dos casos; mas em 41% dos pacientes pode ser encontrado um histórico prévio de CUB.³

O CUTS é considerado um tumor relativamente agressivo, com alto potencial de recidiva e progressão. Aproximadamente 60% dos CUTS são invasivos ao diagnóstico, diferentemente do CUB, no qual apenas 15% a 25% possuem doença invasiva inicialmente.⁴

Entretanto, a evolução e o prognóstico da doença são extremamente heterogêneos e dependem basicamente do estágio de Classificação de Tumores Malignos (TNM, do inglês *Classification of Malignant Tumours*) e do grau da lesão. Pacientes com tumores não invasivos e de baixo grau possuem uma sobrevida acima de 90% em 10 anos. Já pacientes com tumores de alto grau e invasivos possuem um alto risco de recorrência, progressão e morte pela doença.⁴ Uma característica do CUTS é a alta probabilidade de recorrência vesical após o tratamento, podendo variar de 22%-47%.⁵ Já o risco de recorrência no trato urinário contralateral é relativamente baixo, em torno de 2%-6%.⁶

O pico de incidência do CUTS ocorre por volta da sétima década de vida, e o diagnóstico é três vezes mais frequente na população masculina.⁷ A grande maioria dos pacientes possui diagnóstico de CUTS esporádico (80%-90%), ou seja, ligado a algum fator de risco ambiental. Entretanto, 10%-20% podem ser

hereditários e estar relacionados à síndrome do carcinoma colorretal hereditário não polipoide (HNPCC) ou síndrome de Lynch.⁸ Pacientes diagnosticados com a síndrome de Lynch possuem cerca de 28% de chance de desenvolver CUTS no decorrer da vida. Quase todos os pacientes com CUTS associado à síndrome de Lynch possuem mutação nos genes de reparo de DNA, principalmente no *MSH2*.⁶

Dessa forma, pacientes suspeitos para CUTS hereditário devem ser submetidos ao sequenciamento de DNA para identificação destas mutações. A suspeita pode ser levantada através da presença dos critérios de Amsterdã:⁹ idade < 65 anos e histórico pessoal de neoplasia compatível com o espectro clínico da síndrome de Lynch (carcinoma de cólon ou carcinoma endometrial) ou; um familiar de primeiro grau com idade < 50 anos com neoplasia compatível com o espectro clínico da síndrome de Lynch ou; dois familiares de primeiro grau com neoplasia compatível com o espectro clínico da síndrome de Lynch, independente da idade.

Fatores de risco

Vários fatores de risco ambientais estão associados ao desenvolvimento do CUTS, sendo o tabagismo o mais importante deles.¹⁰ Na maioria dos estudos, o tabagismo esteve associado não só ao risco de se desenvolver a doença, mas também ao risco de recorrência vesical, recorrência metastática, sobrevida câncer-específica e sobrevida global em pacientes que continuaram fumando após o diagnóstico. Da mesma forma, foi identificado um efeito benéfico da interrupção do tabagismo no prognóstico de pacientes com carcinoma urotelial.¹⁰

Outro fator ambiental é a exposição ocupacional às aminas aromáticas. Essas substâncias são encontradas em indústrias químicas, petroquímicas, couro, tintas, borracha, plástico e indústria têxtil.¹¹

Um fator de risco bastante estudado é a exposição ao carcinógeno chamado ácido aristolóquico, encontrado na planta *Aristolochia fangchi*. Esse carcinógeno é responsável pela nefropatia endêmica dos Bálcãs e pela nefropatia da erva-chinesa, muito comum em áreas rurais da Sérvia, Croácia, Bósnia, Bulgária e Romênia.^{11,12}

Outros fatores de risco que já foram associados

ao desenvolvimento de CUTS, porém com evidência científica não tão robusta, incluem o uso excessivo do analgésico fenacetina,¹¹ a exposição ao arsênico encontrado na água contaminada, principalmente em Taiwan,¹³ e o consumo excessivo de álcool (> 15 g/dia).¹⁴

Histologia, classificação e estadiamento

A histologia urotelial é a mais comum encontrada nos pacientes diagnosticados com CUTS, correspondendo a mais de 90% dos casos. O carcinoma de células escamosas representa menos de 10% dos casos e geralmente está associado a inflamação crônica e processos infecciosos secundários à presença de cálculos urinários.¹⁵

Apesar da histologia não urotelial pura ser relativamente rara, a presença de variantes histológicas pode ser encontrada em até 25% dos casos, sendo o carcinoma urotelial com diferenciação de células escamosas a mais frequente. Outras variantes menos frequentes são a diferenciação glandular, a sarcomatoide, micropapilífera, pequenas células e, por último, a plasmocitoide. Geralmente pacientes que apresentam histologia com variantes histológicas possuem tumores mais agressivos e com pior prognóstico.¹⁵

Classificação de CUTS

Tumores papilíferos não invasivos (tumores papilíferos uroteliais de baixo potencial de malignidade [PUNLMP]); carcinomas uroteliais papilíferos de baixo grau; e carcinomas uroteliais papilíferos de alto grau), lesões planas (Cis) e carcinoma invasivo.¹⁶

O grau tumoral é classificado segundo o sistema de graduação da World Health Organization 2004 (WHO 2004), pelo qual distinguem-se neoplasias de baixo potencial de malignidade, carcinomas de baixo grau e alto grau.¹⁷

Estadiamento

O estadiamento é realizado segundo a classificação TNM de 2017 (Tabela 1).

Os linfonodos regionais considerados para os tumores de pelve renal e ureter proximal/médio são os linfonodos hilares e retroperitoneais (para-aórtico, paracaval e interaortocaval). Para tumores de ureter distal são considerados os linfonodos pélvicos (ilíaco comum, externo, interno e obturatório).¹⁸

Para avaliação dos linfonodos regionais e metástases a distância (como pulmão, fígado e linfonodos não regionais), o exame mais indicado é a tomografia de tórax, abdome e pelve com contraste iodado. A cintilografia óssea está indicada apenas em pacientes com queixas ósseas ou que apresentam fosfatase alcalina alterada.¹⁸

Tabela 1. Estadiamento TNM 2017 do carcinoma urotelial de pelve renal e ureter

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Ausência de evidência de tumor primário
Ta	Carcinoma papilífero não invasivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade o tecido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade camada muscular própria
T3	(pelve renal) Tumor invade além da camada muscular na gordura peripiélica ou parênquima renal
	(ureter) Tumor invade além da camada muscular na gordura periureteral
T4	Tumor invade órgãos adjacentes ou através do rim na gordura perinefrética
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo de 2 cm ou menor
N2	Metástase em um único linfonodo maior que 2 cm ou múltiplos linfonodos
MX	Metástases a distância não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Adaptada de Brierley et al., 2016.¹⁸

Diagnóstico

O sintoma mais comum em pacientes com diagnóstico de CUTS é a hematúria micro ou macroscópica, que ocorre em cerca de 80% dos casos, seguida por dor lombar em 20% a 40% e massa palpável em 10% a 20% dos casos.¹⁹ Sintomas sistêmicos, como perda ponderal, fadiga ou febre, são menos frequentes, mas devem levantar a hipótese de doença metastática.

O método de imagem mais indicado para diagnóstico de CUTS é a tomografia computadorizada (TC). Dessa forma, pacientes com sintomas de hematúria devem ser submetidos à TC de abdome e pelve com reconstrução urológica (urotomografia). Esta, por si só, tem uma alta

acurácia para diagnóstico de CUTS, com uma sensibilidade de 67%-100% e uma especificidade de 93%-99%.²⁰

As lesões planas Cis, geralmente não são detectadas pelos exames de imagem, a menos que exerçam um efeito de massa ou causem um espessamento na parede urotelial. A ressonância magnética pode ser utilizada em casos específicos, para os quais existe contraindicação para realização da TC, já que sua acurácia é inferior à urotomografia para diagnóstico de CUTS.²¹

A cistoscopia deve sempre ser realizada pelo risco de lesão vesical sincrônica em até 17% dos casos.³ A citologia urinária deve ser feita conjuntamente com a cistoscopia, porém sua sensibilidade para diagnóstico de CUTS é inferior se comparada à citologia para CUB, mesmo para lesões de alto grau. Dessa forma, a coleta de urina deve ser realizada *in situ*, com retirada de material para amostra diretamente das cavidades pie-localiciais.²² Apesar da baixa sensibilidade, a citologia tem uma alta especificidade para CUTS. Uma citologia urinária positiva pode ainda melhorar o estadiamento clínico de pacientes com diagnóstico de CUTS, pois geralmente está associada a tumores músculo-invasivos ou localmente avançados.²³

A ureteroscopia flexível é utilizada para visualização de todo o sistema ureteropielocalicial. Ela permite a identificação do aspecto da lesão tumoral (sésil versus papilífero), assim como a realização de uma biópsia tanto para diagnóstico definitivo quanto para a determinação do grau da lesão (baixo versus alto grau).²⁴

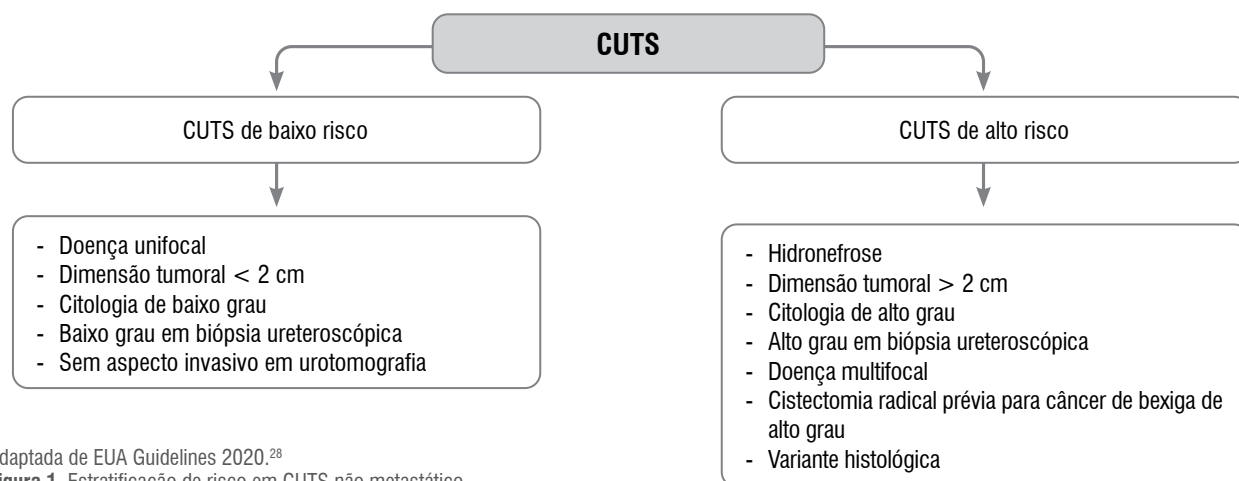
Devido à dificuldade de ressecção em profundidade em CUTS, o grau tumoral na biópsia pode ser utilizado para correlação com o estadiamento tumoral, ou

seja, lesões de baixo grau são não músculo-invasivas em mais de 70% dos casos. Ao contrário, lesões de alto grau são não músculo-invasivas em apenas 33% dos casos.²⁵

A ureteroscopia é indicada principalmente quando há incerteza no diagnóstico após o exame de imagem, em casos de rim único ou insuficiência renal crônica (IRC) grave, quando o tratamento conservador é considerado ou quando a ureteroscopia com biópsia fornecerá informações adicionais que podem impactar na tomada de decisões terapêuticas.^{23,24} Há evidências de que a manipulação do trato urinário com a ureteroscopia pode aumentar a chance de recorrência vesical da doença.²⁶ Dessa forma, é importante a indicação precisa da ureteroscopia e não realizá-la indiscriminadamente em todos os casos.

Estratificação de risco

Devido à dificuldade de se realizar o estadiamento clínico tumoral do CUTS com eficiência no pré-operatório, as diretrizes da Associação Europeia de Urologia (EAU, do inglês European Association of Urology) propuseram uma estratificação de risco (Figura 1).^{27,28} O objetivo é utilizar fatores prognósticos clínicos (pré-operatórios) e agrupar os pacientes em baixo risco (mais propensos a realizar tratamento conservador) e alto risco (mais propensos a realizar tratamento radical e/ou multimodal).^{23,29,30} Para se classificar como baixo risco, o paciente precisa apresentar todas as características citadas. Já para alto risco, qualquer característica presente já o classifica como alto risco.



Adaptada de EUA Guidelines 2020.²⁸

Figura 1. Estratificação de risco em CUTS não metastático.

Tratamento

Tratamento conservador – baixo risco

O tratamento conservador é atualmente considerado o tratamento de escolha em casos de CUTS de baixo risco, mesmo com rim contralateral normal. Dessa forma, evitam-se a perda completa do rim e os riscos aumentados de IRC e o aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares.³¹

Atualmente já está bem estabelecida a equivalência oncológica entre o tratamento radical e o tratamento conservador em casos específicos de pacientes com tumores únicos, papilíferos, pequenos (< 2 cm), não invasivos (< pT2) e de baixo grau.^{32,33}

A indicação de tratamento conservador em pacientes com tumores de alto risco deve ser evitada devido às altas taxas de recorrência e progressão, assim como o impacto na sobrevida se o tratamento radical for postergado nesses pacientes.³⁴ Entretanto, pode-se considerar a possibilidade do tratamento conservador em tumores de alto risco para casos imperativos (pacientes com rim único e IRC grave), sempre pesando os riscos e os benefícios.³⁵

O tratamento conservador pode ser feito através da ureteroscopia flexível e ablação com laser (Holmim:YAG ou Neodymium:YAG), sendo necessária a ressecção ou destruição completa da lesão. Após o tratamento inicial, deve ser considerada a possibilidade de uma segunda ureteroscopia controle em seis a oito semanas para reavaliação, assim como é feito em CUB.³⁶

Uma vigilância rigorosa por longo período é necessária devido ao alto risco de recorrência local. Entretanto, as taxas de progressão são relativamente baixas e a maioria desses pacientes, quando recorrem, permanece como baixo risco, podendo ser tratados novamente por via endoscópica.^{32,33}

A via anterógrada percutânea já foi muito utilizada no passado para ressecção de tumores pielocaliciais, porém tem sido progressivamente abandonada devido ao surgimento de ureteroscópios flexíveis cada vez mais modernos, que possibilitam o acesso a qualquer parte do trato urinário por via retrógrada.³⁷ Além do mais, o acesso percutâneo viola a integridade do sistema coletor e aumenta o risco de implante tumoral no trajeto da punção.³⁸

O tratamento adjuvante através da instilação tópica com bacilo Calmette-Guérin (BCG) ou mitomicina C pode ser utilizado em pacientes que foram submetidos à ressecção por via endoscópica, entretanto seus benefícios ainda são incertos. Estudos demonstraram que a instilação com BCG ou com mitomicina C de forma adjuvante em pacientes com tumores Ta/T1 tiveram as mesmas taxas de recorrência e progressão em comparação aos pacientes sem tratamento adjuvante.³⁹

Por outro lado, os melhores resultados em termos de resposta completa foram vistos em pacientes com Cis e instilação terapêutica com BCG.³⁹ Entretanto o Cis por definição é um tumor de alto grau e, nessa situação, o tratamento conservador só deve ser considerado em casos imperativos, devido seu alto risco de progressão para tumores músculo-invasivos. Outra questão envolvendo a terapia tópica em CUTS é a forma mais trabalhosa de administrar o medicamento. A administração pode ser feita através da forma retrógrada por um cateter ureteral e aplicação direta na pelve renal; da forma anterógrada por uma nefrostomia; ou através do refluxo obtido com um cateter duplo J e instilação diretamente na bexiga. Esta última forma de aplicação é considerada a menos eficiente, pois a droga geralmente não atinge a pelve renal em quantidade suficiente.⁴⁰ Uma preocupação sempre presente em pacientes tratados com a terapia tópica adjuvante com BCG em CUTS é o risco de bacilemia e urosepse.³⁹

Outra forma de realizar o tratamento conservador em pacientes com tumores ureterais é através da ressecção segmentar do ureter ou ureterectomia segmentar, seguida por anastomose primária ou reimplante ureteral, a depender da localização da lesão. As vantagens da ressecção segmentar são a possibilidade de obter margens amplas e fornecer um espécime patológico adequado para avaliação e estadiamento.⁴¹

Geralmente o tratamento das lesões de ureter distal tem melhores resultados oncológicos se comparadas às lesões dos 2/3 superiores do ureter.⁴¹ A principal indicação da ureterectomia segmentar é a presença de tumores de baixo risco não passíveis de ressecção por via endoscópica, seja por dificuldade

técnica ou por falta de material endoscópico apropriado. Nos casos específicos de tumores do ureter distal e necessidade imperativa de preservação de função renal, pode-se indicar a ureterectomia segmentar mesmo em pacientes classificados como alto risco. Neste cenário, geralmente indica-se a realização da linfadenectomia pélvica unilateral associada.⁴¹

Tratamento radical – alto risco

O tratamento padrão para o CUTS localizado de alto risco é a nefroureterectomia radical (NUR) com a retirada do *cuff* de bexiga, ou seja, a retirada de todo o rim envolto pela gordura perirrenal e fáscia de Gerota, toda a extensão do ureter e o trajeto intramural vesical do ureter distal, independentemente da localização da lesão.⁴²

A ressecção do ureter distal e seu orifício é mandatória, porque existe um alto risco de recidiva tumoral nesta área, se não for tratada. Além disso, é difícil o seguimento dessa região com imagem ou endoscopia após a retirada do ureter proximal.⁴³

Existem vários trabalhos que descrevem as diversas técnicas para abordagem do ureter distal (técnica aberta clássica extravesical ou transvesical, ressecção endoscópica do ureter distal ou técnica de *pluck*, técnica laparoscópica com ou sem utilização de grampeadores e a intussuscepção ou técnica de *stripping*).^{44,45}

Aparentemente, a técnica de intussuscepção está associada a uma maior chance de recidiva vesical e locorregional e não deve ser utilizada.⁴⁵ As outras técnicas não parecem ser oncológicamente inferiores à técnica aberta clássica para retirada do ureter distal, porém ainda não há estudos prospectivos randomizados comparando a segurança e eficácia das diversas técnicas descritas.

A realização da NUR pode ser por via aberta, laparoscópica e, mais recentemente, por via robótica. Ainda se discute a segurança da via laparoscópica e robótica para a realização desse procedimento. Como o carcinoma urotelial é um tumor potencialmente agressivo, com alta possibilidade de recorrência e implantação, a realização da cirurgia em um ambiente de alta pressão ocasionada pelo uso do pneumoperitônio nas vias laparoscópica e robótica, assim como o relato de implante tumoral em portais de laparoscopia, poderiam dessa forma prejudicar o resultado oncológico.⁴⁶

Entretanto, trabalhos publicados recentemente mostraram que a cirurgia laparoscópica é segura em mãos de cirurgiões experientes, conquanto princípios oncológicos sejam estritamente seguidos: evitar a abertura do trato urinário; evitar contato direto dos instrumentos com o tumor; realizar o procedimento em sistema fechado, ou seja, evitar a violação e o morceamento da peça e retirá-lo em um saco de extração (*endobag*); ressecar o rim, o ureter e o *cuff* de bexiga em bloco; e evitar indicar a laparoscopia para tumores localmente avançados (T3/T4 e/ou N+).^{47,48}

Uma característica do CUTS é a possibilidade de recidiva vesical após a NUR, que pode chegar a 47% em cinco anos.⁵ Dessa forma, pacientes submetidos à NUR devem ser acompanhados com cistoscopia regularmente para detecção de recidivas vesicais. Dois estudos prospectivos e randomizados demonstraram uma diminuição no risco de recidiva vesical no primeiro ano após a NUR com uso de mitomicina C ou pirarubicina em dose única intravesical imediatamente após a cirurgia.^{49,50} Essa conduta é hoje indicada pelas diretrizes da EAU para todo paciente submetido à NUR.²⁸

A indicação de linfadenectomia durante a NUR, assim como seus benefícios, ainda é controversa na literatura atual. Ao contrário do CUB, ainda não há estudos prospectivos randomizados que demonstram benefícios de sobrevida em CUTS.⁵¹

Apesar da falta de estudos com nível de evidência I, vários trabalhos retrospectivos e alguns prospectivos não randomizados sugerem benefícios de sobrevida na indicação da linfadenectomia regional em pacientes com doença músculo-invasiva (pT2 ou >) e de alto grau e, principalmente, em casos de tumores localmente avançados (pT3 ou >; N+).^{52,53}

A probabilidade de acometimento linfonodal aumenta à medida que aumenta o estadiamento tumoral, sendo que pacientes com estágio pT1 apresentam apenas 2,2% de risco de acometimento linfonodal, enquanto pacientes com estágio pT2-4 apresentam risco de 14% a 40% de linfonodos positivos.⁵⁴

Como o estadiamento clínico pré-operatório é falho na avaliação do comprometimento linfonodal, todos os pacientes com tumores de alto risco com indicação de NUR devem ser submetidos à linfadenectomia regional. O *template* ideal da linfadenectomia regional

também é motivo de controvérsia. Kondo et al. recomendam a retirada de linfonodos hilares, paracavaais, retrocavaais e interaortocavaais para tumores de pelve renal e ureter proximal/médio direito; linfonodos hilares e para-aórticos para tumores de pelve renal e ureter proximal/médio esquerdo; e linfonodos pélvicos (ilíaco comum, interno, externo e obturatório) para tumores de ureter distal.⁵²

A quimioterapia perioperatória faz parte do tratamento multimodal do paciente com carcinoma urotelial de alto risco. Os seus benefícios, principalmente se administrados de forma neoadjuvante, estão bastante claros em CUB músculo-invasivos e localmente avançados.⁵⁵

Nos casos de CUTS, os estudos em quimioterapia neoadjuvante apresentam baixo nível de evidência científica; porém, também mostram benefícios de resposta completa, taxas de recorrência e sobrevida câncer-específica, principalmente para pacientes com doença localmente avançada (pT3 ou > e/ou N+), conquanto se use terapia baseada em cisplatina.⁵⁶

Uma peculiaridade nos casos de CUTS é a perda de função renal que os pacientes experimentam após a cirurgia radical, sendo que apenas 19% dos pacientes submetidos à NUR possuem função renal suficiente para tratamento com cisplatina no pós-operatório.⁵⁷

Dessa forma, a quimioterapia neoadjuvante se mostra como uma boa estratégia, principalmente devido à necessidade de uma função renal preservada

para tratamento com cisplatina, que ainda é a droga de primeira escolha e que apresenta os melhores resultados em pacientes com diagnóstico de carcinoma urotelial.

Estudos de fase III, tanto com quimioterapia quanto com imunoterapia neoadjuvante, estão em andamento e aguardam-se os resultados em breve. Recentemente foi publicado o estudo POUT, um estudo de fase III que randomizou pacientes de alto risco pós-NUR para receber quimioterapia adjuvante combinada com platina (gencitabina + cisplatina para pacientes com *clearance* de creatinina > 50; ou gencitabina + carboplatina para pacientes com *clearance* de creatinina < 50) ou apenas vigilância.⁵⁸ O estudo demonstrou benefícios significativos em sobrevida livre de progressão (SLP) para o grupo tratado com quimioterapia (SLP em três anos de 71% versus 46%), com uma redução no risco de morte de 55%. Mesmo os pacientes com *clearance* de creatinina < 50, os quais tiveram que fazer uso de carboplatina, tiveram algum benefício se comparados ao grupo de vigilância.

A indicação de radioterapia adjuvante foi proposta como uma forma de melhorar o controle locorregional da doença após a ressecção cirúrgica radical. Entretanto, os dados publicados ainda são controversos e insuficientes para qualquer conclusão sobre esse assunto, sendo sua indicação neste cenário bastante questionável.⁵⁹

Seguimento pós-tratamento (Quadro 1)

Quadro 1. Seguímentos após tratamentos radical e conservador	
Seguímento após tratamento radical	
Baixo risco	- Cistoscopia e citologia urinária aos três meses. Se negativo, repetir cistoscopia e citologia aos 12 meses; e anualmente após, até cinco anos
Alto risco	- Cistoscopia e citologia urinária aos três meses. Se negativo, repetir cistoscopia e citologia a cada três meses até dois anos; a cada seis meses até cinco anos; e anualmente após - Tomografia de tórax, abdome e pelve (urotomografia) a cada seis meses por dois anos; e anualmente após
Seguímento após tratamento conservador	
Baixo risco	- Cistoscopia, citologia urinária e urotomografia aos três e seis meses; e anualmente após, até cinco anos - Ureteroscopia aos três meses
Alto risco	- Cistoscopia, citologia urinária, tomografia de tórax, abdome e pelve (urotomografia) aos três e seis meses; e anualmente após - Ureteroscopia e citologia urinária <i>in situ</i> aos três e seis meses

Adaptada de EAU Guidelines 2020.²⁸

Carcinoma urotelial de trato urinário superior metastático

Apenas 7% dos pacientes apresentam-se inicialmente com diagnóstico de CUTS metastático. Entretanto, quase 50% dos casos podem evoluir para doença metastática após o tratamento inicial com intuito curativo.⁴²

A primeira linha de tratamento para pacientes com CUTS metastático é a quimioterapia combinada baseada em cisplatina. Em pacientes ineligíveis para cisplatina, a opção é o uso de terapia combinada com carboplatina, porém com resultados oncológicos inferiores (taxa de resposta e sobrevida).⁶⁰

O uso de imunoterapia com pembrolizumabe e atezolizumabe foi avaliado em estudos de fase II como primeira linha de tratamento para pacientes com CUTS ineligíveis para cisplatina, com taxas de resposta variando entre 22%-39% e sobrevida mediana de 15,9 meses.^{61,62} Nestes estudos, pacientes com expressão de PD-L1 de pelo menos 10% tiveram melhores resultados se comparados aos pacientes sem expressão. Dessa forma, o uso de imunoterápicos como primeira linha de tratamento em pacientes in-

legíveis para cisplatina restringe-se aos casos PD-L1+.

Já em pacientes que progridem durante ou após o uso de platina, um estudo de fase III respalda a administração de pembrolizumabe como tratamento de segunda linha, independente da expressão de PD-L1. O estudo reportou uma diminuição no risco de morte neste grupo de pacientes de quase 50%; a taxa de resposta foi de 21,1% e a sobrevida mediana global foi de 10,3 meses.⁶³

Outros imunoterápicos, como nivolumabe e atezolizumabe, também podem ser usados como segunda linha de tratamento em pacientes que progridem durante ou após o uso de platina, porém respaldados apenas por estudos de fase II.⁶⁴ Diversos outros imunoterápicos e combinações estão atualmente em investigação.⁶⁵

A realização de NUR em pacientes metastáticos geralmente é reservada apenas em caráter paliativo, ou seja, para controle sintomático. Entretanto, apesar de evidências muito limitadas, estudos observacionais vêm demonstrando benefícios de sobrevida em pacientes oligometastáticos tratados por NUR, principalmente nos casos que tiveram resposta parcial ou completa após quimioterapia de indução.⁶⁶

Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
2. Green DA, Rink M, Xylinas E, Matin SF, Stenzi A, Roupret M, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol*. 2013;189:1214-21.
3. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2013;31:141-5.
4. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115:1224-33.
5. Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol*. 2012;61(5):1069-70.
6. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2010;57:963-9.
7. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2011;29:481-6.
8. Therikildsen C, Eriksson P, Höglund M, Jonsson M, Sjobahl G, Nilbert M, et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol*. 2018;12(8):1286-95.
9. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8.
10. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Rink M, Shariat SF. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2014;65:742-54.
11. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009;104:1436-40.
12. Grollman AP, Shibusaki S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:12129-34.
13. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2001;153:411-8.
14. Zaitu M, Kawachi I, Takeuchi T, Kobayashi Y. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:36-40.
15. Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Compoy E, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012;188:398-404.
16. Soukup V, Capoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Mostafid AH, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(5):801-13.
17. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press;

2004. Tumours of the urinary system; p.86. (World Health Organization classification of tumors).
18. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. 2016.
 19. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol*. 2011;29:716-23.
 20. Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F, Tillich M. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol*. 2006;16:1244-52.
 21. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*. 2010;183:1330-65.
 22. Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2011;108:701-5.
 23. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2010;184:69-73.
 24. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Cortes JAS, Bird V, Rodriguez S, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2013;31:1696-700.
 25. Brown GA, Matin SF, Busby JE, Dinney CPN, Grossman HB, Pettaway CA, et al. Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications for therapy. *Urology*. 2007;70:252-6.
 26. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, Hampton LJ, Grof MB, Guruli G, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2017;120(3):313-9.
 27. Roupret M, Colin P, Yates DR. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol*. 2014;66(2):181-3.
 28. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
 29. Favaretto RL, Shariat SF, Savage C, Godoy G, Chade DC, Kaag M, et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2012;109:77-82.
 30. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Wood CG, Zigeuner R, et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*. 2010;184:453-8.
 31. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008;112:511-20.
 32. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer*. 2003;98:55-60.
 33. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2010;183:2148-53.
 34. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Sun M, Shariat SF, Alasker A, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer*. 2009;45:3291-7.
 35. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the eau non-muscle invasive bladder cancer Guidelines panel. *Eur Urol*. 2016;70:1052-68.
 36. Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu JN, et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol*. 2016;34(9):1201-6.
 37. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol*. 2004;172:66-9.
 38. Roupret M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Kastler EC, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol*. 2007;51(3):709-13.
 39. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Kaarakiewicz PI, Roupret M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol*. 2019;37(7):430-6.
 40. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, Ohkawa A, Uchida T, Baba S. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology*. 2002;59(1):53-7.
 41. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol*. 2010;183(4):1324-9.
 42. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115:1224-33.
 43. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol*. 2008;53:720-31.
 44. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HZ, Wei YC, Wu WJ, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2010;57:963-9.
 45. Phé V, Cussenot O, Bitker MO, Rouprêt M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int*. 2011;108:130-8.
 46. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*. 2003;170:1301.
 47. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Kaag M, Cronin AM, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol*. 2010;58(5):645-51.
 48. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. Oncological outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):205-23.
 49. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*. 2011;60:703-10.
 50. Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:1422-7.
 51. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;66:1065-77.
 52. Kondo T, Tanabe K. The role of lymph node dissection in the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Clin Oncol*. 2011;16:170-8.
 53. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic

- review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):224-41.
54. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010;75:118-24.
 55. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group) European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group; Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2171-7.
 56. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2014;66:529-41.
 57. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaldone MC, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol*. 2010;58:581-7.
 58. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1268-77.
 59. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiwicz PI, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*. 2019;37(10):659-71.
 60. Moschini M, Shariat SF, Roupret M, De Santis M, Bellmunt J, Sternberg CN, et al. Impact of primary tumor location on survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. *J Urol*. 2018;199(5):1149-57.
 61. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1483-92.
 62. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
 63. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
 64. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312-22.
 65. Siefker-Radtke A, Curti B. Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition. *Nat Rev Urol*. 2018;15(2):112-24.
 66. Seisen T, Jindal T, Karabon P, Sood A, Bellmunt J, Roupret M, et al. Efficacy of systemic chemotherapy plus radical nephroureterectomy for metastatic upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(5):714-8.

CAPÍTULO 64

SEÇÃO IX UROLOGIA ONCOLÓGICA: RIM [CÉLULAS RENAIIS]

Câncer de rim: Epidemiologia, diagnóstico e escores prognósticos

Dr. Alexandre Saad Feres Lima Pompeo

Dr. Artur da Silva Farias

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Epidemiologia e etiologia

O carcinoma de células renais (CCR) representa cerca de 2% a 3% de todas as neoplasias do adulto, com predomínio no sexo masculino (1,5:1) e em pacientes entre 60 e 70 anos de idade.¹ Com a estimativa, em dados globais, de 12 novos casos por 100 mil habitantes por ano é considerada neoplasia urológica mais letal.²

A incidência de CCR vem aumentando cerca de 3% a 4% ao ano desde a década de 1970, em grande parte devido à popularização de meios diagnósticos por imagem, como o ultrassom (US) e a tomografia computadorizada (TC), usados na investigação de queixas abdominais diversas.³

No entanto, apesar do aumento do diagnóstico precoce nos últimos anos, não foi observada uma redução da taxa de mortalidade no mesmo período.² Esse fato pode ser explicado pela mudança da biologia tumoral que pode ter sido moldada por fatores ambientais como tabagismo, exposição a carcinógenos e hábitos dietéticos.

A maioria dos casos de CCR parece ter origem esporádica e apenas 2%-3% são comprovadamente familiares.⁴ Já na faixa etária pediátrica, representa até 6,6% das neoplasias, com idade média de apresentação de oito a nove anos, com taxas semelhantes de incidência ao tumor de Willms durante a segunda década de vida.⁴

Até o momento ainda é controversa na literatura a relação de determinados hábitos dietéticos e exposição ocupacional a certos carcinógenos com CCR.⁵

A seguir, listamos os principais fatores de risco do câncer de rim (Quadro 1).

Diagnóstico

Apresentação clínica

Pela localização anatômica do rim no retroperitônio, as massas renais comumente permanecem assintomáticas e impalpáveis até estágios mais avançados da doença. Mais de 50% dos CCRs são diagnosticados atualmente de forma incidental, através de métodos de imagens não invasivos usados na investigação de outras patologias.⁶

Dessa forma, os sintomas associados ao CCR com crescimento local, comumente vinculados à tríade clássica (dor lombar, hematúria macroscópica e massa abdominal palpável) estão presentes em apenas 6% a 10% dos casos.⁷

Os CCRs têm como uma das características singulares o crescimento intraluminal dentro da circulação venosa, podendo o trombo tumoral ascender até o átrio direito (ou até além). Cerca de 4% a 10% dos casos têm tal apresentação e deve-se suspeitar na presença de edema de membros inferiores, varicocele isolada do lado direito, dilatação de veias abdominais superficiais, embolia pulmonar, massa atrial direita, ausência de função no rim acometido ou proteinúria.⁸

Na presença de sintomas constitucionais como perda de peso, febre, sudorese noturna; assim como tosse persistente, dor óssea, linfadenopatia cervical e suspeita de síndromes paraneoplásicas, a correlação com doença avançada/sistêmica deve ser ponderada e nesse cenário a realização do exame físico e a interpretação dos exames laboratoriais (Tabela 1) e de imagem guardam importância particular para efetuar o diagnóstico e auxiliar no estadiamento.

Quadro 1. Principais fatores de risco do câncer de rim

Tabagismo	Obesidade	Hipertensão arterial	Baixo nível socioeconômico
Dieta ocidental *	Abuso de laticínios *	Cafeína *	História familiar
Abuso de AINEs	Radioterapia retroperitoneal	Doença renal em estado terminal	Síndromes familiares (Esclerose tuberosa)

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

* Dados conflitantes.

Elaborado a partir de Campbell-Walsh, 11 Ed.⁹

Tabela 1. Exames laboratoriais

Hemograma	Creatinina (TFG)	VHS
Função hepática	Fosfatase alcalina	DHL
Cálcio sérico	Coagulograma	Urina 1

DHL, desidrogenase láctica; TFG, taxa de filtração glomerular; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Elaborada a partir de Magera et al., 2008.¹⁰

As síndromes paraneoplásicas (Tabela 2) estão presentes em cerca de 30% dos CCRs sintomáticos. A hipercalemia (13%) consiste em uma das condições desse conjunto de síndromes e no geral é a única na qual a terapia clínica inicial pode ser ofertada (hidratação vigorosa, furosemida e uso seletivo de bifosfonatos, corticoides ou calcitonina), restando às outras a excisão cirúrgica ou o tratamento sistêmico.¹¹

Tabela 2. Síndromes paraneoplásicas

Elevação de VHS	55,6%
Hipertensão	37,5%
Anemia	36,3%
Caquexia, perda de peso	34,5%
Função hepática anormal (Síndrome de Stauffer)	14,4%
Hipercalemia	13,0%

Elaborada a partir de Gold et al., 1996.¹²

Métodos de imagem e biópsia renal

Tradicionalmente, o US, a TC com contraste endovenoso e a ressonância nuclear magnética (RNM) são usados para detectar e caracterizar as massas renais. Sendo que a maioria das massas renais consegue ser diagnosticada com precisão ao usar uma ou mais entre as três opções. A TC abdominal fornece informações de função e morfologia do rim contralateral, extensão do tumor primário, envolvimento venoso, envolvimento de linfonodos locorregionais, avaliação da adrenal e outros órgãos sólidos.¹³

A RNM pode oferecer informações adicionais sobre o envolvimento venoso e extensão de um trombo tumoral na veia cava inferior (VCI), principalmente se dúvidas consistentes à TC. Assim como também tem importância no diagnóstico de cistos complexos (IIF-III), apresentando sensibilidade de 71% e especificidade de 91%.¹⁴ Apesar de tais assertivas sobre as modalidades diagnósticas, tanto a TC quanto a RNM não conseguem distinguir de forma confiável o CCR de oncocitomas ou angiomiolipomas pobres em gordura.¹⁵

Apesar de tais assertivas sobre as modalidades diagnósticas, tanto a TC quanto a RNM não conseguem distinguir de forma confiável o CCR de oncocitomas ou angiomiolipomas pobres em gordura.¹⁶

Quanto à avaliação de metástases, a TC de tórax é precisa para o estadiamento e há um consenso de que em sua maioria as metástases ósseas são sintomáticas no momento do diagnóstico; sendo assim, a imagiologia óssea de rotina não é geralmente indicada. Na presença de sintomas direcionados, a cintilografia óssea, RNM ou TC de crânio podem ser solicitadas.¹⁷ Evidências mais recentes apontam que o uso de RNM ponderada por difusão de corpo inteiro, apresenta detecção mais significativa de metástases ósseas em pacientes com câncer de rim metastático em uso de inibidores de VEGFR, quando comparado com TC de tórax, abdômen e pelve com contraste.¹⁸

Historicamente, a biópsia renal foi associada a valores de falsos-negativos (18%), considerados elevados para justificá-la como opção de rotina. Após análises desses dados, foi constatado que a maioria desses resultados falsos-negativos correspondia a casos com massas de difícil localização ou com material insuficiente para avaliação patológica. Atualmente essa taxa declinou para valores de cerca de 1%.¹⁵

A recomendação atual da biópsia de massas renais acaba ficando para pacientes com massas indeterminadas ao estudo de imagem, candidatos à espera vigilante, antes de métodos ablativos de pequenas massas ou ainda no cenário de doença metastática, antevendo uma melhor estratégia de tratamento sistêmico e/ou cirúrgico.¹⁹

As principais recomendações são de que a biópsia percutânea seja realizada sob orientação de US ou TC, usando técnica coaxial, que permite múltiplas amostras a partir do uso de uma cânula coaxial e reduz a propagação potencial do tumor no trajeto.¹⁹ Além disso, a aspiração com agulha fina é preferida à biópsia central em massas renais sólidas e, no geral, não se deve indicar biópsia para lesões renais císticas.²⁰

Prognóstico

Fatores prognósticos podem ser subdivididos em quatro domínios: anatômicos, histológicos, clínicos e moleculares. Os anatômicos são aqueles descritos na Classificação de Tumores Malignos (TNM, do inglês *Classification of Malignant Tumours*), como tamanho do tumor, presença de invasão venosa, comprometimento da capsular renal, envolvimento da adrenal, linfonodal e metástases a distância. A presença de invasão do seio renal classificado como T3a pode apresentar risco mais elevado do que o envolvimento venoso, segundo alguns estudos.²¹

Os fatores histológicos incluem o grau do tumor, subtipo de CCR, características sarcomatoides, invasão microvascular, necrose tumoral e invasão do sistema coletor.

O sistema de classificação do grau nuclear de Fuhrman consiste em um fator prognóstico inde-

pendente e é amplamente validado para CCR do subtipo células claras, podendo ser usado também nos papilares, mas não para os cromófbos.²² O subtipo papilar pode ser subdividido: tipo I (Síndrome familiar do CCR papilar hereditário) com prognóstico favorável e o tipo II relacionado com alto grau nuclear e propensão para metástases.²³

Os fatores clínicos incluem status de desempenho (PS), sintomas locais, caquexia, anemia, contagem de plaquetas, proporção de neutrófilos para linfócitos, proteína C reativa (PCR) e albumina.²⁴

Já os moleculares correspondem a uma série de marcadores do ciclo celular ou progressivos, como a anidrase carbônica IX (CaIX), VEGF, fator induzido por hipóxia (HIF), Ki67, p53, p21, PTEN, E-caderina, osteopontina e CD44.

Até o momento, nenhum dos marcadores moleculares demonstrou evidências conclusivas para seleção do tratamento em tumores de rim metastáticos e portanto, o seu uso rotineiro não deve é recomendado na prática clínica.²⁵

Modelos prognósticos foram desenvolvidos nos últimos anos e são mais precisos do que o estágio ou grau TNM sozinho para prever clinicamente resultados oncológicos, risco de progressão na doença localizada e resposta à terapia sistêmica/imunoterapia na doença metastática.²⁶ Na tabela 3 estão descritos os modelos sem distinção histológica.

Tabela 3. Modelos sem distinção histológica		
Doença localizada		
UISS (UCLA Integrated Staging System) ²⁷	1. ECOG; 2. Estádio T; 3. N +; 4. Grau nuclear	Baixo risco - T1N0M0G1-2 e ECOG 0; Alto risco - T3N0M0G2-G4, ECOG ≥ 1 ou T4N0M0; Risco intermediário - qualquer N0M0.
GRANT score/ model ²⁸	1. Idade > 60; 2. T - T3b, T3c ou T4; 3. N - pN1; 4. Fuhrman (G3 ou G4)	Risco favorável - 0 ou 1 fatores; Risco desfavorável - 2 ou mais fatores.
Doença metastática		
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ²⁹	1. Karnofsky < 80%; 2. Tempo para tratar < 1 a; 3. Hb baixa; 4. Ca > 10; 5. DHL > 1,5x N	Risco favorável - sem fatores; Risco intermediário - 1-2 fatores; Pobre risco - 3-5 fatores.
IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) ³⁰	1. Karnofsky < 80%; 2. Tempo para tratar < 1 a; 3. Hb baixa; 4. Ca alto; 5. Neutrófilos altos; 6. Trombocitose	Risco favorável - sem fatores; Risco intermediário - 1-2 fatores; Pobre risco - 3-6 fatores.

Ca, cálcio; DHL, desidrogenase láctica; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Hb, hemoglobina. Elaborada a partir de Guideline EAU, 2020.³¹

Referências

- Thorstenson A, Bergman M, Scherman-Plogell AH, Hosseinnia S, Ljungberg B, Adolfsen J, et al. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. *Scand J Urol*. 2014;48(3):231-8.
- Siegel D, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11-30.
- Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008;35:581-92.
- Broecker B. Non-Wilms' renal tumors in children. *Urol Clin North Am*. 2000;27(3):463-9, ix.
- Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Park Y, Ward MH, Rothman N, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):155-62.
- Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al.; SATURN Project-LUNA Foundation. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*. 2010;58(4):588-95. doi: 10.1016/j.eururo.2010.07.006. Epub 2010 Jul 23. Erratum in: *Eur Urol*. 2011;59(1):182. Schiavina, Roberto [corrected to Schiavina, Riccardo]. PMID: 20674150.
- Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*. 2002;7(4):135-40.
- Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*. 2005;174:1759-63.
- Wein AJ, Louis RK, Meredith F. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015.
- Magera JS Jr, Leibovich BC, Lohse CM, Sengupta S, Cheville JC, Kwon ED, Blute ML. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2008;71(2):278-82.
- Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, Bassi P. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*. 2009;83(1):1-11. doi: 10.1159/000224860. Epub 2009 Jul 27. Erratum in: *Urol Int*. 2010;85(4):483.
- Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996;14(4):216-22.
- Yamashita YAA. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinihon J Urol*. 1989:777.
- Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, Giwerc A, Gobet F, Werquin C, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*. 2017;24(3):184-9.
- Lane BR, Samplaski MK, Herts BR. Renal mass biopsy - a renaissance? *J Urol*. 2008;179:20-7.
- Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*. 2008;28(4):985-1003.
- Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 1992;26(4):363-6.
- Beuselinck B, Pans S, Bielen J, De Wever L, Noppe N, Vanderschueren G, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. *Acta Oncol*. 2020;59(7):818-24.
- Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. *Eur Urol*. 2015;68(6):1007-13.
- Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*. 2008;180(6):2333-7.
- Bertini R, Roscigno M, Freschi M. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*. 2009;181:2027-32.
- Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(3):625-9.
- Lieser G & Simmons MN. *Developments in Kidney Tumor Nephrometry*, Postgraduate Medicine. 2011;123:3:35-42.
- Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004;172(3):858-62.
- Raimondi A, Sepe P, Zattarin E, Mennitto A, Stellato M, Claps M, Guadalupi V, Verzoni E, de Braud F, Procopio G. Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1644.
- Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2009;19(3):247-57.
- Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4559-66.
- Buti S, Puligandla M, Bersanelli M, DiPaola RS, Manola J, Taguchi S, et al. Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2747-2753. doi: 10.1093/annonc/mdx492. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1604. PMID: 28945839; PMCID: PMC5815563.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):141-8. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23312463; PMCID: PMC4144042.
- EAU Guidelines. Edn. Apresentado no the EAU Annual Congress, Milan, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

CAPÍTULO 65

SEÇÃO IX UROLOGIA ONCOLÓGICA: RIM [CÉLULAS RENAIIS]

Manejo do câncer renal localizado (T1-T2)

Dr. Tiago José Borelli Bovo

Dr. André Antônio Batista

Dr. Pedro Lugarinho Menezes

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Existem inúmeras estratégias para o manejo de lesões renais suspeitas para neoplasia, porém quatro são consideradas *standard of care*: nefrectomia radical (NR) ou parcial (NP), termoablação (TA) e vigilância ativa (VA).¹

Nefrectomia radical

A NR foi o tratamento padrão por muitas décadas, consistindo na retirada do rim, incluindo a fásia de Gerota, linfonodos regionais e a adrenal ipsilateral. A sobrevida câncer-específica é excelente; no entanto, existem controvérsias com relação ao impacto negativo na função renal e *overtreatment* do estágio I, especialmente cT1a.¹

Nefrectomia parcial

Já a NP, inicialmente realizada em grandes centros,^{2,3} ganhou projeção mundial com as recomendações dos *Guidelines* e o crescimento da cirurgia robótica.^{4,5} Historicamente indicada em situações nas quais o paciente ficaria anéfrico ou em risco de terapia renal substitutiva, como nos casos de rim único anatômico ou funcional, tumores bilaterais ou história de carcinoma de células renais (CCR) familiar.

Atualmente em massas renais cT1a deve-se priorizar a NP. Nesse contexto, o risco de doença renal crônica (DRC) é minimizado com desfechos oncológicos e controle local semelhantes à NR (considerando lesões < 5 cm).^{6,7} (Recomendação [RE]: moderada / Nível de evidência [NE]: B).¹

A cirurgia poupadora de néfrons apresenta maior risco de transfusão e de complicações urológicas, porém confere a possibilidade de uma análise patológica completa e reduz as incertezas oncológicas geradas pelas ablações térmicas.⁶

A NP também é preferida para lesões sólidas ou cistos renais Bosniak III/IV em pacientes com rim único anatômico ou funcional, lesões bilaterais, história de CCR familiar, DRC preexistente ou proteinúria. (RE: moderada / NE: C).¹

Pacientes mais jovens, com lesões multifocais ou portadores de comorbidades que possam impactar a função renal futura, como hipertensão, diabetes, urolitíase ou obesidade mórbida, também devem ser considerados para a NP (RE: condicional / NE: C).¹

À medida que preserva a função renal, a NP potencialmente limita a incidência de doenças cardiovasculares,⁸ sendo que aproximadamente 25%-30% de parênquima renal remanescente de um rim único são suficientes para evitar a terapia substitutiva.^{9,10} Os pacientes com DRC preexistente e proteinúria estão sob maior risco de DRC progressiva e estágio final¹¹⁻¹³ após o procedimento.

O foco da cirurgia deve ser na preservação do volume de parênquima renal e néfrons funcionantes durante a ressecção e reconstrução, através de um tempo de isquemia quente reduzido: o dano tecidual irreversível inicia-se a partir de 25-30 minutos.¹⁴⁻¹⁶ Alguns autores defendem não realizar isquemia alguma ou um clampeamento segmentar como um esforço para reduzir a injúria isquêmica.¹

Margens negativas devem ser uma prioridade em pacientes submetidos à NP, já que estudos recentes demonstraram piores resultados oncológicos em pacientes com margens positivas.^{17,18} A enucleação (dissecção romba do tumor com margem mínima) deve ser considerada em pacientes com CCR familiar, doença multifocal, DRC avançada, com o objetivo de preservar o máximo de parênquima. Algumas síndromes específicas, como o CCR relacionado à leiomiomatose hereditária ou à deficiência de succinato desidrogenase, devem ser tratadas através de NP com margens amplas ou NR.¹

Comparativamente com a NP tradicional, a enucleação apresenta resultados oncológicos semelhantes, porém os estudos são retrospectivos e sem uniformidade na revisão patológica.^{19,20}

O cirurgião deve considerar a NR baseado no potencial de agressividade sugerido pelo tamanho da lesão, biópsia prévia ou características da imagem (RE: condicional / NE: B).¹ Em sua maioria as neoplasias cT1b/T2 podem ser elegíveis para a NP, e estudos observacionais sugerem resultados aceitáveis nesse contexto.²¹⁻²⁸

A NR é preferida quando os seguintes critérios são preenchidos:

- 1) Alta complexidade do tumor, a qual torna a NP desafiadora mesmo em mãos experientes;
- 2) Ausência de DRC ou proteinúria;

3) Rim contralateral normal e quando a futura taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) for provavelmente > 45 mL/min/1,73 m² (Opinião de especialista).¹

A adrenalectomia deve ser realizada somente se as imagens ou os achados intraoperatórios sugerirem metástase ou acometimento direto da glândula (princípio clínico),¹ já que seu acometimento é incomum em pacientes com câncer renal localizado.

No que diz respeito à via de acesso, a abordagem minimamente invasiva deve ser considerada quando não comprometer os desfechos oncológicos, funcionais ou perioperatórios (Opinião de especialista).¹

Múltiplos estudos já demonstraram as vantagens da NR laparoscópica em comparação com a aberta²⁹⁻³¹ e no âmbito da NP os desfechos oncológicos e de positividade de margens foram semelhantes entre as vias aberta e laparoscópica convencional ou robô-assistida.³²⁻³⁴

Dados atuais¹⁸ sugerem que os benefícios das abordagens minimamente invasivas se dão no período perioperatório a curto prazo, e são equivalentes à cirurgia aberta no seguimento a médio e longo prazo (Tabela 1). A custo-efetividade segue sem resposta, porém o maior custo relacionado à abordagem minimamente invasiva pode ser contrabalançado pelo menor tempo de internação e convalescença precoce.

Tabela 1. Adaptada do *Guideline EAU de câncer de células renais 2020*

Recomendações da European Association of Urology (EAU)	Grau
Oferecer cirurgia com intuito curativo no CCR localizado	Forte
Oferecer NP em pacientes com lesões T1	Forte
Não realizar adrenalectomia ipsilateral se não houver evidência clínica de acometimento local	Forte
Oferecer NR laparoscópica para pacientes T2 e massas localizadas não tratáveis por NP	Forte
Não realizar NR nos pacientes com T1 nos quais a NP é factível por qualquer via, incluindo aberta	Forte
Não realizar cirurgia minimamente invasiva, se essa via comprometer os desfechos oncológicos, funcionais ou perioperatórios	Forte

Adaptada de Ljungberg et al., 2020.⁸

Alternativas ao tratamento cirúrgico

Termoablação

Deve-se considerar a ablação térmica como abordagem alternativa no manejo de massas renais cT1a < 3 cm. A via percutânea é preferível sobre a via laparoscópica, quando factível, para minimizar morbidade (RE: condicional / NE: C).¹

Uma metanálise, que incluiu somente três estudos, demonstrou sobrevida livre de metástase comparável entre TA e NP,³⁵ e sobrevida câncer-específica de 97%-100% e 92%-97% para NP e TA, respectivamente.

A NP apresenta melhor resultado de sobrevida livre de recorrência, com risco de recidiva estimado em 0,37 (IC 95% 0,15-0,85), favorecendo a NP,³⁵ sendo o diâmetro tumoral seu principal fator preditor. O tamanho da lesão (> 3 cm) aumenta o risco de complicações locais, tratamento incompleto e a chance de recidiva.

A localização e a complexidade da massa têm papel fundamental na seleção dos pacientes. A qualidade dos estudos disponíveis ainda não permite estabelecer conclusões definitivas sobre morbidade e desfechos oncológicos da crioablação e radiofrequência.⁸ A indicação de TA para lesões císticas merece maior investigação.¹

Duas metanálises, as quais compararam as principais modalidades de TA (radiofrequência e crioablação), não identificaram diferenças significativas entre as técnicas com relação às complicações, progressão metastática ou sobrevida câncer-específica,³⁶⁻³⁸ portanto, ambas podem ser consideradas para aqueles pacientes elegíveis ao tratamento ablativo (RE: condicional / NE: C).¹

Dessa forma, o paciente deve ser aconselhado com relação ao fato de a TA apresentar uma maior chance de persistência tumoral ou recorrência local após o primeiro tratamento, comparativamente à remoção cirúrgica (RE: fraca),⁸ risco que se torna equivalente após uma segunda ablação, caso haja indicação de nova abordagem (RE: forte / NE: B).¹

A biópsia renal deve ser realizada antes da ablação, com objetivo de diagnóstico patológico e guiar a vigilância subsequente (Opinião de especialista),¹ já que após o procedimento, devido à necrose, não será possível obter-se material viável para análise.

Ablação por micro-ondas, laser, *high intensity focused ultrasound* (HIFU) e eletroporação são considerados experimentais.⁸

Vigilância ativa

Definida como o monitoramento do tamanho tumoral por exames de imagem seriados (ultrassom [US], tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM]).³⁹ Em geral, é realizada em pacientes idosos e com comorbidades diagnosticados com pequenas massas renais. A intervenção acontecerá em tumores que demonstrem progressão durante o acompanhamento.⁴⁰

A descoberta incidental de pequenas massas renais em pacientes idosos assintomáticos ou pacientes com risco cirúrgico elevado permitiu a observação da velocidade de crescimento desses tumores nos pacientes que não puderam ser submetidos ao procedimento cirúrgico ou que não o desejavam.^{41,42}

O estudo prospectivo e não randomizado Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) acompanhou 497 pacientes com massas renais < 4 cm divididos em grupos de VA (geralmente mais idosos, com comorbidades e/ou tumores bilaterais) e tratamento primário. Houve crescimento médio de 0,09 cm/ano no seguimento de 1,8 anos.⁴³ Nenhum paciente apresentou metástases ou morreu de câncer renal.⁴⁴ Após dois anos, a sobrevida foi de 98% no grupo de tratamento primário e de 96% na VA: em cinco anos, 92% e 75%, respectivamente ($p = 0,06$).⁴³ Cerca de 15% dos pacientes foram submetidos a intervenção cirúrgica por crescimento tumoral ou preferência do paciente.⁴³

Séries de várias instituições confirmaram que muitas massas renais crescem lentamente (0,09 cm a 0,34 cm/ano) e têm baixo índice de metástases (menor que 2% durante dois a cinco anos de seguimento).⁴⁵

As principais diretrizes sobre câncer urológico citam e recomendam a VA. A diretriz da EAU aconselha, com grau de recomendação fraco, a VA para pacientes idosos ou com comorbidades.⁸ O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda a VA em pacientes com massas renais < 2 cm pela alta chance de se tratar de lesão benigna e baixo risco de metástases associado e em lesões < 4 cm com componente cístico associado.⁴⁶ As reco-

mendações da diretriz da American Urologic Association (AUA) estão listadas nas tabelas 2 e 3.¹

Os pacientes devem ser acompanhados inicialmente a cada três a seis meses para se avaliar o crescimento tumoral, mudança nas suas características e presença de metástases ocultas. O seguimento é feito com TC ou RM de abdome, e pode ser substituído eventualmente pelo US de abdome.¹

Tabela 2. Adaptada do *guideline* AUA de câncer renal localizado 2017

VA de pequenas massas renais e cistos Bosniak III / IV

A VA é uma opção de manejo inicial de pacientes com massas renais suspeitas para neoplasia, especialmente menores que 2 cm. (RE: condicional / NE: C)

Priorizar VA quando o risco previsto da intervenção ou riscos concorrentes de morte superam os potenciais benefícios oncológicos do tratamento cirúrgico. (Princípio clínico)

Quando os benefícios oncológicos da intervenção superam os riscos de tratamento e riscos concorrentes de morte, deve-se recomendar um tratamento ativo. Neste caso, a VA pode ser realizada apenas se o paciente compreender e estiver disposto a aceitar o risco oncológico associado. (RE: moderada / NE: C)

Quando a avaliação de risco/benefício para o tratamento é ambígua e o paciente prefere VA, deve-se repetir imagem em três a seis meses para avaliar o crescimento tumoral neste intervalo, e pode-se considerar a biópsia renal para estratificação de risco adicional. (Opinião de especialista)

Adaptada de Campbel et al., 2017.¹

Tabela 3. Adaptada do *guideline* AUA de câncer renal localizado 2017

Fatores que favorecem a VA

Relacionados ao paciente	Relacionados ao tumor
Idade avançada	Tumor < 3 cm
Expectativa de vida < 5 anos	Crescimento tumoral < 5 mm/ano
Muitas comorbidades	Tumor não infiltrativo
Risco perioperatório elevado	Baixa complexidade
Fragilidade (baixo status funcional)	Histologia favorável
Preferência do paciente pela VA	
Função renal limítrofe	

Adaptada de Campbel et al., 2017.¹

Biópsia renal (Tabelas 4 e 5)

A biópsia tem o seu papel na determinação de massas renais radiologicamente indeterminadas, em pacientes candidatos a VA, antes de tratamentos ablativos e em casos de tumores já metastáticos.⁴⁷ Nos casos dos pacientes que já tenham a programação de nefrectomia (seja parcial ou total), a biópsia não precisa ser realizada.

Existem duas formas de realizar a biópsia renal percutânea: biópsia por fragmento (*core biopsy*) e punção aspirativa por agulha fina (PAAF).⁴⁸ A *core biopsy* apresenta melhor acurácia nos tumores sólidos. No

entanto, em lesões císticas complexas, a combinação entre *core biopsy* e PAAF pode trazer resultados mais precisos.⁴⁹

A técnica coaxial é considerada segura na prevenção da disseminação de células tumorais no trajeto da biópsia, embora existam poucos relatos de que isso ocorra.⁵⁰ A sensibilidade e especificidade para determinar se a amostra é maligna podem chegar a 99,1% e 99,7%, respectivamente, embora 8% das biópsias sejam não diagnósticas.⁸ Em uma metanálise, a concordância da biópsia com o produto da nefrectomia total ou parcial foi de 90,3%.⁴⁹

Tabela 4. Adaptada do *guideline* EAU de câncer de células renais 2020

Recomendações EAU	Grau
Realizar biópsia renal antes da terapia ablativa ou da terapia sistêmica em pacientes sem diagnóstico histológico prévio	Forte
Realizar biópsia percutânea em pacientes em que se considerar VA	Fraco
Utilizar a técnica coaxial quando realizar biópsia renal	Forte
Não realizar biópsia renal em massas císticas	Forte
Realizar <i>core biopsy</i> em vez de PAAF para caracterização histológica de massas renais sólidas	Forte

Adaptada de Ljungberg et al., 2020.⁹

Tabela 5. Adaptada do *guideline* AUA de câncer renal localizado 2017

Recomendações AUA
Considerar biópsia renal quando houver dúvida diagnóstica se a massa renal é de origem hematológica, metastática, inflamatória ou infecciosa (Princípio clínico)
No cenário de uma massa renal sólida, a biópsia não é necessária para: 1) pacientes jovens ou saudáveis que não desejam aceitar as incertezas associadas ao método; ou 2) pacientes mais velhos ou frágeis que serão tratados de forma conservadora, independentemente dos achados da biópsia (Opinião de especialista)
Quando considerar a biópsia, os pacientes devem ser orientados quanto aos valores preditivos positivos e negativos, riscos potenciais e falsos-negativos (Princípio clínico)
Prefira a realização de múltiplas <i>core biopsies</i> em vez de PAAF em pacientes com massas renais sólidas (RE: moderada / NE: C)
A biópsia pode ser realizada antes de terapia ablativa para determinar o diagnóstico histológico e guiar o seguimento pós-procedimento (Opinião de especialista)

Adaptada de Campbel et al., 2017.¹

Referências

- Campbel S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JÁ, Chang A, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2017;198(3):520-529.
- 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.
- Patel SG, Penson DF, Pabla B, Clark PE, Cookson MS, Chang SS, et al. National trends in the use of partial nephrectomy: a rising tide that has not lifted all boats. *J Urol.* 2012;187:816.
- Patel HD, Mullins JK, Pierorazio PM, Jayram G, Cohen JE, Matlaga BR, et al. Trends in renal surgery: robotic technology is associated with increased use of partial nephrectomy. *J Urol.* 2013;189:1229.
- Bjurlin MA, Walter D, Taksler GB, Huang WC, Wysock JS, Sivarajan G, et al. National trends in the utilization of partial nephrectomy before and after the establishment of AUA Guidelines for the management of renal masses. *Urology.* 2013;82:1283.
- Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2016;196:989.
- Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59:543.
- Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Capitanio U, Giles RH, Mora H, et al. Renal Cell Carcinoma, EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
- Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001;166:6.
- Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC. Choice of operation for clinically localized renal tumor. *Urol Clin North Am.* 2008;35:645.

11. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, Takagi T, Zhang Z, Velet L, et al. Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: importance of the new baseline glomerular filtration rate. *Eur Urol.* 2015;68:996.
12. Demirjian S, Lane BR, Derweesh IH, Takagi T, Fergany A, Campbell SC. Chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: relative rates of progression and survival. *J Urol.* 2014;192:1057.
13. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA, Thompson RH, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. *J Urol.* 2011;185:421.
14. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, Gill IS, Kutikov A, Porpiglia F, et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol.* 2015;68:61.
15. Mir MC, Ercole C, Takagi T, Zhang Z, Velet L, Remer EM, et al. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. *J Urol.* 2015;193:1889.
16. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology.* 2012;79:356.
17. Khalifeh A, Kaouk JH, Bhayani S, Rogers C, Stifelman M, Tanagho YS, et al. Positive surgical margins in robot-assisted partial nephrectomy: a multi-institutional analysis of oncologic outcomes (leave no tumor behind). *J Urol.* 2013;190:1674.
18. Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, Patel VR, Chopra S, Razmaria AA, et al. Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high risk renal tumors. *J Urol.* 2016;196:327.
19. Minervini A, Tuccio A, Masieri L, Veneziano D, Vittori G, Siena G, et al. Endoscopic robot-assisted simple enucleation (ERASE) for clinical T1 renal masses: description of the technique and early postoperative results. *Surg Endosc.* 2015;29:1241.
20. Laryngakis NA, Guzzo TJ. Tumor enucleation for small renal masses. *Curr Opin Urol.* 2012;22:365.
21. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int.* 2006;97:939.
22. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors > 4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology.* 2009;73:1077.
23. Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1bN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology.* 2010;75:271.
24. Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int.* 2012;109:1457.
25. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012;188:51.
26. Weight CJ, Miller DC, Campbell SC et al. The management of a cT1b renal tumor in the presence of a normal contralateral kidney. *J Urol.* 2013;189:1198.
27. Lee HJ, Liss MA, Derweesh IH. Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors. *Curr Opin Urol.* 2014;24:448.
28. Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Uzzo RG, Kutikov A. Is radical nephrectomy a legitimate therapeutic option in patients with renal masses amenable to nephron-sparing surgery?. *BJU Int.* 2015;115:357.
29. Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy: the Washington University experience. *Br J Urol.* 1994;73:231.
30. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, Elbahnasy AM, Heidorn C, McDougall EM, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol.* 2000;164:1153.
31. Tan H-J, Wolf JS, Ye Z, Wei JT, Miller DC. Population-level comparative effectiveness of laparoscopic versus open radical nephrectomy for patients with kidney cancer. *Cancer.* 2011;117:4184.
32. Mullins JK, Feng T, Pierorazio PM, Patel HD, Hyams ES, Allaf ME. Comparative analysis of minimally invasive partial nephrectomy techniques in the treatment of localized renal tumors. *Urology.* 2012;80:316.
33. Xia L, Wang X, Xu T, Guzzo TJ. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy versus open partial nephrectomy. *J Endourol.* 2016; Epub ahead of print.
34. Wu Z, Li M, Liu B, Cai C, Ye H, Lv C, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2014;9:e94878.
35. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Management of renal masses and localized renal cancer. *AHRQ Publication 16-EHC001-EF.* 2016 #167.
36. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol.* 2008;179:1227.
37. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int.* 2012;110:510.
38. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass. *Cancer.* 2008;113:2671.
39. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004;100:738.
40. Lane BR, Abouassahy R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer.* 2010;116:3119.
41. Chen DY, Uzzo RG. Optimal management of localized renal cell carcinoma: surgery, ablation, or active surveillance. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2009;7(6):635-642, quiz 43.
42. Crispin PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer.* 2009;115(13):2844-52.
43. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry.
44. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, Schwen ZR, Gupta M, Gorin MA, et al. Growth kinetics of small renal masses on active surveillance: variability and results from the DISSRM Registry. *J Urol.* 2018;199:641.
45. Conti A, Santoni M, Sotte V, Burattini L, Scarpelli M, Cheng L, et al. Small renal masses in the era of personalized medicine: tumor heterogeneity, growth kinetics, and risk of metastasis. *Urol Oncol.* 2015;33(7):303-9.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 2.2021, February 3, 2021.
47. Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. *Eur Urol.* 2015;68:1007.
48. Yang CS, Choi E, Idrees MT, Chen S, Wu HH. Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy? *Cancer Cytopathol.* 2017;125:407.
49. Marconi L, Dobestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol.* 2016;69:660.
50. Macklin PS, Sullivan ME, Tapping CR, Cranstron DW, Webster GM, Roberts ISD, et al. Tumour seeding in the tract of percutaneous renal tumour biopsy: a report on seven cases from a UK tertiary referral centre. *Eur Urol.* 2019;75:861.

CAPÍTULO 66

SEÇÃO IX UROLOGIA ONCOLÓGICA: RIM [CÉLULAS RENAIIS]

Câncer de rim localmente avançado (T3-T4) e avançado (N+, M+): Terapia citorrredutora, terapias-alvo, metastasectomia

Dr. Cristiano Trindade de Andrade

Dr. Frederico Leal

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Carcinoma de células renais avançado

A incidência mundial de câncer renal é estimada em 338 mil casos, com um estimativa de 144 mil mortes anualmente. Apesar do aumento do número de diagnósticos incidentais de massas renais devido à disseminação de métodos de imagem, ainda muitos pacientes são assintomáticos e fazem o diagnóstico em uma fase tardia da doença.

Em torno de 25% dos pacientes são diagnosticados já com metástases, o que implica diretamente a taxa de sobrevida dos pacientes.¹ A taxa média de sobrevida em cinco anos nos EUA é de 91,7% para pacientes com doença localizada, mas de apenas 12,3% para aqueles com diagnóstico de metástases a distância.²

O tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado é desafiador e envolve aspectos cirúrgicos e a utilização de diferentes agentes sistêmicos. Nos últimos anos, houve incorporação de diferentes drogas, aumentando o arsenal terapêutico no tratamento dessa doença.³

Apesar dos avanços terapêuticos, muitas perguntas envolvendo aspectos cirúrgicos e o sequenciamento ideal de agentes sistêmicos ainda precisam ser respondidas. Nosso objetivo é revisar a utilidade clínica de vários agentes sistêmicos e alguns aspectos cirúrgicos que devem ser considerados no tratamento do CCR avançado.

Papel da linfadenectomia

O papel da linfadenectomia (LND) e seus limites no câncer renal localmente avançado ainda é controverso. Em pacientes com linfonodos negativos na avaliação pré-operatória por exames de imagem, a probabilidade de encontrar metástases patologicamente confirmadas varia entre 0 e 25%.³ Nesses casos, a LND é justificada apenas se o gânglio é visível ou palpável durante a cirurgia.^{4,5}

O benefício em sobrevida em pacientes submetidos a LND é duvidoso. No entanto, a LND permite um estadiamento mais fidedigno, com implicações na avaliação prognóstica do caso durante o acompanhamento. Já em pacientes com linfonodos suspeitos na avaliação pré-operatória por imagem, a probabilidade de encontrar metástases linfonodais patologicamente confirmadas varia entre 10,3% (tumores localizados)

até 54,5% no caso de doença localmente avançada. A LND diante de linfonodos visíveis e palpáveis é justificada pelo menos para estadiamento, prognóstico e implicações no acompanhamento.^{3,4}

A LND estendida, que consiste na remoção dos linfonodos periaórticos, pericavais desde os pilares diafragmáticos até a bifurcação da aorta, é ainda mais controversa. Durante a nefrectomia radical, linfonodos hilares comprometidos muitas vezes são removidos, tornando a dissecação retroperitoneal extensa desnecessária na maior parte dos casos. A LND estendida é utilizada em casos selecionados.⁵

Adrenalectomia e trombo tumoral

A adrenalectomia em tumores localmente avançados está indicada em casos nos quais exista invasão da adrenal ipsilateral em exames de imagem pré-operatórios ou identificação de invasão durante a cirurgia.³

Existe uma tendência de adrenalectomia em tumores de polo superior grandes; no entanto, se não houver invasão macroscópica identificada no intraoperatório, ela não seria necessária. Esse fato foi corroborado por estudo prospectivo não randomizado, que comparou a realização de adrenalectomia contra a não realização de adrenalectomia ipsilateral e não houve diferença da sobrevida na sobrevida global (SG) em cinco ou dez anos entre os grupos.

Diferentemente do que se pensava, na análise multivariada o envolvimento do polo superior não foi preditivo do envolvimento da adrenal, mas o tamanho do tumor foi um dos fatores preditivos para envolvimento adrenal.^{6,7}

A disseminação com trombos tumorais do carcinoma renal é marcante. O tratamento cirúrgico apresenta diversas estratégias, a depender do nível do trombo. Em pacientes não metastáticos, a remoção do trombo durante a cirurgia é indicada. O estadiamento é estratificado de acordo com o nível cefálico atingido pelo trombo venoso:

- I. Restrito à veia renal;
- II. Estende-se à veia cava até a borda inferior do fígado;
- III. Atinge a porção retro-hepática da veia cava inferior;
- IV. Estende-se acima do diafragma.

Dependendo do nível do trombo, pode ser necessário o uso da manobra de Langenbeck, que consiste na secção dos ligamentos triangular e coronal do fígado, para dissecação da cava retro-hepática, ou *by-pass* venovenoso ou até mesmo parada circulatória total, com auxílio da cirurgia cardíaca.⁸

Em pacientes metastáticos, esse tipo de procedimento deve ser sempre discutido em equipe multidisciplinar, avaliando a estratificação prognóstica desses pacientes e o real benefício da cirurgia.³

Estratificação prognóstica do carcinoma de células renais metastático

A exemplo do que ocorre na maioria das neoplasias, a presença de metástases a distância no CCR é o principal fator prognóstico adverso.^{9,10} O CCR metastático é considerado uma doença incurável, com sobrevida mediana de aproximadamente um ano, de acordo com análises de bases de dados populacionais.^{9,11}

Apesar disso, há uma importante heterogeneidade de comportamento no CCR metastático. Há casos de CCR agressivo e rapidamente fatal, bem como de doenças com evolução indolente, às vezes mesmo na ausência de tratamento.¹² Diante dessa heterogeneidade, é fundamental fazer uma estratificação prognóstica do paciente portador de CCR metastático para elaborar um plano terapêutico adequado para ele.

O número de órgãos acometidos por metástases,¹³ a performance do paciente,¹⁴ e o tempo entre a nefrectomia (se realizada) e o início do tratamento sistêmico¹⁵ são fatores clínicos com impacto prognóstico conhecido. Os valores de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, lactato desidrogenase, e cálcio sérico são parâmetros laboratoriais que também influenciam o prognóstico.¹⁶

Levando em conta tais critérios clínicos e laboratoriais, há dois algoritmos de estratificação prognóstica para o CCR metastático: o do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)¹⁷ e o do Consórcio da Base de Dados Internacional (IMDC).¹⁰

A classificação do MSKCC¹⁷ adota os seguintes critérios:

1. Tempo da nefrectomia até o início do tratamento sistêmico menor que um ano;
2. Performance inferior a 80% na escala de Karnofsky¹⁸ ao início do tratamento sistêmico;

3. Hemoglobina sérica abaixo do limite inferior da normalidade ao início do tratamento sistêmico;
4. Cálcio sérico acima de 10 mg/dL ao início do tratamento sistêmico;
5. Lactato desidrogenase sérica 1,5 x acima do limite superior da normalidade ao início do tratamento sistêmico.

Pacientes que não preenchem nenhum destes cinco critérios são classificados como de prognóstico bom, enquanto aqueles que marcam um ou dois pontos são classificados como de prognóstico intermediário e os que preenchem três ou mais critérios são de prognóstico ruim. Esta estratificação foi validada em pacientes tratados com alfainterferona, e observou-se SG mediana de 20 meses, 10 meses e 4 meses para os riscos baixo, intermediário e alto, respectivamente.¹⁷

A classificação do IMDC^{10,19} usa critérios similares, mas não idênticos, aos do MSKCC:

1. Tempo da nefrectomia até o início do tratamento sistêmico menor que um ano;
2. Performance inferior a 80% na escala de Karnofsky¹⁸ ao início do tratamento sistêmico;
3. Hemoglobina sérica abaixo do limite inferior da normalidade ao início do tratamento sistêmico;
4. Contagem de neutrófilos acima do limite superior da normalidade ao início do tratamento sistêmico;
5. Contagem de plaquetas acima do limite superior da normalidade ao início do tratamento sistêmico;
6. Cálcio sérico acima de 10 mg/dL ao início do tratamento sistêmico.

Aqui também os pacientes são considerados de prognóstico bom na ausência de qualquer critério desfavorável, enquanto a presença de um ou dois critérios resulta num prognóstico intermediário e a de três ou mais critérios num prognóstico desfavorável. Este algoritmo do IMDC mostrou-se também prognóstico, com sobrevida mediana de 35,3 meses para os pacientes de risco favorável; 16,6 meses para o subgrupo de risco intermediário; e 5,4 meses para os pacientes no subgrupo de alto risco.¹⁰

Ambas as estratificações acima detalhadas são validadas em mais de uma população e podem ser ado-

tadas na prática clínica. No entanto, a classificação do IMDC demonstra melhor capacidade de reconhecer pacientes com prognóstico desfavorável. Um subgrupo de pacientes classificados como de prognóstico intermediário pelo algoritmo do MSKCC, mas como prognóstico ruim pelo do IMDC, apresentou uma evolução clínica mais compatível com esta segunda estratificação.¹⁹ Por este motivo, o algoritmo do IMDC é o preferido atualmente.¹⁹

Tratamento do câncer de células renais metastático

Apesar de tratar-se de uma doença incurável, o CCR metastático deve ser adequadamente tratado, para que se propicie um maior tempo de sobrevida e uma melhor qualidade de vida para os pacientes.²⁰ O plano terapêutico ideal para um paciente portador de CCR metastático depende do grupo de risco (conforme as estratificações do MSKCC ou IMDC), do volume de doença, dos sítios acometidos pela doença, da presença de sintomas, das comorbidades e do desejo do paciente.^{21,22}

Nefrectomia citorrredutora

O papel da nefrectomia citorrredutora para pacientes portadores de CCR metastático é controverso.²³⁻²⁵ Por muitos anos esse procedimento foi considerado rotina, baseado em evidências de melhor sobrevida para pacientes submetidos a nefrectomia.^{26,27} Tais evidências foram colhidas, no entanto, antes da disponibilidade de terapia-alvo ou imunoterapia (IO) para o controle sistêmico do CCR. Um estudo mais recente não demonstrou benefício da nefrectomia para pacientes com CCR metastático em tratamento com terapia-alvo,²³ o que levou a uma revisão do papel da cirurgia citorrredutora. Apesar dessa recente restrição do papel da nefrectomia, ela ainda pode ser benéfica para alguns subgrupos de pacientes.

Pacientes candidatos a vigilância ativa; pacientes com volume de doença baixo; e pacientes com boa resposta clínica à IO ou terapia-alvo podem ser considerados para nefrectomia citorrredutora.²⁸⁻³⁰

A observação clínica sem tratamento sistêmico é uma opção para pacientes selecionados portadores de CCR metastático de prognóstico favorável. Há

evidências de que esta estratégia é segura nos pacientes com CCR avançado de prognóstico favorável, o que permitiria postergar o início do tratamento sistêmico para a ocasião da progressão clínica da doença.²⁸

Vale observar que no estudo acima citado, 98% dos pacientes foram submetidos a nefrectomia antes do início da vigilância ativa. Deste modo, essa estratégia normalmente não deve ser considerada para pacientes não tratados com nefrectomia.^{28,31}

Tratamento sistêmico

A maioria dos pacientes com CCR metastático receberá tratamento sistêmico.²⁰ Os inibidores de tirosina quinase (TKI) são agentes antiangiogênicos úteis no tratamento sistêmico do CCR. Eles podem ser usados isoladamente ou em combinação com inibidores da enzima-alvo da rapamicina (mTOR) ou com IO. O sunitinibe³² e o pazopanibe³³ foram os primeiros TKI a demonstrar ganhos de sobrevida em pacientes com CCR metastático. Posteriormente, eles foram superados pelo cabozantinibe³⁴ e pela IO³⁵ no tratamento da doença de risco intermediário ou ruim, mas continuam uma opção terapêutica de primeira linha para alguns pacientes com prognóstico favorável.

O cabozantinibe, além de ser uma opção terapêutica em primeira linha, pode ser usado na segunda linha após falha de outros TKI.^{34,36} O axitinibe também pode ser usado em segunda linha,³⁷ mas não há evidências para seu uso como droga isolada como primeira terapia sistêmica.

A IO com anticorpos monoclonais inibidores de pontos de checagem do sistema imune também se mostrou eficaz no combate ao CCR avançado.³⁸ A combinação de nivolumabe com ipilimumabe, quando usada em primeira linha, resultou em ganho de sobrevida se comparada ao sunitinibe.^{35,39} Este ganho foi claramente observado nos pacientes com prognóstico intermediário ou desfavorável, mas não para aqueles de risco favorável.^{35,39,40} Para pacientes já tratados com uma linha baseada em TKI, a IO com nivolumabe isolado é uma opção com benefício comprovado.⁴¹

As combinações de TKI com IO também são promissoras no tratamento do CCR. Nivolumabe com cabozantinibe,⁴² pembrolizumabe com axitinibe,⁴³ avelumabe com axitinibe⁴⁴ e pembrolizumabe com

lenvatinibe⁴⁵ são todas combinações deste tipo que se mostraram superiores aos TKI isolados como terapia de primeira linha. Não se sabe se essa estratégia é superior também à IO isolada, e os estudos ainda não têm dados suficientes para se ter certeza de que o benefício observado seja semelhante para todos os grupos de risco.

A combinação de lenvatinibe com everolimo (um inibidor da mTOR) é uma opção de tratamento em segunda linha.⁴⁶ Seu possível papel como primeira terapia ainda não foi estabelecido.

Metastasesectomia

A heterogeneidade de comportamento no CCR metastático e os diferentes sítios de metástases dificulta a avaliação das implicações prognósticas do tratamento local das metástases. Em doenças de bom prognóstico, em que a ressecção completa da metástase é possível, a metastasesectomia vem sendo indicada. Alguns estudos demonstraram aumento de sobrevida câncer-específica (SCE) após a metastasesectomia (média 40,75 meses) em comparação

com a ressecção incompleta e/ou sem metastasesectomia (média 14,8 meses).^{3,47}

A radioterapia pode ser usada para controle de metástases em sistema nervoso central ou como terapia antálgica em lesões ósseas dolorosas.⁴⁸

Por fim, apesar da alta chance de recorrência, o tratamento após metastasesectomia completa com inibidor de tirosina quinase não mostrou benefício quando comparado com placebo ou observação.³

Conclusões

Em resumo, as possibilidades terapêuticas para o CCR metastático são diversas e variam em função dos grupos prognósticos. Para pacientes de prognóstico favorável, temos como opções nefrectomia seguida por vigilância ativa ou tratamento sistêmico com TKI ou combinação de TKI e IO, associado ou não a nefrectomia. Já para os de risco intermediário ou ruim, as combinações de IO com TKI ou de duas drogas de IO são preferíveis, enquanto o papel da nefrectomia é mais limitado. Após a falha de uma linha terapêutica, outras drogas, sejam IO ou TKI, podem ser administradas.

Referências

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
2. Smaletz O. Current management and future directions in the treatment of advanced renal cell carcinoma—a latin american perspective: 10 years in review. *Int Braz J Urol*. 2015;41(5):835-43.
3. EAU Guidelines presented at EAU Annual Congress Milan 2021. 2021.
4. Capitano U, Abdollah F, Matloob R, Suardi N, Castiglione F, Di Trapani E, et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int*. 2013;112(2):E59-66.
5. Luo X, Li JX, Liu YT, Zou G, Yao WX, Qing GQ, et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(14):6079-90.
6. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;64(5):799-810.
7. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*. 2009;181(6):2430-6; discussion 6-7.
8. Ciancio G, Livingstone AS, Soloway M. Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques. *Eur Urol*. 2007;51(4):988-94; discussion 94-5.
9. Li P, Wong Y-N, Armstrong K, Haas N, Subedi P, Davis-Cerone M, et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. *Cancer Medicine*. 2016;5(2):169-81.
10. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):293-300.
11. Tsimafeyeu I, Zolotareva T, Varlamov S, Zukov R, Vladimirova LY, Petkau V, et al. Five-year overall survival among patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of Russian population-based study RENSUR5. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(5_suppl):20-.
12. Nabi S, Kessler ER, Bernard B, Flaig TW, Lam ET. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. *F1000Research*. 2018;7:307.
13. Han K-R, Pantuck AJ, Bui MHT, Shvarts O, Freitas DG, Zisman A, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2003;61(2):314-9.
14. Xu Y, Zhang Y, Wang X, Kang J, Liu X. Prognostic value of performance status in metastatic renal cell carcinoma patients receiving tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):168.
15. Procopio G, Testa I, Verzoni E, Iacovelli R, Grassi P, Galli G, et al. Time from nephrectomy as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma patients receiving targeted therapies: overall results from a large cohort of patients. *Oncology*. 2015;88(3):133-8.
16. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794-9.
17. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2530.

18. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):778-84.
19. Okita K, Hatakeyama S, Tanaka T, Ikehata Y, Fujita N, Ishibashi Y, et al. Impact of disagreement between two risk group models on prognosis in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(3):e440-e6.
20. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017;3:17009.
21. Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, González Del Alba A, Duran I. Systemic treatment of renal cell cancer: A comprehensive review. *Cancer Treat Rev.* 2017;60:77-89.
22. Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews.* 2018;70:127-37.
23. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(5):417-27.
24. Kuusk T, Szabados B, Liu WK, Powles T, Bex A. Cytoreductive nephrectomy in the current treatment algorithm. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2019;11:1758835919879026.
25. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 2019;5(2):164-70.
26. Mickisch GHJ, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet.* 2001;358(9286):966-70.
27. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *New England Journal of Medicine.* 2001;345(23):1655-9.
28. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(9):1317-24.
29. Bakouny Z, Xie W, Dudani S, Wells C, Gan CL, Donskov F, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) or targeted therapy (TT): A propensity score-based analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(6_suppl):608.
30. Hanna N, Sun M, Meyer CP, Nguyen PL, Pal SK, Chang SL, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(27):3267-75.
31. Ficarra V, Mosca A, Rossanese M, Subba E, Giannarini G. Is active surveillance an option for metachronous metastatic renal cell carcinoma? *Annals of translational medicine.* 2019;7(5):84.
32. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(2):115-24.
33. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(6):1061-8.
34. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 2018;94:115-25.
35. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(14):1277-90.
36. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(19):1814-23.
37. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552-62.
38. Deleuze A, Saout J, Dugay F, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: the future is now. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(7):2532.
39. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Annals of Oncology.* 2017;28(suppl_5).
40. Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Porta C, Tomita Y, Maurer MA, et al. Efficacy of nivolumab plus ipilimumab according to number of IMDC risk factors in CheckMate 214. *Eur Urol.* 2020;77(4):449-53.
41. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(19):1803-13.
42. Choueiri TK, Powles T, Buratto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(9):829-41.
43. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(12):1116-27.
44. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(12):1103-15.
45. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021.
46. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(15):1473-82.
47. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011;117(13):2873-82.
48. Parashar B, Patro KC, Smith M, Arora S, Nori D, Wernicke AG. Role of radiation therapy for renal tumors. *Seminars in interventional radiology.* 2014;31(1):86-90.

CAPÍTULO 67

SEÇÃO X UROLOGIA ONCOLÓGICA:
TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA

Câncer de pênis e uretra

Dr. Oséas de Castro Neves Neto

Dr. Antônio Flávio Silva Rodrigues

Dr. Artur da Silva Farias

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Epidemiologia e fatores de risco

O câncer de pênis é uma neoplasia rara na Europa e nos EUA; sua taxa de incidência é de cerca de 1:100.000 homens,¹ contrariamente ao que ocorre em regiões de baixo padrão socioeconômico. No Brasil, é responsável por 2% das neoplasias do homem, acometendo até 10% da população masculina nas regiões Norte e Nordeste.²

A prevalência do carcinoma espinocelular (CEC) é maior na sexta década de vida, sendo pouco encontrado em jovens. Estudos epidemiológicos mostram que acomete com mais frequência indivíduos não circuncidados, portadores de fimose e com más condições de higiene e nutrição, com câncer peniano invasivo. Ademais, a circuncisão neonatal tem impacto na redução de câncer de pênis, mas não de neoplasia intraepitelial,³ e se indicada na idade adulta, não consiste em fator protetor. Outros fatores relatados são como tabagismo, líquen escleroso, fototerapia e ultravioleta A, múltiplos parceiros sexuais e idade precoce da primeira relação sexual também.

Infecção por certos subtipos de papilomavírus humano (HPV), principalmente dos grupos 16 e 18, também tem sido implicada na gênese tumoral, encontrada em 30%-40% das amostras de câncer peniano invasivo e em 70%-100% das neoplastias intraepiteliais.^{4,5}

Histopatologia

Algumas entidades clínicas consideradas benignas são reconhecidas como pré-malignas, como a eritroplasia de Queirat, doença de Bowen, condiloma gigante, doença de Buschke-Lowenstein e neoplasia intraepitelial. Não se sabe com que frequência tais lesões precedem o CEC.⁶

O CEC representa cerca de 95% das neoplasias de pênis, os 5% restantes são melanomas, sarcomas, linfomas e carcinoma de células basais. Tumores metastáticos para o pênis são raros, havendo relatos de casos originados na próstata, bexiga e retossigmoide.

O subtipo histológico, invasão perineural e linfovascular, profundidade da invasão e grau do tumor primário são fatores preditores de mau prog-

nóstico e alta mortalidade específica por câncer. O grau é dividido em quatro categorias (G1-4) em função da diferenciação celular (Tabela 1). O grau e a invasão linfovascular ainda são preditores de disseminação metastática. O *Guideline* da Associação Europeia de Urologia (EAU) recomenda a pesquisa do status do HPV na amostra e a avaliação da margem cirúrgica, incluindo sua largura.⁷

Diagnóstico e estadiamento

Desenvolve-se sob a forma de lesão exofítica, superficial ou ulcerada, e pode se tornar invasiva. Ocorre mais comumente na glândula (50% dos casos) e no prepúcio, mas pode acometer a haste peniana e escroto. A invasão da uretra não é comum, sendo encontrada em casos avançados.

Em relação à disseminação, se faz predominantemente por via linfática, para linfonodos inguinais mais superficiais, seguindo para os linfonodos mais profundos, linfonodos pélvicos e em estágio final a disseminação hematogênica. A progressão da doença é lenta e os pacientes não tratados morrem em geral por complicações como infecção inguinal, necrose e erosão dos vasos femorais.⁸

O diagnóstico é confirmado por biópsia da lesão primária, que deve ser realizada em profundidade na sua porção central, previamente ao tratamento definitivo, ou imediatamente antes da terapêutica por exame de congelação. O uso de ultrassonografia (USG) doppler peniano ou ressonância nuclear magnética (RNM) com ereção induzida podem ser úteis na previsão de invasão corporal ou uretral e válidos em casos com intenção de preservação de órgão.

Tabela 1. Graduação histológica

Grau de diferenciação celular	
G1	bem diferenciado – sem evidência de anaplasia
G2	Moderadamente diferenciado – (< 50% anaplasia)
G3	Pobrememente diferenciado – (> 50% anaplasia)
G4	indiferenciado

Adaptada de EAU Guidelines, 2021.⁹

Faz parte do exame físico a palpação manual das regiões inguinais na pesquisa de linfonodos suspeitos. Na ausência de linfonodos palpáveis, a probabilidade de doença micrometastática é de cerca de 25%; apesar de tal dado, exames de imagem não podem descartar micrometástases de forma confiável e somente em pacientes obesos exames de estadiamento regional podem ser justificados, como USG inguinal, tomografia computadorizada (TC), RNM ou tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC).¹⁰ Já nos pacientes com nódulos palpáveis, metade desses casos não tem comprometimento tumoral e a pesquisa de linfonodos pélvicos ou metástases a distância deve ser realizada com TC abdominopélvica e raio X/TC de tórax.¹¹

A classificação Tumor-Nódulo-Metástases da “American Joint Committee on Cancer” mais recente

é a 8ª edição (2017) e encontra-se descrita em tabela abaixo (Tabela 2).

Tratamento

Doença superficial não invasiva (neoplasia intraepitelial)

As quimioterapias tópica com imiquimode ou 5-fluoruracila (5-FU) são consideradas terapias de primeira linha nesse cenário, com a recomendação de associar a circuncisão antes da administração de agentes tópicos e seguir posteriormente com biópsia local e vigilância.¹² Como opções podem ser usados laser YAG ou laser de CO₂ (visualização melhorada com diagnóstico fotodinâmico); em ambas as modalidades, a rebiópsia deve ser obrigatória.¹³ Assim como o remodelamento

Tabela 2. Classificação Tumor-Nódulo-Metástases (TNM) da AJCC

Tumor primário	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma verrucoso localizado não invasivo
T1	Tumor invade tecido conectivo subepitelial
T1a	Sem invasão linfovascular e bem ou moderadamente diferenciado
T1b	Com invasão linfovascular e/ou perineural ou é indiferenciado
T2	Tumor invade corpo esponjoso com ou sem invasão uretral
T3	Tumor invade corpo cavernoso (incluindo túnica albugínea) com ou sem invasão uretral
T4	Tumor invade estruturas adjacentes
Linfonodos regionais (estádio clínico)	
cN0	Linfonodos inguinais não palpáveis, não visíveis
cN1	Linfonodo inguinal unilateral, palpável e móvel
cN2	Linfonodos inguinais ≥ 2 unilaterais, palpáveis e móveis ou linfonodos inguinais bilaterais palpáveis e móveis
cN3	Massa nodal inguinal fixa ou linfadenopatia pélvica unilateral ou bilateral
Linfonodos regionais (estádio patológico)	
pN0	Sem metástases linfonodais
pN1	Metástase inguinal unilateral em até dois linfonodos, sem extensão estranodal
pN2	Metástases inguinais unilaterais em três ou mais linfonodos ou metástases inguinais bilaterais
pN3	Metástases em linfonodos pélvicos ou extensão extranodal
Metástases a distância	
M0	Sem metástases a distância
M1	Com metástases a distância

Adaptada de Amin et al., 2017.¹⁴

de glânde, parcial ou total, pode ser realizado tanto no tratamento primário quanto na recidiva após terapia não invasiva.¹⁵

Doença confinada à glânde (T1/T2)

Lesões invasivas, porém pequenas e localizadas devem ter a preferência para tratamento com preservação de órgão. A excisão local, glandectomia parcial ou total, radioterapia de feixe externo, braquiterapia e até circuncisão em tumores de prepúcio estão entre as opções validadas pela literatura. Apesar de controversa, recomenda-se congelação intraoperatória nas lesões submetidas à cirurgia, porém a análise da largura da margem, de forma similar, também padece de maiores evidências e recomenda-se de forma geral uma margem livre da lesão de 3-5 mm.¹⁶

De forma geral, as taxas de recorrência local são maiores nos métodos de preservação de órgão do que em cirurgias de amputação peniana, apesar dos ganhos em qualidade de vida. No entanto, ao comparar a sobrevida específica entre os grupos parece não haver diferença significativa.¹⁷

É importante orientar os pacientes submetidos a tratamento com radioterapia ou braquiterapia, dos potenciais efeitos adversos específicos, como estenose de uretra (20%-35%), necrose de glânde (10%-20%), submetidos a radioterapia e estenose meatal (40%) com a braquiterapia.^{18,19}

Câncer de pênis invasivo (T2 a T4)

Tanto na lesão envolvendo corpo esponjoso quanto corpos cavernosos sem evidência de invasão ureteral, a glandectomia total e/ou corporectomia distal com reconstrução pode ser preferida.²⁰ Em casos com invasão de uretra ou impróprios para reconstrução, recomenda-se a amputação parcial ou total.²¹ A radioterapia ainda pode ser usada como opção para tumores T2 ou T3, < 4 cm.

Nas lesões localmente avançadas (T4), o tratamento padrão consiste na amputação parcial extensa ou total com uretostomia perineal. Já nos tumores volumosos ou ulcerados, a quimioterapia neoadjuvante pode ser um opção importante, assim como a radioterapia paliativa e a quimioterapia adjuvante.²²

Linfadectomia

O desenvolvimento de metástases linfonodais segue a rota anatômica de drenagem linfática, e por isso não há doença nodal pélvica sem metástases em linfonodos inguinais ipsilaterais.²³ E como conceito, o acometimento linfonodal em retroperitônio (para-aórtico, paracaval) representa doença sistêmica (M1).

O manejo dos linfonodos regionais tem importância salutar no potencial de cura e sobrevida destes pacientes. Existem três cenários dados: linfonodos clinicamente normais (cN0), linfonodos inguinais palpáveis (cN1/cN2) e linfonodos inguinais grosseiramente aumentados, por vezes ulcerados (cN3).

Linfonodos inguinais clinicamente normais (cN0)

A estratificação de risco para doença micrometastática depende do grau, estágio e invasão linfocelular do tumor primário.¹⁶ Sendo que a vigilância pode ser realizada em tumores pTis, pTa e para pT1G1 (baixo risco). É necessário comunicar ao paciente sobre o risco sobreposto à condição da vigilância, principalmente no que concerne à diferença de sobrevida quando submetido à linfadenectomia precoce (90%) quando comparada a linfadenectomia na recorrência (40%).²⁴

O estadiamento nodal invasivo deve ser oferecido nos tumores pT1G2-G3, T2-T4, uma vez que nenhuma técnica por imagem pode inferir de forma satisfatória sobre o risco de doença micrometastática.²⁵ Pode ser realizado por biópsia dinâmica de linfonodo sentinela com tecnécio-99m e azul patente com sensibilidade de 90%-94% em centros especializados, apesar da taxa de falsos-negativos também elevada (12%-15%).²⁶ Assim como também por técnica de linfadenectomia inguinal modificada, quando os linfonodos superficiais e mediais e os da zona central são removidos, preservando-se a veia safena magna. Ambos os métodos podem ignorar a detecção de doença micrometastática que leve à recorrência regional.²⁷

Linfonodos inguinais palpáveis (cN1/cN2)

A doença linfonodal metastática é altamente suspeita nesses casos e portanto deve ser recomendada a linfadenectomia inguinal radical. Segundo o

Guideline da EAU, o uso de antibióticos em primazia é infundado e pode retardar o tratamento curativo, podendo a congelação e a punção com agulha fina guiada com USG servirem em casos clinicamente duvidosos.²⁸

O procedimento apresenta elevado índice de morbidade perioperatória (50%) e algumas medidas podem ser realizadas na tentativa de redução de danos: ligadura de vasos linfáticos, preservação da veia safena, uso de meias elásticas, curativos com pressão inguinal ou sucção a vácuo e antibióticos profiláticos.²⁹

As principais complicações do procedimento em séries na literatura foram linfedema (5%-13,9%), necrose de pele (0,6%-4,7%), linfocele (2,1%-4%) e infecção de ferida (1,2%-1,4%). A recomendação de extensão da linfadenectomia para o campo da pelve é reservada para presença de dois ou mais linfonodos inguinais acometidos ou presença de extensão extranodal.³⁰ A quimioterapia adjuvante é indicada na doença pN2 e pN3 com impacto em sobrevida livre de recidiva.³¹

Linfonodos inguinais fixos (cN3) e recorrência após linfadenectomia

O tratamento multimodal com quimioterapia neoadjuvante seguida de linfadenectomia radical nos respondedores é o tratamento recomendado no cenário cN3.³² Já na presença de recorrência regional após linfadenectomia, não há evidências consistentes na literatura, sendo orientada a neoadjuvância e/ou adjuvância após intervenção cirúrgica.³³

Câncer de uretra

O carcinoma de uretra masculino é raro, com dados americanos atestando 2.065 casos entre 1988 a 2006, sendo mais comum na quinta década de vida.³⁴ Fatores etiológicos mais relacionados estão vinculados a processos inflamatórios crônicos por doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), uretrites ou estenose de uretra, mas sem associação clara com o HPV 16 no subtipo CEC de uretra.³⁵ Os sintomas mais comuns são a uretrorragia, sintomas miccionais de esvaziamento e massa uretral palpável.

A uretra bulbomembranosa é o sítio mais comum de localização tumoral (60%), seguido da uretra pe-

niana (30%) e uretra prostática (10%). Quanto aos subtipos histológicos no homem, no estudo SEER, o carcinoma urotelial foi encontrado em 77,6%, o CEC em 11,9% e o adenocarcinoma em 5%.³⁴

Na história natural do tumor, há expansão para estruturas subjacentes/periuretrais ou embolização linfática regional, sendo variável pela localização tumoral. Nos tumores de uretra anterior, comumente para linfonodos inguinais superficiais e profundos e em tumores de uretra posterior para linfonodos pélvicos. A disseminação hematogênica é rara, exceto na doença avançada.

O diagnóstico é feito com uretrocistoscopia seguida de biópsia antecedida de palpação bimanual da genitália externa, uretra, períneo e reto. A pesquisa por metástase a distância deve ser realizada com TC de tórax, abdome e pelve e reservar a RNM para avaliação da extensão local sobre os corpos cavernosos.³⁶

O tratamento de forma geral tem como pilar a excisão cirúrgica, sendo que os tumores anteriores são mais passíveis de controle cirúrgico, enquanto os posteriores, relacionados à invasão local e metástases a distância.³⁷

Os carcinomas de uretra peniana podem ser tratados com ressecção transuretral, excisão local ou uretrotomia distal, glandectomia parcial com reconstrução quando lesão perimeatal ou ainda com penectomia parcial com margem de 2 cm, tradicionalmente para lesões que invadem corpo esponjoso e a metade distal do pênis.³⁸ Diferente do câncer de pênis, não há benefício da linfadenectomia inguinal profilática, reservando a terapia para os casos com linfonodos palpáveis e doença linfonodal limitada.

No carcinoma de uretra bulbomembranosa, lesões precoces podem ser tratadas com ressecção transuretral ou excisão segmentar, porém casos apropriados para tal são raros e cistoprostatectomia radical, linfadenectomia pélvica e penectomia total são frequentemente necessárias.³⁸

Devido aos resultados desfavoráveis no tratamento destes tumores, a terapia multimodal vem ganhando espaço, com séries incluindo a quimioterapia neoadjuvante (M-VAC para urotelial e cisplatina,

bleomicina e metotrexato para CEC) para T3b-T4 e tumores de alto risco T2-T3a.³⁹

O câncer de uretra em mulheres tem menor incidência relativa comparada com os homens, com razão de predominância de 2♂: 1♀ em dados mais recentes.³⁴ Os fatores associados incluem leucoplasia, inflamação crônica, carúncula, pólipos e HPV.⁴⁰ Quanto à histologia, o subtipo urotelial predomina (30%-45%), seguido pelo adenocarcinoma

(29%) e CEC (19%-28%).⁴¹ De forma semelhante aos homens, o tumor em uretra distal tende a ter estágio baixo, alcançando taxas de cura de 70%-90% com a excisão local por via vaginal.⁴² A radioterapia pode ser uma opção neste cenário. Já em lesões proximais, a exenteração anterior, linfadenectomia pélvica e excisão vaginal ampla são frequentemente necessárias para a obtenção de margens cirúrgicas livres.

Referências

- Richter S, Ruether JD, Wood L, Canil C, Moretto P, Venner P, et al. Management of carcinoma of the penis: consensus statement from the Canadian Association of Genitourinary Medical Oncologists (CAGMO). *Can Urol Assoc J*. 2013;7(11-12):E797-811.
- Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, Zequi SC, Sampaio FJ, Glina S. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int Braz J Urol*. 2008;34(5):587-9.
- Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control*. 2001;12(3):267-77.
- Brunini R. Câncer do Brasil: dados histopatológicos 1976-80: resultados. RJ: Campanha Nacional do Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982:118.
- Culkin D, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol*. 2003;170(2Pt 1):359-65.
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, Morel P, Servant JM, Desgrandchamps F, Dubertret L. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):284-90.
- Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(8):753-63.
- Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol*. 1996;156:1637-42.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
- Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol*. 2008;18(1):105-10.
- Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol*. 1994;151:1244-9.
- Manjunath A, Brenton T, Wylie S, Corbishley CM, Watkin NA. Topical therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Transl Androl Urol*. 2017;6(5):803-8.
- Paoli J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, Stenquist B, Forslund O, Wennberg AM. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):418-21.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer, 2017.
- Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, Shukla CJ, Zacharakis E, Garaffa G, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol*. 2011;59(1):142-7.
- Phillippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol*. 2012;188(3):803-8.
- Veeratterapillay R, Teo L, Asterling S, Greene D. Oncologic outcomes of penile cancer treatment at a UK supraregional center. *Urology*. 2015;85(5):1097-103.
- Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichlinski P, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*. 2001;37(2):198-203.
- Cordoba A, Escande A, Lopez S, Mortier L, Mirabel X, Coche-Déqueant B, et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single-institution study (73 patients). *Radiat Oncol*. 2016;11:96.
- Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, Perry MJ, Corbishley C, Watkin NA. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol*. 2007;52(4):1179-85.
- Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*. 2000;38(3):306-12.
- Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnesky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol*. 2008;97(6):487-95.
- Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol*. 2008;54(1):161-8.
- Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, Wijburg CJ. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology*. 2007;69(4):759-62.
- Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol*. 2003;169(6):2118-21.
- van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*. 2001;166(5):1670-1.
- Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, Lo Vullo S, Pizzocaro G, Piva L, et al. Penoscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol*. 2008;54(4):875-82.
- Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int*. 2006;97(6):1225-8.
- La-Touche S, Ayres B, Lam W, Alnajjar HM, Perry M, Watkin N. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(5):344-6.
- Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, Bionasi D, Stagni S, et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol*. 2014;191(4):977-82.
- Lucky MA, Rogers B, Parr NJ. Referrals into a dedicated British penile cancer center and sources of possible delay. *Sex Transm Infect*. 2009;85(7):527-30.

32. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol.* 1988;27(6b):823-4.
33. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol.* 2009;55(3):546-51.
34. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer.* 2011;117:2426-34.
35. Cupp MR, Reza MS, Goellner JR. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology.* 1996;48:551-5.
36. Stewart SB, Leder RA, Inman BA. Imaging tumors of the penis and urethra. *Urol Clin North Am.* 2010;37:353-67.
37. Zeidman EJ, Desmond P, Thompson I. Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. *Urol Clin North Am.* 1992;19:359-72.
38. Dinney CPN, Johnson DE, Swanson DA. Therapy and prognosis for male anterior urethral carcinoma: an update. *Urology.* 1994;43:506-14.
39. Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol.* 2013;31:1171-7.
40. Grigsby PW, Herr HW. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology.* 2nd ed. Williams & Wilkins Baltimore 2000;1133-40.
41. Derksen JW, Visser O, Riviere GB. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. *World J Urol.* 2013;31:147-53.
42. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol.* 2004;22:404-9.

CAPÍTULO 68

SEÇÃO X UROLOGIA ONCOLÓGICA:
TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA

Câncer de testículo – Seminoma

Dr. Renato Mariano Jr.
Dr. Tiago Aparecido Silva
Dr. Vitor Buonfiglio



PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Os tumores de testículo são relativamente incomuns e 95% dos casos são representados por neoplasias de células germinativas. Correspon-dem a 1% dos tumores do homem e 5% dos tumo-res urológicos.¹ Nota-se aumento da incidência ao longo dos últimos anos, principalmente pela eleva-ção do número de casos de seminoma localizado.² Considerando o curso natural da doença e formas de tratamento, pode-se dividir esses tumores ori-ginados das células germinativas em dois grupos distintos: seminomas e não seminomas. Sendo o seminoma o subtipo mais comum, apresentando menores taxas de recidivas e melhor prognóstico mesmo no cenário metastático.³

Ao diagnóstico, 1% a 2% dos tumores são bila-terais. O pico de incidência ocorre na terceira dé-cada de vida para tumores não seminomatosos e na quarta década para os seminomas puros, sendo considerado nos EUA a neoplasia mais comum na faixa etária entre 20 e 40 anos.⁴ Alteração no braço curto do cromossomo 12 ocorre em 70%-80% dos tumores de células germinativas. Além disso, alte-rações nos genes *p53* e *PTEN* também contribuem no painel de alterações genéticas envolvidas nes-ses tumores.⁵

Fatores de risco

Fatores de risco estão relacionados à síndrome de disgenesia testicular, como criptorquidia, hipos-padia, subfertilidade ou infertilidade, história familiar de neoplasia de testículo, neoplasia testicular con-tralateral e neoplasia intratubular de células germi-nativas (carcinoma *in situ*). Homens com criptorqui-dia mostram quatro a seis vezes mais chances de apresentar neoplasia de células germinativas; esse número cai para duas a três vezes quando submeti-dos a correção cirúrgica até o início da puberdade.⁶

Diagnóstico e estadiamento

O quadro clássico apresenta-se com massa tes-ticular identificada no exame físico ou relatada pelo

paciente. Dor local pode estar presente em cerca de 27% dos pacientes, e 11% podem apresentar dor lombar ou em flanco. Além disso, 1% dos pacien-tes com ginecomastia podem apresentar-se como portadores de tumores testiculares (relacionados à elevação do β -hCG – do inglês, *human chorionic gonadotropin*).⁵

Ultrassom de bolsa testicular é o exame de esco-lha para confirmação, sendo capaz de caracterizar o volume e a localização do nódulo, além de investi-gar o testículo contralateral e descartar outras etio-logias escrotais. Tomografia de abdome total com contraste endovenoso (EV) e tomografia de tórax devem ser realizadas para estadiamento inicial dos tumores de testículo. Ressonância magnética tam-bém pode ser utilizada, quando o uso de contraste iodado é contraindicado. A tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (PET-FDG) não é indicada no estadiamento inicial dos tumores, sua única aplicação ocorre em tumores seminomatosos com massas retroperitoneais residuais maiores que 3 cm pós-QT.⁵

Alfafetoproteína, subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) e desidrogenase láctica (DHL) são biomarcadores utilizados no diagnóstico e seguimento. No subgrupo dos tumores não semi-nomatosos, 90% dos pacientes apresentam alfafeto-proteína ou β -hCG alterados.⁷ Entretanto, no subgru-po dos tumores seminomatosos, não observamos elevação de alfafetoproteína e 30% dos casos po-dem apresentar β -hCG alterado. DHL é o marcador menos específico, e seu valor está relacionado ao volume tumoral em ambos os tipos histológicos.⁸

O estadiamento dos tumores de testículo é de-terminado pela análise de dados anatomopatológi-cos da orquiectomia, exames de imagem, principal-mente tomografia computadorizada (TC) e dosagem dos marcadores tumorais 30 dias após o tratamento cirúrgico inicial, e são sintetizados pela Classifi-cação de Tumores Malignos (TNM, do inglês *Classifi-cation of Malignant Tumours*) de 2016 (*Tumor, Node, Metastasis* – quadro 1).⁹

Quadro 1. TNM 2016 (Tumor, Node, Metastasis)

pT - tumor primário
 pTX - tumor primário não pode ser acessado
 pTis - neoplasia de células germinativas intratubular (carcinoma *in situ*)
 pT1 - tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão linfática/vascular; tumor pode invadir túnica albugínea, mas não a túnica vaginal
 pT2 - tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão linfática/vascular; ou invasão da túnica vaginal
 pT3 - tumor invade cordão espermático com ou sem invasão linfática/vascular
 pT4 - tumor invade bolsa escrotal com ou sem invasão linfática/vascular

cN - (linfonodos regionais) – avaliação clínica
 cNX - linfonodos regionais não podem ser acessados
 cN0 - ausência de acometimento linfonodal
 cN1 - acometimento linfonodal ≤ 2 cm na maior dimensão, ou múltiplos linfonodos menores que 2 cm
 cN2 - acometimento linfonodal > 2 cm e < 5 cm na maior dimensão, ou mais que 5 linfonodos < 5 cm, ou evidência de acometimento extranodal
 cN3 - acometimento linfonodal > 5 cm na maior dimensão

pN (linfonodos regionais) – avaliação patológica
 pNX - linfonodos regionais não podem ser acessados
 pN0 - ausência de acometimento linfonodal
 pN1 - acometimento linfonodal ≤ 2 cm na maior dimensão ou < 5 linfonodos menores que 2 cm na maior dimensão
 pN2 - acometimento linfonodal > 2 cm e < 5 cm na maior dimensão, ou mais que 5 linfonodos < 5 cm, ou evidência de acometimento extranodal
 pN3 - acometimento linfonodal > 5 cm na maior dimensão

M - metástases a distância
 MX - metástases a distância não podem ser acessadas
 M1a - metástases em linfonodos não regionais ou pulmão
 M1b - metástases em outras localizações

S - marcadores tumorais séricos
 SX - marcadores séricos indisponíveis ou não realizados
 S0 - marcadores séricos dentro dos limites de normalidade

DHL
 S1: < 1,5 Limite da normalidade
 S2: 1,5 – 10 Limite da normalidade
 S3: > 10 Limite da normalidade

hCG (mIU/mL)
 S1: < 5.000
 S2: 5.000 – 50.000
 S3: > 50.000

Alfafetoproteína (ng/mL)
 S1: < 1.000
 S2: 1.000-10.000
 S3: > 10.000

Elaborado a partir de Brierley et al., 2016.⁹

Tratamento

Lesão primária

Realizado com orquiectomia radical por via inguinal. Em pacientes com imagem ultrassonográfica duvidosa, pode-se optar por exploração testicular por via inguinal e biópsia de congelação. Nos casos de doença bilateral ou testículo único e com ausência de diagnóstico prévio de hipogonadismo, pode-se realizar orquiectomia parcial, desde que o volume tumoral não ultrapasse 30% do volume testicular. RT comple-

mentar deve ser discutida pelo risco de tumor *in situ*.¹⁰ Nas consultas pré-operatórias, todos os pacientes devem ser orientados sobre os riscos de infertilidade, e a criopreservação de sêmen deve ser oferecida, assim como o implante de prótese testicular no mesmo ato cirúrgico, se for a vontade do paciente.¹¹

Estádio I (Figura 1)

Uma grande parcela dos pacientes com seminoma puro estágio I estará curada com a realização da orquiectomia radical. O risco de evoluir com doença

retroperitoneal é de 15%, mas pode diminuir para 6% na ausência de fatores de risco, tamanho < 4 cm e ausência de invasão de rete testis.¹²

Nesses casos, a observação é indicada para os pacientes com condições de manter acompanhamento periódico, evitando a toxicidade dos tratamentos adjuvantes em 85% dos casos.

Nos pacientes com maior chance de recidiva, é recomendado tratamento adjuvante com quimioterapia (QT) (um ou dois ciclos de carboplatina), ou radioterapia (RT) (20 Gy a 25,5 Gy).¹³

Em um seguimento de três anos, a taxa livre de recorrência foi similar para as duas modalidades de tratamento adjuvante (95,9% para RT e 94,8% para QT), devendo ser levados em consideração os efeitos colaterais de cada tratamento para sua indicação.

Estádio IS

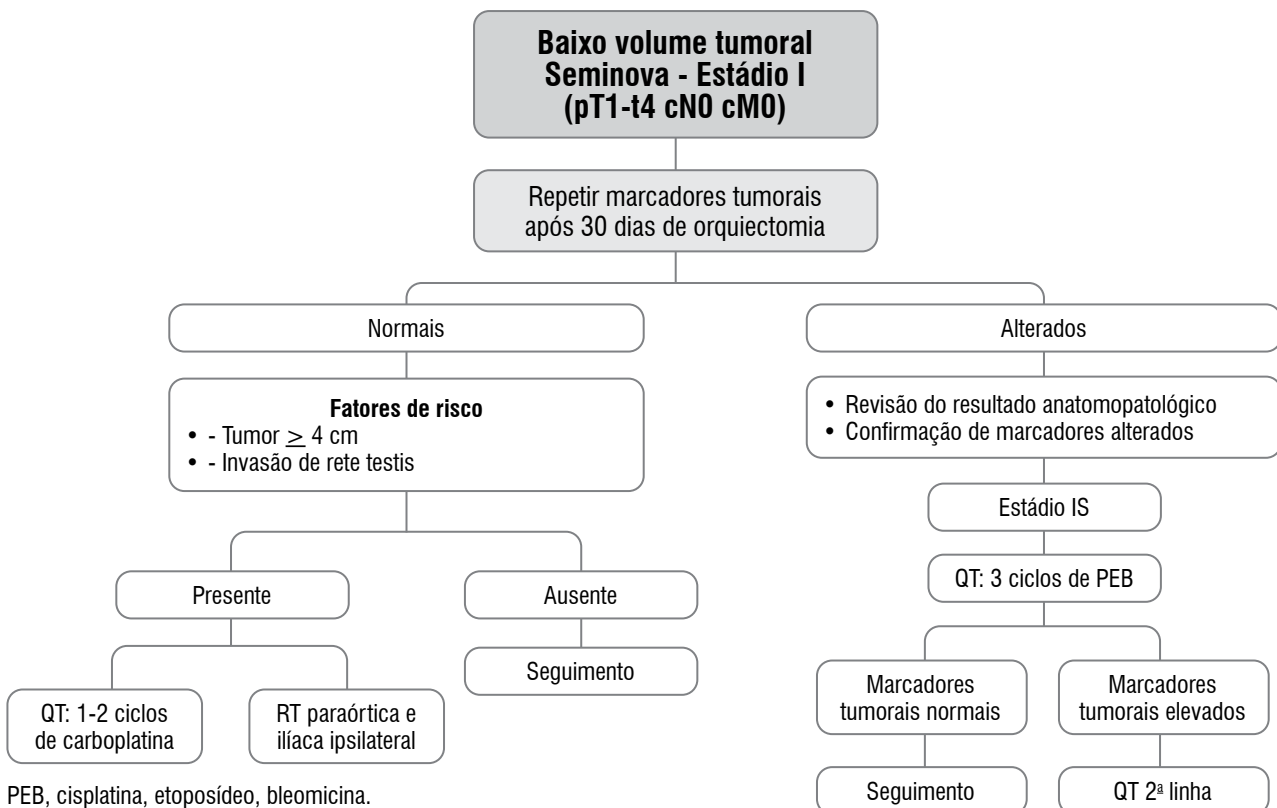
A manutenção de marcadores elevados após a orquiectomia é uma situação incomum nos tumores seminomatosos e indica risco de doença fora do retro-

peritônio. Terapia sistêmica deve ser encorajada, após serem excluídas outras causas de elevação de DHL e β-hCG.¹⁵

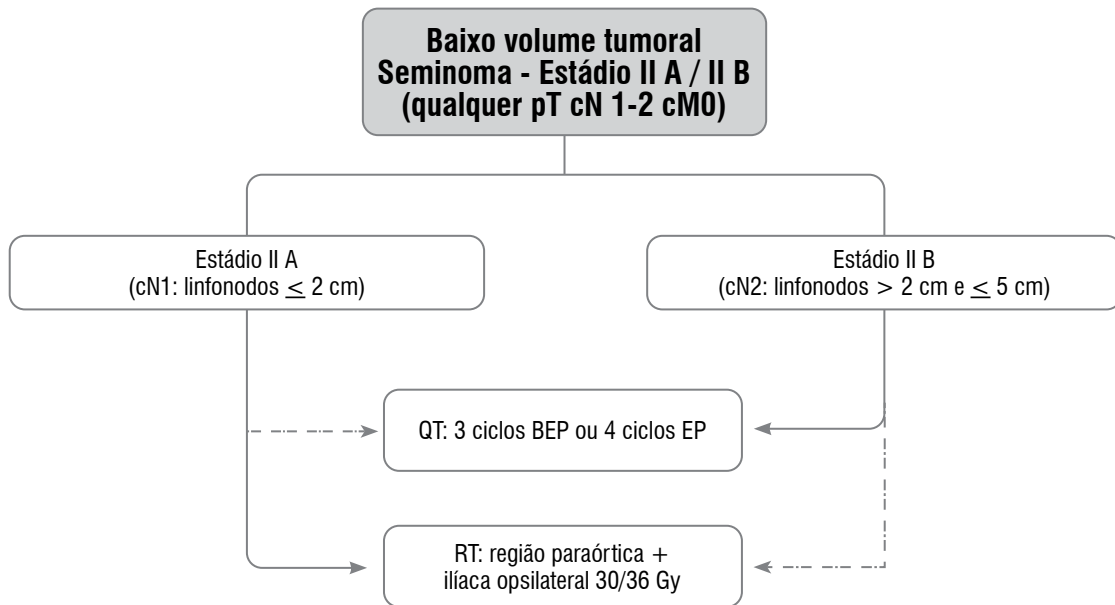
Estádio IIA/B (Figura 2)

Estádio II é definido pela presença de doença linfonodal retroperitoneal, sendo o IIA massas ≤ 2 cm, e o IIB entre 2 e 5 cm em seu maior eixo.^{16,17} Nesses cenários, temos duas opções de tratamento. A RT em cadeias paraórtica e ilíaca ipsilateral com dose de 30 Gy para estágio IIA e 36Gy (30 Gy + “boost” de 6 Gy sobre o conglomerado linfonodal) nos casos IIB.¹⁸

A segunda opção é a QT com três ciclos de bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP) ou quatro ciclos de etoposídeo e cisplatina (EP).¹⁶ A não utilização de bleomicina deve ser considerada em pacientes > 50 anos, que apresentam função renal limítrofe ou comprometimento da função pulmonar. Alguns estudos sugerem menores taxas de recidiva com tratamento sistêmico nas massas > 3 cm,^{17,18} o que leva alguns serviços a optarem por RT nos estádios IIA e QT nos IIB.



Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.¹⁴
Figura 1. Algoritmo estágio I.



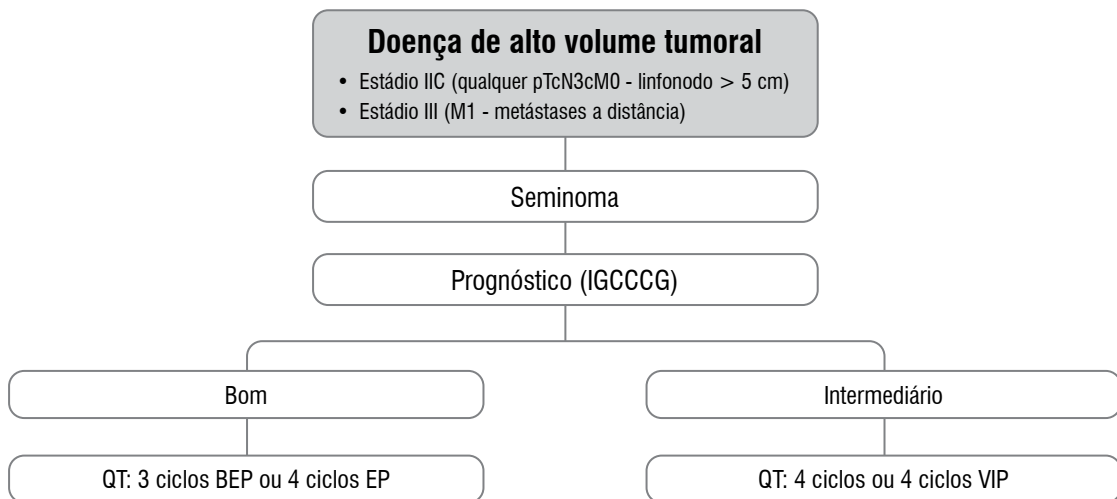
Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.¹⁴
Figura 2. Algoritmo estágio II A/B.

Estádio IIC/III (Figura 3)

Pacientes com estágio IIC (massas retroperitoneais > 5 cm) ou III (presença de metástase) devem ser estratificados pela classificação de risco para doença avançada do International Germ Cell Collaborative Group (IGCCCG) em grupos com prognóstico bom, intermediário ou ruim. O grupo ruim é restrito aos tumores não seminomatosos. Sendo os seminomatosos, em sua maioria de bom prognóstico (90%), a única exceção

são os casos com presença de metástase visceral extrapulmonar (prognóstico intermediário), o que ocorre em 10% das apresentações.

O tratamento padrão é a QT, sendo realizados para pacientes de bom prognóstico três ciclos de BEP ou quatro ciclos de EP, enquanto nos de risco intermediário são recomendados quatro ciclos de BEP (preferível) ou quatro ciclos de vimblastina, cisplatina, ifosfamida e mesna (VIP), caso exista contraindicação ao uso de bleomicina.^{18,19}



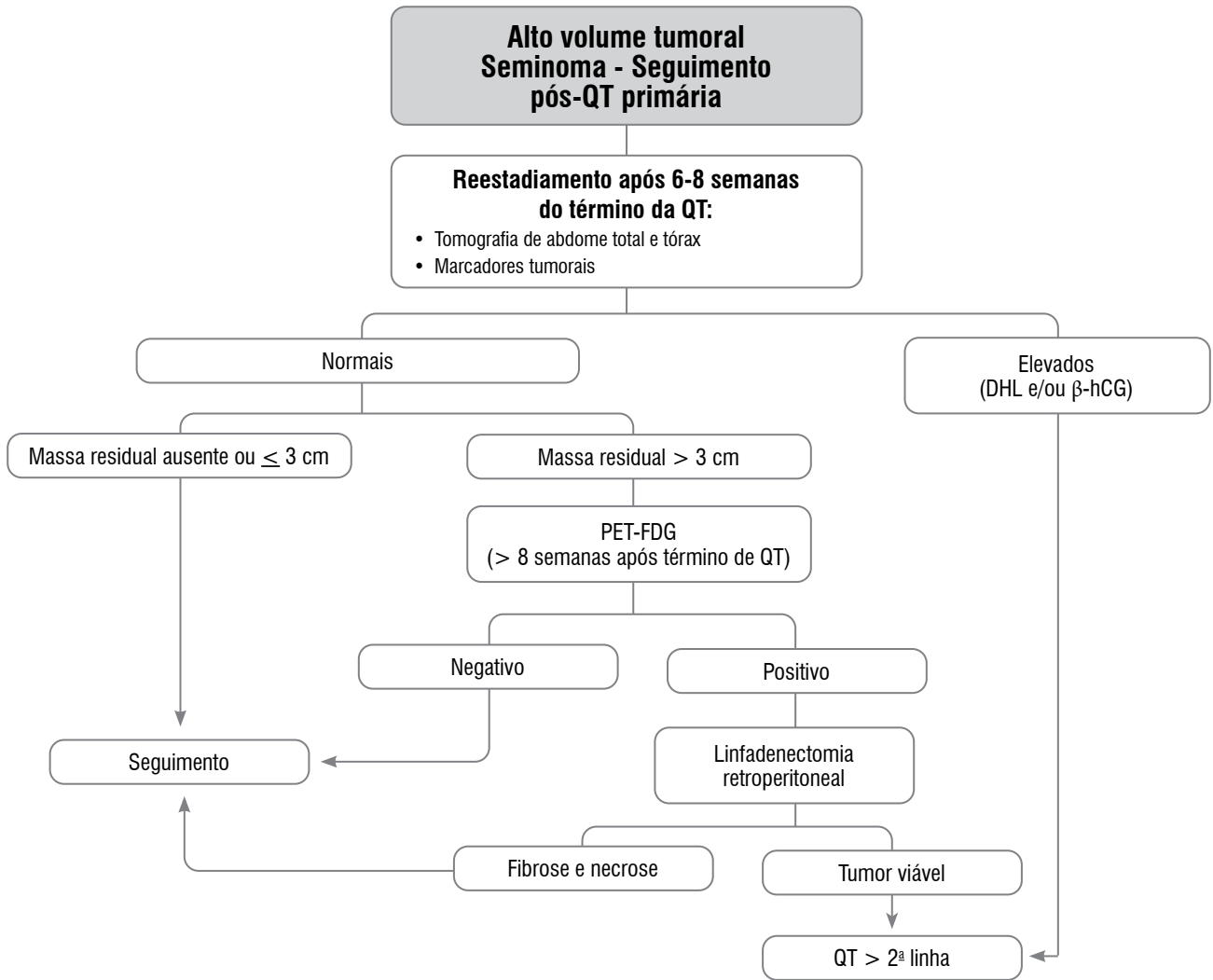
Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.¹⁴
Figura 3. Algoritmo estágio IIC/III.

Manejo do seminoma puro pós-QT (Figura 4)

Seis a oito semanas após o término da QT, os pacientes devem ser reavaliados com a dosagem dos marcadores séricos e tomografia de tórax e abdome total. Pacientes com marcadores negativos e massa residual menor que 3 cm devem manter seguimento.²⁰ Nos casos de marcadores negativos, e massa residual maior que 3 cm, a investigação deve prosseguir com a realização do PET/CT. Se o exame for negativo, o paciente deve ser acompanhado. Nos casos de positividade, a massa residual deve ser ressecada, e se a espécime cirúrgica evidenciar doença ativa, encaminhar para QT de segunda linha com esquemas VIP ou TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatina e mesna).^{21,22}

Seguimento

Deve ser realizado seguimento de maneira que a recidiva seja diagnosticada precocemente, possibilitando o tratamento menos agressivo possível. Baseado em consultas com exame físico, análise dos marcadores séricos, RX de tórax e tomografia de abdome total (a periodicidade de cada item será abordada nas tabelas 1, 2 e 3, de acordo com o estágio da doença). Lembrando que marcadores séricos dentro da normalidade não excluem doença, e que a elevação isolada de DHL não indica tratamento.



Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.¹⁴
Figura 4. Manejo do seminoma puro pós-QT.

Tabela 1. Seguimento seminoma estágio I

Ano	1	2	3	4	5
Consulta +/- Marcadores	A cada 3-6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	Anualmente	Anualmente
TC de abdome total	3, 6 e 12 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 12-24 meses	A cada 12-24 meses
RX de tórax	De acordo com indicação clínica / considerar TC				

Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.¹⁴**Tabela 2.** Seminoma estágio IIA/B após RT ou QT

Ano	1	2	3	4	5
Consulta +/- Marcadores	A cada 3 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses
TC de abdome total	3, 6 e 12 meses	Anualmente	Anualmente	De acordo com indicação clínica	
RX de tórax	A cada 6 meses	A cada 6 meses			

Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.¹⁴**Tabela 3.** Seminoma estágio IIC/III após QT

Ano	1	2	3	4	5
Consulta +/- Marcadores	A cada 2 meses	A cada 3 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	Anualmente
TC de abdome total	A cada 4 meses	A cada 6 meses	Anualmente		Sem indicação clínica
RX de tórax	A cada 2 meses	A cada 3 meses	Anualmente		

Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.¹⁴

Referências

- Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12390.
- Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer*. 2005;115(5):822-7.
- Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic non seminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito- Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:839-46.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2009.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*. 2004;22(1):2-14.
- Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol*. 2010;7(11):610-7.
- Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3388-404.
- Brierley JE, Gospodarowicz MK, Wittekind C. The TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition. 2016. Disponível em <<http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>>. Acesso em: abr. 2021.
- Yossepowitch O, Aviv D, Wainchwaig L, Baniel J. Testicular prostheses for testis cancer survivors: patient perspectives and predictors of long-term satisfaction. *J Urol*. 2011;186:2249-52.
- Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1056-66.
- Aparicio J, Germà JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8717-23.
- Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, Culine S, Droz JP, Théodore C, et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer*. 2001;37:576-82.
- National Comprehensive Cancer Network – NCCN. Testicular Cancer. Version 2.2021. Disponível em: <<https://www.nccn.org/Guidelines/Guidelines-detail?category=1&id=1468>>. Acesso em: abr. 2021.
- Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir A, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*. 2016;27:1299-304.
- Vesprini D, Chung P, Tolan S, Gospodarowicz M, Jewett M, O'Malley M, et al. Utility of serum tumor markers during surveillance for stage I seminoma. *Cancer*. 2012;118:5245-50.
- Tolan S, Vesprini D, Jewett MA, Warde PR, O'Malley M, Panzarella T, et al. No role for routine chest radiography in stage I seminoma surveillance. *Eur Urol*. 2010;57:474-9.
- Paly JJ, Lin CC, Gray PJ, Hallemeier CL, Beard C, Sineshaw H, et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: results from the National Cancer Data Base 1998-2012. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6:249-58.
- Deti B, Livi L, Scoccianti S, Gacci M, Lapini A, Cai T, et al. Management of stage II testicular seminoma over a period of 40 years. *Urol Oncol*. 2009;27:534-8.
- Ishioaka J, Kageyama Y, Inoue M, Fukui N, Numao N, Saito K, et al. Result of treatment for advanced germ cell tumor in the last decade. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2010;101:539-46.
- Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, et al. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int*. 2002;89:549-56.
- De Santis M, Pont J. The role of positron emission tomography in germ cell cancer. *World J Urol*. 2004;22:41-6.

CAPÍTULO 69

SEÇÃO X UROLOGIA ONCOLÓGICA:
TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA

Câncer de testículo – Não seminoma

Dr. Claudio Bovolenta Murta

Dr. Felipe Guimarães Pugliesi

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek

PROTEUS

Palestras e
Reuniões
Organização para Preparação ao
Título de
Especialista em
Urologia
SBU

Introdução

Dentre as neoplasias que acometem o homem, o câncer de testículo é considerado uma neoplasia rara, compondo apenas 1% a 2% dos tumores diagnosticados e 5% de todos os tumores urológicos. Apesar disso, é a neoplasia maligna mais frequente em homens entre 20 e 40 anos e a segunda em homens entre 15 e 19 anos de idade, menos frequente apenas que a leucemia nesta faixa etária.¹ O seu pico de incidência se concentra na terceira década de vida nos não seminomas e na quarta década nos seminomas puros.²

As neoplasias de testículo podem ter sua origem a partir de células germinativas, divididas basicamente entre seminoma e não seminoma, compondo 95% dos tumores diagnosticados, ou a partir de outros tipos celulares, como por exemplo, tumor estromal de cordão espermático, tumores hematológicos ou tumores de ductos coletores e rete testis, estes muito raros.³

Os não seminomas são subdivididos em diversos subgrupos histológicos, sendo eles: carcinoma embrionário; carcinoma de saco vitelínico; coriocarcinoma; teratoma (teratoma maduro, imaturo); e tumores mistos.

Para os tumores germinativos, alguns fatores de risco podem estar relacionados: criptorquidia (seis vezes maior o risco de desenvolvimento da doença), infertilidade, neoplasia intratubular intersticial (considerada lesão pré-maligna, *in situ*) e antecedente pessoal e familiar. Por outro lado, nenhum fator de risco ambiental mostrou-se envolvido com o desenvolvimento da doença.⁴

Diagnóstico e estadiamento

Habitualmente a doença se apresenta como uma massa de crescimento relativamente rápido, endurecida e normalmente indolor. Cerca de 20% a 27% podem se queixar de dor, devido a hemorragia ou infartos intratumorais pelo crescimento acelerado. Alguns tumores produtores de β -gonadotrofina coriônica humana (β -HCG) podem apresentar ginecomastia. Além disso, hidrocele também pode estar presente, podendo dificultar o exame físico do testículo.⁵

A avaliação adequada dos nódulos testiculares é muito importante, devido à velocidade de crescimento e disseminação da doença. Cerca de 10% dos pacientes apresentam atraso no diagnóstico, sendo tratados para orquiepididimite.⁶ Alguns outros diagnósticos diferenciais para aumento do volume testicular são: tor-

ção testicular, hematoma, neoplasias paratesticulares, hérnia, varicocele e espermatocele.

Inicialmente deve-se realizar adequada anamnese e exame físico, além de ultrassonografia de bolsa testicular. A ultrassonografia apresenta quase 100% de sensibilidade para identificação de nódulos testiculares. Em casos duvidosos, pode-se solicitar uma ressonância magnética, que apresenta melhor sensibilidade e especificidade do que a ultrassonografia.⁷

Além da ultrassonografia, deve-se solicitar os marcadores tumorais séricos, alfafetoproteína (AFP), β -HCG e desidrogenase láctica (DHL), sendo eles de extrema importância no diagnóstico, estadiamento, avaliação prognóstica e seguimento das massas testiculares. A AFP está aumentada em 50%-70% e β -HCG em 40%-60% dos tumores não seminomas, sendo que 90% destes apresentam aumento de pelo menos um desses dois marcadores. Apesar de o β -HCG estar elevado em alguns casos de seminoma puro, a AFP eleva-se exclusivamente em pacientes com tumores não seminomatosos. Sendo assim, caso o anatomopatológico não identifique doença não seminomatosa em pacientes com AFP elevada, é imprescindível solicitar revisão das lâminas para diagnóstico histológico adequado. Já a DHL é o marcador tumoral menos específico dentre os três, estando relacionado principalmente com o volume de doença.

A avaliação quanto a metástases deve ser feita em todos os pacientes com tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve com contraste endovenoso, apresentando sensibilidade de 70%-80% para avaliar acometimento de linfonodos do retroperitônio.⁸ A avaliação do tórax com TC também deve ser realizada, buscando metástases linfonodais, pulmonares e pleurais.

A TC ou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio são indicadas em pacientes com sintomas neurológicos ou para tumores não seminomatosos com metástases pulmonares, pacientes com prognóstico ruim segundo o International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) ou quando β -HCG for maior que 5.000 UI/L (devido à predileção por metástases hematogênicas nos coriocarcinomas).

O estadiamento da doença é feito pelo pela Classificação de Tumores Malignos (TNM, do inglês *Classification of Malignant Tumours*) basicamente classificando a doença em estágio I, doença restrita ao testículo; estágio II, tumores com metástases em

linfonodos retroperitoneais (A até 2 cm, B até 5 cm e C > 5 cm); estágio III, tumores metastáticos para outros locais. Pacientes com tumores não seminomatosos apresentam-se em 55% dos casos no estágio I.

O tratamento inicialmente é realizado com a orquiectomia radical por via inguinal. Em pacientes com doença bilateral ou com testículo único sem hipogonadismo, pode-se ressecar apenas o tumor quando este ocupar menos de 30% do volume testicular, porém com maior risco de recidiva. Em casos de lesões duvidosas, a biópsia de congelação por via inguinal no intraoperatório pode ser realizada.⁹

Todos os pacientes devem ser orientados sobre o risco de infertilidade, principalmente se submetidos à quimioterapia (QT), sendo importante oferecer criopreservação de espermatozoides, preferencialmente, pré-orquiectomia.

Em 1997, o IGCCCG criou uma classificação prognóstica de acordo com fatores independentes clinicamente adversos (Tabela 1).¹⁰ Essa classificação é importante para guiar o tratamento nos pacientes metastáticos, além de ser prognóstica.

Após a cirurgia, é necessário solicitar novamente os marcadores, com intervalo mínimo de sete dias, já que a meia-vida da AFP é de cinco a sete dias e do β -HCG de dois a três dias.

Tratamento

Estádio I

Entre 50% a 60% dos pacientes com tumores não seminomatosos apresentam-se no estágio I (restrito ao testículo). Este grupo tem maior risco de recidiva

que os seminomas, aproximando-se de 30%. A invasão linfovascular é o principal fator prognóstico de recorrência nestes pacientes estágio I tratados com orquiectomia. Até 50% dos pacientes com invasão linfovascular apresentam recidiva, contra apenas 15% naqueles sem invasão. Baseado nestes resultados, pode-se indicar tratamento adjuvante baseado na invasão linfovascular. Entretanto, independente da opção escolhida, a sobrevida câncer-específica aproxima-se de 100%.¹¹

Após abordagem cirúrgica do testículo, três estratégias podem ser adotadas para o estágio I: linfadenectomia retroperitoneal, vigilância ou QT adjuvante.¹² A linfadenectomia deve ser realizada em grandes centros com experiência neste tipo de cirurgia, principalmente se for realizada de forma minimamente invasiva (videolaparoscópica ou robótica).

Em estudo randomizado entre linfadenectomia e QT adjuvante com um ciclo de bleomicina, etoposídeo, cisplatina (BEP), houve diferença de 7% em favor da QT para recorrência (99% versus 92%) em dois anos.¹³ A vantagem da realização da linfadenectomia parece ser o seguimento mais simples, com menor necessidade de tomografias em relação à vigilância.¹⁴ Porém, com sobrevida global semelhante da vigilância com QT de resgate ou QT adjuvante, a linfadenectomia adjuvante vem perdendo seu espaço.

Com a melhora no estadiamento clínico, aumento da disponibilidade e eficácia da QT de resgate e linfadenectomia pós-QT, a vigilância tem se tornado uma opção cada vez mais interessante. A taxa de recorrência nestes pacientes é de 14% a 48%. Além da

Tabela 1. Grupos prognósticos para tumores de células germinativas metastáticos não seminomatosos

Bom prognóstico	
Não seminoma (56% dos casos) Sobrevida 96%	Primário: testículo ou retroperitônio Nenhuma metástase visceral fora do pulmão AFP < 1.000 e hCG < 5.000 e DHL < 1,5
Prognóstico intermediário	
Não seminoma (28% dos casos) Sobrevida 89%	Primário: testículo ou retroperitônio Nenhuma metástase visceral fora do pulmão AFP 1.000-10.000 ou hCG 5.000-50.000 ou DHL 1,5-10
Prognóstico ruim	
Não seminoma (15% dos casos) Sobrevida 67%	Primário: mediastino Metástase visceral fora do pulmão AFP > 10.000 ou hCG > 50.000 ou DHL > 10x

Adaptada de Mead et al., 1997.¹⁰

vantagem de evitar tratamento em grande parte dos pacientes, o tratamento de salvamento, caso necessário, apresenta sobrevida global de 99%.¹²

A QT adjuvante com um ciclo de BEP reduz a recidiva pós-orquiectomia com mínimo efeito sobre a fertilidade ou atividade sexual. Em estudo prospectivo realizado com 490 pacientes tratados com um ciclo de BEP, a recidiva em oito anos de seguimento foi de 2,3%.¹¹ Tornando-se uma atraente estratégia em pacientes com invasão linfovascular no tumor primário.

Estádio IIA/B

Pacientes com marcadores positivos devem ser submetidos a QT (três ou quatro ciclos de BEP) dependendo do grupo de risco de acordo com o IGCCCG.¹⁵ Em pacientes com marcadores negativos, a linfadenectomia retroperitoneal com preservação do nervo (em centro especializado com cirurgião experiente) pode ser a primeira opção. Em casos selecionados, com linfonodos menores que 2 cm, pode ser realizada nova tomografia de abdome em seis semanas para reestadiamento.¹⁵

Estádio IIC/III

Para pacientes com doença estágio IIC ou III, o tratamento padrão é a QT com BEP. O número de ciclos depende da estratificação de risco pelo IGCCCG.

Tumor residual

Em massas residuais pós-QT, 40% delas contêm apenas tecido necrótico, 10% ainda apresentam câncer viável e aproximadamente 50% têm teratoma, razão pela qual não está indicado o uso do PET-CT nas recidivas de tumores não seminomatosos.¹⁶

Pacientes com massas residuais menores do que 1 cm apresentam risco de recidiva a longo prazo de quase 10%. Este risco deve ser lembrado caso opte-se por vigilância nestes casos. Nos demais pacientes, a linfadenectomia retroperitoneal com preservação de nervos deve ser realizada,¹⁷ de preferência seis a oito semanas após o último ciclo de QT. Nos centros com experiência em laparoscopia ou cirurgia robótica, a linfadenectomia por estas vias parece apresentar as mesmas taxas de sucesso que a via convencional.¹⁸

Após a ressecção, caso seja encontrado apenas teratoma ou necrose, nenhum tratamento adicional é necessário. Naqueles pacientes com tumor viável, o tratamento de consolidação com QT é indicado quando a ressecção foi incompleta ou tem grande volume.¹⁹

Seguimento

O seguimento deve ser feito de forma a realizar o diagnóstico da recorrência em tempo de se realizar o tratamento ainda curativo e avaliar possíveis complicações do tratamento (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Seguimento mínimo para não seminomas estágio I em vigilância

Procedimento / Ano	1	2	3	4-5	> 5
Consulta + Marcadores	4 x*	4 x	2 x	1 - 2 x	De acordo com plano de tratamento individualizado
RX de tórax	2 x	2 x	1 x se ILV +	60 m se ILV +	
TC de abdome e pelve	2 x	24 m**	36 m	36 m	

ILV, invasão linfovascular.

* No caso de alto risco (ILV +) recomenda-se seis vezes.

** No caso de alto risco (ILV +) recomenda-se uma TC adicional aos 18 meses.

Adaptada de EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2020.²⁰

Tabela 3. Seguimento mínimo para pacientes após tratamento adjuvante ou em remissão completa

Procedimento / Ano	1	2	3	4-5	> 5
Consulta + Marcadores	4 x	4 x	2 x	2 x	De acordo com plano de tratamento individualizado**
RX de tórax	1 - 2 x	1 x	1 x	1 x	
TC de abdome e pelve	1 - 2 x	24 m	36 m	60 m	
TC de tórax	*	*	*	*	

* Mesmo que TC de abdome e pelve nos casos de metástases pulmonares ao diagnóstico.

** No caso de teratoma na doença residual: o paciente deverá manter acompanhamento com uro-oncologista.

Adaptada de EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2020.²⁰

Referências

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2009. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/>. Acesso em: abr. 2021.
2. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2011;60(2):374-9.
3. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1323-60.
4. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Moller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3099-111.
5. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Gumà J, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol*. 2002;42(6):553-62; discussion 562-553.
6. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34(2):109-117; abstract vii.
7. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet*. 1982;154(5):695-8.
8. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*. 1995;154(5):1759-63.
9. Matei DV, Vartolomei MD, Renne G, Tringali VML, Russo A, Bianchi R, et al. Reliability of frozen section examination in a large cohort of testicular masses: what did we learn? *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(4):e689-e696.
10. Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(4):207-9.
11. Tandstad T, Stahl O, Hakansson U, Dahl O, Haugnes HS, Llepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2167-72.
12. Nichols CR, Roth B, Albers P, Einhorn LH, Foster R, Daneshmand S, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(28):3490-3.
13. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2966-72.
14. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol*. 1998;25(2):145-53.
15. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5597-602.
16. Carver BS, Serio AM, Bajorin D, Motzer RJ, Stasi J, Bosl G, et al. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5603-8.
17. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol*. 2010;28(4):531-6.
18. Busch J, Magheli A, Erber B, Friedersdorff F, Hoffmann I, Kempensteffen C, et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer - a single center analysis. *BMC Urol*. 2012;12:15.
19. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol*. 2008;19(2):259-64.
20. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Linha Urologia APSEN

Sempre apoiando a educação médica continuada



Opções terapêuticas para o tratamento das cistites simples e complicadas

Traturil

fosfomicina trometamol

Uro-vaxom

ácido bacteriano de E. coli

Levoxin 500

levofloxacino

