



# PROTEUS INTENSIVÃO

2023

RECICLAGEM  
EM UROLOGIA

## Editores

**Marcelo Langer Wroclawski**  
**Wagner Eduardo Matheus**

## Editores associados

**Antonio Corrêa Lopes Neto**  
**Cristiano Mendes Gomes**  
**Felipe de Almeida e Paula**  
**Fernando Korkes**  
**Fernando Nestor Facio Jr**  
**Filemon Anastácio Silva Casafus**  
**Luis César Zaccaro da Silva**  
**Rafael Ribeiro Meduna**  
**Roberto Iglesias Lopes**



São Paulo

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA



# PROTEUS

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



## Editores

**Marcelo Langer Wroclawski**  
**Wagner Eduardo Matheus**

## Editores associados

Antonio Corrêa Lopes Neto  
Cristiano Mendes Gomes  
Felipe de Almeida e Paula  
Fernando Korkes  
Fernando Nestor Facio Jr  
Filemon Anastácio Silva Casafus  
Luis César Zaccaro da Silva  
Rafael Ribeiro Meduna  
Roberto Iglesias Lopes

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

---

PROTEUS intensivção 2023 : reciclagem em urologia :  
palestras e reuniões, organização para preparação  
ao título de especialista em urologia SBU /  
editores Marcelo Langer Wroclawski, Wagner  
Eduardo Matheus. -- 4. ed. -- São Paulo :  
Planmark, 2023.

Vários colaboradores.  
ISBN 978-65-87763-26-2

1. PROTEUS - Eventos, congressos, etc.
2. Urologia - Estudo e ensino 3. Urologistas -  
Formação profissional I. Wroclawski, Marcelo  
Langer. II. Matheus, Wagner Eduardo.

---

23-152097

CDD-616.607

---

**Índice para catálogo sistemático:**

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

Henrique Ribeiro Soares - Bibliotecário - CRB-8/9314

**Proteus intensivção 2023 - Reciclagem em urologia**

© 2023 Planmark Editora Eireli

**Gerente geral:** Marielza Ribeiro

**Diretor de produção:** Carlos Alberto Martins

**Administrativo/Financeiro:** Kelly Secco, Tânia Amaral

**Diretora executiva:** Manuela Borges

**Gerente executiva:** Cassia Candini

**Gerente de produção editorial:** Mariana Nicolai

**Coordenador de produção:** Felipe Yuri

**Diretor de arte:** Victor Melo

**Diagramação:** Giuliano Siqueira

**Gerente editorial científico:** Marcos Malaquias

**Departamento científico:** Andressa Pinheiro, Beatriz da Costa, Pedro Monteiro

**Revisão:** Aileen Monteiro, Giulia Carvalho, Natasha Barbosa

Material destinado exclusivamente à classe médica.



© 2023 Planmark Editora EIRELI. [www.grupoplanmark.com.br](http://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](mailto: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. OS 12747 - abr23



# PROTEUS

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

## Diretoria 2022/2023

### Diretor Presidente

Marcelo Langer Wroclawski

### Vice-Presidente

Wagner Eduardo Matheus

### 1.º Secretário

Fernando Nestor Facio Jr.

### 2.º Secretário

Cristiano Mendes Gomes

### 1.º Tesoureiro

Felipe de Almeida e Paula

### 2.º Tesoureiro

Leonardo Seligra Lopes

### Delegados

Fernando Korkes

Luis César Zaccaro da Silva

Rafael Ribeiro Meduna

### Suplentes Delegados

Fernando F. Garcia Caldas

Filemon Anastácio Silva Casafus

Celso de Oliveira

### Editor do Boletim Informativo Urológico (BIU)

Carlos Alberto Ricetto Sacomani



## Boletim Informativo Urológico (BIU)

### Editor Chefe

Carlos Alberto Ricetto Sacomani

### Editor Associado

Fábio César Miranda Torricelli

### Conselho Editorial

Antonio Carlos Silva Maychak

Luiz Carlos Maciel

## Departamento de comunicação (para urologistas)

### Coordenador

Leonardo Seligra Lopes

### Home page e SBU Pra Você

Fabrizio Messeti

### Mídias Sociais (Facebook, Twitter, Instagram e Club House)

Rui Nogueira Barbosa

### Podcasts

Marcelo Rodrigues Cabrini

## Departamento de relações públicas e desenvolvimento associativo (público leigo/médicos não uro/assessoria de imprensa)

### Coordenador

Ricardo Vita

### Defesa Profissional

Guilherme Peixoto

### Relações Institucionais

Ronaldo Maia

### Tecnologia em Saúde

Carlos Alberto R. Sacomani

### Ligas Acadêmicas

Davi Abe

### Residências Médicas

Edson Bezerra

## Departamento de disfunções do trato urinário inferior

### Coordenadora

Maria Claudia Bicudo

### Uroneuro

Ana Paula Bogdan

### Uro Feminina

Milton Scaf

### HPB/LUTS

Gabriel Franco

## Departamento de cirurgia minimamente invasiva

### Coordenador

Fabrizio Messeti

### Laparoscopia

Matheus Neves

### Robótica

Vitor Srougi

## Departamento de ensino e pesquisa

### Coordenador

Arie Carneiro

### Vice-Cordenador

Sandro Esteves

## Departamento de uro intervenção

### Coordenador

Daniel Paulillo

### Vice-Cordenador

Pedro Ivo Calderon Ravizzini

## Departamento de saúde sexual e reprodutiva

**Coordenador**

Leonardo Messina

**Saúde Sexual Masculina**

Adriano Fregonesi

**Infertilidade e Planejamento Familiar**

Daniel Zylberstein

**Diferenciação Sexual e Identidade de Gênero**

Odair Gomes Paiva

## Departamento de urologia geral

**Coordenador**

Julio Maximo de Carvalho

**IST**

Zein Muhamed

**Urologia Geriatria**

Francisco Kanasiro

**Urologia Consultório**

Lawrence Tipo

## Departamento de uropediatria

**Coordenador**

Roberto Lopes

**Vice-Coordenador**

Marcos Mello

## Departamento de transplante renal

**Coordenador**

Milton Borrelli Jr.

**Vice-Coordenador**

Leonardo Pertusier

## Departamento de cirurgia reconstrutiva e trauma

**Coordenador**

Wagner Aparecido França

**Vice-Coordenador**

Julio Geminiani

## Departamento de uro-oncologia

**Coordenador**

Roberto Machado

**Tumor Urotelial Alto e Bexiga**

Alexandre Crippa

**Tumor de Próstata**

Deusdedit Vieira

**Tumores Renais**

Mauricio Dener

## Departamento de litíase e endo-urologia

**Coordenador**

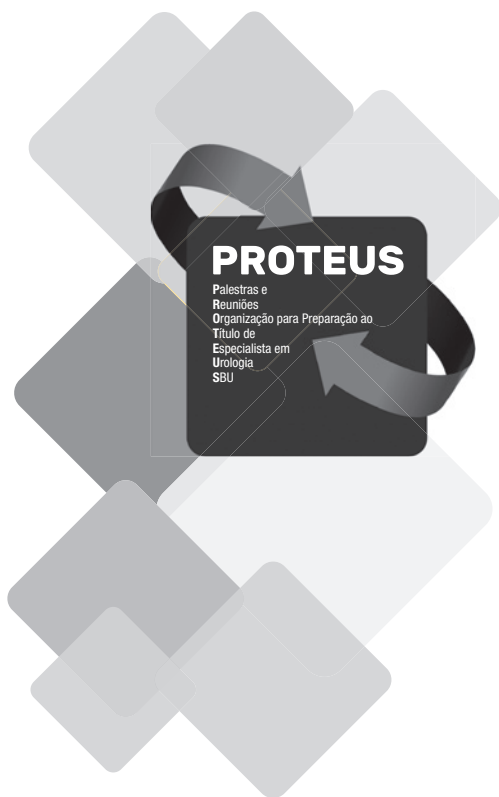
Antonio C. Lopes Neto

**Vice-Coordenador**

Fabio Vicentini



## REVISORES DE SEÇÃO



Adriano Fregonesi  
Alessandro Vengjer  
Alexandre Crippa Santana  
Ana Paula Barberio Bogdan  
Antonio Carlos Silva Maychak  
Carlos Alberto Ricetto Sacomani  
Celso de Oliveira  
Daniel Paulillo  
Deusdedit Cortêz Vieira da Silva Neto  
Fábio César Miranda Torricelli  
Fábio Vicentini  
Fabrizio Magaldi Messetti  
Fernando de Freitas Garcia Caldas  
Francisco Kanasiro  
Gabriel Barbosa Franco  
Júlio José Geminiani  
Júlio Máximo  
Lawrence Aseba Tipo  
Leonardo Otero Pertusier  
Marcos Figueiredo Mello  
Maria Cláudia Bicudo  
Matheus Neves Ribeiro da Silva  
Maurício Dener Cordeiro  
Milton Skaff Junior  
Odair Gomes Paiva  
Rafael Ambar  
Ricardo Luís Vita Nunes  
Roberto Dias Machado  
Rui Nogueira Barbosa  
Victor Srougi  
Wagner Aparecido França  
Zein Mohamed Sammour



# AUTORES

## Adriano Couto

Urologista na Clínica Uro Onco – SP

## Akemi Miyahira Valois Barbosa

Residência de Urologia pelo Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas); *Fellowship* em Urodinâmica e Disfunções Miccionais pelo Instituto D'Or; Estágio de Especialização na Área de Disfunção Miccional, Uroneurologia e Urologia Feminina pelo Hospital Das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

## Alan Roger Gomes Barbosa

Urologista pelo Hospital Israelita Albert Einstein; *Fellowship* em Uro-Oncologia e Cirurgia Robótica pelo Hospital Israelita Albert Einstein

## Alcides Mosconi Neto

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP); Coordenador do Departamento de Andrologia do Centro de Referência da Saúde do Homem do Hospital Brigadeiro em São Paulo; Coordenador do Departamento de Andrologia da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) de Minas Gerais, Biênio 2022-2023; Membro Efetivo da International Society of Sexual Medicine (ISSM)

## Alexandre Dib Partezani

Médico Assistente do Programa de Residência Médica em Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

## Alexandre D'Ingiullo

Médico Assistente do Grupo de Litíase Urinária e Endourologia da Disciplina de Urologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

## Alexandre Kyoshi Hidaka

Graduação e Residência Médica em Cirurgia Geral e Urologia pelo Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Atualmente *Fellowship* em Uro-Oncologia pela FMABC

## Alexandre Sá Pinto da Nóbrega Lucena

Acadêmico de Medicina na Universidade de Fortaleza (Unifor)

## Alexandre Saad Feres Lima Pompeio

Grupo de Uro-Oncologia e Cirurgia Robótica do Hospital Beneficência Portuguesa; Núcleo de Uro-Oncologia do Hospital do Coração (HCor)

## Alvaro Alexandre Dias Bosco

Titular de Urologia pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); Mestre em Uro-Oncologia pelo A.C. Camargo Cancer Center; Coordenador da Equipe de Urologia do Hospital São Camilo Oncologia; Coordenador da Disciplina de Urologia do Curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo; Assistente da Residência de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein

## 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 (HCFMRPUSP)

## André Avarese de Figueiredo

Professor Associado do Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

## André Barcelos da Silva

Residência de Urologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); *Fellowship* Disfunção Miccional e Urologia Feminina UroEPM

## André Lazzarin Marani

Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Urologia da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Médico Responsável pelo Setor de Andrologia do Hospital Santa Marcelina, Itaquera; Colaborador Voluntário do Ambulatório de Andrologia da Disciplina de Urologia da EPM-Unifesp; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

## Andrey Garcia Estevanato

Médico Assistente da Área de Urologia Pediátrica da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP)

## Antônio Antunes Rodrigues Junior

Médico Assistente do Departamento de Cirurgia e Anatomia - Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP); Doutor em Ciências Médicas pela FMRP-USP

## Antonio Flavio

Médico pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Cirurgião Geral pela Santa Casa de São Paulo; Urologista pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Pós-Graduação em Cirurgia Robótica pelo Hospital Israelita Albert Einstein; *Fellowship* em Uro-Oncologia e Cirurgia Robótica pelo Hospital Israelita Albert Einstein; Atualmente Médico Urologista do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hospital Municipal de Aparecida de Goiânia

## Antônio Flávio Silva Rodrigues

*Fellow* de Uro-Oncologia da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

## Antonio Marmo Lucon

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

## Archimedes Nardoza Junior

Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

## Armando dos Santos Abrantes

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU)

## Arnold P. P. Achermann

Urologista Formado pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); *Fellowship* em Infertilidade Masculina pela Androfert; Membro do Corpo Clínico da Androfert - Clínica de Andrologia e Reprodução Humana e da Urocare - Centro de Urologia e Fisioterapia Pélvica

## Arthur Cardoso Del Papa

Urologista e Andrologista pela Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (UroABC); Médico Assistente do Grupo da UroABC

## **Artur da Silva Farias**

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

## **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 Camargo Tiseo**

Doutorado em Urologia pela Universidade de São Paulo (USP); Research Fellow no Massachusetts General Hospital (MGH), Harvard Medical School; Uropediatria no Hospital Israelita Albert Einstein

## **Bruno Cesar Dias**

Médico Residente da Urologia no Hospital Brigadeiro, Centro de Referência de Saúde do Homem do Estado de São Paulo, SP

## **Bruno C. G. Nascimento**

MD; Membro do Grupo de Andrologia do Departamento de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

## **Bruno Lebani**

Doutor em Urologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); *Fellowship* em Disfunções Miccionais é Urologia Feminina da EPM-Unifesp/EPM

## **Bruno Matos Moraes**

Professor Substituto da Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp); Médico do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp (HCFMB-Unesp)

## **Bruno Rodrigues Lebani**

Urologista e Doutorado pela Escola Paulista de Medicina (EPM); Membro Titular do AC Camargo Cancer Center

## **Camila Rangel T. Burity**

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

## **Caio Eduardo Valada Pane**

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA); Médico Assistente do Grupo de Andrologia e Medicina Reprodutiva da Disciplina de Urologia da FMABC; Andrologista do Instituto Ideia Fértil e Clínica Reprodutiva

## **Carlos Alfredo Batagello**

Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Doutor em Ciências pela FMUSP; *Urology Fellow* - Cleveland Clinic Foundation, OH, US; Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (TCBC)

## **Carlos A. F. Molina**

Professor Assistente Doutor da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP); Coordenador das Áreas de Urologia Pediátrica e Transplante Renal do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

## **Cassiano Donizetti de Oliveira**

Graduação em Ciências Biológicas, Modalidade Médica e Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Doutorado em Ciências pela EPM-Unifesp; Cirurgião Geral pela EPM-Unifesp; Residente de Urologia do Hospital Militar de Área de São Paulo (HMASP)

## **César Milton Marinelli**

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Urologista Senior do Fleury Medicina e Saúde; Urologista do Hospital do Coração (HCor)

## **Claudio Bovolenta Murta**

Médico Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

## **Conrado Garrigos Pascini**

Médico Urologista do Hospital São Camilo Pompeia e do Grupo Américas Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU); Residência Médica em Urologia pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

## **Cristiano Linck Pazeto**

Urologista Assistente da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); *Fellowship* em Uro-Oncologia no Institut Mutualiste Montsouris Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC

## **Cristiano Mendes Gomes**

Professor Livre-Docente de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

## **Daniel Charret Diegues**

Coordenador do Departamento de Uro-neurologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe); *Fellowship* em Cirurgia Reconstructiva Uretral e Disfunção Miccional pelo Iamspe; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

## **Daniel Coser Gomes**

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

## **Daniel de A. Braga**

Médico Assistente do Setor de Urologia da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) de São Paulo

## **Daniel Gabriele Sucupira**

Doutorando em Urologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); *Fellowship* em Urologia Infantil pelo HCFMUSP; Residência Médica em Transplante Renal pelo HCFMUSP; Residência Médica em Urologia pelo HCFMUSP; Residência Médica em Cirurgia Geral pelo HCFMUSP; Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC)

## **Daniel Moser**

Professor do Programa de Pós-Graduação do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino; Mestrado e Doutorado pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

## **Danilo Budib Lourenço**

Urologista, Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); Assistente da Residência de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein; Mestrando em Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein

## **Davi Constantin**

Instituto da Próstata do Hospital Moriah

## **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; Colaborador da Faculdade de Medicina do Hospital Israelite Albert Einstein

## **David Jacques Cohen**

Mestre e Doutor pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Assistente do Departamento de Andrologia do Centro de Referência da Saúde do Homem do Hospital Brigadeiro em São Paulo; Membro do Departamento de Cirurgia Peniana da Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMSS)

**Davidson Bezerra da Silva**

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

**Denise Sbrissia e Silva Gouveia**

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); *Fellowship* em Disfunções Miccionais em Urologia Feminina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

**Diego Moreira Capibaribe**

Urologia pelo Hospital Federal de Bonsucesso do Rio de Janeiro; *Fellowship* Cirurgia Robótica na Universidade de Leipzig/Alemanha; Uro-Oncologia, Laparoscopia e Robótica pelo Hospital A.C. Camargo Cancer Center de São Paulo; Doutorado em Fisiopatologia Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

**Éder Silveira Brazão Júnior**

Médico e Urologista pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); *Fellowship* de Uro-Oncologia, Laparoscopia e Cirurgia Robótica no AC Camargo Cancer Center; *Fellowship* em Terapia Focal em Câncer de Próstata no Imperial College London; Urologista Titular do Núcleo de Urologia do AC Camargo Cancer Center; Doutorando em Oncologia - AC Camargo Cancer Center; Membro do Departamento de Terapia Minimamente Invasivas - Crioterapia e Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade (HIFU) da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Edison Daniel Schneider-Monteiro**

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

**Edson Soares Bezerra**

Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Residência Médica em Cirurgia Geral e Urologia pelo Hospital Municipal Dr. Mário Gatti em Campinas/SP; Mestrado em Ciências Médicas da Área de Concentração em Urologia Geriátrica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Professor da Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic (Atuação em; Coordenador do Internato Médico em Cirurgia), Campinas/SP; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU); Membro da American Urological Association (AUA); Membro da International Urogynecological Association (IUGA); Coordenador do Serviço de Cirurgia Geral e Urologia de Santa Bárbara D'Oeste/SP; Assistente, Responsável pelo Ambulatório de Urologia Feminina do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti; Coordenador do Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral Avançada Santa Casa de Santa Bárbara D'Oeste/São Leopoldo Mandic

**Eduardo P. Miranda**

Doutorado em Urologia pela Universidade de São Paulo (USP); *Fellow* em Medicina Sexual e Reprodutiva pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Eduardo Remaile da Silveira Pinto**

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

**Estefania Gabriotti**

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual Paulista (Unesp); Residência em Cirurgia Geral na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Residência em Urologia na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); *Observership* no Hospital Infantil Dr. Exequiel González Cortés em Santiago, Chile; *Fellowship* em Urologia Pediátrica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCUSP)

**Estevão C. Amin**

Médico Colaborador do Departamento de Andrologia do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público Estadual do Instituto de Assistência Médica ao Servidor

Público Estadual (HSPE/lamspe); Membro do Departamento de Cirurgia Peniana da Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMMS) - Biênio 2023-2024; *Fellowship* em Andrologia pelo HSPE/lamspe

**Fabiano Roberto Fugita**

Urologista pelo Hospital Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS); *Fellowship* em Uro-Oncologia Minimamente Invasiva pelo Hospital de Câncer de Barretos

**Fábio Baracat**

Médico Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Doutor em Urologia pela FMUSP

**Fábio José Nascimento**

Professou Adjunto Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Mestrado em Ciência da Saúde

**Fábio Peretti Prieto Fernandes**

Médico Uro-Oncologista do Hospital de Esperança de Presidente Prudente; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

**Fabio 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)

**Fábio Yoshiaki Tanno**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Residência Médica em Cirurgia Geral e Urologia no Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP); Doutor em Urologia pela FMUSP; Membro do Grupo de Cirurgia de Adrenal da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP

**Felipe Arakaki Gushiken**

Urologista pelo Hospital Israelita Albert Einstein; Preceptor da Residência em Urologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein

**Felipe do Carmo Moura**

Médico Uro-Oncologista do Hospital de Esperança de Presidente Prudente; Mestre em Cirurgia pela Faculdade de Medicina de Botucatu; *Fellowship* em Uro-Oncologia, Cirurgia Laparoscópica e Robótica pelo Hospital de Amor de Barretos; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

**Felipe Guimarães Pugliese**

Professor Assistente do Serviço de Urologia do Hospital Brigadeiro - Centro de Referência de Urologia do Estado de São Paulo; *Clinical Fellowship* no Institut Mutualiste Montsouris (Paris); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

**Felipe Placco Araujo Glina**

Urologista pelo Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); *Reserch Fellow* em Andrologia da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC (UroABC Clinical Fellow do Projeto Beta Reprodução Humana Assistente do Instituto H Ellis

**Fernando Ribeiro Gonçalves**

Urologista Fundação Pio XII - Barretos, SP; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

**Flavio Augusto Barroso**

Urologista pelo Hospital Amaral Carvalho – Jaú; *Fellowship* em Uro-Oncologia Minimamente Invasiva pelo Hospital de Câncer de Barretos; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

## **Frederico Timóteo S. Cunha**

Urologista do Grupo de Uro-Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e do Projeto CABEM Mais Vidas; Urologista Assistente da Residência de Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein (Uro-Oncologia)

## **Francisco Henrique Cavalli Marconato**

*Fellowship* em Cirurgia Reconstructiva Uretral e Disfunção Miccional pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe); Urologista pelo Iamspe

## **Francisco Tibor Dénes**

Professor Livre-Docente de Urologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

## **Gabriel Franco de Camargo Galindo**

Cirurgião Geral pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP); Residente em Urologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein

## **Gilberto Oliveira Vianna Filho**

Coordenador do Serviço de Cirurgia Reconstructiva da Residência Médica do Hospital Policlínico e do Hospital Municipal de São José dos Campos; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); Membro Internacional da American Urological Association (AUA)

## **Gilberto Saber**

Chefe do Departamento de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto

## **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 da FMUSP (HCFMUSP) (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 HCFMUSP (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 HCFMUSP

## **Guilherme Alonso Daud Patavino**

Mestre em Urologia pela Escola Paulista de Medicina (EPM); Assistente da Equipe de Transplante Renal do Hospital do Rim e do Hospital Beneficência Portuguesa

## **Guilherme Braga Lamacchia**

Preceptor de Residência do Hospital Ipiranga; Mestrado pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); *Observer Fellowship* em Uro-Oncologia e Cirurgia Robótica na University of Southern California

## **Guilherme Oliveira Franco**

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

## **Guilherme Miranda**

Médico Formado pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG); Residência Médica em Cirurgia Geral pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e Urologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein; *Fellowship* em Cirurgia Robótica e Uro-Oncologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein (Em Andamento)

## **Guilherme Miranda Andrade**

Urologista pelo Hospital Albert Einstein

## **Guilherme Ricardo Nunes Silva**

Residente de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

## **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 (FMRPUSP); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

## **Gustavo Santana de Lima**

Urologista pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); *Fellowship* em Andrologia pela FMABC; *Observership* em Uro-Oncologia no Moffitt Cancer Center (Tampa, FL, EUA) e AdventHealth Global Robotics Institute (Orlando, FL, EUA)

## **Hamilton Akihisa Yamamoto**

Professor Assistente Doutor Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp)

## **Heitor Ramos Ruellas**

Médico Assistente da Área de Transplante Renal da Divisão de Urologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP)

## **Henrique C. Vieira**

Departamento de Urologia, Hospital Militar de Área de SP; *Fellowship* em Reprodução Humana pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Membro da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

## **Hugo Octaviano Duarte Santos**

Urologista Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); Fellow em Uro-Oncologia e Cirurgia Robótica pelo Hospital Israelita Albert Einstein

## **Ivan Borin Selegatto**

Assistente Disciplina Urologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Urologista e Mestre em Urologia da Unicamp; *Fellow* em Cirurgia Robótica do Centro Hospitalar de Lisboa Central, Portugal

## **Jean Felipe Prodocimo Lestingi**

Professor Assistente de Urologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP)

## **João Luiz Gomes Parizi**

Urologista Pediátrico; Mestrado em Pediatria e Ciências Aplicada a Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); *Fellowship* em Urologia Pediátrica pela Unifesp

## **João Paulo Pretti Fantin**

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

## **Jônatas Teixeira Santos**

Residência de Urologia do Hospital Ipiranga; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); Urologista na Uroclínica do leste mineiro

## **Jorge Duarte Ribeiro**

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

## **José Fabiano Dócusse**

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

## **José Henrique Santiago**

Disciplina de Urologia do Centro Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); CABEM Mais Vidas

**José Pontes Jr.**

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

**Julyana Kanate Mazzoni Moromizato**

Urologista; *Fellowship* na Área de Disfunção Miccional, Uroneurologia, Urologia Feminina e Reconstructiva da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e da Confederação Americana de Urologia

**Kayann Kaled Reda El Hayek**

Médico Assistente da Urologia no Hospital Brigadeiro, Centro de Referência de Saúde do Homem do Estado de São Paulo, SP

**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 da FMUSP (HCFMUSP) (2017-2019); Residente de Urologia pelo HCFMUSP (2020-2023)

**Lucas Iervolino Fidalgo**

Urologista Formado pelo Hospital Ipiranga; Uro-Oncologista em Formação pelo Hospital de Amor

**Lucas Mira Gon**

Assistente Disciplina Urologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Urologista e Mestre em Urologia da Unicamp; *Fellow* em Uro-Oncologia do A.C. Camargo Cancer Center

**Lucas Perini Guerra**

*Fellowship* em Cirurgia Reconstructiva Uretral e Disfunção Miccional pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe); Mestrado em Urologia pelo Iamspe

**Lucas Seiti Takemura**

Urologista pelo Hospital Albert Einstein; Preceptor da Residência Médica de Urologia do Hospital Albert Einstein

**Lucas Zenni Salomão**

Residente de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto

**Luciana G. Pereira Castro**

Urologista do Grupo de Disfunções Miccionais da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), da Associação de Assistência à Criança com Deficiência e do Hospital do Rim

**Luciana Saboya Brito Dal Col**

Urologia pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas); Uro-Oncologia na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

**Luciano Teixeira e Silva**

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); Membro da International Continence Society; *Fellowship* em Disfunções Miccionais em Urologia Feminina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); *Observership* Uro-Oncologia e Robótica no Keck Hospital of USC - Los Angeles/EUA

**Luiz Alexandre Villares da Costa**

Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Médico Assistente do Grupo de Litíase Urinária e Endourologia da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC (UroABC); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

**Luiz Henrique Corrêa Portari Filho**

Residente de Urologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

**Marcela Leal da Cruz**

Urologia Pediátrica; Doutorado em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); *Fellowship* em Urologia Pediátrica pela Unifesp

**Marcelo Pires de Campos Linardi**

Urologista; Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)

**Marcelo S. Pinheiro**

Médico Assistente do Ambulatório de Urologia e Responsável pelo Setor de Urodinâmica do Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Coordenador do Setor de Urologia da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) de São Paulo

**Marcos Figueiredo Mello**

Médico Assistente Doutor do Setor de Uropediatria do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus; Coordenador do Departamento de Uropediatria da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Marcos Lucon**

Assistente Doutor da Disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Médico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Marina Correa Viana**

Urologista Formada pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); *Fellowship* em Reprodução Humana pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Membro do Corpo Clínico da Androfert - Clínica de Andrologia e Reprodução Humana

**Matheus Brandão Vasco**

Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Urologia da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Médico Voluntário do Núcleo TransUnifesp; Médico Assistente do Setor de Andrologia da Disciplina de Urologia da EPM-Unifesp; Coordenador do Ambulatório de Andrologia da Disciplina de Urologia da EPM-Unifesp; Membro do Comitê de Disfunções Sexuais Masculinas da ABEMSS; Membro do Departamento de Andrologia da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Matheus Marques Paulo Neto**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE); Cirurgião Geral pela Universidade Estadual Paulista (Unesp); Residente de Urologia do Hospital Militar de Área de São Paulo (HMASP)

**Maurício Jacomini Verotti**

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Maurício Murce Rocha**

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

**Miriam Dambros Lorenzetti**

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

**Murilo de Almeida Luz**

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo; Hospital Erasto Gaertner

**Nicolle Martin Christofe**

Residente em Urologia, Hospital Israelita Albert Einstein

## Ocivaldo de Paula Menezes

Preceptor do Serviço de Residência do Hospital Policlin e do Hospital Municipal de São José dos Campos - Urologia Feminina e Urodinâmica; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

## Oséas de Castro Neves Neto

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

## Paulo Priante Kayano

Médico Formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Residência Médica em Cirurgia Geral pela FMUSP e Urologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein; *Clinical Fellow* pela Society of Urologic Oncology em Uro-Oncologia e Cirurgia Robótica na Universidade de Toronto, Canadá; Atualmente Médico do Grupo de Uro-Oncologia no Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do Hospital Israelita Albert Einstein - Hospital Municipal da Vila Santa Catarina

## Paulo Roberto Kawano

Professor Adjunto da Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp); Chefe do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp (HCFMB-Unesp)

## Pedro Fernandes Lessa Residente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (UroABC)

## Pedro Henrique Martins de Oliveira

Residente de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

## Pedro Henrique Peixoto Costa

Residente em Urologia, Hospital Israelita Albert Einstein

## 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 (FMRPUSP)

## Plínio Ramos Pinto Neto

*Fellow* Uro-Oncologia, Laparoscopia e Cirurgia Robótica do A.C. Camargo Cancer Center

## Rafael da Silva Cunha

Médico Residente em Urologia do Hospital Israelita Albert Einstein

## Rafael Fagionato Locali

Médico Assistente do Grupo de Urologia Pediátrica do Hospital Municipal Menino Jesus; Médico do Corpo Clínico do Hospital Sírio Libanês

## Rafael F. Ambar

Médico do Grupo de Andrologia da Disciplina de Urologia da Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e do Instituto Ideia Fertil; Vice-Coordenador do Programa de *Fellowship* em Andrologia do Hospital do Servidor Público Estadual/ Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (HSPE/IAMSPE); Vice-Coordenador do Departamento de Cirurgia Peniana da Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMMS) - Biênio 2023-2024; *Visiting Fellow in Andrology/Research Collaborator* – Cleveland Clinic; Membro Efetivo International Society of Sexual Medicine/Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual (ISSM/SLAMS)

## Rafael Ferreira Coelho

Professor Assistente de Urologia; Coordenador da Uro-Oncologia do Instituto do Cancer do Estado de São Paulo e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP)

## Rafael Haddad Astolfi

Membro do Grupo de Endourologia e Litíase Renal da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); *Fellowship* em Endourologia e Laparoscopia Urológica pela Unifesp; Residência Médica em Urologia pela Unifesp; Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

## Rafael Ribeiro Meduna

Urologista Titular do Núcleo de Urologia do AC Camargo Cancer Center; Mestre em Ciências na Área de Oncologia pelo AC Camargo Cancer Center; *Fellowship* em Cirurgia Robótica pelo Hospital AC Camargo Cancer Center

## Raphael de Jesus Moreira

Preceptor do Serviço de Uroginecologia do Hospital Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha

## Raphael Henrique F. Santos

Assistente e Preceptor de Residência Médica do Departamento de Urologia da Santa Casa de Ribeirão Preto; Membro do Departamento de Cirurgia Peniana da Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMMS); Membro Efetivo da ABEMMS; Membro da Sociedade Internacional de Medicina Sexual (ISSM) e da Sociedade Latino-Americana de Medicina Sexual (SLAMS)

## Rayssa Azevedo Hummel Mendonça

Uroginecologista pelo Hospital Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha

## Remo Jogaib Salciarini

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

## Renata Alves Corrêa

Urologista Pediátrica pelo Cento de Apoio à Criança com Anomalia Urológica (Nupep/Cacau); Médica da Pós-Graduação da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Médica Assistente do Nupep/Cacau

## Renato Katipiam Giron

Urologista pelo Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM); Urologista Pediátrica pela Escola Paulista de Medicina (EPM-Unifesp); Transplante Renal pela Beneficência Portuguesa de São Paulo

## Renato Mariano Jr.

Assistente dos Grupo de Uro-Oncologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE); Assistente do Grupo de Uro-Oncologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Doutorando em Urologia pela Unifesp

## Renato Nardi Pedro

Urologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Endourologia pela Universidade de Minnesota; Professor Colaborador de Endourologia da Unicamp; Professor de Urologia na Faculdade São Leopoldo Mandic

## Riberto Luiz de Siqueira Liguori

Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

## Ricardo Augusto de Souza Rovina

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU); Médico Assistente de Urologia do Hospital Beneficência Portuguesa - SP e do Hospital Santa Paula – SP

## Ricardo de Lima Favaretto

Médico Urologista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU); Doutor em Oncologia da Fundação Antônio Prudente do AC Camargo Cancer Center; *Fellow* em Cirurgia Minimamente Invasiva pelo L'Institut Montsouris; *Fellow* em Uro-Oncologia pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Ricardo Marcondes de Mattos**

Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Médico Assistente do Cento de Apoio à Criança com Anomalia Urológica (Cacau); Professor da Faculdade de Medicina Universidade Paulista (Unip)

**Roberto Iglesias Lopes**

Médico Assistente Doutor do Setor de Uropediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Chefe do Departamento de Uropediatria da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Rodrigo Perrella**

Chefe da Clínica de Urologia do Hospital Militar de Área de São Paulo (HMASP); Supervisor do Programa de Residência em Urologia do HMASP; Residência de Urologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

**Rodrigo Sousa Madeira Campos**

Médico Urologista Titular do Departamento de Urologia do AC Camargo Cancer Center; Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU); Mestre em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Doutor em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente/AC Camargo Cancer Center

**Ronaldo Carvalho Neiva**

Urologista pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP); *Fellowship* em Uro-Oncologia Minimamente Invasiva pelo Hospital de Câncer de Barretos Urologista Titular do Hospital de Câncer de Barretos; Urologista Titular do Hospital de Câncer de Barretos; Coordenador da Residência de Urologia da Santa Casa de Barretos; Faculty dos Cursos de Urologia Minimante Invasiva do IRCAD; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

**Rubens Pedrenho Neto**

NetoUrologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Andrologista do Hospital Militar de Área de São Paulo (HMASP); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Sandro Nassar de Castro Cardoso**

Responsável pelo Setor Urologia Reconstructiva da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Assistente do Hospital Ipiranga – SP; Urologista do Hospital Edmundo Vasconcelos

**Silvio Tucci Jr.**

Livre Docente da Divisão de Urologia; Departamento de Cirurgia e Anatomia Faculdade de Medicina da Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP)

**Thiago Camelo Mourão**

Médico Urologista Titular do Departamento de Urologia do AC Camargo Cancer Center; Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU); *Fellowship* em Uro-Oncologia pelo AC Camargo; Doutorando em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente

**Thúlio Bosi Vieira Brandão**

Médico Urologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU); Doutor em Oncologia da Fundação Antônio Prudente do AC Camargo Cancer Center; *Fellow* em Cirurgia Minimamente Invasiva pelo L'Institut Montsouris; *Fellow* em Uro-Oncologia pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Tiago Aparecido Silva**

Assistente do Grupo de Uro-Oncologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Doutorando em Urologia pela Unifesp

**Tiago José Borelli Bovo**

Coordenador de Cirurgia Robótica do Hospital São Lucas RP

**Umberto Fauze Amsei Filho**

Médico Pós-Graduando do Setor de Uropediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Médico Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Veridiana Andrioli**

Graduação e Residência de Cirurgia e Urologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); *Fellow* em Urologia Pediátrica pela Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO) na University of Ottawa, Ontario Canada; Médica Assistente EPM-Unifesp; Membro do Departamento e Saúde do Adolescente da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Victor Espinheira Santos**

Urologista Titular do AC. Camargo Cancer Center; Mestre em Uro-Oncologia

**Victor Gonçalves de Lima**

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

**Victor Srougi**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Residência Médica em Cirurgia Geral e Urologia no Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP); Doutor em Urologia pela FMUSP; Membro do Grupo de Cirurgia de Adrenal e Videolaparoscopia da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP

**Vinicius Dall'Aqua**

Urologista pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP); *Fellowship* em Endourologia pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU)

**Vinicius Meneguette Gomes de Souza**

Médico Urologista Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TISBU); Responsável pela Uro-Oncologia do Hospital Militar de São Paulo

**Vitor Buonfiglio**

Assistente do Grupo de Uro-Oncologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

**Wanderley Crestoni Fernandes**

Chefe do Departamento de Urologia e da Residência do Hospital Municipal e do Hospital Policlin de São José dos Campos; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

**Wanderson Pereira de Andrade**

Urologista

**William Carlos Nahas**

Professor Titular de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

**Willy Baccaglioni**

Uro-Oncologista no Hospital Israelita Albert Einstein e Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Responsável pelo Ambulatório de Tumores Testiculares, Hospital Municipal Vila Santa Catarina

**Wilmar Azal Neto**

Assistente Disciplina Urologia Universidade Estadual de Campinas (Campinas); Urologista, Mestre e Doutorando em Urologia da Unicamp; *Fellow* em Urologia Minimamente Invasiva do Cleveland Clinic, Estados Unidos

## MENSAGEM DO DIRETOR PRESIDENTE

Colegas,

O Proteus, o mais tradicional curso de reciclagem em urologia do Brasil, foi repaginado para poder acontecer de forma on-line desde sua edição em 2021, devido às restrições advindas da pandemia.

Entretanto, mesmo com a volta dos encontros científicos presenciais, este consagrado evento de educação médica continuada permanece no modelo “virtual”, pois se adaptou muito bem ao novo formato!

Conseguimos levar material didático altamente especializado e atualizado a todos os urologistas do país, incluindo aqueles ainda em formação, que precisam se preparar para a prova do Título de Especialista, sem necessidade de que esses se desloquem. Com isso, o número de inscritos mais que dobrou! Por não haver limitações de horários, aumentamos em mais de 10% o número de aulas! Enxugamos os custos de execução do Congresso e, com isso, pudemos propiciar acesso gratuito para todos os associados adimplentes, que se inscrevem dentro do prazo, com possibilidade de assistirem, em plataforma dedicada, a todas as palestras, sob demanda, por seis meses!

Desta forma, cumprimos com mais êxito o objetivo de 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.

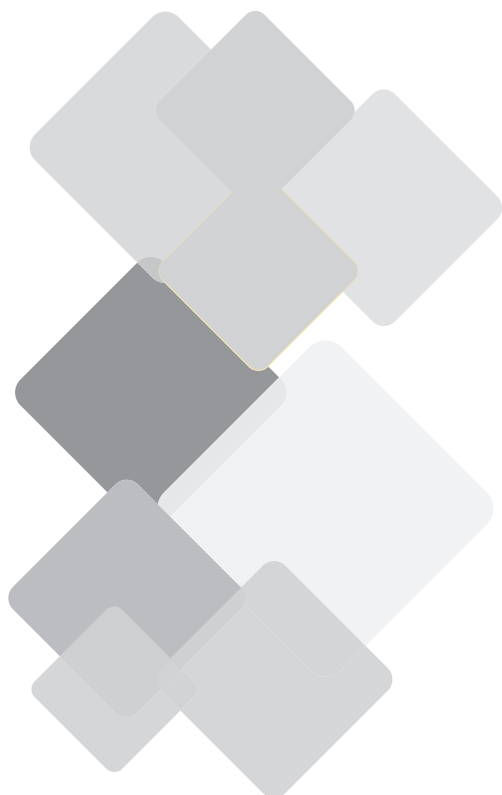
O livro Proteus visa complementar o que é exposto nos vídeos, com informação de qualidade, de forma fácil e rápida. Os capítulos, escritos por renomados colegas a quem agradecemos por compartilharem sua expertise, perpassam todas as áreas de conhecimento da especialidade e trazem conteúdo que poderá ser incorporado à prática clínica cotidiana de imediato.

Espero que todos aproveitem ao máximo esta obra, que está sendo distribuída em todo o território nacional!

Abraços

**Marcelo Langer Wroclawski**

Presidente da SBU-SP





## MENSAGEM DO VICE-PRESIDENTE

Prezados colegas,

É um prazer enorme trabalhar na SBU-SP e poder oferecer aos nossos associados o projeto Proteus que hoje faz parte da realidade dos urologistas.

A SBU-SP é um exemplo de grupo de trabalho que tem entregado um rico material científico, sempre no prazo, dos seus principais projetos destinados aos nossos colegas associados. Toda essa riqueza e pontualidade graças aos colegas que trabalham em prol da SBU.

Quero agradecer a esses dedicados diretores e autores dos capítulos que trabalharam muito para trazer o Proteus para vocês, tanto na forma de aulas on-line quanto no livro Proteus que está sendo apresentado aqui. Agradecer também nossas secretárias Amanda e Aline, assim como a Planmark, Unimagem e Apsen patrocinadora do livro Proteus.

O Proteus é um projeto fantástico que foi criado inicialmente para preparação dos residentes à prova do título de especialista, na década de 90. Em mais de 25 anos de sua existência todos os presidentes da SBU-SP e respectivas diretorias acreditaram na importância deste projeto. Graças a esses colegas, hoje o Proteus tem importância no cenário nacional como um curso intensivo de reciclagem em urologia.

O livro Proteus Intensivão 2023 é um complemento do curso Proteus on-line e tenho certeza que ajudará os colegas que estão interessados em atualizar seus conceitos urológicos.

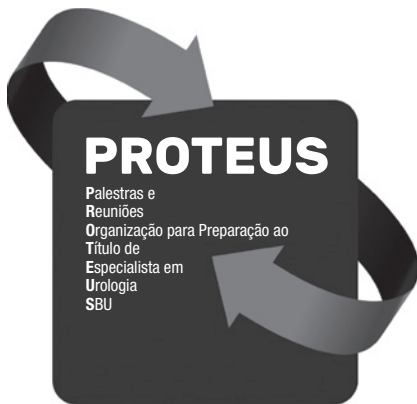
Espero que vocês aproveitem muito este livro e que possamos nos encontrar em breve em outros projetos da SBU-SP.

Abraços,

**Wagner E. Matheus**

Vice-Presidente da SBU-SP

# SUMÁRIO



## SEÇÃO I

### LITÍASE

**Coordenador:** Antonio C. Lopes Neto

**Revisores:** Fernando de Freitas Garcia Caldas, Fábio Vicentini e Fábio César Miranda Torricelli

#### CAPÍTULO 1

##### Epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico por imagem

Dr. Hugo Octaviano Duarte Santos

Dr. Pedro Henrique Peixoto Costa

Dr. Nicolle Martin Christofe .....29

#### CAPÍTULO 2

##### Avaliação clínica e metabólica/tratamento clínico

Dr. Rafael Haddad Astolfi

Dr. Vinícius Dall'Aqua .....

.....35

#### CAPÍTULO 3

##### Cólica renal e tratamento cirúrgico da ureterolitíase

Dr. Luiz Alexandre Villares da Costa

Dr. Alexandre D'Ingiullo

Dr. Gustavo Santana de Lima.....39

#### CAPÍTULO 4

##### Litotripsia extracorpórea e seu papel no tratamento do cálculo urinário

Prof. Dr. Renato Nardi Pedro .....43

#### CAPÍTULO 5

##### Acesso percutâneo no tratamento de cálculos renais (minipercutânea/variações de posição/*tubeless*)

Dr. Rodrigo Perrella

Dr. Cassiano Donizetti de Oliveira

Dr. Matheus Marques Paulo Neto .....49

#### CAPÍTULO 6

##### Acesso ureteroscópico no tratamento de cálculos renais (bainhas/laser/métodos de fragmentação)

Dr. Carlos Alfredo Batagello .....53

## SEÇÃO II

**UROLOGIA GERAL I****Coordenador:** Filemon Anastácio Silva Casafus**Revisores:** Leonardo Otero Pertusier, Francisco Kanasiro e Lawrence Aseba Tipo**CAPÍTULO 7**

## Radiologia geniturinária

Dr. José Pontes Jr.

Dr. Davi Constantin ..... 65

**CAPÍTULO 8**

## Anatomia cirúrgica aplicada

Dr. Willy Baccaglioni

Dr. Felipe Placco Araujo Glina

Dr. Vinicius Meneguette Gomes de Souza ..... 72

**CAPÍTULO 9**

## Fisiologia renal

Dr. Giovanni Scala Marchini

Dr. Kauy Martinez Faria ..... 79

**CAPÍTULO 10**

## Infecção do trato urinário

Dr. Danilo Budib Lourenço

Dr. Hugo Octaviano Duarte Santos

Dr. Lucas Seiti Takemura ..... 86

**CAPÍTULO 11**

## Hipertensão renovascular

Dr. Gustavo Miranda Leal

Dr. Armando dos Santos Abrantes ..... 96

**CAPÍTULO 12**

## Hemospermia

Dr. Paulo Roberto Kawano

Dr. Bruno Matos Moraes

Dr. Hamilto Akihissa Yamamoto ..... 99

**CAPÍTULO 13**

## Orquialgia crônica

Dr. César Milton Marinelli ..... 105

**CAPÍTULO 14**

## Transplante renal

Dr. Guilherme Alonso Daud Patavino ..... 110

**CAPÍTULO 15**

## Tuberculose urogenital

Dr. Marcos Lucon

Prof. Dr. André Avarese de Figueiredo

Prof. Dr. Antonio Marmo Lucon ..... 114

## SEÇÃO III

### UROLOGIA GERAL II

**Coordenador:** Wagner Eduardo Matheus

**Revisores:** Júlio Máximo, Zein Mohamed Sammour, Fabrizio Magaldi Messetti, Rui Nogueira Barbosa, Júlio José Geminiani, Odair Gomes Paiva, Antonio Carlos Silva Maychak e Alessandro Vengjer

#### CAPÍTULO 16

##### Urgências urológicas não traumáticas

Dr. Alexandre Dib Partezani

Dr. Gabriel Franco de Camargo Galindo

Dr. Rafael da Silva Cunha .....121

#### CAPÍTULO 17

##### Hematúria: como avaliar e conduzir

Dr. Lucas Mira Gon

Dr. Ivan Borin Selegatto

Dr. Wilmar Azal Neto .....125

#### CAPÍTULO 18

##### Trauma de rim e ureter: avaliação e tratamento

Dr. Guilherme Braga Lamacchia

Dr. Jônatas Teixeira Santos

Dr. Lucas Iervolino Fidalgo.....130

#### CAPÍTULO 19

##### Traumas de bexiga e uretra: avaliação e tratamento

Dr. Sandro Nassar de Castro Cardoso .....137

#### CAPÍTULO 20

##### Estenose de uretra

Dr. Gilberto Oliveira Vianna Filho

Dr. Ocivaldo de Paula Menezes

Dr. Wanderley Crestoni Fernandes .....142

#### CAPÍTULO 21

##### Princípios da laparoscopia e robótica

Dr. Diego Moreira Capibaribe

Dra. Luciana Saboya Brito Dal Col

Dr. Alexandre Sá Pinto da Nóbrega Lucena .....147

#### CAPÍTULO 22

##### HPV, HIV e hepatites

Dr. Alan Roger Gomes Barbosa

Dr. Gabriel Franco de Camargo Galindo

Dr. Felipe Arakaki Gushiken .....155

#### CAPÍTULO 23

##### Síndromes uretrais

Dr. Ricardo Augusto de Souza Rovina.....160

**CAPÍTULO 24**

## Trauma genital: avaliação e tratamento

Dr. Marcelo Pires de Campos Linardi

Dr. Wanderson Pereira de Andrade

Dr. Silvio Tucci Jr. ....164

**CAPÍTULO 25**

## Genitoplastia nos pacientes transexuais

Prof. Dr. Francisco Tibor Dénes.....169

**CAPÍTULO 26**

## Úlceras genitais

Dr. Lucas Seiti Takemura

Dr. Felipe Arakaki Gushiken

Dr. Guilherme Miranda Andrade.....174

**SEÇÃO IV****UROPEDIATRIA****Coordenador:** Roberto Iglesias Lopes**Revisor:** Marcos Figueiredo Mello**CAPÍTULO 27**

## Embriologia do trato urogenital

Dr. Riberto Luiz de Siqueira Liguori

Dr. Fábio José Nascimento

Dra. Marcela Leal da Cruz

Dr. João Luiz Gomes Parizi .....178

**CAPÍTULO 28**Anomalias congênitas do trato urinário alto  
(megaureter, estenose JUP, ureteroceles, doença cística)

Dra. Veridiana Andrioli.....195

**CAPÍTULO 29**

## Anomalias genitais I – epispádia – extrofia

Dr. Renato Katipiam Giron

Dr. Marcos Figueiredo Mello

Dr. Roberto Iglesias Lopes .....201

**CAPÍTULO 30**

## Anomalias genitais II – Hipospadia

Dr. Rafael Fagionato Locali .....206

**CAPÍTULO 31**

## Anomalias genitais III – Distopias testiculares, hidrocele e hérnias

Prof. Dr. Ricardo Marcondes de Mattos

Dra. Renata Alves Corrêa.....211

## **CAPÍTULO 32**

### Anomalias congênitas do trato urinário (válvula de uretra posterior)

Prof. Dr. Carlos A. F. Molina

Dr. Andrey Garcia Estevanato

Dr. Heitor Ramos Ruellas.....216

## **CAPÍTULO 33**

### Anomalias congênitas do trato urinário baixo II — Síndrome de Prune Belly

Dr. Marcos Figueiredo Mello

Dr. Umberto Fauze Amsei Filho

Dr. Roberto Iglesias Lopes.....219

## **CAPÍTULO 34**

### Anomalias congênitas do trato urinário baixo III (refluxo vesicoureteral)

Dra. Estefania Gabriotti

Dr. Alexandre Kyoshi Hidaka.....224

## **CAPÍTULO 35**

### Manejo da bexiga neurogênica na infância

Dr. Marcello S. Pinheiro

Dra. Luciana G. Pereira Castro

Dr. Daniel de A. Braga.....228

## **CAPÍTULO 36**

### Disfunção miccional na infância

Dr. Bruno Camargo Tiseo

Dr. Davi Vischi Paluello

Dr. Daniel Gabriele Sucupira.....233

## **CAPÍTULO 37**

### Tumores urológicos na infância tumor de Wilms, rabdomyossarcoma, neuroblastoma, tumores testiculares

Dr. Edison Daniel Schneider-Monteiro

Dr. Victor Gonçalves de Lima

Dr. Remo Jogaib Salciarini.....240

## **CAPÍTULO 38**

### Litíase urinária na infância

Dr. Bruno Camargo Tiseo

Dr. Davi Vischi Paluello.....251

## **SEÇÃO V**

# **ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA**

**Coordenador:** Fernando Fácio

**Revisores:** Adriano Fregonesi e Rafael Ambar

## **CAPÍTULO 39**

### Tratamento cirúrgico da infertilidade masculina

Dr. Caio Eduardo Valada Pane

Dr. Gustavo Santana de Lima.....256

**CAPÍTULO 40**

## Priapismo: fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. Maurício Jacomini Verotti

Dr. Guilherme Ricardo Nunes Silva

Dr. Pedro Henrique Martins de Oliveira .....261

**CAPÍTULO 41**

## Doença de Peyronie: epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico

Dr. David Jacques Cohen

Dr. Alcides Mosconi Neto

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek.....267

**CAPÍTULO 42**

## Distúrbios da ejaculação

Dr. Arthur Cardoso Del Papa.....270

**CAPÍTULO 43**

## Infertilidade masculina: fisiologia, fisiopatologia e avaliação do homem infértil

Dra. Marina Correa Viana

Dr. Henrique C. Vieira

Dr. Arnold P. P. Achermann.....274

**CAPÍTULO 44**

## Doença Peyronie: fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. Raphael Henrique Ferreira

Dr. Gilberto Saber

Dr. Lucas Zenni Salomão.....280

**CAPÍTULO 45**

## Disfunção erétil: tratamento da disfunção erétil

Dr. André Lazzarin Marani

Dr. Archimedes Nardoza Junior

Dr. Matheus Brandão Vasco .....285

**CAPÍTULO 46**

## Disfunção erétil: epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico da disfunção erétil

Dr. Rafael F. Ambar

Dr. Estevão C. Amin

Dr. Raphael Henrique F. Santos.....290

**CAPÍTULO 47**

## DAEM: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

Dr. Rubens Pedrenho Neto

Dr. Bruno C. G. Nascimento

Dr. Eduardo P. Miranda .....294

## SEÇÃO VI

# DISFUNÇÃO MICCIONAL (UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)

**Coordenador:** Cristiano Mendes Gomes

**Revisores:** Celso de Oliveira, Carlos Alberto Ricetto Sacomani, Ricardo Luís Vita Nunes, Maria Cláudia Bicudo, Wagner Aparecido França, Ana Paula Barberio Bogdan, Milton Skaff Junior e Gabriel Barbosa Franco

### CAPÍTULO 48

#### Fundamentos da urodinâmica

Dr. Bruno Rodrigues Lebani.....300

### CAPÍTULO 49

#### Disfunções neurogênicas da bexiga e detrusor hipoativo

Dr. Eduardo Remale da Silveira Pinto.....305

### CAPÍTULO 50

#### Bexiga hiperativa e incontinência urinária de urgência

Dr. Luciano Teixeira e Silva

Dr. Bruno Lebani

Dra. Denise Sbrissia e Silva Gouveia.....313

### CAPÍTULO 51

#### Incontinência urinária de esforço feminina

Dr. José Fabiano Dócusse

Dr. Guilherme Oliveira Franco

Dr. Jorge Duarte Ribeiro.....318

### CAPÍTULO 52

#### Prolapsos de órgãos pélvicos

Dr. Raphael de Jesus Moreira

Dra. Rayssa Azevedo Hummel Mendonça.....322

### CAPÍTULO 53

#### Massas vaginais e divertículo uretral

Profa. Dra. Miriam Dambros Lorenzetti

Dra. Camila R. T. Burity

Dr. Fabio Thadeu Ferreira.....326

### CAPÍTULO 54

#### Anatomia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento clínico

Dr. Davidson Bezerra da Silva.....330

### CAPÍTULO 55

#### Anatomia e neurofisiologia da micção

Dr. Daniel Charret Diegues

Dr. Francisco Henrique Cavalli Marconato

Dr. Lucas Perini Guerra.....335

### CAPÍTULO 56

#### HPB: tratamento cirúrgico

Prof. Dr. Daniel Moser

Dr. Antônio Antunes Rodrigues Junior.....340



**CAPÍTULO 57**

## Fístulas urinárias

Dra. Julyana Kanate Mazzoni Moromizato

Dr. Fábio Baracat

Prof. Dr. Cristiano Mendes Gomes .....344

**CAPÍTULO 58**

## Síndrome da bexiga dolorosa

Dr. Thúlio Bosi Vieira Brandão .....352

**CAPÍTULO 59**

## Incontinência urinária masculina

Dra. Akemi Miyahira Valois Barbosa .....356

**SEÇÃO VII****UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA****Coordenador:** Luis César Zaccaro da Silva**Revisores:** Deusdedit Cortêz Vieira da Silva Neto e Roberto Dias Machado**CAPÍTULO 60**

## Câncer de próstata: epidemiologia e fatores prognósticos

Dr. Éder Silveira Brazão Júnior

Dr. Rafael Ribeiro Meduna .....361

**CAPÍTULO 61**

## Câncer de próstata: rastreamento e marcadores

Dr. Ivan Borin Selegatto

Dr. Lucas Mira Gon

Dr. Wilmar Azal Neto .....364

**CAPÍTULO 62**Vigilância ativa e *watchful waiting*

Dr. Álvaro Alexandre Dias Bosco .....372

**CAPÍTULO 63**

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

Prof. Dr. Felipe Guimarães Pugliesi

Dr. Felipe do Carmo Moura

Dr. Bruno Cesar Dias .....376

**CAPÍTULO 64**

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

Dr. Cristiano Linck Pazeto

Dr. Gustavo Santana de Lima

Dr. Oséas de Castro Neves Neto .....381

**CAPÍTULO 65**

## Linfadenectomia em câncer de próstata: primária e de resgate

Dr. Jean Felipe Prodocimo Lestingi

Dr. Rafael Ferreira Coelho

Dr. William Carlos Nahas .....386

## CAPÍTULO 66

### Câncer de próstata metastático sensível à castração

Dr. Paulo Priante Kayano

Dr. Guilherme Miranda

Dr. Antonio Flavio .....391

## CAPÍTULO 67

### Câncer de próstata: tratamento da doença resistente à castração

Dr. Thiago Camelo Mourão

Dr. Conrado Garrigos Pascini

Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos .....395

## SEÇÃO VIII

# UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO

**Coordenador:** Rafael Meduna Victor Srougi

**Revisores:** Victor Srougi e Matheus Neves Ribeiro da Silva

## CAPÍTULO 68

### Adrenal I (epidemiologia, diagnóstico e imagem – Cushing, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, carcinoma e massas adrenais incidentais)

Dr. Fábio Yoshiaki Tanno

Dr. Victor Srougi .....400

## CAPÍTULO 69

### Adrenal II – Tratamento

Dr. Maurício Murce Rocha

Dr. Daniel Coser Gomes

Dr. Plínio Ramos Pinto Neto .....404

## CAPÍTULO 70

### Tumores retroperitoneais

Dr. Bruno Benigno

Dr. Adriano Couto .....409

## SEÇÃO IX

# UROLOGIA ONCOLÓGICA: UROTELIAL (BEXIGA E TRATO ALTO)

**Coordenador:** Fernando Korkes

**Revisores:** Roberto Dias Machado, Alexandre Crippa Santanna, Daniel Paulillo e Matheus Neves Ribeiro da Silva

## CAPÍTULO 71

### Câncer de bexiga músculo invasivo: cirurgia, quimioterapia neo/adjuvante, linfadenectomia e preservação vesical

Dr. João Paulo Pretti Fantin

Dr. Felipe do Carmo Moura .....414

**CAPÍTULO 72**

## Carcinoma urotelial de pelve renal e ureter – diagnóstico e tratamento

Dr. Ricardo de Lima Favaretto .....418

**CAPÍTULO 73**

## Derivações urinárias: técnicas cirúrgicas e complicações

Dr. Ronaldo Carvalho Neiva

Dr. Flavio Augusto Barroso

Dr. Fabiano Roberto Fugita.....423

**CAPÍTULO 74**Câncer de bexiga não músculo invasivo:  
estratificação de risco, cirurgia e terapias intravesicais

Dr. Felipe do Carmo Moura

Prof. Dr. Felipe Guimarães Pugliese

Dr. Fábio Peretti Prieto Fernandes .....427

**CAPÍTULO 75**

## Câncer de bexiga localmente avançado e metastático

Dr. José Henrique Santiago

Dr. Murilo de Almeida Luz

Dr. Alexandre Kyoshi Hidaka.....432

**CAPÍTULO 76**Câncer de bexiga: epidemiologia, diagnóstico  
laboratorial e por imagem e estadiamento

Dr. Frederico Timóteo S. Cunha .....437

**SEÇÃO X****UROLOGIA ONCOLÓGICA: RIM (CÉLULAS RENAIIS)****Coordenador:** Felipe de Almeida e Paula**Revisores:** Maurício Dener Cordeiro, Alexandre Crippa Santanna, Daniel Paulillo e Matheus Neves Ribeiro da Silva**CAPÍTULO 77**

## Câncer de rim: epidemiologia, diagnóstico e escores prognósticos

Dr. Alexandre Saad Feres Lima Pompeo

Dr. Artur da Silva Farias .....441

**CAPÍTULO 78**

## Manejo do câncer renal localizado (T1-T2)

Dr. Tiago José Borelli Bovo

Dr. André Antônio Batista

Dr. Pedro Lugarinho Menezes .....446

**CAPÍTULO 79**Câncer de rim localmente avançado T3/T4 e avançado N+ M1:  
terapia citorrredutora, terapia-alvo, metastasectomia

Dr. Victor Espinheira Santos

Dr. Daniel Coser Gomes

Dr. Thiago Camelo Mourão.....452

## SEÇÃO XI

# UROLOGIA ONCOLÓGICA: TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA

**Coordenador:** Felipe de Almeida e Paula

**Revisores:** Maurício Dener Cordeiro, Alexandre Crippa Santanna, Daniel Paulillo e Matheus Neves Ribeiro da Silva

### CAPÍTULO 80

#### Câncer de testículo – Seminoma

Dr. Renato Mariano Jr.

Dr. Tiago Aparecido Silva

Dr. Vitor Buonfiglio .....458

### CAPÍTULO 81

#### Câncer de testículo – Não seminoma

Dr. Claudio Bovolenta Murta

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek

Dr. Bruno Cesar Dias .....465

### CAPÍTULO 82

#### Câncer de pênis (tratamento local, linfonodal e sistêmico) e uretra

Dr. Oséas de Castro Neves Neto

Dr. Antônio Flávio Silva Rodrigues

Dr. Artur da Silva Farias .....470



# PROTEUS

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



CAPÍTULO

1

**SEÇÃO I | LITÍASE**

## Epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico por imagem

Dr. Hugo Octaviano Duarte Santos

Dr. Pedro Henrique Peixoto Costa

Dra. Nicolle Martin Christofe

## Epidemiologia

A litíase urinária tem prevalência estimada entre 1% e 20% da população.<sup>1</sup> Sua incidência depende de fatores geográficos, climáticos, étnicos, dietéticos e genéticos, e vem aumentando globalmente, principalmente devido a mudança do estilo de vida e obesidade,<sup>2</sup> mas também devido ao aumento do diagnóstico incidental em exames de imagem de pacientes assintomáticos.<sup>3,4</sup>

Embora uma maior prevalência seja encontrada em climas quentes, áridos ou secos, como montanhas, desertos ou áreas tropicais, os fatores genéticos e influências dietéticas podem superar os efeitos da geografia. Os países com maior prevalência de litíase urinária incluem os Estados Unidos, Reino Unido, países escandinavos e mediterrâneos, norte da Índia e Paquistão, norte da Austrália, Europa central, partes da península malaia e China.<sup>5</sup> A exposição ocupacional ao calor e a desidratação também constituem fatores de risco para a doença calculosa.<sup>6</sup>

Quanto ao gênero, historicamente a litíase afetava mais homens do que mulheres.<sup>7,8</sup> Porém, essa diferença está diminuindo recentemente, com a incidência crescente entre as mulheres.<sup>9</sup> Em relação a raça e etnia, uma maior prevalência é encontrada em brancos, seguidos por hispânicos, asiáticos e afro-americanos, que têm prevalências de 70%, 63% e 44%, respectivamente.<sup>8</sup> Além disso, a distribuição conforme o gênero varia entre as diferentes etnias.<sup>10</sup>

Em adultos, o pico de incidência de cálculos renais ocorre na 4.<sup>a</sup> a 6.<sup>a</sup> décadas de vida. Em mulheres observa-se uma distribuição bimodal, com um segundo pico de incidência na 6.<sup>a</sup> década de vida, relacionada ao início da menopausa e uma queda nos níveis de estrogênio.<sup>11</sup> Historicamente era uma doença incomum na população < 20 anos de idade, porém, nas últimas décadas observamos um aumento na incidência de 5% a 10% ao ano na população pediátrica.<sup>12</sup>

Por fim, a relação da incidência da litíase com a composição corporal tem sido extensamente estudada recentemente. Coortes prospectivas demonstraram que a prevalência e o risco de incidência de litíase correlacionaram-se diretamente com o peso e o índice de massa corporal (IMC) em ambos os sexos, sendo a magnitude da associação maior nas mulheres do que nos homens.<sup>13,14</sup> Esse estudo também concluiu que a obesidade e o ganho de peso parecem ser fatores independentes para a formação de cálculos renais.

Dentre as hipóteses que justificam essa correlação, postula-se que indivíduos com maior IMC excretam mais

oxalato urinário, ácido úrico, sódio e fósforo e a supersaturação urinária de ácido úrico também aumenta com o IMC. A formação de cálculos de oxalato de cálcio é influenciada principalmente pelo aumento da excreção de promotores da formação de cálculos, enquanto a formação de cálculos de ácido úrico é influenciada principalmente pelo pH urinário.<sup>15,16</sup>

## Grupos de risco para formação de cálculos

Os pacientes podem ser classificados em grupos de risco de acordo com o tipo de cálculo e a gravidade da doença. Essa estratificação define a **probabilidade de recorrência ou crescimento, o risco de evolução para doença renal crônica e distúrbios minerais e ósseos (Tabela 1)**.<sup>17,18</sup>

## Fisiopatologia

O processo de formação de um cálculo renal envolve vários fatores, a nível molecular, que ocorrem enquanto o filtrado glomerular atravessa o néfron. Trata-se de uma interação complexa entre íons e sais que, dissolvidos na urina, podem precipitar e formar cristais, ou o núcleo de um futuro cálculo. Uma vez formado um cristal, ele pode ficar retido no rim e se ancorar em locais que promovam a agregação de sais e crescimento do cálculo.

A elevada concentração de solutos na urina pode ser determinada por diversos fatores, conforme já citado, como a baixa ingestão hídrica e excreção (ou falta de reabsorção) excessiva de sais e íons na urina. Isso pode ser determinado tanto em caráter genético, por exemplo, um indivíduo pode naturalmente excretar maior concentração de cálcio que outro, quanto ambientalmente, como o consumo excessivo de sódio e eliminação aumentada de ácido úrico pela população com IMC elevado.<sup>19</sup>

Apesar disso, não é apenas a saturação da urina de sais e íons que irá determinar a formação de cristais e cálculos renais. Isso porque, da mesma forma que indivíduos concentram a urina com íons e sais de diversas formas, eles também podem excretar fatores inibitórios de agregação e formação de cristais, como o citrato e magnésio, de modo variável. Além disso, existem outros fatores que contribuem para a precipitação de sais e formação de cristais, como a estase urinária – que aumenta as chances de íons se encontrarem e agruparem, formando cristais e precipitando. **Portanto, a formação de cálculos renais não ocorre somente devido a supersaturação urinária de sais e íons, mas também um complexo sistema que envolve a saturação urinária, falta de fatores inibitórios de**

**Tabela 1.** Formadores de cálculos de alto risco

Fatores gerais	Doenças associadas à formação de cálculos
Início precoce da urolitíase (especialmente crianças e adolescentes)	Hiperparatireoidismo
Formação de cálculo de caráter familiar	Síndrome metabólica
Formadores de cálculo recorrentes	Nefrocalcinose
Pouco tempo desde o último episódio de pedra	PKD
Pedras contendo brushita (CaHPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O)	Doenças gastrointestinais (desvio jejunoileal, ressecção intestinal, doença de Crohn, condições de má-absorção, hiperoxalúria entérica após derivação urinária, insuficiência pancreática exócrina) e cirurgia bariátrica
Cálculos contendo ácido úrico e urato	Aumento dos níveis de vitamina D
Pedras de infecção	Sarcoidose
Rim solitário (o rim em si não aumenta particularmente o risco de formação de cálculos, mas a prevenção da recorrência de cálculos é mais importante)	Lesão medular, bexiga neurogênica
Formação de pedra geneticamente determinada	Anormalidades anatômicas associadas à formação de cálculos
Cistinúria (tipo A, B e AB)	Rim esponjoso medular (ectasia tubular)
PH	Obstrução da JUP
ATR tipo I	Divertículo calicial, cisto calicial, estenose ureteral
2,8-Di-hidroxiadeninúria	Refluxo vesicoureterorrrenal
Xantinúria	Rim em ferradura
Síndrome de Lesch-Nyhan	Ureterocele
Fibrose cística	-
Fatores ambientais e profissionais	
Temperatura ambiente elevada	-
Exposição crônica ao chumbo e cádmio	-

ATR, acidose tubular renal; JUP, junção ureteropélvica; PDK, doença renal policística; PH, hiperoxalúria primária. Elaborada a partir de Keoghane et al., 2010;<sup>17</sup> Straub et al., 2005.<sup>18</sup>

**agregação e um ambiente que favoreça precipitação de sais. Isso tudo é influenciado por fatores intrínsecos – genéticos ou anatômicos, do próprio indivíduo e fatores ambientais/comportamentais.**

## Formação de cristais e agregação

Existem basicamente dois conceitos sobre o que leva as partículas de cristais a se formarem e crescerem: conceito de crescimento livre e crescimento fixo. A teoria de crescimento livre é polêmica,<sup>20</sup> mas ela propõe que a urina, ao passar pelos túbulos coletores, pode formar partículas de cristais grandes o suficiente para ficarem retidas durante o trânsito no rim. A partir daí, o cristal cresceria com a agregação de outras moléculas de sais que se fixam com maior facilidade quanto maior a área de contato do cristal formado.<sup>21</sup> A teoria de crescimento fixo pressupõe um sítio de ancoramento onde os cristais se ligam e

se fixam, prolongando o tempo que esses cristais ficam expostos à urina supersaturada e facilitando agregação de outros cristais e crescimento do cálculo.

O primeiro a descrever um sítio de ancoragem para os cristais que formam cálculos foi Randall em 1937.<sup>22</sup> Ele suspeitou que a papila renal podia desenvolver uma placa subepitelial e esse seria o local de ancoragem e formação do cálculo renal. Essas placas ficaram conhecidas como placas de Randall e são facilmente observáveis nas papilas de alguns indivíduos submetidos a nefroscopia flexível.

Em 2003, Evan et al.<sup>23</sup> não só validaram essa teoria de formação de cálculos, como localizaram a origem das placas. Eles demonstraram que as placas se originam na membrana basal das alças de Henle e se estendem pelo interstício medular do rim até uma localização subepitelial na papila. Uma vez que a placa faz uma erosão no

epitélio, ela serve como um local de ancoragem estável para cristais presentes na urina se agruparem e formarem o cálculo renal. As placas de Randall são formadas por depósitos laminares tanto de minerais quanto matéria orgânica (colágeno e produtos de degradação celular), muito semelhantes às placas observadas em lesões ateroscleróticas. Isso levou alguns autores a sugerirem uma etiologia vascular para a formação das placas de Randall.<sup>24</sup>

Apesar da teoria da formação de cálculos a partir das placas de Randall ser bem fundamentada, existem pacientes que formam cálculos na ausência dessas placas. Alguns pacientes podem formar cálculos a partir de depósitos de cristais nos ductos coletores que se agregam em tecido fibrosado formado a partir de injúrias como infecção ou inflamação.<sup>25</sup> Esses depósitos acabam levando a um alargamento dos ductos coletores, que ficam totalmente preenchidos pelos cristais, formando um ambiente propício para agregação de mais cristais e formação do cálculo.

## Os inibidores da formação de cristais

Há moléculas que elevam o nível de supersaturação necessário para formar a nucleação de cristais ou que diminuem o ritmo do crescimento dos cristais. Elas fazem isso de maneira rotineira, evitando diariamente a nucleação de cristais e formação de cálculos. Apesar de conhecermos diversos inibidores da formação de cristais, **até hoje nenhum inibidor específico da formação de cristais de ácido úrico foi identificado.**<sup>26</sup>

Porém, sabemos que com o controle do pH evitamos a precipitação de cristais de ácido úrico. Em indivíduos com excreção normal de inibidores da formação de cristais, **pode-se identificar cálculos que são formados na sua porção central por um núcleo formado por cristais de ácido úrico e uma porção externa de outro componente**, pois os cristais de ácido úrico favoreceram a agregação e crescimento do cálculo. Isso explica por que o uso de alopurinol, que diminui os níveis circulantes e urinários de ácido úrico, pode ser uma estratégia utilizada para evitar recidiva de cálculos, tema para outro capítulo.

Os principais e mais conhecidos inibidores da formação de cálculos são: citrato, magnésio e pirofosfato.<sup>19</sup> O citrato age de diferentes formas. A principal ocorre por se ligar ao cálcio, gerando uma molécula mais solúvel e reduzindo a disponibilidade desse íon de se ligar ao oxalato ou fosfato. O citrato também age inibindo a precipitação espontânea do oxalato de cálcio. Já o magnésio

atua se ligando ao oxalato e reduzindo a disponibilidade dessa molécula de se ligar ao cálcio. O pirofosfato contribui inibindo o crescimento dos cristais, porém apenas em concentrações elevadas.<sup>27</sup>

Existem outras moléculas conhecidas que atuam para evitar a formação de cálculos, como glicosaminoglicanos, ácidos mucopolissacarídeos e RNA. Além disso, **existem duas glicoproteínas que são potentes inibidoras da agregação de cristais de oxalato de cálcio: nefrocalcina e a proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina)**, ambas formadas dentro dos túbulos dos néfrons.

## Formação de cálculos em infecção urinária

Algumas bactérias geradoras de infecção no trato urinário também possuem a capacidade de metabolizar a ureia, através da produção de urease, gerando amônia e carbonato, levando uma urina mais alcalina. **A urina extremamente alcalina (pH 7,2 a 8,0) acaba formando íons amônio ( $\text{NH}_4^+$ ) e fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), que ao se combinar com o magnésio urinário formam o fosfato hidratado de magnésio e amônia ( $\text{MgNH}_4\text{PO}_4$ ), também conhecido como estruvita** (uma homenagem feita ao pesquisador H. C. G. von Struve).<sup>28</sup>

Além disso, a presença na urina de cálcio, fosfato e carbonato em um ambiente alcalino favorece a precipitação de **apatita de carbonato e hidroxiapatita**. Esses cristais, que somente se formam em ambientes alcalinos secundários a metabolização da ureia pela urease produzida por bactérias, são conhecidos como “cálculos de infecção”.

A maioria das bactérias produtoras de urease são enterobactérias, mas existe uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas que possuem a capacidade de sintetizar urease. A bactéria mais conhecida produtora de urease e geradora de cálculos de infecção é *Proteus mirabilis*. Outras bactérias como *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp e *Staphylococcus* sp também são patógenos conhecidos causadores de cálculos de infecção. Apesar da *E. coli* ser uma causadora comum de infecções do trato urinário, apenas raras cepas são conhecidasmente produtoras de urease.<sup>29</sup>

## Diagnóstico por imagem em litíase urinária

O diagnóstico por imagem de litíase urinária deve ser considerado a partir da suspeita diagnóstica, do cenário clínico que o paciente se encontra e da disponibilidade de recursos do serviço.<sup>19,30</sup> Deve-se detalhar a história



clínica e o exame físico, pois pacientes com cálculos urinários podem ser assintomáticos, apresentar forte dor lombar, vômitos, febre ou até instabilidade clínica.<sup>31</sup> A avaliação por exame de imagem, porém, não deve postergar quaisquer medidas de emergência ou de alívio da dor.

## Tomografia computadorizada

Atualmente, a tomografia computadorizada sem contraste (TCSC) é o padrão-ouro para diagnóstico de dor lombar aguda, principalmente quando se suspeita de cálculo urinário. Sua sensibilidade e especificidade estão em torno de 98% e 97%, respectivamente,<sup>32</sup> com maior acurácia em relação ao ultrassom e à urografia excretora.<sup>33</sup>

As principais vantagens dessa modalidade são o diagnóstico rápido e preciso, permitindo avaliar detalhes como tamanho, densidade e as distâncias do cálculo urinário com estruturas adjacentes, fatores importantes na decisão do tratamento.<sup>34</sup> A TCSC permite também avaliar o sistema coletor, o parênquima renal e a região perinefrética,<sup>19</sup> além de possibilitar diagnósticos diferenciais. Cálculos radioluscentes ao raio X, como o de ácido úrico e xantina, são diagnosticados pela TCSC, exceto os cálculos de indinavir.

Dentre as desvantagens da tomografia, têm-se o alto custo e os efeitos nocivos da radiação, porém, estes tendem a ser reduzidos através de protocolos de TCSC com baixa dose. Estudos conduzidos desde 2000 mostram que a TCSC com baixa dose de radiação consegue manter resultados satisfatórios com sensibilidade e especificidade > 90%.<sup>35,36</sup> Em pacientes com IMC < 30, a TCSC com baixa dose de radiação tem sensibilidade de 100% em cálculos de > 3 mm.<sup>37</sup>

A vantagem da imagem sem contraste deve ser ponderada com a perda de informações sobre a função renal e a anatomia do sistema coletor urinário, tendo indicação formal pelo *guideline* da European Association of Urology (EAU) um estudo de contraste se a remoção de pedra for planejada e a anatomia do sistema coletor renal precisar ser avaliada.

## Ultrassonografia

A ultrassonografia (USG) tem inúmeras vantagens, por ser um exame seguro (sem riscos de radiação), de fácil acesso e baixo custo.<sup>19,30</sup> Pode diagnosticar cálculos calicinais, pélvicos e nas junções ureteropélvica e

ureterovesical (quando a bexiga apresenta-se repleta). Consegue avaliar de forma adequada hidronefrose, dimensão do parênquima renal e no modo *doppler*, jato ureteral para excluir fatores obstrutivos. Sua sensibilidade e especificidade são respectivamente de 45% e 94% para cálculos ureterais e de 45% e 88% para cálculos renais.<sup>38,39</sup>

Suas limitações, porém, encontram-se no fato de ser examinador-dependente, de não avaliar precisamente grande parte do ureter (por sobreposição de alças intestinais) e do grande potencial de má interpretação do tamanho dos cálculos, mesmo após sua identificação.<sup>30</sup>

## Radiografia

No contexto de litíase renal, a radiografia de abdome pode ser simples ou contrastada (urografia excretora). Na forma simples, sua sensibilidade e especificidade giram em torno de 44%-57% e 76%-77%, respectivamente,<sup>32,40</sup> enquanto na urografia excretora pode haver melhora da visualização de cálculos na região pélvica-calicular e ureteral, mas a sensibilidade é de apenas 70%, com especificidade de 95%.<sup>32</sup>

As principais limitações são não conseguir diagnosticar todos os tipos de cálculos (como os radioluscentes citados acima), a dificuldade de visualização caso estruturas ósseas ou gasosas estejam interpostas<sup>40</sup> e a impossibilidade de discutir diagnósticos diferenciais. Além disso, na urografia excretora adicionam-se os efeitos do uso do contraste. Pelos principais *guidelines*, a radiografia não deve ser realizada, caso uma TCSC esteja sendo considerada. De qualquer forma, é útil na diferenciação dos cálculos radioluscentes e radiopacos e pode ser utilizada no seguimento.<sup>41</sup>

## Ressonância magnética

O uso da ressonância magnética não é recomendado rotineiramente para o diagnóstico de litíase urinária, visto na maioria das vezes não visualizar o próprio cálculo, mas sim inferir sua presença com base da ausência de sinal radiológico.<sup>30,42</sup> No entanto, a sensibilidade e a especificidade dessa técnica são de 82% e 98,3%, respectivamente.<sup>32</sup> A principal vantagem é a falta de radiação ionizante, por isso pode ser útil em gestantes, quando o ultrassom não pode fornecer o diagnóstico preciso, mas o alto custo e o longo tempo para a aquisição de imagens são barreiras à adoção generalizada dessa técnica.<sup>30</sup>

## Referências

- Trinchieri A, et al. Epidemiology. In: Stone Disease. K.S. C.P. Segura JW, Pak CY, Preminger GM, Tolley D., Editor. 2003, Health Publications: Paris.
- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;12:e86-e96.
- Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *J Urol.* 2010;183(3):1017-21.
- Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Pálsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(1):146-52.
- Finlayson B. Symposium on renal lithiasis: renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am.* 1974;1:181-212.
- Blacklock NJ. The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. Hodgkinson A, Nordin BEC. Renal stone research symposium. J & A Churchill: London; 1969:33-47.
- Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol.* 2005;173:848-57.
- Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 1994;46(3):893-9.
- Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol.* 2007;177(3):979-82.
- Sarmina I, Spirnak JP, Resnick MI. Urinary lithiasis in the black population: an epidemiological study and review of the literature. *J Urol.* 1987;138:14-7.
- Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.* 1979;16(5):624-31.
- Bonzo JR, Tasian GE. The emergence of kidney stone disease during childhood—impact on adults. *Curr Urol Rep.* 2017;18(6):44.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(9):1645-52.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005;293:455-62.
- Negri AL, Spivacow R, Del Valle E, Pinduli I, Marino A, Fradinger E, et al. Clinical and biochemical profile of patients with “pure” uric acid nephrolithiasis compared with “pure” calcium oxalate stone formers. *Urol Res.* 2007;35(5):247-51.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res.* 2004;12(1):106-13.
- Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int.* 2010;105(12):1627-9.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005;23(5):309-23.
- Caplan LR, Wein AJ, Peters C, Kavoussi LR. *Campbell-Walsh Urology.* 11.ª ed. Elsevier;2015
- Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol.* 1978;5:442-8.
- Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int.* 1994;46:847-54.
- Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.* 1937;105:1009-20.
- Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest.* 2003;111(5):607-16.
- Stoller ML, Meng MV, Abrahams HM, Kane JP. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. *J Urol.* 2004;171(5):1920-4.
- Evan AP, Coe FL, Rittling SR, Bledsoe SM, Shao Y, Lingeman JE, et al. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int.* 2005;68(1):145-54.
- Kumar V, Peña de la Vega L, Farell G, Lieske JC. Urinary macromolecular inhibition of crystal adhesion to renal epithelial cells is impaired in male stone formers. *Kidney Int.* 2005;68(4):1784-92.
- Kok DJ, Papapoulos SE, Blomen LJ, Bijvoet OL. Modulation of calcium oxalate monohydrate crystallization kinetics in vitro. *Kidney Int.* 1988;34(3):346-50.
- Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab.* 1987;13:278-85.
- Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):488-98.
- Türk C, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Skolarikos A, Somani B, et al. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2021.
- Wimpfänger F, Türk C, Kheyfets O, Stackl W. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1341-4; discussion 1344.
- Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. *J Urol.* 2013;189(4):1203-13.
- 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(3):280-6
- Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC Jr. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res.* 2007;35(6):319-24.
- Liu W, Esler SJ, Kenny BJ, Goh RH, Rainbow AJ, Stevenson GW. Low-dose nonenhanced helical CT of renal colic: assessment of ureteric stone detection and measurement of effective dose equivalent. *Radiology.* 2000;215(1):51-4.
- Tack D, Sourtzis S, Delpierre I, de Maertelaer V, Gevenois PA. Low-dose unenhanced multidetector CT of patients with suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(2):305-11.
- Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, Schmidlin FR, Iselin CE, Becker CD. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(4):927-33.
- Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, Honey RJ. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology.* 2010;76(2):295-300.
- Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, Bengiamin RN, Camargo CA Jr, Corbo J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1100-10.
- 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(4):351-62.
- Kennish SJ, Bhatnagar P, Wah TM, Bush S, Irving HC. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol.* 2008;63(10):1131-5.
- Robson MD, Gatehouse PD, Bydder M, Bydder GM. Magnetic resonance: an introduction to ultrashort TE (UTE) imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(6):825-46.



# PROTEUS

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



CAPÍTULO

2

**SEÇÃO I | LITÍASE**

## Avaliação clínica e metabólica/tratamento clínico

Dr. Rafael Haddad Astolfi

Dr. Vinícius Dall`Aqua

A litíase urinária é uma das afecções urológicas mais comuns na população, gerando um importante impacto no sistema público de saúde e na qualidade de vida dos pacientes. Sua prevalência global tem aumentado nas últimas décadas, variando entre 2%-20%, dependendo da região geográfica, sendo maior em países industrializados.<sup>1</sup> Nos Estados Unidos, mais de 8,8% da população é afetada por essa condição, gerando um gasto anual de até 5,3 bilhões de dólares, incluindo tanto custos diretos com o tratamento como também gastos indiretos secundários a perdas de produtividade no trabalho,<sup>2</sup> uma vez que a nefrolitíase afeta principalmente a população economicamente ativa. No Brasil, segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS), foram gastos em 2017 aproximadamente 52 milhões de reais no tratamento da litíase urinária.<sup>3</sup>

Grande parte desse impacto se deve ao elevado índice de recorrência da nefrolitíase, que pode ocorrer em 50% dos pacientes ao longo de sua vida. Segundo uma recente revisão, 26% dos pacientes que tiveram cálculo renal pela primeira vez terão recorrência da doença em um período de cinco anos e mais de 10% apresentarão recorrências frequentes.<sup>4</sup> Por esses motivos, torna-se essencial a investigação clínica e estratificação de risco dos pacientes desde o primeiro episódio de cálculo renal, de modo a prevenir tanto episódios de recorrência ou de crescimento dos cálculos renais, quanto o desenvolvimento de doença renal crônica.

## Avaliação inicial e estratificação dos pacientes

Ao se deparar com qualquer paciente com nefrolitíase, é importante sua estratificação em dois grupos distintos: baixo risco ou alto risco. Para qualquer um desses grupos é mandatório realizar: exame físico, anamnese detalhada (antecedentes clínicos, uso de medicamentos e hábitos alimentares), análise do cálculo renal se disponível (idealmente por técnicas de espectroscopia ou difração de raios X) e exames laboratoriais gerais. A avaliação laboratorial básica inclui hemograma completo, sódio, potássio, ureia, creatinina, cálcio iônico, ácido úrico, coagulograma, reação em cadeia de polimerase (PCR), urina 1 e urocultura.<sup>5</sup>

Em pacientes com mais de um episódio de nefrolitíase, deve-se apenas repetir a análise do cálculo em casos de recorrência em vigência de terapia farmacológica, recorrência precoce se previamente livre de cálculo ou em casos de recorrência após longo período sem cálculos, pois sua composição pode ter se alterado.<sup>6</sup> Apenas pacientes

de alto risco devem ser submetidos a avaliação metabólica completa.

- São considerados pacientes de alto risco:
- Início precoce (crianças e adolescentes);
- História familiar positiva;
- Cálculos recorrentes ou múltiplos/bilaterais ao diagnóstico;
- Curto período de recidiva;
- Composição do cálculo: brushita, ácido úrico ou contendo urato;
- Cálculos infecciosos;
- Rim único (não pelo risco de recorrência em si, mas pelo potencial impacto na função renal de um cálculo obstrutivo).

## Avaliação metabólica completa

A avaliação metabólica completa está indicada apenas para pacientes de alto risco e requer a coleta de duas amostras consecutivas de urina de 24 horas.<sup>5,6</sup> É importante orientar o paciente a manter uma dieta padrão durante coleta da urina de 24 horas e estar sem cálculos por ao menos 20 dias.<sup>7</sup> Os parâmetros mínimos que deverão ser analisados na urina de 24 horas são: volume total, pH, cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, potássio, sódio e creatinina.<sup>5</sup> A inclusão de cistina na urina de 24 horas deve ser reservada para casos em que há suspeita ou antecedente pessoal ou familiar de cálculos de cistina. Em caso de introdução de terapia farmacológica, exames subsequentes deverão ser solicitados após 8 a 12 semanas do início da medicação para avaliar a resposta ao tratamento e possibilitar o ajuste da dosagem.<sup>7</sup> Após a normalização dos parâmetros da urina de 24 horas, ela deverá ser repetida somente uma vez ao ano.

## Recomendações gerais para prevenção da nefrolitíase

Todos os pacientes com nefrolitíase, independentemente de seu grau de risco, deverão seguir as seguintes recomendações gerais para prevenção de recorrências:<sup>6</sup>

- Ingestão diária de 2,5-3 L de líquidos, preferencialmente de pH neutro, de modo a garantir um débito urinário de 2-2,5 L/dia;
- Dieta balanceada, rica em vegetais e fibras, normocalcêmica (1-1,2 g/dia);

- Limitar ingestão de sódio (1-1,2 g/dia) e de proteína animal (0,8-1,0/kg/dia);
- Praticar atividades físicas regularmente e combater a obesidade;
- Dieta rica em frutas cítricas;
- Evitar consumo de refrigerantes, principalmente à base de cola.

## Investigação e tratamento guiado pelo tipo de cálculo

### Cálculos de oxalato de cálcio

Em casos de cálculos de oxalato de cálcio, os exames laboratoriais deverão incluir dosagem de creatinina, sódio, potássio, cloro, cálcio iônico, fosforo e ácido úrico. Em casos de aumento nos níveis de cálcio sérico, paratormônio (PTH) e vitamina D deverão ser solicitados para investigação de hiperparatireoidismo primário. A urina de 24 horas deverá incluir volume total, pH, cálcio, oxalato, ácido úrico, citrato, sódio e magnésio.

O tratamento específico, além das medidas gerais, dependerá do tipo de alteração encontrada:

- Hipercalcúria (30%-60%):
  - $Ca_u$  200-320 mg/dia: citrato de potássio 30-60 mEq/dia;
  - $Ca_u > 320$  mg/dia: hidroclorotiazida 25-50 mg/dia ou clortalidona 25 mg/dia.
- Hiperossalúria (26%-67%):
  - Entérica: suplemento de cálcio 1-2 g/refeição + magnésio 200-400 mg/dia;
  - Primária ( $Ox_u > 75$  mg/dia): piridoxina 5-20/kg/dia.
- Hiperuricosúria (15%-46%):
  - Uricemia normal: alopurinol 100 mg/dia + citrato de potássio 30-60 mEq/dia;
  - Hiperuricemia: alopurinol 100-300 mg/dia + citrato de potássio 30-60 mEq/dia.
- Hipomagnesiúria (7%-23%): magnésio 200-400 mg/dia.
- Hipocitratúria (5%-29%): citrato de potássio 30-60 mEq/dia.

### Cálculos de fosfato de cálcio

Cálculos de fosfato de cálcio aparecem em duas principais formas, carbonato de apatita e brushita,

apresentando elevadas taxas de recorrência. A cristalização da apatita ocorre em  $pH > 6,8$  e pode estar associada a infecção. Brushita cristaliza em um  $pH$  entre 6,5-6,8 e necessita de altas concentrações de cálcio ( $> 320$  mg/dia), não estando relacionado a infecção urinária. Ao se deparar com um cálculo de fosfato, suspeitar de doenças como hiperparatireoidismo, acidose tubular renal e infecção urinária, cada uma com tratamento específico.

Quando houver hipercalcúria, o tratamento baseia-se na prescrição de hidroclorotiazida 25-50 mg/dia ou clortalidona 25 mg/dia. Em casos de  $pH$  urinário  $> 6,5$ , acidificar a urina com L-metionina 200-500 mg 3x/dia. O tratamento da hipocitratúria, especialmente acentuada na acidose tubular renal, é feito por meio de suplementação com citrato de potássio 30-60 mEq/dia.

### Cálculos de ácido úrico

Todos os pacientes formadores de cálculo de ácido úrico e urato são considerados como alto risco de recorrência. Esses cálculos estão geralmente associados a hiperuricosúria e baixo  $pH$  urinário, pois cristalizam em ambiente ácido. A hiperuricosúria pode estar associada a fatores alimentares como dieta rica em purinas (proteína animal), assim como a produção endógena em excesso, doenças mieloproliferativas, quimioterápicos, gota ou catabolismo.<sup>8</sup>

O  $pH$  urinário baixo, por sua vez, está associado a baixa excreção de amônio (resistência a insulina ou gota), elevada produção endógena de ácidos (síndrome metabólica e resistência à insulina), elevada ingestão de ácidos (proteína animal) ou perda acentuada de bases (diarreia).

O tratamento clínico envolve medidas dietéticas como redução no consumo de proteína animal, aumento no consumo de frutas e vegetais. A perda de peso e o controle de doenças crônicas, como diabetes e hipertensão arterial crônica, são fundamentais. Com relação à terapia medicamentosa, recomenda-se a alcalinização da urina para um  $pH > 6,0$  (citrato de potássio 30-60 mEq/dia +/- ou bicarbonato de sódio 1,5 g 3x/dia) e uso de alopurinol para tratamento da hiperuricosúria, que pode ser tanto isolada (alopurinol 100 mg/dia) ou associada a hiperuricemia (alopurinol 100-300 mg/dia).

### Cálculos infecciosos e de estruvita

Cálculos de estruvita estão associados a infecção urinária por bactérias produtoras de urease (principalmente a *Proteus mirabilis*) e todos os pacientes são considerados como alto risco de recorrência. Outros cálculos

relacionados a infecção são carbonato de apatita e urato de amônio. Carbonato de apatita cristaliza em pH > 6,8 e a estruvita em pH > 7,2. O principal tratamento dos cálculos infecciosos baseia-se na retirada cirúrgica completa dos cálculos, pois fragmentos residuais podem servir como catalisador para formação de novos cálculos. Após o tratamento cirúrgico, recomenda-se o uso de antibioprofilaxia por curto ou longo período, além de acidificação da urina com L-metionina 200-500 mg 1-3x/dia. O uso de inibidores de urease (ácido aceto-hidroxiâmico) é restrito devido aos inúmeros efeitos colaterais que pode causar.

## Referências

1. Trinchieri A. et al. Epidemiology. In: Stone Disease. Segura JW, Pak CY, Preminger GM, Tolley D, Editor. 2003, Health Publications: Paris.
2. Saigal C, Joyce G, Timilsina A, Project UDiA. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int.* 2005;68(4):1808-14.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Morbidade hospitalar do SUS por local de internação - Brasil. 2017. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: mar. 2023.
4. Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol.* 2017;30(2):227-33.
5. EAU Guidelines. Apresentado em: EAU Annual Congress Amsterdam, 2022.
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(2):316-64.
7. Norman RW, Bath SS, Robertson WG, Peacock M. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *J Urol.* 1984;132(6):1137.
8. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2007;34(3):335-46.

## Cálculos de cistina

Cálculos de cistina são raros (1%-2% dos cálculos), porém são mais frequentes em crianças (6%-8%), possuindo elevada taxa de recorrência. A cistina cristaliza principalmente em pH ácido (< 6,0). O tratamento baseia-se em elevada ingestão hídrica para manter um débito urinário > 3 L/dia, restrição de sódio (< 2 g/dia) e alcalinização da urina para manter pH > 7,5 (citrato de potássio + bicarbonato de sódio). O uso de tiopronina 800-1000 mg/dia, devido aos efeitos colaterais, está restrito a casos refratários.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 3

### SEÇÃO I | LITÍASE

# Cólica renal e tratamento cirúrgico da ureterolitíase

Dr. Luiz Alexandre Villares da Costa

Dr. Alexandre D'Ingiullo

Dr. Gustavo Santana de Lima

## Introdução

A cólica renal é caracterizada por dor súbita, de forte intensidade, inicialmente em dorso com irradiação para flanco, raiz da coxa ou genitais. Pode estar associada a náuseas e vômitos, hematúria, palidez e agitação psicomotora, ocasionada pela obstrução ureteral aguda, geralmente decorrente de litíase urinária.

A dor referida com característica migratória é devido à passagem progressiva do cálculo ao longo do ureter. A ureterolitíase proximal obstrutiva tende a se apresentar com dor lombar ou em flanco, enquanto a ureterolitíase distal pode apresentar também dor na virilha ou genitais, além de sintomas do trato urinário inferior, com aumento de frequência urinária, urgência ou sensação de esvaziamento incompleto. Entretanto, nenhum dos sintomas mencionados anteriormente prediz com segurança a localização do cálculo no ureter.<sup>1</sup>

Segundo *guidelines* da American Urological Association (AUA), quando a paciente apresenta febre, taquicardia e calafrios, provavelmente existe infecção urinária associada, sendo mandatória derivação urinária de urgência.<sup>2</sup>

É descrita como uma das piores dores que um paciente pode ter e resulta em grande custo aos serviços de saúde.<sup>3,4</sup>

## Fisiopatologia da cólica renal

A dor é decorrente da obstrução à drenagem do sistema coletor. Isso leva à dilatação ureteral e renal, desencadeando ativação de sensores presentes nas células da parede muscular do ureter e pelve renal, liberação de prostaglandinas e consequentemente vasodilatação arterial glomerular e espasmos da musculatura lisa ureteral.

Nesse sentido, a obstrução ureteral leva a uma resposta hemodinâmica trifásica:

- Primeira fase/fase aguda: mediada por prostaglandinas e óxido nítrico, há vasodilatação das arteríolas aferentes, com aumento de fluxo sanguíneo glomerular e maior taxa de filtração. Isso resulta em maior pressão na via urinária, levando a picos de dor, podendo durar até 90-120 minutos.
- Segunda fase: há vasoconstrição, com consequente diminuição do fluxo glomerular, porém com manutenção de pressão ureteral elevada. Pode durar até 3 horas.
- Terceira fase: ocorre diminuição gradual da dor, com a manutenção da vasoconstrição das arteríolas aferentes, levando à diminuição da

pressão na via urinária, acima de 6 horas do início dos sintomas.<sup>1</sup>

## Tratamento clínico

A conduta expectante deve ser oferecida para pacientes com cálculos distais com até 5 mm, controle algico adequado e sem suspeita de infecção urinária, sendo que a chance de eliminação espontânea é inversamente relacionada ao tamanho do cálculo.<sup>5</sup>

Cálculos ureterais < 5 mm apresentam 75% de chance de eliminação e os > 5 mm apresentam taxa de eliminação de 62%. O tempo médio de eliminação é de 17 dias, podendo variar de 6 a 30 dias.<sup>6</sup>

O *guideline* americano (AUA) recomenda o uso de alfa-bloqueador para cálculos distais de até 10 mm, enquanto o *guideline* da European Association of Urology (EAU) recomenda apenas para cálculos entre 5 e 10 mm.<sup>2,5</sup>

## Tratamento cirúrgico do cálculo ureteral

Exceto em situações de obstrução associada a infecção do trato urinário, as principais indicações para abordagem cirúrgica dos cálculos ureterais são:

- Cálculos com baixa probabilidade de eliminação espontânea (considerando anatomia da via excretora, tamanho e localização do cálculo);
- Dor refratária à medicação;
- Obstrução urinária persistente;
- Insuficiência renal (insuficiência renal aguda, obstrução ureteral bilateral ou rim único).

Uma vez indicada a intervenção, devemos nos basear na localização e tamanho do cálculo.

Dezenove *clinical trials* foram avaliados por Drake et al.<sup>7</sup> em revisão sistemática comparando ureteroscopia (URS) com a litotripsia extracorpórea (LECO). A URS apresentou maiores taxas de *stone-free* em quatro semanas quando comparada à LECO. Contudo, após três meses do procedimento, não há diferença estatística entre as duas técnicas. Esse estudo também concluiu que a URS apresenta menores taxas de retratamento e menor necessidade de procedimentos adicionais. Por outro lado, apresenta maiores taxas de complicações e maior tempo de internação hospitalar em relação à LECO.

O *guideline* da EAU recomenda que, para cálculos ureterais proximais > 10 mm, a URS (por via anterógrada ou retrógrada) seja a primeira escolha de tratamento, sendo a LECO a segunda opção. Já para cálculos proximais



< 10 mm, ambas as técnicas são aceitas como primeira opção de tratamento. Quando consideramos cálculos distais, a URS também é a primeira escolha para cálculos > 10 mm e para cálculos < 10 mm, LECO e URS podem ser oferecidas como primeira opção de tratamento.

A escolha entre as duas técnicas deve ser individualizada a cada paciente, cabendo ao urologista informar que a URS apresenta maior chance de *stone-free* com um único procedimento quando comparada à LECO, com a contrapartida de apresentar maior chance de complicação.<sup>2</sup>

A URS, salvo em situações de infecções urinárias não tratadas ou impedimentos anestésicos, não apresenta maiores contraindicações, podendo inclusive ser realizada com segurança em pacientes anticoagulados. Pacientes que apresentem sinais de sepse associada à obstrução ureteral devem ser submetidos a derivação urinária de urgência e antibioticoterapia.<sup>8</sup>

Para casos complexos, opções secundárias de tratamento são a cirurgia renal percutânea, ureterolitotomia videolaparoscópica (isolada ou robô-assistida) e/ou a cirurgia aberta.<sup>5</sup>

## Situações especiais

### Gestantes

Cirurgias em gestantes sempre são uma preocupação, devido ao risco de aborto e parto prematuro. Dessa forma, as indicações cirúrgicas devem ser precisas, com o objetivo de preservar o binômio mãe-criança.

Historicamente, preconiza-se a derivação urinária (duplo J ou nefrostomia) em gestantes com cálculos ureterais que apresentam complicações (não eliminação espontânea, dor refratária, hidronefrose severa etc.).<sup>9</sup> Contudo, Teleb et al.<sup>10</sup> concluíram que a URS é procedimento seguro em gestantes, principalmente quando realizada no segundo trimestre da gravidez, levando a menor necessidade de trocas periódicas do duplo J, menos sintomas do trato urinário inferior e maior satisfação da paciente.

Assim, o *guideline* da EAU recomenda que casos não complicados de cálculos ureterais em gestantes devem ser tratados de forma conservadora, sendo a intervenção cirúrgica realizada apenas na presença de indicações clínicas. Nesse contexto, a URS é um procedimento seguro, devendo ser postergado até o segundo trimestre da gestação quando possível.<sup>7</sup>

### Crianças

O tratamento conservador de cálculos ureterais em crianças ainda é controverso devido à falta de estudos robustos que mostrem sua eficiência. Em revisão sistemática recente, observou-se que o uso de alfabloqueadores pode aumentar a taxa de expulsão de cálculos ureterais nessa população,<sup>11</sup> contudo, são estudos com várias limitações, sendo o uso dessas medicações ainda considerado como *off-label*.

Quando consideramos a LECO, sua eficácia é reduzida em cálculos > 10 mm, mais duros, impactados ou em pacientes com anatomia desfavorável. Apesar disso, a LECO ainda é considerada a primeira linha de tratamento para cálculos ureterais nessa população.<sup>12</sup>

Vários estudos já mostram a eficácia da URS semirrígida e flexível nesse contexto. Para o primeiro, taxas de *stone-free* chegam a 98%, enquanto para o segundo chegam a 100%.<sup>13,14</sup>

Assim, o *guideline* da EAU considera que a LECO e a URS são a primeira linha no tratamento de cálculos ureterais > 10 mm em crianças. A LECO como primeira escolha sempre que possível.<sup>5</sup>

### Rim transplantado

Os pacientes transplantados dependem de seu rim solitário para a função renal. O comprometimento que causa estase/obstrução urinária, requer intervenção imediata ou drenagem do rim transplantado. A abordagem retrógrada é desafiadora devido à dificuldade de localização do meato ureteral. Recomenda-se acesso percutâneo seguido de URS flexível anterógrada.<sup>5</sup>

### Pacientes com derivações urinárias

Pacientes com derivações urinárias pós-cistectomia ou pós-traumáticas são considerados como grupo de risco para formação de cálculos (estase, infecções urinárias de repetição, alterações metabólicas etc.).<sup>15</sup> Descartando-se a possibilidade de acesso retrógrado ou LECO, o acesso ureteral anterógrado pós-punção percutânea cautelosa é a principal forma de abordagem cirúrgica dos cálculos ureterais nessas condições.<sup>5</sup>

## Complicações

A taxa média de complicações da URS costuma ser baixa, porém pode atingir até 25% em algumas séries, sendo a maior parte de baixa complexidade e que não necessitam de intervenção. As principais complicações são quadros infecciosos, hematúria e dor pós-operatória.<sup>16</sup>

Segundo revisão sistemática publicada em 2020, as taxas gerais de complicação são de 7,9%, sendo 3,9% relacionadas a infecção. Destas, 66% corresponderam a febre e 14%, a urosepsse.

Como forma preventiva, recomenda-se a presença de urocultura negativa previamente à abordagem cirúrgica, uso de antibioticoprofilaxia na indução anestésica, evitar

altas pressões no sistema coletor, tempo cirúrgico reduzido e evitar o uso de cateter duplo J por tempo prolongado (> 30 dias).<sup>16</sup>

Complicações graves como avulsão ureteral são raras, com incidência < 1% dos casos. Nessa situação, preconiza-se a realização de nefrostomia com resolução posterior do quadro.<sup>17</sup>

## Referências

1. Shokeir AA. Renal colic: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Urol.* 2001;39(3):241-49.
2. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline. *J Urol.* 2016;196:116.
3. Pathan SA, Mitra B, Bhutta ZA, Qureshi I, Spencer E, Hameed AA, et al. A comparative, epidemiological study of acute renal colic presentations to emergency departments in Doha, Qatar, and Melbourne, Australia. *Int J Emerg Med.* 2018;11(1):1.
4. 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.
5. Skolarikos A, Neisius A, Petrik A, Somani B, Thomas K, Gambaro G, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2022.
6. 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.
7. Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lam T, Maclennan S, et al. What are the benefits and harms of ureteroscopy compared with shock-wave lithotripsy in the treatment of upper ureteral stones? A systematic review. *Eur Urol.* 2017;72:772.
8. 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;160:1260.
9. Dai JC, Nicholson TM, Chang HC, Desai AC, Sweet RM, Harper JD, et al. Nephrolithiasis in pregnancy: treating for two. *Urology.* 2021;151:44.
10. Teleb M, Ragab A, Dawod T, Elgalaly H, Elsayed E, Sakr A, et al. Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. *Arab J Urol.* 2014;12:299.
11. Barreto L, Jung JH, Abdelrahim A, Ahmed M, Dawkins GPC, Kazmierski M. Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD010784.
12. Lu P, Wang Z, Song R, Wang X, Qi K, Dai Q, et al. The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis.* 2015;43:199.
13. Ishii H, Griffin S, Somani BK. Ureteroscopy for stone disease in the paediatric population: a systematic review. *BJU Int.* 2015;115:867.
14. Unsal A, Resorlu B. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. *J Pediatr Surg.* 2011;46:2195.
15. Yang WJ, Cho KS, Rha KH, Lee HY, Chung BH, Hong SJ, et al. Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer. *Urology.* 2006;68(2):324.
16. Castro EP, Osther PJS, Jinga V, Razvi H, Stravodimos KG, Parikh K, et al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol.* 2014;66(1):102-9.
17. 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.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **4**

#### **SEÇÃO I | LITÍASE**

# Litotripsia extracorpórea e seu papel no tratamento do cálculo urinário

Prof. Dr. Renato Nardi Pedro

A incidência de cálculos urinários vem crescendo nas últimas décadas. Atualmente podemos afirmar que no mundo ocidental um em cada dez adultos podem desenvolver nefrolitíase.<sup>1</sup> Portanto, saber as peculiaridades de cada opção terapêutica no combate ao cálculo urinário é fundamental para o urologista.

O cálculo renal que demanda tratamento ativo, seja por desejo do paciente ou por necessidade clínica, pode ser conduzido por diferentes modalidades terapêuticas, que por sua vez, variam em grau de invasão cirúrgica e eficiência. De forma sucinta, o objetivo comum de qualquer tratamento ativo definitivo é fragmentar (tripsia) a litíase (lito) formada.

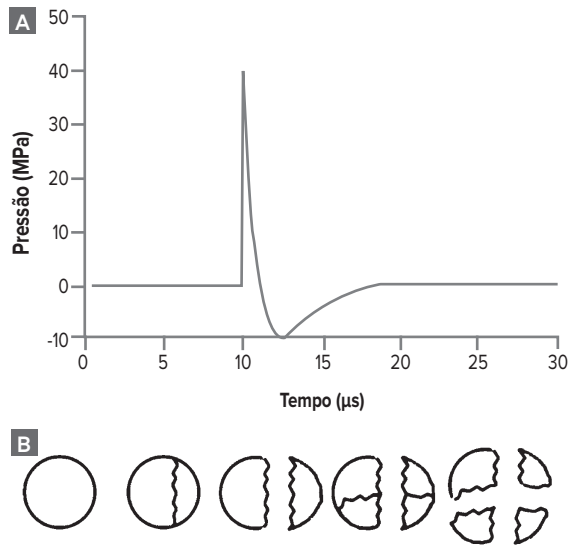
A litotripsia extracorpórea (LECO) é, portanto, a fragmentação de um cálculo urinário através da transmissão de energia oriunda de uma fonte externa ao paciente. Funciona como um tiro ao alvo, sem que haja invasão ao sistema urinário do paciente. É, portanto, o método menos invasivo de tratamento ativo definitivo na nefrolitíase.

## A física da LECO

A energia criada por uma fonte emissora, chamada de litotritador extracorpóreo, pode ser eletromagnética ou eletro-hidráulica. São impulsos únicos, com alto pico de pressão e repetidos denominados “ondas de choque”. São essas ondas de energia que promoverão a fragmentação por fraturas do cálculo urinário (Figura 1). Atualmente, a fonte mais eficiente e recomendada é a eletromagnética, devido à alta eficiência, foco reduzido e maior segurança.<sup>2</sup> O futuro promissor desta técnica se apoia em uma nova fonte de energia, o ultrassom (*burst wave lithotripsy*), que criará ondas de menor pico pressórico e maior frequência, promovendo fragmentação mais fina do cálculo com

maior tolerabilidade (sem anestesia) ao paciente, porém esse tema não será abordado neste capítulo devido a seu caráter ainda experimental.<sup>3</sup>

Um gerador (eletromagnético/eletro-hidráulico) de uma onda de choque é acoplado a um sistema de lente convergente de energia, que concentra toda energia da onda de choque a um ponto focal. Esse ponto focal é fixo e se distância de, geralmente, 10-14 cm (depende do litotritador) da fonte geradora. Sabendo que o ponto é fixo, basta posicionarmos o cálculo precisamente neste ponto para que ocorra a fragmentação. Para isso usamos a radioscopia e/ou ultrassom; ambos estão invariavelmente conectados e alinhados ao litotritador e são partes do equipamento (Figura 2). As imagens obtidas em tempo real por ambas as modalidades apresentam uma cruz alvo que direciona



Elaborada de Harper et al., 2022.<sup>3</sup>

Figura 1. A) Onda de choque; B) esquema de fragmentação de um cálculo.



Arquivo pessoal do autor.

Figura 2. A) Fonte geradora da onda de choque; B) controle regulador dos parâmetros da LECO; C) conjunto completo com fonte litotripsia, mesa, radioscopia e ultrassom.

ao local exato do impacto da onda de choque (elucidada mais adiante). Cabe ao urologista conduzir ativamente o posicionamento do paciente/cálculo, controlar a energia, frequência e determinar o número total das ondas de choque (final do procedimento), assim como identificar riscos inerentes ao tratamento.

A LECO pode ser indicada para adultos e crianças e compõe uma ferramenta insubstituível, devido a sua peculiaridade física, no arsenal de tratamento ao cálculo urinário.

## Conceito

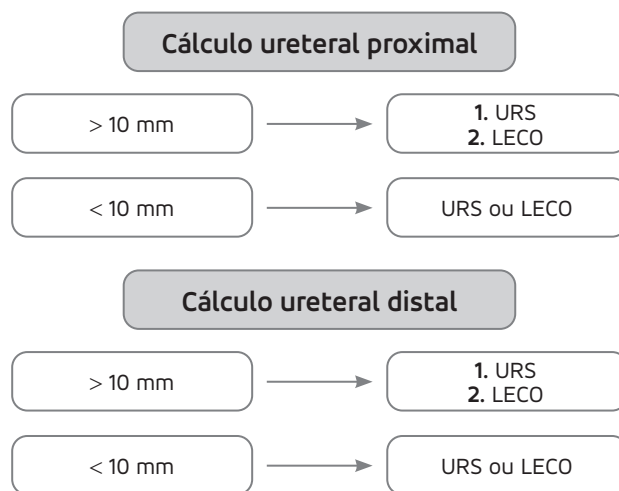
A LECO é a transmissão de energia de uma fonte extracorpórea para um alvo intracorpóreo (litíase). Sendo assim, devemos otimizar a passagem dessa onda de choque até o cálculo renal, e também otimizar os acertos ao alvo a fim de obtermos sucesso na fragmentação da litíase.

## Aspectos clínicos práticos da LECO

**Indicação:** de acordo com os *guidelines* de tratamento de cálculo renal da European Association of Urology (EAU) 2022 e da Sociedade Brasileira de Urologia de São Paulo (SBU-SP)<sup>3,4</sup> a LECO está na primeira escolha no tratamento dos cálculos renais < 2 cm (Figura 4), principalmente quando apresentam densidade Hounsfield < 900 UH (mais “moles”), se distanciam menos que 10 cm da pele

(não obesos) e, idealmente, sejam < 15 mm, pois nessas condições apresentam resultados melhores.<sup>4,5</sup> Para cálculos em grupo calicinal inferior este tamanho limite é ajustado para 10 mm, devido a menor eficiência para cálculos mais volumosos nessa localização.

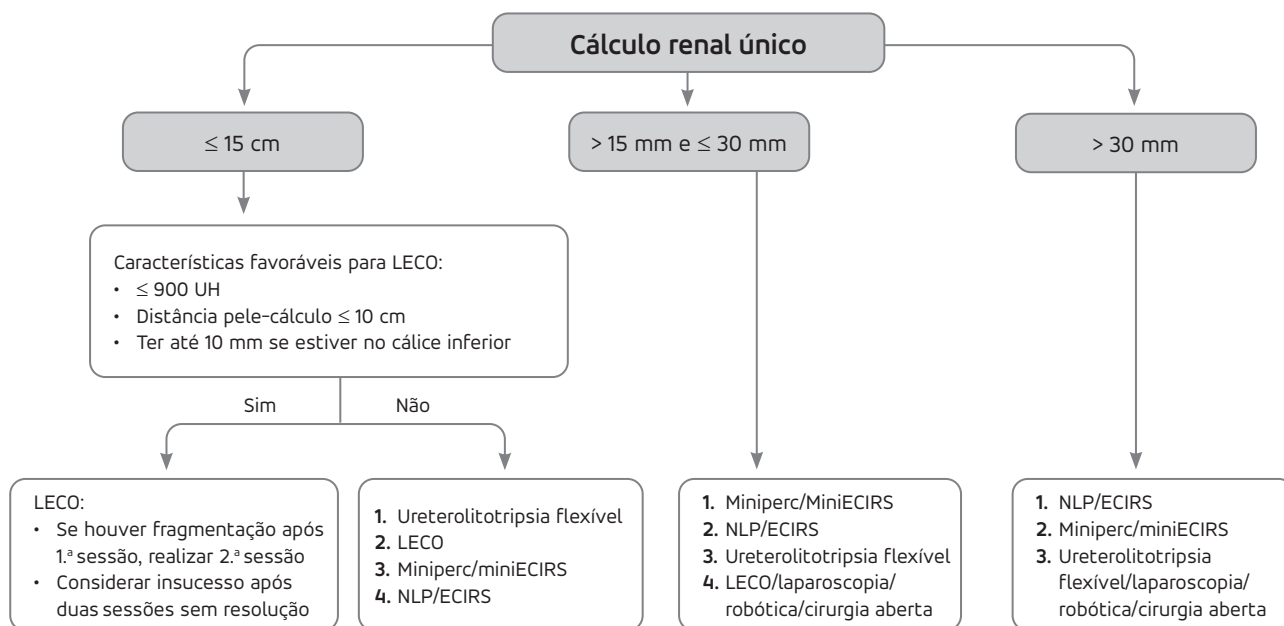
Cálculos ureterais também podem ser tratados pela LECO, conforme descrito nos manuais de conduta atuais. Aqui vale ressaltar que cálculos impactados no ureter por períodos mais curtos (menor edema/inflamação) são mais suscetíveis a fragmentação pela LECO (Figura 3).



URS, ureteroscopia.

Arquivo pessoal do autor.

Figura 3. Organograma do tratamento do cálculo ureteral SBU-SP 2022.



ECIRS, cirurgia intrarrenal combinada endoscópica; Miniperc, minipercutânea; NLP, nefrolitotripsia percutânea.

Arquivo pessoal do autor.

Figura 4. Organograma do tratamento do cálculo renal SBU-SP 2022.

Pacientes devem ter exames normais de urina (urocultura negativa), hemograma e coagulograma.

Não há indicação de antibiótico profilaxia no pré ou intraoperatório (salvo situação especial descrita abaixo).

Não há necessidade de preparo intestinal pré-operatório.

Pode ser realizado sem anestesia, com sedoanalgesia ou sedação. Os melhores resultados estão relacionados com a sedação do paciente (anestesia), portanto, recomenda-se jejum pré-operatório (vide aspectos técnicos da LECO).

Não se recomenda drenar via excretora previamente a LECO (salvo situação especial descrita abaixo).

## Quando NÃO indicar LECO (contraindicações)

- a) Gestantes, por risco ao feto;
- b) Urocultura positiva (inclui infecção do trato urinário [ITU] clínica não controlada);
- c) Obstrução urinária distal ao cálculo (exemplo, cálculo em grupo calicinal em indivíduo com obstrução da junção ureteropielica [JUP]);
- d) Distúrbios de coagulação (inclui uso de anticoagulantes);
- e) Aneurismas de artérias vicinais;
- f) Más-formações de esqueleto/posturais que impeçam o posicionamento adequado ao litotritador (inclui obesidade mórbida).

## Cuidados especiais

- a) Indivíduos com rim único, insuficiência renal crônica em estágios avançados ou rim transplantados em que a obstrução, mesmo que temporária, devido a passagem de um fragmento possa levar a insuficiência renal (anúria) devem ser submetidos a passagem de duplo J anterior tratamento proposto.
- b) Indivíduos com duplo J ou nefrostomia prévios à LECO devem receber uma dose de antibiótico profilático.
- c) Crianças devem ser protegidas da radiação X (preferir ultrassom) e a intensidade e frequência das ondas de choque ajustada para idade.

## Aspectos técnicos da LECO

Após termos indicado o tratamento ativo definitivo de um cálculo renal pela LECO e nos certificarmos que os exames do paciente estão normais, iniciamos o procedimento obedecendo a seguinte sequência:

- 1) Liga-se o aparelho de litotripsia e seus complementos, faz-se o ajuste do alvo (“calibragem”) do arco de radioscopia e certifica-se comandos do ultrassom.
- 2) **Posicionamento:** paciente se deita na mesa do litotritador em posição supina com a região lombar do lado do rim acometido para que ocorra o contato com a fonte emissora da onda de choque (“bolha”) (Figura 5).
- 3) Aplica-se boa quantidade de gel de ultrassom em cima da “bolha” e recomenda-se ao paciente deitar-se em cima do gel espalhando-o pelo contato da região lombar com a bolha (Figura 6).
- 4) Nesse momento utilizando radioscopia e/ou ultrassom identificamos o cálculo e ajustamos seu posicionamento com o alvo do litotritador, aproveitando que o paciente ainda não foi sedado, enviamos comandos verbais e guiamos este ajuste físico “grosso” de modo a trazer o cálculo ao alvo do litotritador (Figuras 7 e 8).
- 5) Iniciamos sedação (idealmente) ou sedoanalgesia. Geralmente, usa-se propofol e midazolam sob tutela do anestesista. Caso não haja anestesista, realiza-se sedoanalgesia com, por exemplo, alfentanil 3 mL (diluição 1:10) com repiques a demanda, dipirona uma ampola, cetoprofeno 100 mg. Existem outras formas de sedoanalgesia.
- 6) Após sedação, realiza-se o ajuste “fino” do alvo. Nesse ponto usa-se o comando do controle da mesa elétrica e o método de imagem disponível (radioscopia ou ultrassom).
- 7) Início da litotripsia: energia mínima (joules ou Kv), frequência 60-90 choques por minuto (hertz). Aumenta-se gradualmente a intensidade até que se identifique fragmentação ou até atingir limite máximo de segurança. Geralmente, o número máximo é de 3 mil choques, com algumas variações dependendo do litotritador. Importante dizer que **não** se faz necessário atingir os parâmetros máximos do litotritador, **mas** sim observar o mínimo necessário para litotripsia.
- 8) Após término (fragmentação completa ou número máximo atingido) o paciente é encaminhado para uma sala de recuperação, oferecido dieta e, após diurese espontânea, recebe alta com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), analgésico e alfa-bloqueador.
- 9) Radioscopia, ultrassom ou tomografia computadorizada (TC) são solicitados após duas ou três semanas para controle e seguimento.



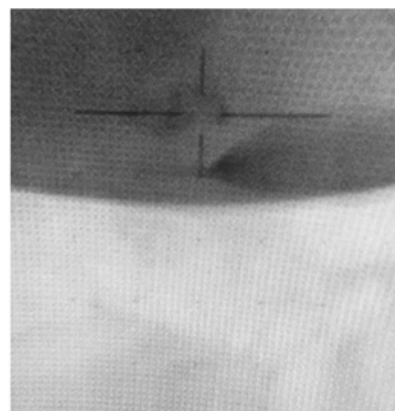
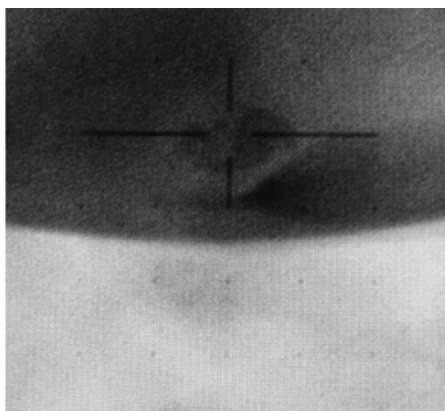
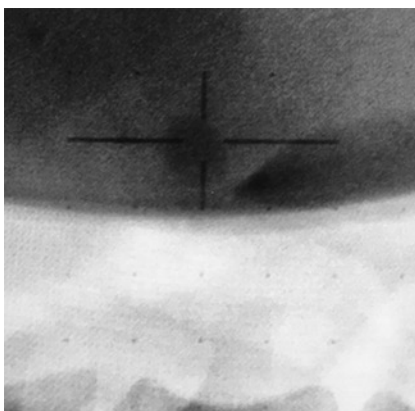
Arquivo pessoal do autor.

**Figura 5.** Paciente posicionado para LECO em rim direito.



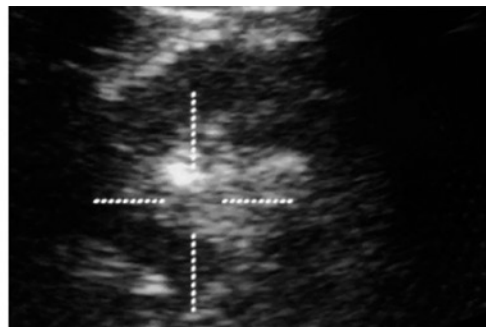
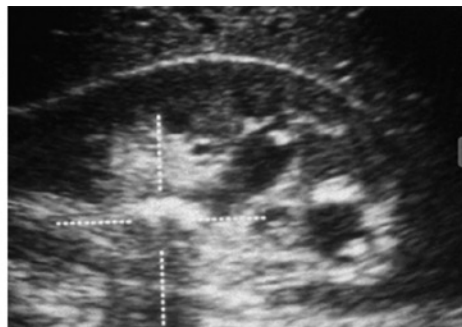
Arquivo pessoal do autor.

**Figura 6.** Aplicação de gel na “bolha”, o próprio contato do paciente espalha o gel.



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 7.** Litotripsia guiada por radioscopia, fragmentação evidente do cálculo renal.



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 8.** Litotripsia guiada por ultrassom.

## Como otimizar os resultados da LECO

### Resistência do alvo

A seleção do paciente/caso é fundamental para se obter bons resultados com a LECO. As características físicas do cálculo são importantes, pois atribuem maior ou menor resistência à fragmentação quando recebem o impacto da onda de choque. Portanto, cálculos muito duros (> 900 UH),

uniformes, de cistina, oxalato de cálcio mono-hidratado tendem a resistir mais aos choques, não se quebrando. Adicionalmente, cálculo > 15 mm, situados em cálices inferiores com infundíbulos finos e longos também estão sujeitos a uma taxa de eliminação menor.<sup>4</sup>

Portanto, solicite TC sem contraste previamente a LECO a fim de obter as informações necessárias para

orientar seus pacientes sobre a melhor modalidade de tratamento de seu cálculo.

## Transmissão de energia

Quando a distância entre a pele e o cálculo (DPC) é longa (> 10 cm) há perda da intensidade da onda de choque no caminho até o cálculo, levando a um impacto mais brando e menos eficiente na fragmentação. Esse mesmo problema pode ocorrer quando há ar ou pouco gel na interface paciente e “bolha” do litotritor, a onda de choque se refrata e não atinge o alvo com força esperada.

Portanto, avalie a TC sem contraste sobre a DPC e passe gel em boa quantidade, conforme citado acima na técnica da LECO.

## Acertos ao alvo

Aumentar a taxa de acertos ao alvo é crucial para fragmentação adequada do cálculo, lembre-se que o alvo (pedra) é móvel devido às incursões respiratórias. O paciente também pode contrair abdome e/ou se mexer saindo do alvo.

Portanto, o ajuste fino inicial do alvo e sedação fazem com que não haja movimentação do paciente, previne contrações musculares voluntárias e as incursões respiratórias têm menor amplitude. O aumento gradual de energia também funciona para acomodar o paciente ao procedimento e diminuir incidência de lesão renal.<sup>6</sup>

## Eliminação dos fragmentos

Após o término da LECO há manobras para melhorar a eliminação dos fragmentos gerados. Orienta-se a drenagem mecânica postural dos fragmentos ao se

adotar decúbito invertido (trendelenburg), percussão na região lombar (tapotagem) e estímulo hídrico.<sup>6</sup> Há alguns aparelhos vibratórios que executam essas manobras ampliando a taxa de sucesso da LECO.<sup>7</sup>

O uso de alfa-bloqueadores também está associado a melhores resultados da LECO e a menores taxas de dor no pós-operatório.<sup>8</sup>

## Complicações da LECO

A dor/hematúria, sem dúvida, os eventos mais comuns após LECO, geralmente, autolimitados e responsivos a medicação via oral. Quando hematúria se arrasta por 72 horas ou apresenta coágulos e é acompanhada por dor lombar refratária a medicação oral, recomenda-se avaliação por imagem e hospitalização, para excluir lesão parênquima renal.

O hematoma, ocorre em menos de 1% dos pacientes e está associado a hipertensão arterial intraoperatória e distúrbios de coagulação, incluindo uso de medicação antiplaquetária/anticoagulante.<sup>9</sup>

Steinstrasse, traduzida por “rua de cálculos”, ocorre em cerca de 5% dos casos, principalmente, quando áreas maiores que 200 mm<sup>2</sup> são fragmentadas.<sup>10</sup>

A sepse, acomete cerca de 1% dos pacientes submetidos a LECO com urina estéril no pré-operatório.<sup>11</sup>

Em geral, a LECO é uma opção consagrada no arsenal do combate ativo do cálculo urinário. Por ser a modalidade com menor invasão cirúrgica, bem tolerada e por ser preferida pelos pacientes,<sup>12</sup> deve ser dominada pelo urologista.

A seleção criteriosa do caso clínico, baseada em tomografia pré-operatória, é fundamental para o sucesso do procedimento.

## Referências

- Hill AJ, Basourakos SP, Lewicki P, Wu X, Arenas-Gallo C, Chuang D, et al. Incidence of Kidney Stones in the United States: The Continuous National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol.* 2022;207(4):851-6.
- Pirola GM, Micali S, Sighinolfi MC, Martorana E, Territo A, Puliatti S, et al. Evaluation of long-term side effects after shock-wave lithotripsy for renal calculi using a third generation electromagnetic lithotripter. *Urolithiasis.* 2016;44(5):465-70.
- Harper JD, Lingeman JE, Sweet RM, Metzler IS, Sunaryo PL, Williams JC Jr, et al. Fragmentation of Stones by Burst Wave Lithotripsy in the First 19 Humans. *J Urol.* 2022;207(5):1067-76.
- Geraghty RM, Davis NF, Tzelvels L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, et al. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus.* 2022;S2405-4569(22)00144-4.
- Tran TY, McGillen K, Cone EB, Pareek G. Triple D Score is a reportable predictor of shockwave lithotripsy stone-free rates. *J Endourol.* 2015;29(2):226-30.
- Skuginna V, Nguyen DP, Seiler R, Kiss B, Thalmann GN, Roth B. Does Stepwise Voltage Ramping Protect the Kidney from Injury During Extracorporeal Shockwave Lithotripsy? Results of a Prospective Randomized Trial. *Eur Urol.* 2016;69(2):267-73.
- Chiong E, Hwee ST, Kay LM, Liang S, Kamaraj R, Esuvaranathan K. Randomized controlled study of mechanical percussion, diuresis, and inversion therapy to assist passage of lower pole renal calculi after shock wave lithotripsy. *Urology.* 2005;65(6):1070-4.
- Zhu Y, Duijvesz D, Rovers MM, Lock TM. Alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *BJU Int.* 2010;106(2):256-61.
- Razvi H, Fuller A, Nott L, Méndez-Probst CE, Leistner R, Foell K, et al. Risk factors for perinephric hematoma formation after shockwave lithotripsy: a matched case-control analysis. *J Endourol.* 2012;26(11):1478-82.
- Lucio J 2nd, Korkes F, Lopes-Neto AC, Silva EG, Mattos MH, Pompeo AC. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int Braz J Urol.* 2011;37(4):477-82.
- Lu Y, Tianyong F, Ping H, Liangren L, Haichao Y, Qiang W. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012;188(2):441-8.
- Sarkissian C, Noble M, Li J, Monga M. Patient decision making for asymptomatic renal calculi: balancing benefit and risk. *Urology.* 2013;81(2):236-40.





# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 5

### SEÇÃO I | LITÍASE

# Acesso percutâneo no tratamento de cálculos renais (minipercutânea/variações de posição/*tubeless*)

Dr. Rodrigo Perrella

Dr. Cassiano Donizetti de Oliveira

Dr. Matheus Marques Paulo Neto

## Nefrolitotripsia percutânea

Desde sua primeira descrição em 1976 por Fernström e Johansson,<sup>1</sup> a nefrolitotripsia percutânea (NLP) tornou-se o procedimento de tratamento padrão para cálculos renais > 2 cm, cálculos renais complexos, cálculos múltiplos, entre outras com altas taxas de sucesso, e que apresentam poucas contraindicações.

Para tratamento de cálculos renais > 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.<sup>2</sup> Já para múltiplos cálculos e cálculos coraliformes completo, a taxa de sucesso cai, respectivamente, para 78% e 43%.

Estudos comparando a NLP com ureterorenolitotripsia flexível 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.<sup>3</sup> Com a ideia de que com menor calibre dos instrumentos ocorre uma menor lesão do parênquima renal e menor sangramento, houve avanço tecnológico na miniaturização dos equipamentos que, quando presentes, podem alterar a indicação cirúrgica. Além disso, observa-se um crescente aumento da técnica combinada com acesso retrógrado e anterógrado visando diminuição das taxas de complicações e aumento das taxas de sucesso *endoscopic combined intrarenal surgery* (ECIRS) (Figura 1).<sup>4</sup>

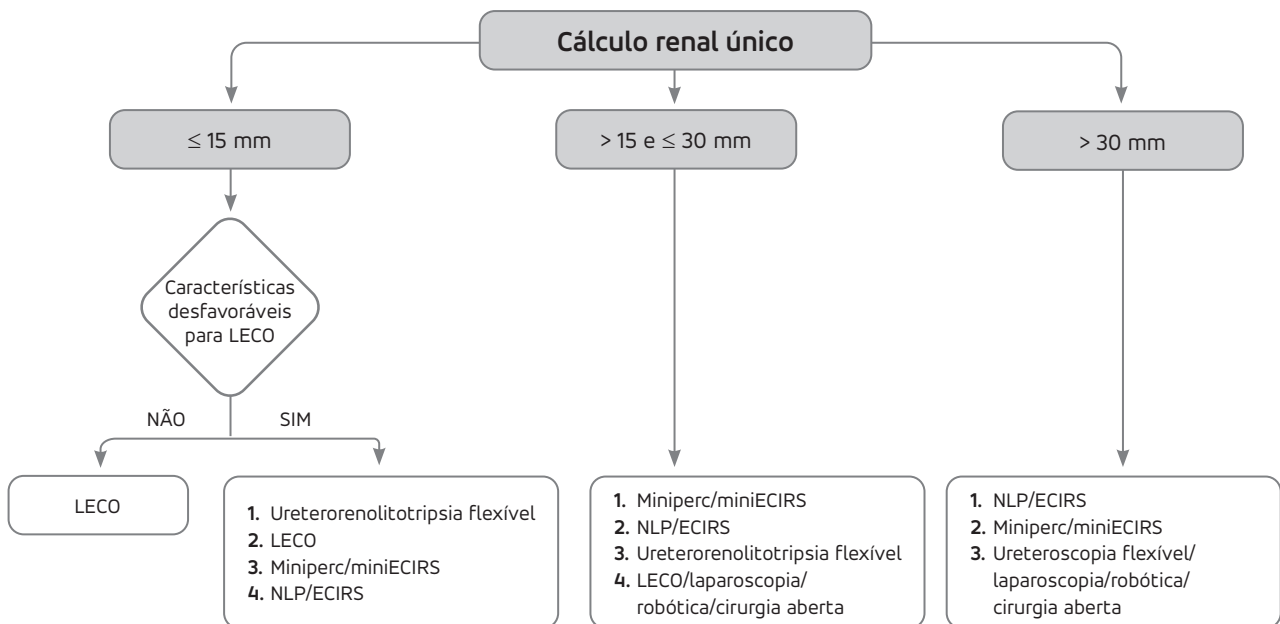
## Indicações<sup>4</sup>

- Cálculo renal  $\geq 15$  mm;
- Cálculos com características desfavoráveis para realização de litotripsia extracorpórea (LECO) - falha em tratamentos prévios (LECO, ureterorenolitotripsia flexível);
- Cálculo coraliforme;
- Variações anatômicas renais.

## 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.

A gravidade das possíveis complicações relacionadas ao procedimento torna a nefrolitotripsia um procedimento evitado ou temido por alguns urologistas. Observam-se nos últimos anos alterações na técnica original, como mudança no posicionamento, métodos de drenagem pós-operatórios e miniaturização da técnica, visando redução das taxas de complicações e aumento ainda maior das taxas de sucesso em comparação a outras técnicas.



LECO, litotripsia extracorpórea; Miniperc, minipercutânea. Fatores desfavoráveis para LECO: densidade > 900 UH; Distância pele-cálculo > 10 cm; Tamanho de até 10 mm se estiver localizado no cálice inferior.

Adaptada de Meller et al., 2022.<sup>4</sup>

Figura 1. Algoritmo para direcionar o tratamento de cálculos renais.

## Complicações

Um artigo de revisão com análise de aproximadamente 12 mil pacientes mostrou a incidência das complicações associadas à NLP: febre 10,8%, transfusão 7%, complicação torácica (hidrotórax, hemotórax, pneumotórax) 1,5%, sepse 0,8%, lesão de órgãos 0,4%, embolização 0,4%, urinoma 0,2% e óbito 0,05%.<sup>5</sup>

Podem ocorrer febre perioperatória ou quadros infecciosos, mesmo em pacientes com cultura urinária pré-operatória negativa e profilaxia antibiótica perioperatória, porque os próprios cálculos renais podem ser uma fonte de infecção. As complicações vasculares podem ser várias, desde hematuria a fístula arteriovenosa ou pseudoaneurisma que, em geral, são tratados por embolização.

## Variações de posicionamento

Originalmente, a técnica de NLP foi desenvolvida com o paciente na posição em decúbito ventral, sendo a posição mais utilizada tanto nos Estados Unidos como no Brasil. A NLP em decúbito dorsal foi descrita, pela primeira vez, em 1987, pelo Dr. José Gabriel Valdivia Uria,<sup>6</sup> e tem seu uso rotineiro, principalmente, em alguns serviços na Europa, América do Sul e Oriente Médio. De acordo com um estudo brasileiro, o número de cirurgias no mundo em posição dorsal pode chegar a 45% em alguns países.<sup>7</sup>

Existe grande controvérsia na literatura sobre qual seria a posição do paciente ideal para a realização da

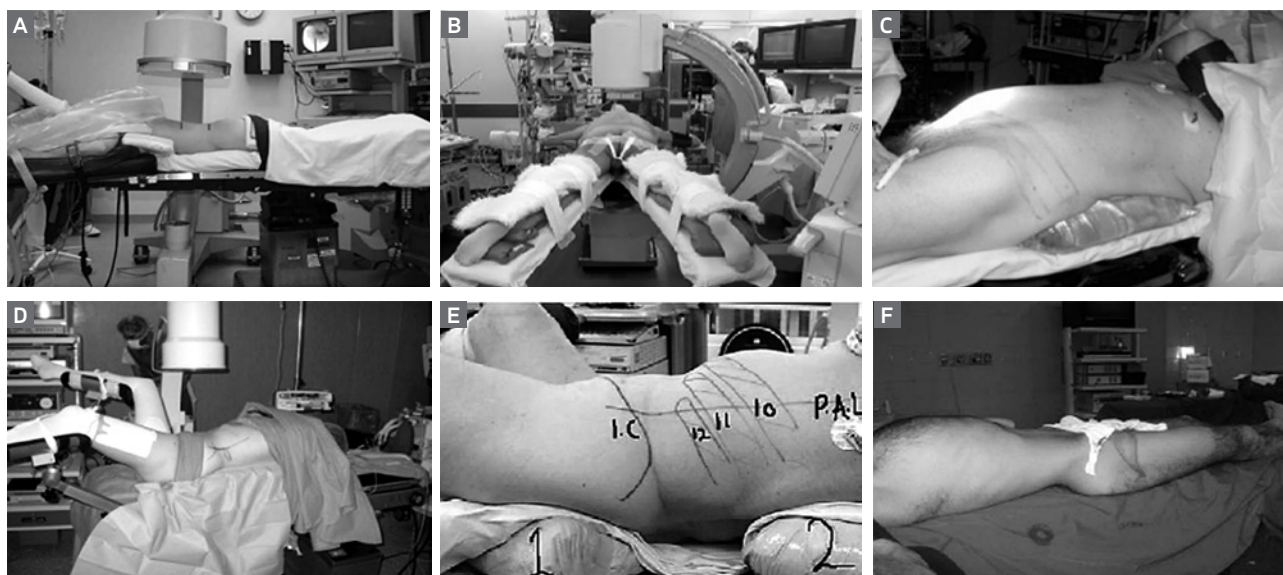
cirurgia renal percutânea: em decúbito ventral ou em dorsal, não havendo consenso sobre qual posição seria a melhor. Para tratamento de cálculos complexos, a posição prona com o acesso por meio do cálice superior sempre foi tida como a forma mais adequada para o tratamento.

Porém, em estudo recente, prospectivo e randomizado, foi mostrado que mesmo para cálculos renais complexos, as taxas de sucesso e complicações são semelhantes, e que quando os procedimentos são mais longos e mais desafiadores, a posição prona pode estar mais associada a complicações mais graves, como sepse e lesões de órgãos torácicos, mantendo a dúvida se o acesso em posição supina não seria o ideal.<sup>8</sup>

Comparando todas as técnicas e variações da cirurgia em posição supina, não foi identificada superioridade de uma em relação à outra em termos de sucesso e complicações.<sup>9</sup> A posição deve ser preferência do cirurgião baseado em sua ergonomia e facilidade. Na figura 2 observam-se algumas variações da posição supina com suas características e nuances.<sup>10</sup>

## Minipercutânea

A técnica considerada *standard* é realizada por meio de tratos de 26 a 30 Fr. A partir de 2002, Lahme et al. propuseram o uso de instrumentos menores de 24 Fr, chamado de minipercutânea. Desai et al. introduziram, então, em 2010, um instrumento de tamanho de escopo de 1 mm, com



Adaptada de Melo et al., 2019.<sup>9</sup>

Figura 2. Exemplo de variações de posicionamento para realização da NLP. A) Posição ventral clássica; B) posição “prone split leg”; C) posição Valdivia original; D) posição Valdivia modificada por Galdakao; E) posição “barts flank free” modificada; F) posição supina completa.

bainhas de 11 ou 13 Fr, chamado de ultraminipercutânea e, pouco depois, dois grupos da Alemanha e da Índia desenvolveram um dispositivo agulhado de 4,85 Fr, chamado de micropercutânea (Figura 3).<sup>11</sup>

<b>NLP standard</b>	> 24 Fr
<b>Minipercutânea</b>	≤ 24 Fr
<b>Ultraminipercutânea</b>	11 a 13 Fr
<b>Micropercutânea</b>	< 5 Fr

Adaptada de Zhao et al., 2018.<sup>10</sup>

Figura 3. Terminologia para miniturização da cirurgia percutânea.

Existem considerações e críticas sobre a técnica miniaturizada sugerindo taxas de sucesso menores, aumento do tempo cirúrgico e o aumento da pressão intrapiélica durante os procedimentos, podendo aumentar o risco de sepse pelo refluxo pielovenoso. Porém, a vantagem potencial em miniaturizar o trato é o menor risco de complicações hemorrágicas e menor dano ao tecido renal. O desenvolvimento de novos equipamentos tem trazido evolução nas taxas de sucesso do procedimento e a literatura tende a mostrar uma tendência de equiparação com os resultados da NLP *standard*.<sup>12</sup>

## Referências

1. Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol*. 1976;10(3):257-9.
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. Pradère B, Doizi S, Traxer O, Brachlow J, Traxer O. Evaluation of guidelines for surgical management of urolithiasis. *J Urol*. 2018;199:1267-71.
4. Meller A, Lopes Neto AC, Vicentini F, et al. Manual de condutas práticas em urologia – litíase renal. SBU-SP, 2022.
5. 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.
6. Valdivia Uría JG, Lachares Santamaría E, Villarroya Rodríguez S, Taberner Llop J, Abril Baquero G, Aranda Lassa JM. Percutaneous nephrolithectomy: simplified technic (preliminary report). *Arch Esp Urol*. 1987;40:177-80.
7. Batagello C, Vicentini FC, Marchini GS, Torricelli FCM, Srougi M, Nahas WC, et al. Current trends of percutaneous nephrolithotomy in a developing country. *Int Braz J Urol*. 2018;44:304-13.
8. Perrella R, Vicentini FC, Paro ED, Torricelli FCM, Marchini GS, Danilovic A, et al. Supine versus prone percutaneous nephrolithotomy for complex stones: a multicenter randomized controlled trial. *J Urol*. 2022;207(3):647-656.
9. Melo P, Vicentini FC, Perrella R, Murta CB, Claro JFA. Comparative study of percutaneous nephrolithotomy performed in the traditional prone position and in three different supine positions. *Int Braz J Urol*. 2019;45:108-17.
10. Zhao Z, Fan J, Liu Y, de la Rosette J, Zeng G. Percutaneous nephrolithotomy: position, position, position! *Urolithiasis*. 2018;46:79-86.
11. Lahme S. Miniaturisation of PCNL. *Urolithiasis*. 2018;46(1):99-106.
12. Proietti S, Giusti G, Desai M, Ganpule AP. A Critical review of miniaturised percutaneous nephrolithotomy: is smaller better? *Eur Urol. Focus*. 2017;3(1):56-61.
13. Cormio L, Preminger G, de la Rosette J. Nephrostomy in percutaneous nephrolithotomy (PCNL): does nephrostomy tube size matter? Results from the Global PCNL Study from the Clinical Research Office Endourology Society. *World J Urol*. 2013;3(6):1563-8.
14. Zhong Q, Zheng C, Mo J, Piao Y, Zhou Y, Jiang Q. Total tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *J Endourol*. 2013;27(4):420-6.

## Tubeless

Após o término da cirurgia percutânea, a opção classicamente considerada mais segura é a drenagem renal com uma sonda de nefrostomia, com objetivos de evitar extravasamento de urina, tamponar algum tipo de sangramento e permitir um procedimento secundário pelo mesmo acesso em caso de insucesso ou procedimento estagiado. As críticas ao uso da nefrostomia seriam maior tempo de internação hospitalar, maior dor no pós-operatório e dúvidas em relação ao seu sucesso para controle de hemorragia.<sup>13</sup>

Em uma metanálise de vários ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos controlados, Zhong et al. concluíram que a NLP *tubeless* total (sem drenagem) é um procedimento seguro e eficaz, que reduz significativamente a permanência no hospital, a necessidade de analgésicos e diminui o tempo de convalescência, sem aumentar as complicações.<sup>14</sup> Mesmo assim, a seleção de pacientes deve ser rigorosa, com uma tendência a menor uso de drenagem. Os critérios gerais para implementação de nefrostomia ou cateter ureteral são sangramento significativo, presença de cálculos residuais, lesão de via excretora durante procedimento e pacientes com rim único.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 6

### SEÇÃO I | LITÍASE

Acesso ureteroscópico no tratamento  
de cálculos renais (bainhas/laser/  
métodos de fragmentação)

Dr. Carlos Alfredo Batagello

## Indicações

De acordo com a American Urological Association (AUA)<sup>1</sup> e a European Association of Urology (EAU),<sup>2</sup> as principais indicações da ureteroscopia flexível para o tratamento dos cálculos renais são:

- Cálculos renais < 20 mm. Nesse cenário, a litotripsia externa por ondas de choque (LECO) também pode ser oferecida como opção de tratamento, com a orientação de que pode ser necessária a realização de tratamento complementar.
- Cálculos renais > 20 mm em pacientes que apresentam contraindicações para a nefrolitotomia percutânea (NLPC) (pacientes em uso de antiplaquetários, anticoagulantes ou alterações anatômicas que comprometam a janela de acesso renal percutâneo). Revisão sistemática avaliando o papel da ureteroscopia flexível (F-URS) em cálculos > 2,7 cm (média) demonstrou *stone-free rate* (SFR) cumulativo de 91%, com 1,45 procedimentos/paciente com 4,5% de complicações (Clavien > 3).<sup>3,4</sup>

Em 2022, o Painel de Especialistas em Endourologia da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), seccional de São Paulo, publicou o Manual Prático de Condutas de Cálculo Renal e Endourologia. O objetivo com esse manual é fornecer informações práticas e atualizadas sobre condutas relacionadas ao tratamento do cálculo renal, de tal forma que os urologistas e residentes possam ter uma fonte regional de consulta, levando em consideração técnicas, materiais e equipamentos disponíveis em nosso meio. Além disso, além das indicações da F-URS,

faz menção a outros métodos de tratamento dos cálculos renais, como a Endoscopic Combined IntraRenal Surgery (ECIRS), miniECIRS e minipercutânea, não contempladas nos *guidelines* americano e europeu (Figura 1).

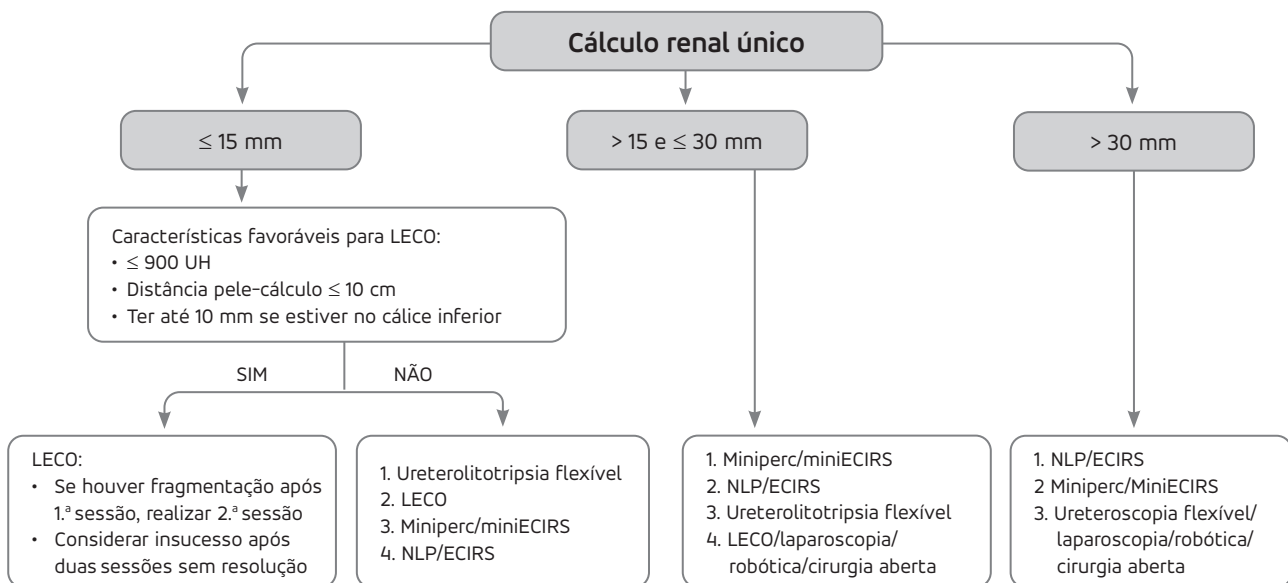
## Contraindicações

- Infecção urinária não tratada.<sup>1,2</sup>
- Coagulopatia não corrigida. A realização da F-URS com ou sem laser é uma opção segura e eficiente nos pacientes anticoagulados ou em uso de antiplaquetários. Contudo, o risco de sangramento durante o procedimento não é desprezível. Portanto, devem ser discutidos os riscos e benefícios do procedimento e a decisão deve ser compartilhada com o paciente.<sup>6,7</sup>

## Ureteroscópio flexível

As técnicas baseadas em endoscopia revolucionaram todas as especialidades cirúrgicas nos últimos 50 anos. Destaca-se com fundamental importância nesse processo o desenvolvimento do sistema óptico denominado “rod-lens” pelos trabalhos do Prof. Harold H. Hopkins, em 1959. Trata-se de um sistema de lente cilíndrica e altamente polida, retificada em cada extremidade, utilizada na modelagem do feixe e focando a luz colimada em uma linha. Destaca-se também o quase simultâneo desenvolvimento da fonte de luz fria por Karl Storz.<sup>8</sup>

A primeira ureteroscopia flexível foi descrita em 1964 por Marshall et al. O procedimento foi realizado com um cistoscópio flexível pediátrico de 9 Fr, sem canal de



ECIRS, Endoscopic Combined IntraRenal Surgery; Miniperc, minipercutânea. Adaptada de SBU.<sup>5</sup>

Figura 1. Manual Prático de Condutas de Cálculo Renal e Endourologia da SBU.

trabalho ou deflexão ativa.<sup>9,10</sup> Entretanto, o método não foi incorporado na rotina urológica, pois os aparelhos disponíveis na época eram calibrosos e não possuíam canal de trabalho ou de irrigação. A ureteroscopia flexível apresentou grande impulso com Bagley e Huffman, que em 1987 apresentaram um ureteroscópio com canal de trabalho, sistema de irrigação e possibilidade de deflexão ativa. Desde então, os aparelhos evoluíram significativamente, permitindo maior difusão e consolidação do método.<sup>10</sup>

O ureteroscópio flexível analógico utiliza múltiplas fibras ópticas arranjadas em forma de feixes com capacidade de transmitir luz e imagens. Uma das características é a deflexão ativa, proporcionada por um conjunto de fios que correm ao longo do aparelho e que são ligadas a uma alavanca que permite a angulação dos 3 cm distais do aparelho. O ângulo de deflexão ativa nos aparelhos varia entre 120° e 270°, suficiente para acessar o cálice inferior, cujo ângulo varia entre 104° e 175°. O aparelho também possui capacidade de uma deflexão secundária passiva, localizada entre os 6 e 8 cm da sua porção distal. Baseia-se na elasticidade da haste do aparelho, que combinada a deflexão ativa, permite a inspeção de todo o sistema coletor.<sup>11</sup>







É muito importante conhecer as dimensões do ureteroscópio flexível. O diâmetro da porção distal varia entre 6,0 e 8,0 Fr. A porção proximal é mais calibrosa e varia entre 7,5 e 10 Fr. Esse conhecimento é importante na decisão do tipo e dimensão da bainha de acesso ureteral, quando utilizada. O canal de trabalho é único para trabalho e irrigação, o que explica a maior dificuldade de visualização quando da introdução de basket ou fibra de laser no seu interior. Portanto, para ureteroscopia flexível, é preferível o uso de fibras de laser e baskets com o menor diâmetro possível, de preferência < 2 Fr, para otimizar a

irrigação. O diâmetro interno do canal de trabalho varia entre 2,5 e 4,5 Fr, sendo que a maioria dos aparelhos possui canal de 3,6 Fr. Há aparelhos com dois canais de trabalho, o que permite, teoricamente, melhora da visualização e otimiza a instrumentação, porém com diâmetros maiores (exemplo: Wolf Cobra; ponta 5,2 Fr; haste 9,9 Fr; canal de trabalho/irrigação 3,6 Fr; canal de laser/irrigação 2,4 Fr).

Contudo, as primeiras três gerações de ureteroscópios flexíveis ainda apresentavam limitações importantes. Dentre essas, destaca-se o componente de fibras ópticas. Além de frágeis, oferecem baixa qualidade de visualização em comparação aos ureteroscópios semirrígidos. A durabilidade dos aparelhos também melhorou ao longo dos anos, embora a redução progressiva de seu calibre implicou maior risco de quebra e maiores custos. Estudos do início dos anos 2000 apontam que havia necessidade de manutenção do ureteroscópio após média de 6 a 15 usos.<sup>12</sup> Em 2002, Preminger et al. recomendavam que a vida útil do ureteroscópio pudesse ser aumentada com uso de bainha ureteral, uso de fibra de laser fina (200 µm) e reposicionamento de cálculo de cálice inferior para o cálice superior com basket de nitinol.<sup>13</sup>

Atualmente, os aparelhos flexíveis ópticos têm apresentado maior durabilidade. Em publicação de 2022, Vaddi et al. realizaram 952 ureteroscopias semirrígidas (URS) com oito ureteroscópios ópticos (três Storz Flex X2, um Flex X2S, dois Olympus URF-P6, dois Olympus URF-P7). A durabilidade média do aparelho foi de 119 procedimentos, sendo que o tempo médio até exigir reparo foi de 71,9 horas.<sup>14</sup> Os principais modelos de ureteroscópios flexíveis ópticos disponíveis no mercado nacional e algumas de suas características estão enumerados na tabela 1.

**Tabela 1.** Principais modelos de ureteroscópios flexíveis ópticos disponíveis no mercado nacional

Marca	Modelo	Peso (g)	Deflexão para cima/baixo (graus)	Comp. (cm)	Calibre proximal (Fr)	Calibre distal (Fr)	Canal de trabalho (Fr)	
Storz	Flex-X <sup>2</sup>	344,5	270/270	67,5	8,4	7,5	3,6	
Wolf	Cobra	351,5	270/270	68	10,3	6,0	3,3 (2x)	
Wolf	Viper	309	270/270	68	9,0	6,0	3,6	
Olympus	URF-P5	336,5	180/275	70	8,4	5,3	3,6	
Olympus	URF-P6	334,5	275/275	70	7,95	4,9	3,6	
GyrusACMI	DUR-8E	-	270/270	64	10,1	8,7	3,6	

Elaborada a partir de Proietti et al., 2017<sup>5</sup>

## Ureteroscópio flexível digital

O desenvolvimento dos ureteroscópios flexíveis digitais de 4.ª geração (ACMI DUR-D e Olympus URF-V) traz novo marco na evolução do acesso retrógrado ao trato urinário superior.<sup>15</sup> Os ureteroscópios digitais dispensam a fibra óptica e a fonte de luz de xenônio, pois a imagem é gerada por um chip localizado na ponta do aparelho e a iluminação se faz por diodo emissor de luz (LED), com duração até 20 vezes maior que a fonte de luz tradicional.<sup>10</sup>

O principal avanço com esses aparelhos está na qualidade e nas características de imagem em relação aos ureteroscópios de fibra óptica (melhor definição de cores, aumento em 2-3 vezes na resolução de imagem e maior tamanho da imagem) (Figura 2). Além disso, destacam-se maiores fluxos de irrigação e maior deflexão ativa e passiva, mesmo com o canal de trabalho ocupado (Figura 3).<sup>15</sup>

Os principais modelos disponíveis de ureteroscópios flexíveis digitais no mercado nacional e algumas de suas características estão enumerados na tabela 2.

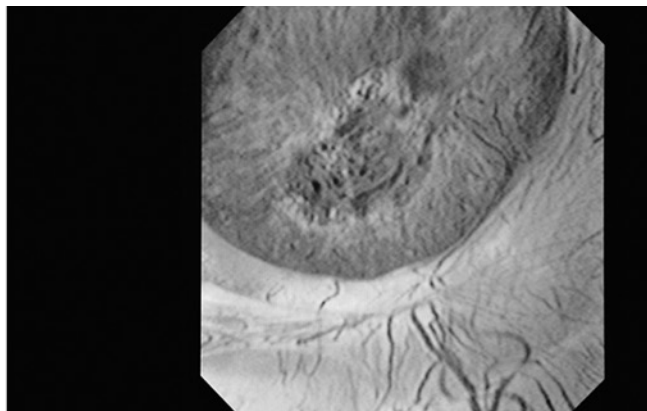
## Ureteroscópio flexível digital de uso único

O primeiro ureteroscópio flexível de uso único incorporado na prática clínica foi o LithoVue (Boston Scientific,

Massachusetts, Estados Unidos). Em comparação aos aparelhos ópticos reutilizáveis (Storz Flex2) e ao ureteroscópio de uso único Pusen (1.ª geração, Zhuhai Pusen Medical Technology Co, Ltd., Zhuhai, China), o LithoVue demonstrou superioridade em termos de resolução óptica, campo de visão, capacidade de deflexão e fluxo de irrigação com instrumentos maiores, além de ser mais leve do que os aparelhos ópticos.<sup>16</sup> No entanto, a primeira impressão foi de que os custos com os aparelhos de uso único seriam maiores, principalmente devido ao alto valor inicial dos aparelhos.

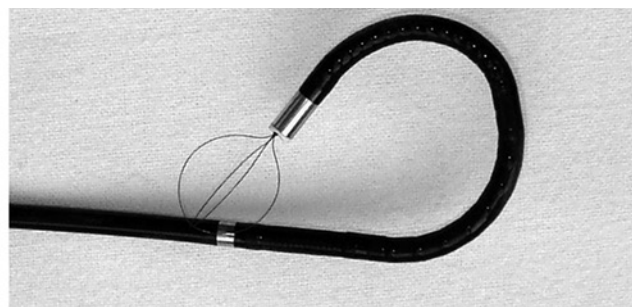
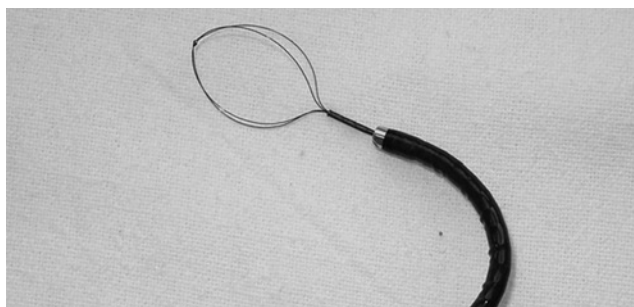
Contudo, análise mais detalhada revelou que a redução de custos relacionados ao reparo e reprocessamento poderia equilibrar essa balança. Tomas Chi et al. realizaram uma análise prospectiva em centro único dos microcustos relativos ao uso de aparelhos reutilizáveis (URF-P6) versus aparelho de uso único (LithoVue). Os autores concluem que o custo de aquisição do LithoVue foi maior por caso em comparação aos ureteroscópios de fibra óptica reutilizáveis. Contudo, contabilizando a economia com reparo, esterilização e reprocessamento, o custo total por caso foi comparável entre os dois grupos.

Dessa forma, com a notada superioridade dos aparelhos digitais de uso único e a potencial equivalência de



Adaptada de Multescu et al., 2010.<sup>15</sup>

Figura 2. Diferenças em tamanho e resolução de imagem entre o ureteroscópio flexível óptico (esquerda) e ureteroscópio flexível digital (direita).








Adaptada de Multescu et al., 2010.<sup>15</sup>

Figura 3. Deflexão máxima de um ureteroscópio flexível óptico (esquerda) e um ureteroscópio flexível digital (direita) com o canal de trabalho ocupado por um basket 3F ZeroTip.



**Tabela 2.** Principais modelos de ureteroscópios flexíveis digitais disponíveis no mercado nacional

Marca	Modelo	Peso (g)	Deflexão para cima/baixo (graus)	Comp. (cm)	Calibre proximal (Fr)	Calibre distal (Fr)	Canal de trabalho (Fr)	
Storz	Flex-XC	561,5	270/270	70	8,5	8,5	3,6	
Olympus	URF-V	903	180/275	67	10,9	8,3	3,6	
Olympus	URF-V2	942,5	275/275	67	8,5	8,4	3,6	
Wolf	Cobra Vision	830	270/270	68	9,9	5,2	3,6/2,4	
Wolf	Boa	791	270/270	68	8,7	6,6	3,6	

Elaborada a partir de Proietti et al., 2017.<sup>5</sup>

custos finais, novos ureteroscópios de uso único surgiram no mercado: Uscope 9,5 Fr e Uscope 7,5 Fr (Pusen); Uscope 7,5 Fr e 9,5 Fr (Biorad Medisys, Pune, Índia).<sup>17</sup>









Desai et al. compararam *in vitro* quatro aparelhos de uso único (Indoscope 9,5 Fr, LithoVue 9,5 Fr, Uscope 9,5 Fr, e Uscope 7,5 Fr). Os autores concluem que a representação de cores foi equivalente no Indoscope e LithoVue, embora superior ao Uscope 9,5 Fr e 7,5 Fr a distâncias de 20 mm e 50 mm. A resolução de imagem foi comparável nos quatro aparelhos a distância de 10 mm e 20 mm. A distância de 20 mm e 50 mm, a luminosidade do LithoVue é a maior, enquanto a do Uscope 7,5 Fr é a menor. A perda de deflexão é mínima com o Indoscope e máxima com Uscope 7,5 Fr. O fluxo de irrigação é comparável entre os quatro aparelhos.<sup>17</sup>

Outro ponto favorável para uso dos aparelhos de uso único é a questão da contaminação. Análise química *ex vivo* de ureteroscópios em dois grandes centros acadêmicos dos

Estados Unidos detectou crescimento microbiano em 13% dos aparelhos esterilizados e proteínas em 100% dos aparelhos.<sup>18</sup> Os investigadores atribuíram esses achados a irregularidades estruturais do aparelho, descoloração e dano do canal de trabalho.<sup>18</sup> A contaminação desses instrumentos ocorreu a despeito de limpeza manual e esterilização com peróxido de hidrogênio, sugerindo que melhorias nas técnicas de reprocessamento são necessárias.<sup>18</sup> A despeito disso, o uso dos ureteroscópios flexíveis de uso único não implicou redução das taxas de pielonefrite aguda após o procedimento.<sup>19</sup>

Os aparelhos de uso único também têm sido recomendados para pacientes com anatomia difícil ou cálculos complexos, em que há maior risco de dano do aparelho, como cálculos de cálice inferior.<sup>20</sup> Os principais modelos de ureteroscópios flexíveis digitais disponíveis no mercado nacional e algumas de suas características estão enumerados na tabela 3.

**Tabela 3.** Principais ureteroscópios flexíveis digitais disponíveis no mercado nacional

Marca	Modelo	Peso (g)	Deflexão para cima/baixo (graus)	Comp. (cm)	Calibre proximal (Fr)	Calibre distal (Fr)	Canal de trabalho (Fr)	Iluminação	Imagem	
Boston	LithoVue	277,5	270/270	68	9,5	7,7	3,6	Fibra óptica	CMOS	
Pusen	Uscope 9,5 Fr	220	270/270	65	9,5	9,0	3,6	Fibra óptica	CMOS	
Pusen	Uscope 7,5 Fr	-	270/270	65	7,5	-	3,6	LED	CMOS	
Bioradmedisys	Indoscope 9,5 Fr	-	270/270	67	9,5	-	3,3	LED	CMOS	
Endotherapeutics	Innovex	-	270/270	67	9,6	9,6	3,6	LED	CMOS	
OTU	WiScope	200	275/275	67	8,4	7,4	3,6	LED	CMOS	
Neoscope	Neoflex	119	280/280	68	9,0	9,0	3,6	LED	CMOS	
Dornier	Axis	-	275/275	66	8,5	8,5	3,6	LED	CMOS	

CMOS, *complementary metal-oxide-semiconductor*; LED, diodo emissor de luz; OTU, *one time use*.

Elaborada a partir de Proietti et al., 2017.<sup>5</sup>

## Bainha de acesso ao ureter

A baina de acesso ao ureter foi desenvolvida em 1974 por Hisao Takayasu e Yoshio Aso, com o objetivo de facilitar a inserção do ureteroscópio no ureter. Eles a chamavam de “tubo-guia”, sendo revestida por politetrafluoretileno (PTFE) com diâmetro de 3 mm e comprimento de 38 cm.<sup>21</sup> São considerados marcos importantes no desenvolvimento das bainhas a incorporação de um espiral metálico ao PTFE, tornando a baina mais resistente a torções e dobras e a criação de uma fenda lateral na parte exposta do dilatador, permitindo que o fio-guia de trabalho fique do lado externo da baina e se torne um fio-guia de segurança.<sup>21</sup>

A baina ureteral consiste em duas peças hidrofílicas: a camisa e o dilatador interno. A classificação das bainhas é dada pelo seu diâmetro interno, diâmetro externo e comprimento. O diâmetro interno pode variar de 9,5-14 Fr e o diâmetro externo de 11,5-17,5 Fr. O comprimento pode variar de 13 a 56 cm. Bainhas de 35 cm atingem o ureter proximal e a pelve renal de mulheres, enquanto a baina de 45 cm atinge o ureter proximal nos homens (a depender da estatura deles). As principais bainhas disponíveis no mercado nacional e algumas de suas características estão enumeradas na tabela 4.

A escolha da baina deve levar em conta características do paciente e também do ureteroscópio que será utilizado. O diâmetro normal do ureter varia entre 3-4 mm (aproximadamente 10 Fr). Portanto, pacientes sem uso de duplo J precisam de bainhas mais finas. Já pacientes com duplo J prévio permitem uso de bainhas mais calibrosas. Em 2014, Traxer et al. investigaram a compatibilidade das bainhas e ureteroscópios disponíveis. A conclusão do estudo foi que a baina 10/12 Fr foi compatível com todos

os ureteroscópios flexíveis, exceto o ureteroscópio digital Olympus URF-V. Já a baina 11/13 permitia a entrada do URF-V, porém com muita resistência, limitando seu uso. A baina universal, naquela ocasião, foi a 12/14 Fr.<sup>22</sup>

Recentemente, duas inovações no desenvolvimento das bainhas merecem destaque: a primeira foi a incorporação de um sistema de sucção na baina ureteral, com intuito de auxiliar na remoção dos fragmentos durante a litotripsia.<sup>23</sup> A segunda consiste na possibilidade de deflexão da ponta da baina até 180°. <sup>21</sup> Ainda são necessários trabalhos para avaliar o real papel e impacto dessas duas novidades.

No entanto, o uso da baina ureteral não é obrigatório durante a F-URS.<sup>1,2</sup> Revisão sistemática publicada por Traxer et al. em 2018 conclui que o impacto do uso da baina ureteral na F-URS é incerto. A evidência é baixa para afirmar que a baina implica aumento do fluxo de irrigação, reduz a pressão intrapiélica e diminui a chance de infecção. Além disso, não há evidências científicas para afirmar que a baina aumenta a taxa de SFR, protege o ureter, reduz dor no pós-operatório, aumenta a chance de estenose de ureter e que seja custo-efetiva.<sup>21</sup>

## Litotripsia

### Fragmentação ou apenas retirada do cálculo

Uma vez localizado o cálculo, este deve ser removido com basket ou fragmentado com laser. A remoção do cálculo com basket deve ser feita trazendo o conjunto todo, sempre sob visualização direta. Uma regra fácil para determinar se o cálculo sai sem necessidade de ser fragmentado é compará-lo com o tamanho do fio-guia. O fio-guia hidrofílico de 0,035” tem 0,89 mm. Se a baina ureteral

**Tabela 4.** Principais bainhas disponíveis no mercado nacional

Empresa/modelo	Diâmetro interno/externo (Fr)	Extensão (cm)
Navigator (Boston Scientific)	11/13; 13/15	28; 36; 46
Navigator HD (Boston Scientific)	11/13; 12/14; 13/15	28; 36; 46
Forte (Applied)	10/12-16; 12/14-18; 14/16-18	20; 28; 35; 55
Forte Plus (Applied)	10/14-18	35; 55
AquaGuide (Bard)	10/12-14; 11/13-15	25; 35; 45; 55
ReTrace (Porges - Coloplast)	10/12; 12/14	35; 45
ReTrace (Porges - Coloplast)	11/13; 13; 15	35; 45
Flexor (Cook)	9,5/11; 12/13,7; 14/16	13; 20; 28; 35; 45; 55
Flexor DL (Cook)	9,5/14; 12/16,7	13; 20; 28; 35; 45; 55
Flexor Parallel (Cook)	9,5/11; 12/13,7; 14/16	13; 20; 28; 35; 45; 55

Adaptada de Mazzucchi et al., 2014.<sup>10</sup>

utilizada é 10/12 Fr, o diâmetro interno da bainha é 10 Fr, portanto 3,3 mm. Portanto, um cálculo de tamanho aproximadamente 3,5 vezes o tamanho do fio-guia e ele irá sair pela bainha 10/12 Fr.

### Cálculos de cálice inferior

Cálculos de cálice inferior podem ser reposicionados com basket em cálice médio ou superior para facilitar a fragmentação e reduzir a chance de quebra do aparelho.<sup>11</sup> Caso isso não seja factível, o cálculo deverá ser fragmentado no próprio cálice inferior. Para tal utiliza-se uma fibra de 200 micras. Schuster et al. demonstraram que o reposicionamento aumenta o SFR de 29% para 100%.<sup>24</sup> Contudo, apenas 58,3% dos urologistas usualmente reposicionam os cálculos de cálice inferior.<sup>25</sup> Com os novos ureteroscópios digitais de uso único, a necessidade de reposicionamento dos cálculos de cálice inferior tem sido cada vez mais questionada. Isso devido à grande capacidade de deflexão desses novos aparelhos, mesmo com canal de trabalho ocupado com basket ou fibra laser de 200 micras.<sup>26</sup>

### Cuidados com a fibra de laser no ureteroscópio

1. Checar se não há falha no revestimento da fibra antes de introduzi-la no aparelho. Em caso de defeito, ocorrerá “vazamento” do laser e o canal de trabalho do ureteroscópio será irreversivelmente danificado;
2. Só introduzir a fibra com o ureteroscópio retificado, pois a fibra fura o canal de trabalho caso o aparelho esteja fletido;
3. Acionar o laser somente se a ponta da fibra estiver visível e a cerca de 1,5 cm da ponta do ureteroscópio, a fim de não queimar a ponta e danificá-lo irreversivelmente;
4. Caso haja necessidade de realizar qualquer movimentação no flexível, o laser deve ser colocado em modo de repouso, para evitar disparos inadvertidos e danos no aparelho.

### Tipos de fragmentação

A fragmentação dos cálculos com laser segue duas regras básicas:

1. **Dusting:** consiste em pulverizar o cálculo pela borda, em movimento circular. Utiliza-se menor potência (0,4 a 0,6 J) e maior frequência (10 a 20 Hz). Pulveriza-se o cálculo por completo, sem a necessidade de remover fragmentos residuais com basket.
2. **Basketing:** fragmentação do cálculo e remoção dos fragmentos com basket. A fibra deve ser direcionada

para o centro do cálculo, utilizando-se maior potência (0,8 a 1,2 J) e menor frequência (6 a 10 Hz). Essa técnica é útil para cálculos muito duros e exige a remoção dos fragmentos com basket.

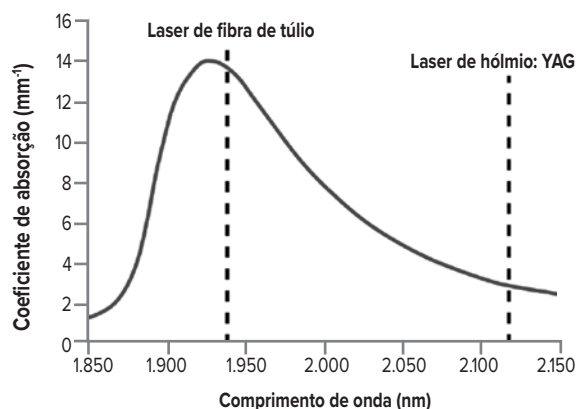
### Diferenças entre o laser de hólmio: YAG e o laser de fibra de túlio

O primeiro uso do laser de hólmio: ítrio-alumínio-granada (YAG) na urologia foi descrito em 1992.<sup>27</sup> Inicialmente foi considerado como opção inovadora para ablação de tecidos, devido suas características hemostáticas favoráveis, sendo opção eventual para o tratamento de cálculos urinários.<sup>28</sup> Atualmente, o laser de hólmio: YAG é o padrão-ouro para laserlitotripsia.<sup>29</sup>

Comparado com outras técnicas de litotripsia, o laser de hólmio: YAG apresenta inúmeras vantagens:

1. Capaz de fragmentar todos os tipos de cálculos urinários conhecidos;
2. Capaz de operar com fibras finas (até 200  $\mu\text{m}$ ), flexíveis e perda limitada de energia;
3. Segura: 1. mínima penetração tecidual; 2. coeficiente de absorção alto do hólmio pela água (comprimento de onda do hólmio);
4. Versatilidade: permite uso em tecidos moles além de pedras.

O coeficiente de absorção da água à temperatura ambiente (22 °C) na faixa do infravermelho tem papel relevante na interação tecidual do hólmio e túlio (Figura 4). A expansão térmica e a vaporização da água são os principais mecanismos da ablação tecidual dos lasers com



Adaptada de Traxel et al., 2020.<sup>28</sup>  
**Figura 4.** Coeficiente de absorção da água a temperatura ambiente (22 °C) na faixa do infravermelho (linha vermelha). O laser de fibra de túlio foi otimizado para emitir um comprimento de onda de 1.940 nm, correspondendo ao pico de absorção da água líquida no infravermelho. Comparativamente, o coeficiente de absorção do laser de fibra de túlio (aproximadamente 14  $\text{nm}^{-1}$ ) é 4 vezes maior do que o do laser de hólmio: YAG (aproximadamente 3  $\text{nm}^{-1}$ ).

comprimento de onda próximo do ponto de absorção da água no infravermelho, onde a água é primariamente laser cromófora.

O laser de Hólmio: YAG opera no comprimento de onda de 2.120 nm. É altamente absorvido na água, levando a rápida formação de bolhas após sua emissão no modo pulsado. Essa característica também contribui ao seu perfil de segurança, pois a penetração é limitada a 400 µm e a coagulação tecidual além desse ponto apenas ocorre com pulsos de alta energia.

O laser de fibra de túlio, no entanto, foi otimizado para emitir um comprimento de onda de 1.940 nm,

correspondendo ao pico de absorção da água líquida no infravermelho. Como o coeficiente de absorção do *fiber laser* (aproximadamente 14 nm<sup>-1</sup>) é mais que 4 vezes maior do que o do laser de hólmio: YAG (aproximadamente 3 nm<sup>-1</sup>), espera-se maior eficiência de ablação a favor do túlio em equivalentes pulsos de energia. Além disso, menor penetração tecidual é esperada para o túlio.

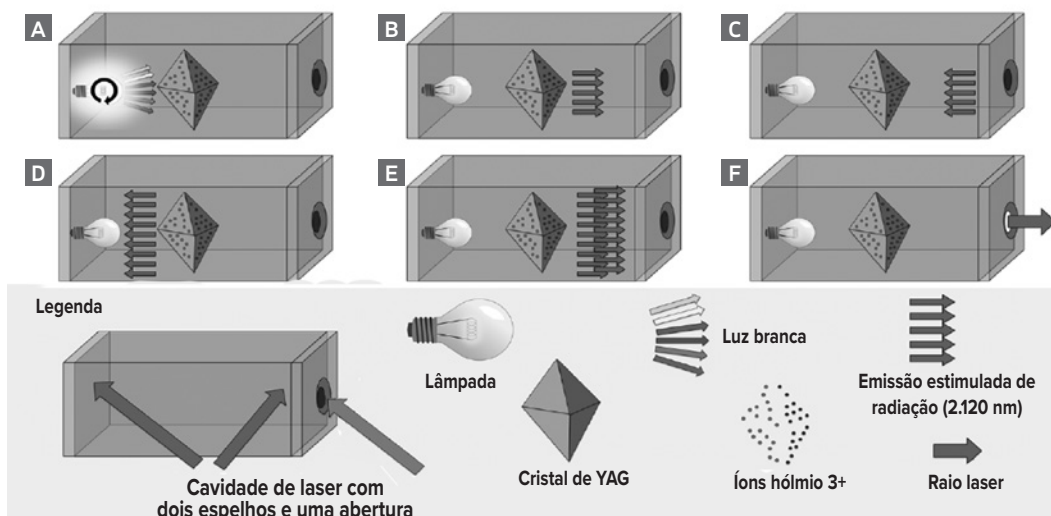
As principais características e diferenças entre o laser de hólmio e o laser de fibra de túlio estão descritas na tabela 5. Podemos resumir o gerador do laser de hólmio: YAG como uma cavidade óptica composta por um cristal em estado sólido (Figura 5). O elemento central dessa

**Tabela 5.** Principais características e diferenças entre o laser de hólmio e o laser de fibra de túlio

Parâmetro	Laser de hólmio: YAG (Lumenis Pulse 120 H)	Laser de fibra de túlio (IPG Medical, Superpulse)
Comprimento de onda	2.120 nm	1.940 nm
Faixa de energia de pulso	0,2 - 6,0 J	0,025 - 6,0 J
Faixa de duração de pulso	0,05 - 1 ms	0,05 - 12 ms
Forma do pulso	Ditado pelo pulso de bombardeamento	Modulado eletronicamente
Frequência máxima de pulso	120 Hz	2.000 Hz
Potência média de pulso	120 W	60 W
Diâmetro mais baixo do núcleo da fibra laser proximal	≥ 200 µm	≥ 150 µm
Sistema de resfriamento	Geradores de baixa potência: sistema de refrigeração de água autocontido com ventilador Geradores de alta potência: sistema de refrigeração por compressão de vapor	Ventilador
Resistência a choques externos	Baixa	Alta

YAG, ítrio-alumínio-granada.  
Adaptada de Traxel et al., 2020.<sup>26</sup>

### Cavidade do laser de Hólmio: YAG



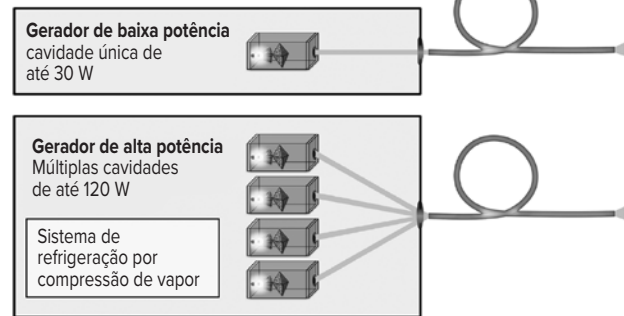
Adaptada de Traxel et al., 2020.<sup>26</sup>  
**Figura 5.** Representação esquemática do modo de operação do laser de hólmio: YAG.

cavidade é o cristal de YAG em que íons de hólmio foram quimicamente incorporados. Cada pulso de laser resulta da interação da luz emitida por uma lâmpada (tipicamente Xenon ou Krypton) com os íons de hólmio aderidos no cristal de YAG, gerando fótons com comprimento de onda característico de 2.120 nm. Esses fótons então viajam livremente pela cavidade óptica e são refletidos por espelhos em cada extremidade da cavidade. Dependendo do pulso de energia desejado, ciclos adicionais de luz são adicionados. Uma pequena abertura na cavidade permite a saída do laser.

A maior parte da energia emitida pela lâmpada é perdida e causa aquecimento da cavidade do laser, pois a lâmpada emite energia em um espectro amplo, enquanto o hólmio: YAG absorve energia em um estreito espectro. Portanto, os geradores de laser de hólmio: YAG necessitam de sistemas de resfriamento adequados, o que contribui significativamente com o tamanho e peso dos aparelhos. Isso também influencia na potência do laser. A faixa máxima de temperatura dentro dos cristais de laser define o limite de potência e frequência que uma única cavidade de laser de hólmio: YAG pode operar (< 30 W, < 30 Hz). Para superar essa situação, geradores com múltiplas cavidades têm sido desenvolvidos, permitindo o surgimento dos lasers de alta potência (> 50 W) (Figura 6).

Outra limitação da arquitetura do hólmio: YAG é que seu feixe não é uniforme. Esta característica limita o uso de fibras > 200 µm com o laser de hólmio. O gerador de laser de hólmio: YAG também é vulnerável a movimentações bruscas, que podem resultar no desalinhamento dos espelhos dentro da cavidade e causar dano irreversível no gerador. Grande cuidado durante sua manipulação e transporte.

### Laser de hólmio: YAG



Adaptada de Traxel et al., 2020.<sup>28</sup>

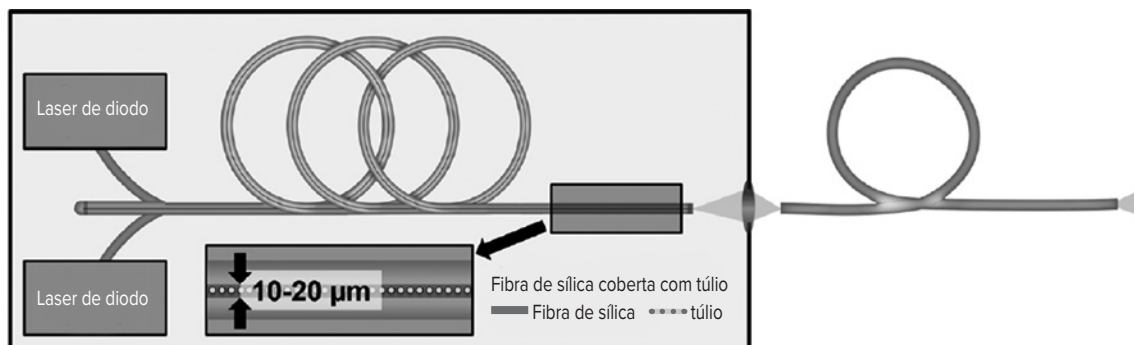
Figura 6. Representação esquemática do modo de operação do laser de hólmio: YAG de baixa potência (até 30 W) e de alta potência (até 120 W).

O laser de fibra de túlio consiste em uma fibra de sílica muito fina e longa (*core*: 10-20 µm; 10-30 m comprimento), em que íons de túlio foram quimicamente incorporados (Figura 7).

O funcionamento do laser ocorre quando os íons de túlio são excitados por lasers de diodo, resultando na emissão de um feixe com comprimento de onda de 1.940 nm, tanto em modo pulsado como em modo contínuo dentro de um amplo espectro de energia, frequência e formatos de pulso.

A eficiência do laser de fibra de túlio é significativamente maior do que a do hólmio, pois o espectro de emissão do laser diodo precisamente coincide com o espectro de absorção dos íons de túlio. Dessa forma, há menor aquecimento e o gerador pode operar com altas potências (> 50 W) e altas frequências (até 2.000 Hz), com apenas um simples ventilador dentro do gerador. Além disso, pelo fato de não possuir espelho, o gerador do laser de túlio é menos suscetível a movimentações ou danos por transporte.

### Laser de fibra de túlio



Adaptada de Traxel et al., 2020.<sup>28</sup>

Figura 7. Representação esquemática do modo de operação do laser de fibra de túlio.

O feixe de laser emitido pelo túlio é mais uniforme do que o laser de hólmio: YAG, permitindo sua utilização em fibras de sílica muito mais finas do que o laser de hólmio, tais quais 50-100 micras.

## Tendências e futuro da litotripsia com laser

Fibras de pequeno calibre e laser com pulso de baixa energia, alta frequência e longa duração são desejáveis para otimizar a litotripsia.<sup>2</sup>

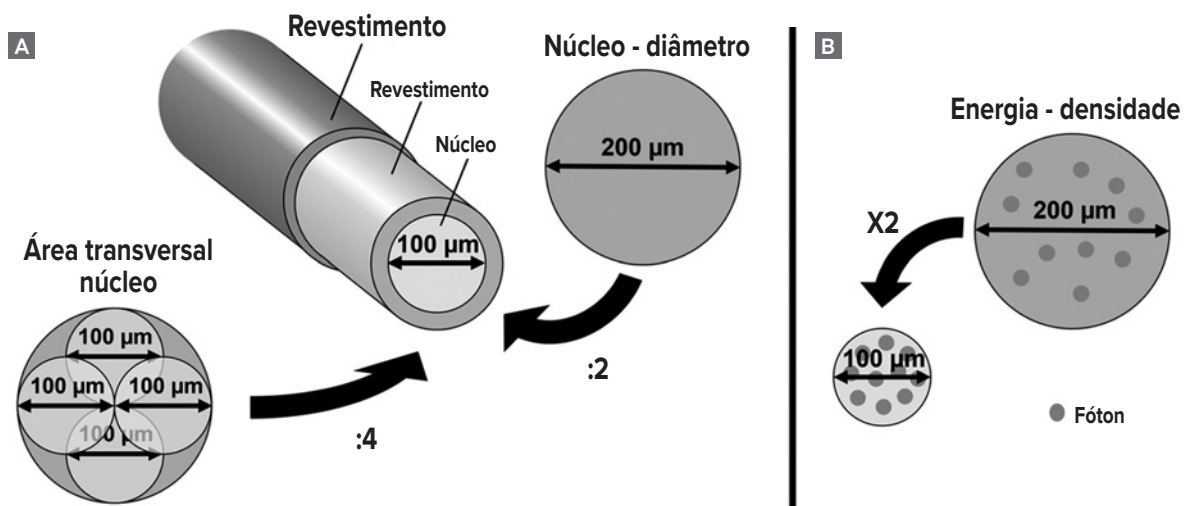
Estudos prévios com laser de hólmio já apontavam as múltiplas vantagens das fibras finas: melhor fluxo de irrigação, melhor deflexão e menor retropulsão. Com fibras mais finas seria possível também a redução do diâmetro do canal de trabalho, permitindo a miniaturização dos ureteroscópios. Além disso, a fragmentação com fibra mais fina resultaria em fragmentos menores, justamente porque uma menor área do cálculo seria irradiada pelo laser, evitando grandes fragmentos. No entanto, essa é uma limitação para o laser de hólmio, que trabalha com fibras  $\geq 200$  micras (pois tem um padrão não uniforme do feixe de laser). Comparativamente, o laser de túlio tem um feixe muito mais uniforme e permite o uso de fibras mais finas, até diâmetros de 50 micras. Consequentemente, o laser de fibra de túlio oferece potencial vantagem para a miniaturização de futuras gerações de ureteroscópios flexíveis.<sup>3</sup>

Uma limitação conhecida do uso de fibras finas é o risco de dano da ponta da fibra com pulsos de alta energia. Quando o diâmetro do *core* da fibra é dividido por dois, a densidade da energia aumenta por quatro. Portanto, como regra, a energia do pulso deve ser dividida por quatro quando o diâmetro do *core* da fibra for dividido por dois (Figura 8).

Além da energia do pulso, a duração do pulso tem implicação na prevenção da degradação da fibra e na retropulsão do cálculo. Pulsos longos relacionam-se a menor movimentação e retropulsão do cálculo, além de aumentarem a vida útil da fibra. Nesse aspecto, novamente vantagem em favor ao laser de fibra de túlio, que permite pulsos com energias tão baixas quanto 0,025 J, pulsos com duração longa tanto quanto 12 ms, e feixes uniformes (*top-hat* ou *flattop*) com distribuição mais uniforme da energia ao longo da duração do pulso do que o laser de hólmio. Portanto, a redução na fibra exige diminuição proporcional da energia do pulso. Para manter a eficiência em ablação do cálculo, deve haver aumento compensatório da frequência do pulso. Novamente, vantagem para o laser de fibra de túlio, que pode atingir frequências de até 2.000 Hz, em comparação ao máximo de 80 Hz permitido pelo laser de hólmio de alta potência.<sup>3</sup>

## Aspectos de segurança

1. Fluoroscopia sempre disponível na sala cirúrgica;<sup>2</sup>
2. Fio-guia de segurança – a EAU recomenda que a F-URS deve ser feita com fio-guia de segurança, embora alguns grupos demonstrem que o procedimento pode ser realizado sem ele;<sup>2</sup>
3. URS previamente a F-URS é útil por promover dilatação ativa do meato ureteral, verificar a presença de fragmentos de cálculos ou áreas de estreitamento e verificar anatomia do ureter e junção ureteropélvica (JUP) (pielografia pelo aparelho semirrígido);
4. Caso não seja possível a realização da URS, proceder com a colocação de cateter duplo J por 7 a 14 dias (dilatação passiva);



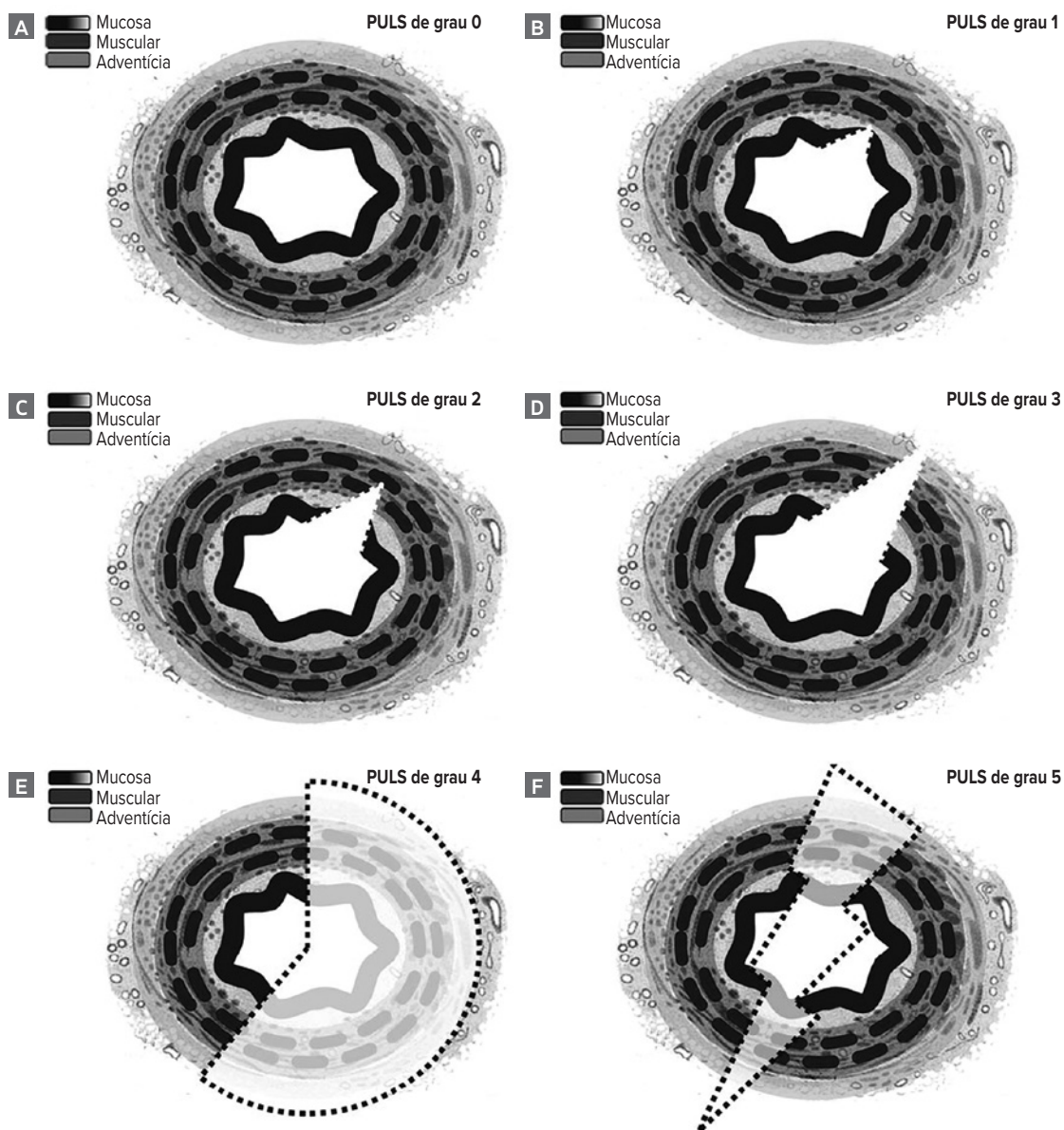
Adaptada de Traxel et al, 2020.<sup>28</sup>

**Figura 8.** Relação entre o diâmetro do núcleo da fibra, área transversal e densidade de energia. A) quando o núcleo da fibra é dividido por dois, a área seccional equivalente é dividida por quatro. B) quando o diâmetro do núcleo é dividido por dois, a densidade de energia aumenta por quatro.

5. A F-URS bilateral no mesmo tempo é possível, com equivalente SFR, embora tenha aumento de complicações (maioria Clavien 1 e 2),<sup>2,30,31</sup>
6. Tempo operatório prolongado implica aumento de complicações. A F-URS não deve exceder 90 minutos,<sup>2,32</sup>
7. Polo inferior – o ângulo infundíbulo pélvico (IPA) é o preditor mais importante de sucesso em F-URS,<sup>33</sup> IPA < 41° está associado a maior chance de fragmentos residuais após F-URS,<sup>34</sup>
8. Os pacientes com todos os seguintes critérios não precisam necessariamente de cateter duplo J após a F-URS (nível de evidência A): 1. Ausência de lesão de estenose

de ureter durante a F-URS; 2. Ausência de estenose de ureter ou outra alteração anatômica que permita o *clearance* dos fragmentos; 3. Presença de rim contralateral normal; 4. Ausência de disfunção renal; 5. quando uma F-URS complementar não está planejada;<sup>1</sup>

9. Sempre retirar a bainha sob visão direta do ureteroscópio flexível e avaliar ao ureter quanto a presença de lesões. Utilizar a classificação de escala de lesão pós-ureteroscópica (PULS, do inglês *post-ureteroscopic lesion scale*) (0 = sem lesão/petúquia mucosa; 1 = lesão mucosa; 2 = lesão mucosa e músculo liso; 3 = perfuração < 50% (lesão adventícia; 4 = perfuração > 50%; 5 = avulsão) (Figura 9).<sup>35,36</sup>



Adaptada de Schoenthaler et al., 2014.<sup>36</sup>  
Figura 9. Classificação de PULS.

## Referências

- 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. *The Journal of Urology*. 2016;196(4).
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022.
- Geraghty R, Abourmarzouk O, Rai B, Biyani CS, Rukin NJ, Somani BK. Evidence for ureteroscopy and laser fragmentation (URSL) for large renal stones in the modern era. *Current Urology Reports*. 2015;16(8).
- Smith A, Averch TD, Shahrour K, Opondo D, Daels FP, Labate G, et al. CROES PCNL Study Group. A nephrolithometric nomogram to predict treatment success of percutaneous nephrolithotomy. *The Journal of Urology*. 2013;190(1).
- Proietti S, Somani B, Sofer M, Pietropalo A, Rosso M, Saitta G, et al. The "Body Mass Index" of Flexible Ureteroscopes. *J Endourol*. 2017;31(10):1090-5.
- Sharaf A, Amer T, Somani BK, Aboumarzouk OM. Ureteroscopy in patients with bleeding diatheses, anticoagulated, and on anti-platelet agents: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Endourology*. 2017;31(12).
- Westerman ME, Scales JA, Vidit S, Gearman DJ, Ingimarsson JP, Krambeck AE. The effect of anticoagulation on bleeding-related complications following ureteroscopy. *Urology*. 2017;100.
- Fuchs GJ. Milestones in endoscope design for minimally invasive urologic surgery: the sentinel role of a pioneer. *Surgical Endoscopy*. 2006;20 Suppl 2.
- Marshall VF. Fiber optics in urology. *The Journal of Urology*. 1964;91.
- Mazzucchi E, Danilovic A, Vicentini FC, Srougi M. Técnicas avançadas em endourologia. 2.º ed. São Paulo; 2014.
- Perrella R, Vicentini FC, Paro ED, Torricelli FCM, Marchini GS, Danilovic A, et al. Reply by Authors. *J Urol*. 2022;207(3):6556.
- Afane JS, Olweny EO, Bercowsky E, Sundaram CP, Dunn MD, Shalhav AL, et al. Flexible ureteroscopes: a single center evaluation of the durability and function of the new endoscopes smaller than 9Fr. *The Journal of Urology*. 2000;164(4).
- Pietrow PK, Auge BK, Delvecchio FC, Silverstein AD, Weizer AZ, Albala DM, et al. Techniques to maximize flexible ureteroscope longevity. *Urology*. 2002;60(5).
- Vaddi CM, Ramakrishna P, Ganesan S, Swamy S, Anandan H, and Babu M. Durability of current generation flexible ureteroscopes: the experience from a high-volume centre. *Central European Journal of Urology*. 2022;75(2).
- Multescu R, Geavlete B, Georgescu D, Geavlete P. Conventional fiberoptic flexible ureteroscope versus fourth generation digital flexible ureteroscope: a critical comparison. *Journal of Endourology*. 2010;24(1):17-21.
- Marchini GS, Batagello CA, Monga M, Torricelli FCM, Vicentini FC, Danilovic A, et al. In vitro evaluation of single-use digital flexible ureteroscopes: a practical comparison for a patient-centered approach. *Journal of Endourology*. 2018;32(3).
- Patil A, Agrawal S, Batra R, Singh A, Ganpule A, Sabnis R, et al. Single-use flexible ureteroscopes: Comparative in vitro analysis of four scopes. *Asian Journal of Urology*. 2023;10(1).
- Ofstead CL, Heymann OL, Quick MR, Johnson EA, Eiland JE, Wetzler HP. The effectiveness of sterilization for flexible ureteroscopes: A real-world study. *American Journal of Infection Control*. 2017;45(8).
- Mazzucchi E, Marchini GS, Berto FCG, Denstedt J, Danilovic A, Vicentini FC, et al. Single-use flexible ureteroscopes: update and perspective in developing countries. A narrative review. *International Braz J Urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2022;48(3).
- Ordon M, Urbach D, Mamdani M, Saskin R, Honey RJD, Pace KT. The surgical management of kidney stone disease: a population based time series analysis. *The Journal of Urology*. 2014;192(5).
- De Coninck V, Keller EX, Rodríguez-Monsalve M, Audouin M, Doizi S, Traxer O. Systematic review of ureteral access sheaths: facts and myths. *BJU Int*. 2018;122(6):959-69.
- Al-Qahtani SM, Letendre J, Thomas A, Natalin R, Saussez T, Traxer O. Which ureteral access sheath is compatible with your flexible ureteroscope? *Journal of Endourology*. 2014;28(3).
- Zeng G, Wang D, Zhang T, Wan SP. Modified access sheath for continuous flow ureteroscopic lithotripsy: a preliminary report of a novel concept and technique. *Journal of Endourology*. 2016;30(9).
- Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS. Ureteroscopic treatment of lower pole calculi: comparison of lithotripsy in situ and after displacement. *The Journal of Urology*. 2002;168(1).
- Dauw CA, Simeon L, Alruwaily AF, Sanguedolce F, Hollingsworth JM, Roberts WW, et al. Contemporary practice patterns of flexible ureteroscopy for treating renal stones: results of a worldwide survey. *Journal of Endourology*. 2015;29(11).
- Dragos LB, Somani BK, Sener ET, Buttice S, Proietti S, Ploumidis A, et al. Which flexible ureteroscopes (digital vs. fiber-optic) can easily reach the difficult lower pole calices and have better end-tip deflection: in vitro study on K-Box. A PETRA Evaluation. *Journal of Endourology*. 2017;31(7).
- Johnson DE, Cromeens DM, Price RE. Use of the holmium:YAG laser in urology. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1992;12(4).
- Traxer O, Keller EX. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser. *World Journal of Urology*. 2020;38(8).
- Kronenberg P, Traxer O. Update on lasers in urology 2014: current assessment on holmium:yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) laser lithotripter settings and laser fibers. *World Journal of Urology*. 2015;33(4).
- Hongwei G, Xiaoqing Z, Yanqun N, Xinzhi H, Chengfan Y. Bilateral same-session ureteroscopy for treatment of ureteral calculi: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endourology*. 2016;30(11).
- Danilovic A, Torricelli FCM, Marchini GS, Batagello C, Vicentini FC, Olivier Traxer O, et al. Prospective evaluation of bilateral retrograde intrarenal surgery: is it really safe? *Journal of Endourology*. 2021;35(1).
- Lane J, Whitehurst L, Hameed BMZ, Tokas T, Somani BK. Correlation of operative time with outcomes of ureteroscopy and stone treatment: a systematic review of literature. *Current Urology Reports*. 2020;21(4).
- Karim SS, Hanna L, Geraghty R, Somani BK. Role of pelvicalyceal anatomy in the outcomes of retrograde intrarenal surgery (RIRS) for lower pole stones: outcomes with a systematic review of literature. *Urolithiasis*. 2020;48(3).
- Danilovic A, Rocha BA, Torricelli FCM, Marchini GS, Batagello C, Vicentini FC, et al. Size is not everything that matters: preoperative CT predictors of stone free after RIRS. *Urology*. 2019;132.
- Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *The Journal of Urology*. 2013;189(2).
- Schoenthaler M, Buchholz N, Farin E, Ather H, Bach C, Bach T, et al. The Post-Ureteroscopic Lesion Scale (PULS): a multicenter video-based evaluation of inter-rater reliability. *World J Urol*. 2014;32(4):1033-40.





# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 7

**SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I**

# Radiologia geniturinária

Dr. José Pontes Jr.

Dr. Davi Constantin

A prática urológica é amplamente baseada em métodos de imagem que são fundamentais para o diagnóstico, o tratamento e o 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.<sup>1</sup> A tomografia de abdome com contraste (tomografia computadorizada [TC]) e a ressonância magnética (RNM) diferenciam lesões sólidas e císticas, estratificam o risco de malignidade, avaliam 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.<sup>2-4</sup>

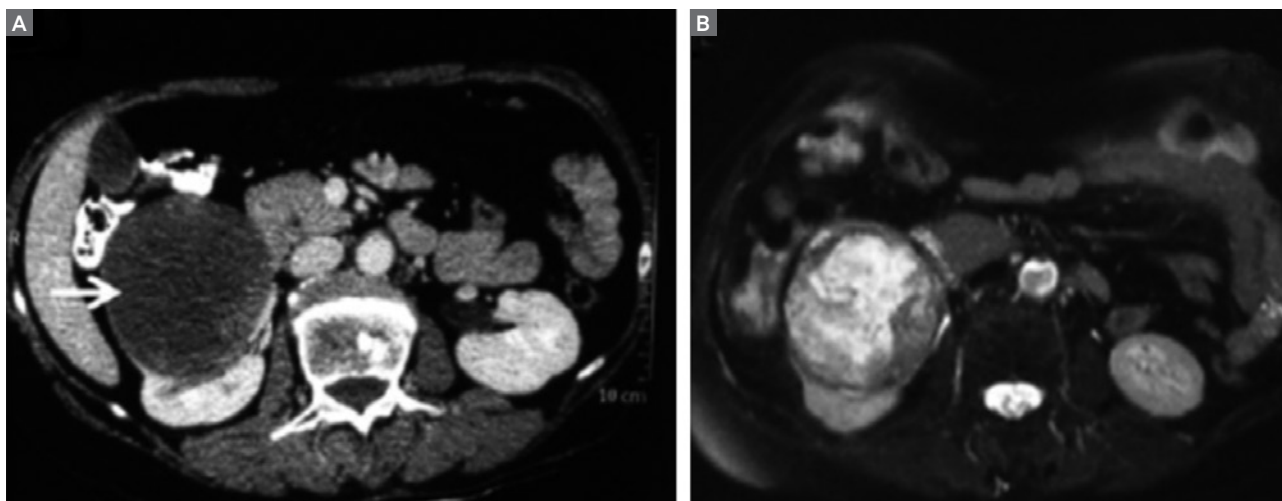
Nos tumores sólidos, o principal fator preditor de malignidade é o realce pelo contraste com elevação de atenuação > 15 UH após na TC.<sup>5,6</sup> Os diferentes tipos histológicos de carcinoma de células renais (CCR) apresentam algumas características na RNM. O tipo células claras tem por padrão imagem sólida hipervascularizada, heterogênea, necrose central e hipersinal em T2 na RNM (Figura 1),<sup>7</sup> enquanto o CCR papilífero apresenta baixo sinal em T2 na RNM, maior restrição a difusão e discreto realce progressivo pós-contraste.<sup>8,9</sup> Apesar da alta acurácia da TC e da 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.<sup>10</sup>

Na avaliação das lesões císticas, a classificação de Bosniak é amplamente utilizada há mais de 30 anos para prever malignidade e ditar a conduta.<sup>11</sup> Essa 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*<sup>12</sup> adicionou informações da RNM, detalhou dados outrora subjetivos, visando melhorar a estratificação para tomada de conduta (Tabela 1).

## Avaliação por imagem da litíase urinária

A radiografia simples de abdome possui baixa sensibilidade, mas pode ser indicada para seguimento de cálculo ureteral identificado em TC prévia de pacientes em terapia expulsiva ou após litotripsia.<sup>13</sup> A ultrassonografia (US) é o exame de rastreamento, com sensibilidade de 45% e especificidade de 94%,<sup>14</sup> tendo melhor acurácia em cálculos calicinais, piélicos ou na junção ureterovesical. É o exame de escolha em pediatria e gestantes devido à ausência de radiação ionizante.<sup>12</sup> No paciente sintomático com suspeita de litíase, o exame padrão-ouro é a TC sem contraste, pois visualiza todo o trajeto ureteral com alta sensibilidade (> 95%) e especificidade (> 96%).<sup>15</sup> Além do diagnóstico, a TC auxilia na conduta terapêutica, informando posição, tamanho e densidade dos cálculos,



Adaptada de Mittal et al., 2016.<sup>7</sup>

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

**Tabela 1.** Atualização da classificação de Bosniak para massas renais císticas<sup>12</sup>

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

Adaptada de Silverman et al., 2019.<sup>12</sup>

presença de hidronefrose, distância cálculo-pele e relação com estruturas adjacentes para acesso renal em cirurgia percutânea e litotripsia extracorpórea.<sup>16-18</sup> Protocolos com baixa dose de irradiação sugerem a mesma sensibilidade para cálculos  $> 3$  mm.<sup>19</sup> Outra vantagem da TC é a visualização de cálculo de ácido úrico e xantina, benefício que se perde na identificação dos cálculos de indinavir.<sup>20</sup>

## 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 RM, tendo 92% de sensibilidade e 95% de especificidade para detecção de tumores do trato urinário alto.<sup>21</sup> Para reduzir a dose de irradiação, novos protocolos de baixa dose com reconstrução interativa, técnica de dupla injeção de contraste são estratégias eficazes.<sup>22</sup> Em paciente com contraindicação à utilização de contraste iodado ou com restrição à radiação ionizante (gestantes/crianças), o método de escolha é a uorressonância, mesmo possuindo menor sensibilidade na detecção de cálculos ureterais.<sup>23-25</sup>

## Exames de imagem no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata

O ultrassom apresenta baixa acurácia na identificação do câncer de próstata (CP). Embora o aspecto típico seja uma lesão hipoecoica, sabe-se que a maioria não representa câncer e sim prostatite, neoplasia intraepitelial prostática (PIN), infarto prostático, sendo o valor preditivo positivo (VPP) de 15%-30%.<sup>26,27</sup> O ultrassom é empregado para orientação da amostragem para a zona periférica na biópsia randômica, na avaliação de áreas hipoecoicas e também na biópsia por fusão de imagens. Recentemente surgiu o microultrassom, que apresenta maior resolução quando comparado ao ultrassom convencional (70 vs. 200  $\mu$ ). 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 clinicamente significativo (CPCs) foi igual entre os grupos; porém, quando considerados apenas os fragmentos guiados, a detecção foi favorável ao microultrassom, 38% vs. 23%,  $p = 0,02$ .<sup>28</sup> 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

que tenha avaliado o desempenho desse promissor método de imagem no diagnóstico do CP.

A TC não é útil no diagnóstico do tumor primário e apresenta desempenho reinferior à ressonância no estadiamento local do CP e, portanto, não tem indicação para essas finalidades (NE 2a; GR forte).<sup>29</sup> O exame é indicado na pesquisa de metástases linfonodais e viscerais. Porém, o desempenho da TC na avaliação de metástase linfonodal tem baixa sensibilidade, sendo baseado no tamanho do linfonodo. Existe controvérsia sobre o valor de corte, sendo considerados suspeitos linfonodos > 8 mm. Estudo com 4.264 pacientes tratados com cirurgia encontrou linfonodos positivos em 15% e somente 2,5% tinham TC positiva, denotando a baixa sensibilidade do método.<sup>29</sup> Tem sua melhor indicação em áreas inconclusivas na cintilografia óssea (CO) e metástases viscerais no CP avançado. A TC de abdome e pelve está indicada no estadiamento dos casos de risco intermediário e alto risco.<sup>29,30</sup>

A CO está indicada no estadiamento do CP quando o antígeno prostático específico (PSA) > 20 ng/mL,

International Society of Urological Pathology (ISUP) ≥ 3, estágio T3 ≥ e dor óssea.<sup>29</sup> 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.<sup>29</sup> 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.<sup>29</sup>

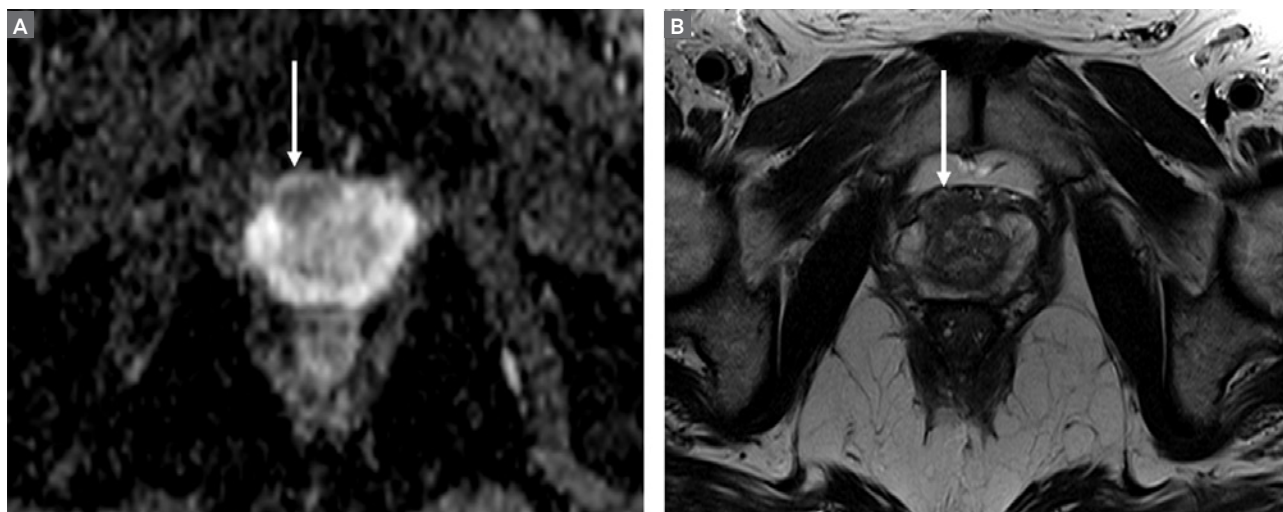
A ressonância nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp) é empregada no diagnóstico e estadiamento local do CP. O aspecto típico do CP é a presença de hipossinal em T2, restrição à difusão e realce rápido seguido de clareamento rápido (*wash-out*) na fase *dynamic contrast-enhanced* (DCE).<sup>31</sup> 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 uma graduação de risco de CPs de acordo com o exposto na tabela 2.<sup>32</sup>

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 CPs,

**Tabela 2.** Classificação PI-RADS v2.1<sup>32</sup> e a chance de CP e CPcs (dados do *precision trial*)

PI-RAD v2.1		CP	CPcs
PI-RADS 1	Muito baixa probabilidade de câncer significativo	-	-
PI-RADS 2	Baixa probabilidade de câncer significativo	-	-
PI-RADS 3	Risco indeterminado de câncer significativo	33%	12%
PI-RADS 4	Risco moderado de câncer significativo	69%	60%
PI-RADS 5	Alta probabilidade de câncer significativo	94%	83%

Elaborada a partir de Padhani et al., 2019.<sup>32</sup>



Arquivo pessoal dos autores.

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

visualizando 95% desses casos quando volume tumoral > 0,5 cc, com valor preditivo negativo (VPN) de 80%-98%.<sup>29</sup> Uma metanálise da Cochrane observou sensibilidade de 91%; porém, a especificidade foi de apenas 37% para tumores ISUP > 2.<sup>33</sup> A menor especificidade resulta em menor VPP, que foi demonstrado em estudo retrospectivo com 3.449 casos, que observou VPP para CPcs no PI-RADS 3, 4 e 5, respectivamente, de 15%, 39% e 72%.<sup>34</sup> Cabe ressaltar também que existe variabilidade moderada entre os radiologistas na aplicação da classificação PI-RADS ao redor de 20%.<sup>35</sup>

O melhor desempenho na visualização do CPcs quando comparada à TC 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.<sup>36</sup> De acordo com os consensos, a RNMmp está indicada no estadiamento pré-operatório dos tumores de próstata de risco intermediário e alto (NE 2b; GR A).<sup>29</sup> A RNMmp deve também 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 (NE 1a; GR A).<sup>29,30</sup>

A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET/TC) com antígeno prostático específico de membrana (PSMA-68 Ga) objetiva a identificação das células com expressão aumentada do PSMA, sendo, portanto, indicada na pesquisa de metástases regionais ou a distância. Tem utilidade na recidiva bioquímica, estadiamento primário e uso terapêutico (teranóstica). O estudo multicêntrico prospectivo proPMSA avaliou 302 tumores de alto risco antes do tratamento local, que foram randomizados para PET-PSMA versus TC + CO.<sup>37</sup> A acurácia do PET foi 27% maior: 92% vs. 65%; assim como a sensibilidade, 85% vs. 38% e a especificidade, 98% vs. 91%. Adicionalmente, a mudança de conduta pelo estadiamento foi mais frequente no grupo do PET: 28% vs. 15%.<sup>37</sup>

O consenso europeu conclui que o exame deva ser considerado no estadiamento dos casos de alto risco (NE 1b); entretanto, devido à ausência de estudos mostrando benefício de sobrevida, recomenda-se cautela na tomada de decisões baseada no estadiamento com o PET-PSMA.<sup>29</sup> 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. 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.<sup>38</sup> Indica-se o PET-PSMA na recidiva bioquímica (NE 2b; GR forte) e na persistência bioquímica pós-tratamento local.<sup>29</sup>

## 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 biopsias entre 2011 e 2014 mostrou que nesse período a taxa de infecção pós-biópsia aumentou de 2,6% para 3,5% ( $p < 0,02$ ).<sup>39</sup> 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.<sup>29,30,40</sup> 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. Revisão de sete estudos randomizados com 1.330 pacientes que comparou as duas vias mostrou taxa de infecção 81% maior pela via transretal.<sup>41</sup> Ressalte-se que ainda não há evidência robusta de superioridade da via transperineal na taxa de detecção de câncer.<sup>29</sup> Uma metanálise de quatro estudos randomizados e sete cortes, 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.<sup>42</sup> No entanto, uma revisão sistemática de oito estudos que comparou a biópsia guiada por RNM mostrou maior sensibilidade para detecção de CPcs para a abordagem transperineal, 86% vs. 73%.<sup>43</sup> Esse benefício foi especialmente pronunciado para tumores anteriores. A Diretriz da Associação Europeia de Urologia recomenda a adoção da biópsia transperineal, com grau forte de recomendação, principalmente devido à menor chance de complicações infecciosas.<sup>29</sup>

Apesar do benefício da RNM, 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, além dos fragmentos guiados, mantemos a amostragem randômica,<sup>29,30</sup> 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, e que em próstatas menores que 30 g, a amostragem de 8 fragmentos seria suficiente.<sup>29</sup>

Atualmente há evidência sólida de que a RNM melhora os resultados da biópsia guiada por ultrassom, ao reduzir o diagnóstico de tumores de baixo risco e aumentar a detecção de tumores significantes. Sidiqqi avaliou

1.003 rebiópsias, nas quais todos foram submetidos a biópsia guiada por RNM e na sequência foram retirados 12 fragmentos. A taxa de detecção de CP foi igual entre os dois métodos, 45% vs. 46%, porém a biópsia guiada por RNMmp detectou 30% mais CPcs e 16% menos tumores de baixo grau ( $p < 0,001$ ).<sup>44</sup>

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  $\geq 3$ , sendo que nesses casos a amostragem foi realizada apenas na área suspeita (*precision trial*).<sup>35</sup>

A taxa de detecção de CP foi similar, 47% vs. 46%; porém, a detecção de CPcs foi de 38% vs. 26% a favor da RNM e a de tumores de baixo risco foi maior no grupo dos 12 fragmentos: 22% vs. 9%.<sup>35</sup> 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 (NE 1a; GR forte).<sup>29</sup>

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 a biópsia com 12 fragmentos, mais fragmentos na área suspeita da RNM, observou que dentre os 94 casos de CP detectados, 14% foram apenas pelos 12 fragmentos, 20% pelos fragmentos guiados pela RNM e 66% detectados

pelos dois métodos; o que fez os autores concluírem que a RNMmp traz vantagem no diagnóstico do CPcs, mas não é possível evitar a amostragem concomitante dos 12 fragmentos randomizados.<sup>41</sup>

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 a perda de 16% dos tumores grau de ISUP  $\geq 2$ , que cai para 10% se há prévia negativa.<sup>29</sup> 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 o PSA era  $< 0,15$ ; sinalizando a situação em que uma RNMmp normal pode contraindicar a biópsia.<sup>45</sup>

Três técnicas de biópsia guiada por RNM são possíveis: cognitiva, guiada por fusão de imagens e a realizada em tempo real durante a RNM<sup>37</sup> (*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 CPcs entre os métodos (34% vs. 33% vs. 33%;  $p = 0,9$ ).<sup>46</sup> 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.<sup>29</sup>

## 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 MA. 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, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment *Radiology* 2019;292:475-48.
- 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, Bailitz J, Bengiamin R, Camargo CA Jr, 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, McAteer JA, Williams JC Jr. 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.
18. 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.
  19. Zarse CA, Hameed T, Jackson M, Pishchalnikov Y, Lingeman JE, McAteer JA, et al. 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.
  20. Xiang H, Chan M, Brown V, Ya Huo, Chan L, Ridley L. Systematic review and meta-analysis for the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. *J Med Imag Radiat Oncol.* 2017;61:582.
  21. Wu DS, Stoller M. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol.* 2000;10:557.
  22. Janisch F, Shariat S, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata 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.
  23. 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.
  24. Patel N, Broderick D, Burns J, Deshmukh T. ACR Appropriates Criteria R 1995 – Last review date 2015 – American College of Radiology.
  25. Kalb B, Sharma P, Salman K, Ogan K, Pattaras JG, Martin DR. 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):1011-1011.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Claros OR, Tourinho-Barbosa RR, Fregeville A, Gallardo AC, Muttin F, Carneiro A, et al. 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.
  29. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG 2022 Guidelines on Prostate Cancer Disponível em: <<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>>. Acesso em: fev. 2023.
  30. 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.
  31. Bittencourt LK, Hausmann D, Sabaneff N, Gasparetto EL, Barentsz JO. Ressonância magnética multiparamétrica da próstata: conceitos atuais. *Radiol Bras.* 2014;47(5):292-300.
  32. 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, Barentsz JO 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. 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.
  36. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:233.
  37. 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;395:1208.
  38. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56(5):668-74.
  39. Halpern JA, Sedrakyan A, Dinerman B, Hsu WC, Mao J, Hu JC. Indications, utilization, and complications following prostate biopsy: a New York State Analysis. *J Urol.* 2017;197(4):1020-5.
  40. Pontes-Junior J, Freire TM, Pugliesi FG, de Moura Costa FM, de Souza VMG, Galucci FP, et al. Effectiveness of intrarectal povidone-iodine cleansing plus formalin disinfection of the needle tip in decreasing infectious complications after transrectal prostate biopsy: a randomized controlled trial. *J Urol.* 2022;208(6):1194-202.
  41. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, 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.
  42. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. 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.
  43. Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may perform better than transrectal route in the detection of clinically significant prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(5):e860-e870.
  44. 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;313:397.
  45. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. 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.
  46. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. 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.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 8

### SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL II

# Anatomia cirúrgica aplicada

Dr. Willy Baccaglioni

Dr. Felipe Placco Araujo Glina

Dr. Vinicius Meneguette Gomes de Souza



## Rim e retroperitônio

O rim é um órgão que tem comprimento médio de 10 a 12 cm, uma largura de 5 a 7,5 cm, uma espessura do parênquima entre 2,5 e 3 cm e um peso que varia de 125 a 170 g. Trata-se de um órgão retroperitoneal e com íntimo contato com a glândula adrenal (superiormente). Fica anterior e lateralmente ao músculo psoas, e medial e anteriormente ao músculo quadrado lombar; à esquerda, tem contato (inferiormente) com o baço e a cauda do pâncreas; à direita, tem contato medialmente com a segunda porção do duodeno. Localizados no andar superior do abdome, os rins, devido à sua proximidade superior com as cúpulas diafragmáticas, acompanham o movimento respiratório, estando entre a 12.<sup>a</sup> vértebra torácica e a 3.<sup>a</sup> vértebra lombar, sendo à direita cerca de 1.<sup>a</sup> 2 cm mais distal devido ao fígado. As punções percutâneas acima da 11.<sup>a</sup> costela ou 10.<sup>o</sup> espaço intercostal podem se associar a risco de lesão pleural e, conseqüentemente, pneumotórax, porque as cúpulas diafragmáticas estão em nível da 12.<sup>a</sup> costela à direita e da 11.<sup>a</sup>-12.<sup>a</sup> costela à esquerda. Outro ponto importante para as punções percutâneas é a obliquidade do eixo renal longitudinal, na qual o polo inferior é mais anterior e lateral. Além disso, o rim apresenta uma leve rotação anterior, cerca de 30°, em que a porção medial, o hilo renal, encontra-se discretamente anteriorizado.

Na face posterior do rim, descendendo anteriormente ao músculo psoas, encontram-se o nervo e os vasos subcostais, o nervo ílio-hipogástrico e o nervo ilioinguinal. Em uma cirurgia renal minimamente invasiva, durante a dissecação da região posterior do rim, para facilitar o acesso ao hilo renal, deve-se evitar a exposição completa das fibras do músculo psoas, pelo risco de lesão daquelas estruturas. A cápsula renal é um tecido delicado, fino, de fácil retirada cirúrgica e que cobre o rim. Está recoberta pela fásia de Gerota, um tecido gorduroso que varia bastante em quantidade e espessura entre as pessoas que, além do rim, recobre a glândula adrenal e o ureter e se estende em torno do ureter e funciona como uma barreira contra a disseminação de processos infecciosos renais.

As relações de proximidade dos órgãos têm implicações cirúrgicas importantes. Para acessar os rins por via transperitoneal, o cólon deve ser mobilizado a partir da linha branca de Toldt, que é o reflexo lateral do peritônio parietal posterior sobre o cólon ascendente e descendente. Por outro lado, o acesso ao hilo renal direito exige uma cuidadosa mobilização da segunda porção do duodeno e da cabeça do pâncreas (manobra de Kocher);

para acessar o hilo renal esquerdo, a cauda do pâncreas, juntamente com o baço e os vasos esplênicos, devem ser mobilizados medialmente.

Os rins apresentam duas regiões distintas e bem definidas: o córtex, a região externa e mais pálida, e a medula, a região interna e mais escura. A medula renal tem de 8 a 18 pirâmides de formato cônico, cujos vértices formam as papilas renais que podem ser vistas na ureteroscopia flexível. Cada papila é coberta por um cálice menor individual. As bases das pirâmides ficam no limite cortico-medular.

A artéria (a.) renal é responsável pela irrigação arterial do rim. Ela emerge da aorta em nível das vértebras L1 e L2 e comumente se bifurca em um ramo posterior, responsável por cerca de 1/3 do parênquima renal, e um tronco anterior, responsável pelos outros 2/3. Os ramos (rr.) principais se dividem em outros quatro rr. segmentares: apical, superior, médio e inferior.

As variações anatômicas vasculares ocorrem em cerca de 25% a 40%, como as aa. renais supranumerárias, presentes em 25%-28% das pessoas, e o cruzamento anterior da a. renal em relação à veia cava inferior (VCI), que acontece em até 5% dos casos. Em alguns casos o ramo posterior cruza anteriormente o ureter, causando uma estenose extrínseca da junção ureteropielica (JUP). 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, às aa. arciformes, localizadas na transição cortico-medular. As aa. interlobulares surgem das aa. arciformes no córtex e dão origem às aa. interlobulares que dão origem às arteríolas aferentes, responsáveis por levarem o sangue aos glomérulos. O sangue retorna dos glomérulos pelas arteríolas eferentes que continuam como uma rede capilar secundária ao redor dos túbulos renais no córtex ou descem, em nível da medula renal, como vasa recta.

A drenagem venosa do rim segue as mesmas subdivisões da irrigação arterial, porém apresenta extensa comunicação colateral, o que permite ligaduras inadvertidas ou por cautela, sem comprometer a drenagem venosa do rim. As veias (vv.) renais drenam para a VCI e tem comprimento de 2 a 4 cm à direita e de 6 a 10 cm à esquerda. À esquerda, as vv. adrenal e gonadal drenam diretamente para a v. renal; à direita, drenam para a VCI. Importante lembrar que, posterior e comumente de calibre considerável, a v. renal esquerda recebe uma v. lombar que pode ser rompida inadvertidamente, principalmente durante a linfadenectomia retroperitoneal, que exige uma dissecação ampla da face posterior dos grandes vasos, inferiormente ao hilo renal.

A v. renal esquerda cruza perpendicular e anteriormente à aorta e inferior e posteriormente à a. mesentérica superior, de modo que em alguns adolescentes magros, a v. renal esquerda pode ser comprimida nessa região, causando a síndrome de quebra-nozes. Em cerca de 15% dos pacientes, as vv. renais são supranumerárias e comumente são retroaórticas e à esquerda. As vv. renais acessórias são mais comuns do 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.

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

O rim funciona bem sem o controle neurológico, como observado nos rins transplantados e, portanto, não há qualquer preocupação cirúrgica com sua inervação.

## Sistema coletor de urina e ureteres

A drenagem da urina inicia-se nas papilas renais que desembocam nos cálices menores, que, posteriormente, dão origem aos cálices renais. A pelve renal encontra-se posteriormente aos vasos do hilo renal e dá origem ao ureter que, em adultos, mede de 1,5 a 6 mm de diâmetro e de 22 a 30 cm de comprimento. O ureter é dividido arbitrariamente em superior (abdominal) e inferior (pélvico) a partir do cruzamento com os vasos ilíacos (próximo a bifurcação desses), 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 e depois 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 a causa de lesões ureterais durante procedimentos ginecológicos. A porção distal do ureter próximo a bexiga será descrita na seção da anatomia vesical.

A porção proximal do ureter abdominal (ureter proximal) recebe irrigação medialmente da a. renal a porção

mais inferior (ureter médio) recebe, por via posterior e medial, rr. direto da aorta, da íliaca comum e rr. da a. gonadal. O ureter distal recebe irrigação por via lateral através de rr. da a. íliaca interna, a. vesical superior e vesical inferior que, ao se aproximarem dos ureteres dividem-se em rr. ascendentes e descendentes, formando uma anastomose na parede ureteral. Os urologistas devem ser treinados para manusear os ureteres suavemente, evitando retração lateral desnecessária e remoção dos tecidos adventícios periureterais. São detalhes anatômicos que podem ser importantes durante uma cistectomia radical, por exemplo, para evitar fístula e/ou estenose. Na endoureterotomia, a incisão 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 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 e repleta projeta sua cúpula para o abdome de forma intraperitoneal. O úraco fixa a bexiga à parede abdominal anterior, e na prostatectomia radical minimamente invasiva ele deve ser incisado para acessar o espaço extraperitoneal.

A bexiga é revestida internamente por um epitélio de transição chamado urotélio, que se estende da 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. Mais profundamente, encontra-se a musculatura vesical, composta por três camadas de músculo liso (longitudinal interna, circular média e longitudinal externa) cujas fibras, muitas vezes, mudam essa distribuição, aumentando seu entrelaçamento, de forma a criar uma força de esvaziamento uniforme da bexiga. Na cúpula vesical essas fibras se confundem e não se encontra uma divisão propriamente entre elas, deixando a parede da bexiga mais delgada nesta região e, conseqüentemente, suscetível a perfurações e/ou rupturas contusas.

Próximo ao colo vesical, o músculo 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, a estrutura do colo vesical 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 músculo liso da uretra. A camada média forma um esfíncter circular pré-prostático que é responsável pela continência em 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 da continência poder ser preservada em homens nos quais houve lesão do esfíncter uretral estriado atesta a eficácia desse esfíncter. Esse músculo 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 manipulação cirúrgica, como 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 a 3 cm por uma bainha fibromuscular (de Waldeyer), que se estende longitudinalmente seguindo o ureter até o trígono vesical. O músculo do trígono se forma a partir de três camadas distintas: uma camada superficial, derivada do músculo longitudinal do ureter, que se estende pela uretra para se inserir no verumontano; 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 músculo liso circular média e longitudinal externa da parede vesical. Por meio de sua continuidade com o ureter, o músculo trigonal superficial ancora o ureter na bexiga. Durante o reimplante ureteral, as fibras desse músculo 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. Esse 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 músculo subjacente por uma densa lâmina própria, o que poderia justificar a maior agressividade de tumores vesicais nessa região.

A bexiga pode ser irrigada por qualquer a. adjacente originada da a. ilíaca interna, além 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. A drenagem venosa vesical ocorre pela coalescência de vv. no plexo vesical que drenam para a v. ilíaca interna. A drenagem vesical se torna rica a partir da lâmina própria o que, mais uma vez, justifica o grau de progressão de tumores que atingem esse nível de profundidade. Os vasos linfáticos da lâmina própria 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 desses 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. A diversificação da drenagem linfática elucida a importância da extensão da linfadenectomia pélvica durante a cistectomia radical.

## Adrenal

As glândulas adrenais encontram-se dentro da Gerota. Na nefrectomia radical, em que se pretende preservar a adrenal, após a ligadura do hilo renal, deve ser realizada uma dissecação próxima à cápsula renal a partir de uma fina camada de tecido conectivo que separa os dois órgãos. O acesso laparoscópico 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 da VCI horizontalmente logo acima do hilo renal. 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 superior da adrenal origina-se normalmente da a. frênica inferior e raramente pela aorta, plexo celíaco ou aa. intercostais. A irrigação média surge da face lateral da aorta e raramente da a. frênica inferior

ou da a. renal. Inferiormente, a irrigação é oriunda da face superior da a. renal ipsilateral. Os rr. arteriais dessas três regiões se ramificam em múltiplos rr. menores que variam de 10 a 50 e 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 fásia endopélvica. O ligamento puboprostático liga a face anterior do ápice prostático ao púbis. A cápsula prostática mede 0,5 mm de espessura e envolve posterior e lateralmente a próstata, 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, na qual as fibras longitudinais externas do músculo detrusor se fundem com a cápsula fibromuscular da próstata. Em uma prostatectomia radical, a dissecação deve ser cuidadosa nesses 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 planejamento de cirurgias urológicas, 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 (ZT), periférica, central e anterior. Cada uma dessas áreas tem suas particularidades de aspectos clínicos e anatômicos.

- ZT (ZT - 5%-10% do volume glandular prostático normal): se estende do ápice à 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 principalmente 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 do adenoma nas prostatectomias simples (aberta, laparoscópica ou robótica). Menos de 10% dos adenocarcinomas de próstata acometem essa região.
- Zona central (ZC) (ZC - 25% do volume glandular prostático): circunda os ductos 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 (verumontano).

- Zona periférica (ZP) (ZP - 70% do volume glandular prostático normal): compõe as porções posterior e lateral da próstata. É a região com maior densidade glandular e  $\frac{3}{4}$  de todos os adenocarcinomas de próstata originam-se nessa região, sendo, portanto, região de fundamental importância na inspeção das ressonâncias magnéticas (RNMs) de próstata e na amostragem durante biópsias prostáticas em pacientes com rastreamento positivo. A ZP é de fácil delimitação no ultrassom permitindo coletas adequadas de amostras por meio de biópsias guiadas.
- Zona anterior ou estroma fibromuscular anterior (até 1/3 da massa da próstata): estende-se do colo vesical ao esfíncter estriado. É composto de colágeno, músculo liso e estriado e elastina. A zona anterior é contínua com a fásia, com o esfíncter pré-prostático e com a cápsula prostática. Aproximadamente 5% dos adenocarcinomas prostáticos são oriundos dessa região e, por conseguinte, representa um desafio na coleta de amostras através de biópsias guiadas por ultrassonografia. A RNM permite localizar com mais precisão e consequentemente biópsias mais fidedignas dessas áreas através de fusão de imagens.

O ramo superficial da v. dorsal cruza a gordura retro-púbica, externamente à fásia prostática, e drena para o complexo da v. dorsal. A porção pubococcígea do elevador do ânus abraça a face lateral da próstata e tem íntima relação com a fásia endopélvica. No limite medial das fibras do músculo pubococcígeo é realizada a abertura da fásia endopélvica durante a prostatectomia radical anterógrada (descrita por 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 nervos cavernosos viajam dentro da fásia pélvica parietal, também conhecida como fásia periprostática, posterolateral à próstata. O maior conhecimento anatômico da próstata permitiu técnicas de prostatectomias com preservação dos nervos foram e diferentes planos de dissecação podem ser utilizados levando em consideração o grau de comprometimento locorregional da doença no momento da cirurgia (extrafásial, interfásial e intrafásial). O conhecimento mais aprofundado da neuroanatomia pélvica permitiu identificar que os feixes dos nervos têm íntimo contato com a próstata, não apenas pósterolateralmente, mas também anteriormente.

A a. vesical inferior, principal vaso nutridor da próstata, emite rr. uretrais que entram nos ângulos vesicoprostáticos posterolateralmente e seguem perpendicularmente à uretra. Em direção ao colo vesical, os maiores rr. seguem posteriormente na posição de 1 a 5 horas e de 7 a 11 horas, irrigam a uretra após fazerem uma volta caudal para correr paralelamente à uretra. Esses rr. suprem a uretra, as glândulas periuretrais e a ZT da próstata. Outro ramo 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 nervos cavernosos em direção ao diafragma pélvico. Rr. da a. pudenda interna e da a. retal média (hemorroidária) também participam da irrigação da próstata. Em séries de pacientes submetidos a prostatectomia radical (abertas e laparoscópicas), 4% a 26% dos pacientes apresentavam achado intraoperatório de aa. pudendas acessórias e a preservação delas deve ser considerada no contexto da preservação funcional.

A drenagem venosa da próstata é abundante e ocorre através do plexo periprostático, que se anastomosa com a v. dorsal profunda do pênis e as vv. ilíacas internas (hipogástricas). Em relação a 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 linfonodais do adenocarcinoma de próstata localmente avançado. Os benefícios terapêuticos da linfoadenectomia terapêutica no tratamento do câncer de próstata localizado é discutível 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 nervo genitofemoral sobre o músculo psoas) até o cruzamento da ilíaca comum com os ureteres (limite proximal).

Os nervos cavernosos fornecem inervação simpática (contração do estroma e do músculo liso da cápsula prostática) e parassimpática (secreção dos ácidos) 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, na qual muda para escamoso. O suprimento arterial da uretra vem da a. pudenda interna, cujos rr. bulbouretrais suprem a uretra, o corpo esponjoso e a glândula do pênis. A irrigação peniana é dorsal, de modo que incisões transversais devem ser evitadas nessa região com risco de desvascularizar as porções distais da uretra. 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 da glândula. O verumontano é formado pelo alargamento e protrusão da crista uretral na parede posterior da uretra prostática, enquanto o utrículo prostático (remanescente mülleriano) aparece como uma fenda no ápice do verumontano.

A uretra é dividida nas seguintes porções:

- Uretra prostática: do colo vesical ao esfíncter, porção circundada pela ZT 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 exame diagnóstico anatômico mais fidedigno da uretra é a uretrocistografia retrógrada (para avaliação da uretra anterior) e miccional (para avaliação da uretra posterior). O reconhecimento adequado do esfíncter e da uretra prostática auxilia na diferenciação de estreitamentos da 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 cavernosos, 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 e a irrigação profunda é oriunda das aa. pudendas internas. A v. dorsal percorre 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 aos linfonodos inguinais, o que justifica a realização da linfadenectomia inguinal bilateral no câncer de pênis. A inervação sensorial do pênis é feita através dos nervos dorsais, que se densificam na glândula, além de acompanharem proximalmente as aa. dorsais. Pequenos rr. do nervo 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 nervos espinhais S2-S4 via nervo pudendo, que passa pelo canal de Alcock e continua como nervo dorsal do pênis. Os nervos cavernosos fornecem inervação simpática e parassimpática do plexo pélvico aos corpos cavernosos após penetrá-los para se ramificarem no tecido erétil.

## **Bolsa escrotal, testículo, epidídimo**

O músculo liso da fáscia de dartos subjacente à pele da bolsa testicular é contínuo com as fáscias de Colles, de Scarpa e a de dartos do pênis. As aa., vv. e nervos da parede escrotal correm paralelamente às rugas e não cruzam a rafe mediana. Rr. dos nervos ilioinguinal e genitofemoral inervam a parede escrotal anterior. O testículo normal mede de 4 a 5 cm de comprimento, 3 cm de largura e 2,5 cm de profundidade, com um volume que varia de 15 a 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 dele. A irrigação do testículo tem 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. Essas vv. se unem para formar duas ou três vv. em nível do canal inguinal e, em seguida, formam uma v. que drena na VCI à direita e na v. renal à esquerda. Existem variações nas quais as vv. testiculares se anastomosam com as vv. pudenda externa, cremastérica e vasal, o que justifica a recorrência de alguns casos de varicocelectomia. 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 do testículo e epidídimo origina-se dos plexos renal e aórtico e segue ao longo dos vasos gonadais. O r. genital do nervo genitofemoral fornece sensibilidade principalmente à túnica vaginal parietal e visceral e à pele da bolsa escrotal.

Os dois tipos de células primárias do 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 a cauda é irrigada por rr. deferenciais. O ducto deferente passa posteriormente aos vasos do cordão espermático e deve ser evitada, quando possível, durante a varicocelectomia. 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, formados a partir dos ductos deferentes e a desembocadura das vesículas seminais. Os ductos ejaculatórios drenam o sêmen para a uretra prostática através do verumontano. O suprimento arterial da vesícula seminal origina-se na a. vesical superior, que se ramifica na a. vesiculodeferencial.

## **Referência**

1. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12.ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.



# PROTEUS

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

CAPÍTULO

9

SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I

## Fisiologia renal

Dr. Giovanni Scala Marchini

Dr. Kauy Martinez Faria

## 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 a homeostase do nosso organismo.

## Anatomia

### Rins e néfrons

#### Anatomia vascular renal

As artérias renais possuem as 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)

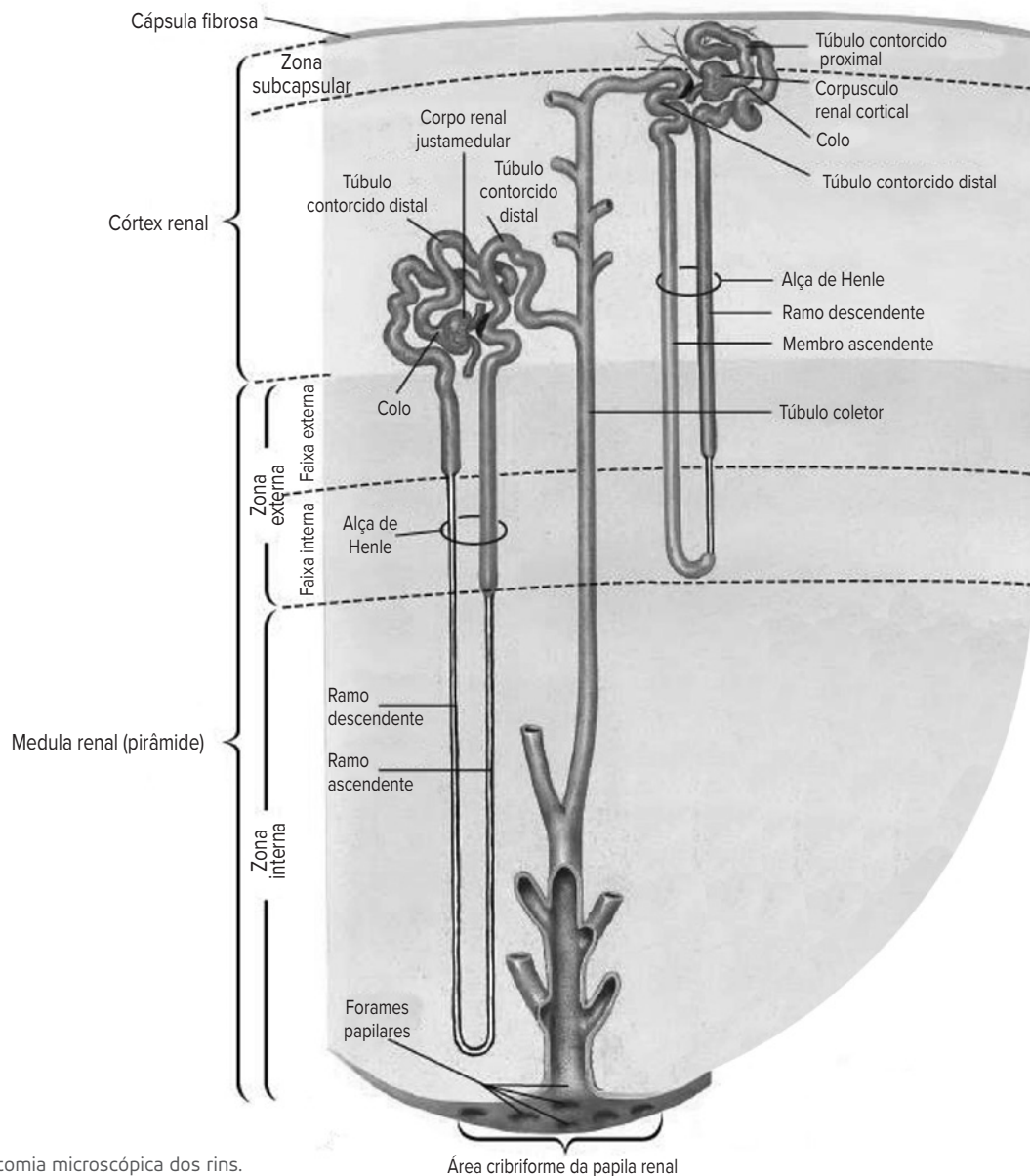


Figura 1. Anatomia microscópica dos rins.



## 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 2 a 3 vezes maior que no interno. E neste, é 2 a 4 vezes maior que na medula.<sup>1</sup>

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).

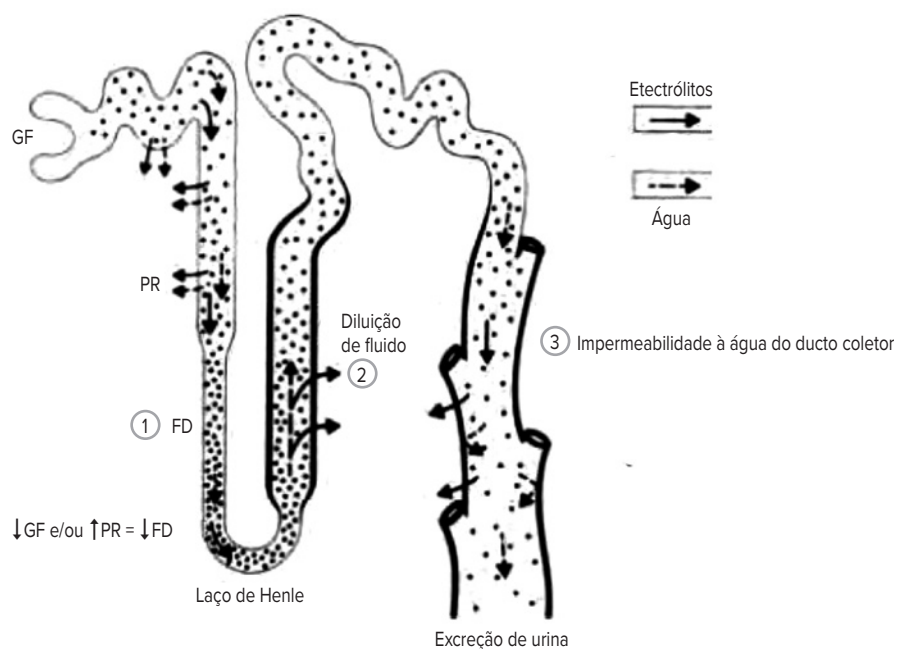
O processo de filtração glomerular é controlado pelas forças de Starling, sendo a taxa de filtração glomerular resultado da diferença entre as pressões hidrostáticas e oncóticas do glomérulo capilar e do espaço de Bowman. A taxa ou ritmo de filtração glomerular (RFG) não pode ser medida diretamente,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

substância ideal é a melhor estimativa do RFG. A substância considerada nesse processo deve apresentar as seguintes características:<sup>2</sup>

- 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 24 horas. 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.

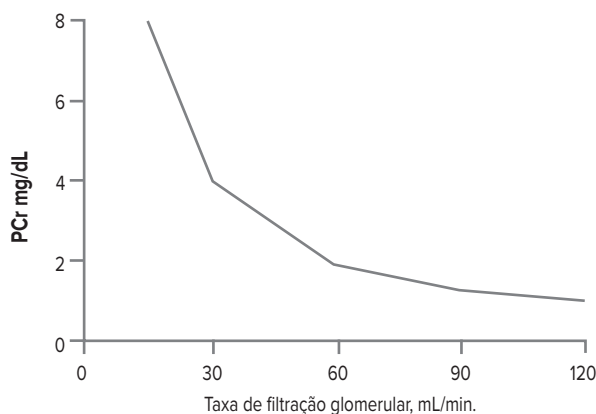
Outras substâncias estudadas, como a inulina e os radioisótopos (DTPA), apresentam dificuldades técnicas e de custo para se estabelecerem. Formas mais simples de estimar o RFG são os níveis plasmáticos de determinadas substâncias. A creatinina plasmática é amplamente utilizada, devendo seu nível “normal” ser particularizado



FD, entrega de fluido; GF, filtrado glomerular; PR, reabsorção proximal. Adaptada de Berl et al., 1978.<sup>3</sup>

Figura 2. Componentes do mecanismo de concentração de urina.

para cada paciente, uma vez que é influenciada pela idade, sexo e massa corpórea. A relação entre creatinina plasmática e RFG é relativamente constante, com mudanças na creatinina plasmática refletindo-se 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.<sup>4-6</sup>



Adaptada de Wein et al., 2012.<sup>7</sup>

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 fidedignos do 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.<sup>8</sup>

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

PCI, peso corporal ideal.

**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.<sup>8</sup>

$$\text{RFG (mL/min./1,73 m}^2) = 186 \text{ vs. (PCr [mg/dL])}^{-1,154} \text{ vs. (idade)}^{-0,203} \\ (0,742 \text{ se sexo feminino) vs.} \\ (1.210 \text{ da América africana)}$$

Logo, 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, as quais 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 o monóxido de carbono como as substâncias vasodilatadoras mais importantes (Tabela 1).<sup>9</sup>

Tabela 1. Substâncias vasoativas no rim

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

Elaborada a partir de Wei et al., 2012.<sup>7</sup>

## 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 hemácias (BFU-E e CFU-E), sendo essencial para desenvolver as formas celulares maduras.<sup>10</sup>

O rim é responsável pela produção de 90% da EPO (fibroblastos intersticiais e células do túbulo proximal), sendo o restante produzido pelo fígado. Sua produção é regulada pelos níveis circulantes de O<sub>2</sub> 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.<sup>11</sup>

### Vitamina D

- Sua produção se inicia na pele (90% são sintetizadas na derme), na forma de vitamina D3 (coleciferol); nessa forma, não tem ação biológica importante, precisa de duas hidroxilações para se tornar ativa;
- A primeira é no fígado: a primeira hidroxilação do coleciferol 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 e proteína relacionada ao paratormônio (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, diminuir a 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 a 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 luminiais e basolaterais;

**Paracelular:** entre as células dos túbulos renais.

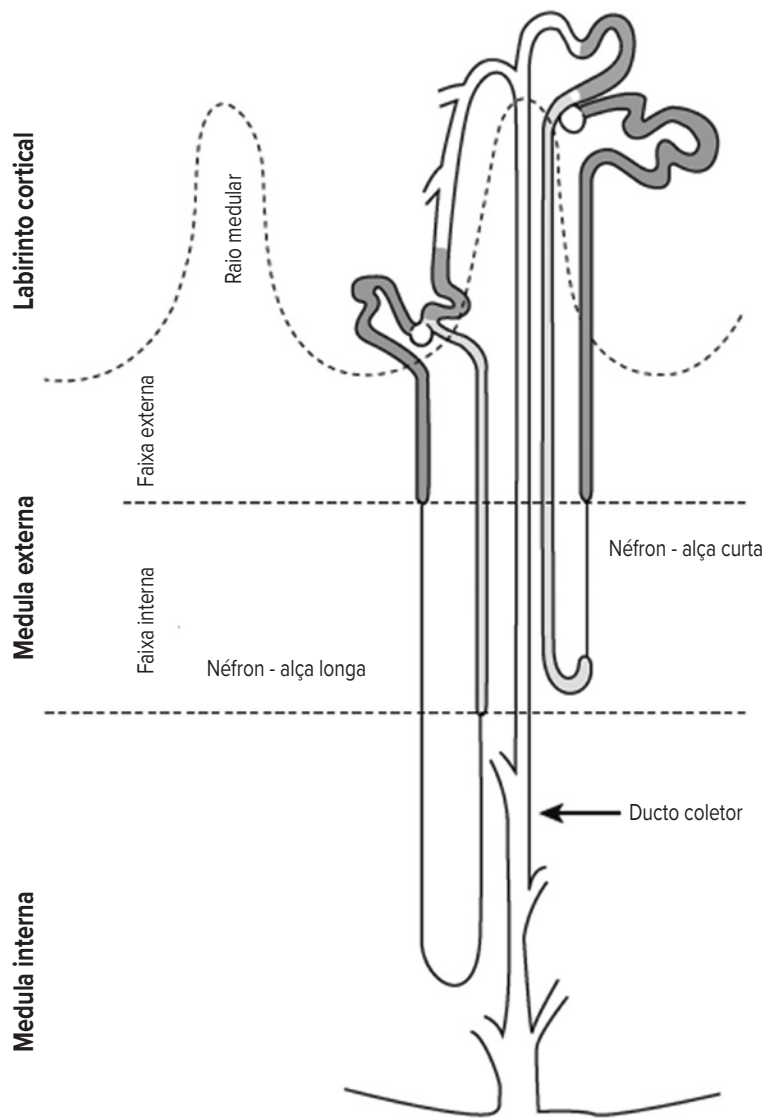
Os túbulos renais são segmentados, apresentando mecanismos de transportes diferentes de acordo com a sua porção. Essa especialização torna-se fundamental nos processos de homeostase das substâncias filtradas pelos glomérulos renais e no controle hídrico dos nossos pacientes. Cada porção dos túbulos renais 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 convoluto 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.<sup>12</sup>

**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.



Adaptada de Knepper et al., 2004.<sup>13</sup>

Figura 4. Organização do túbulo renal.

## b. Alça de Henle (AH)

- Responsável pela reabsorção de 40% do filtrado glomerular não reabsorvido no TCP.
- Reabsorve 25%-30% do sódio filtrado.<sup>14</sup>
- Consiste em quatro segmentos: porção descendente delgada; porção ascendente delgada; porção ascendente espessa medular; e 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 AH, 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 hidroeletrólítico. O túbulo proximal é responsável pela maior parte da reabsorção de água, bicarbonato e íons, correspondendo à principal porção tubular renal. A estrutura da AH 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. 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.
2. 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.
3. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1990;38:167-84.
4. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28:830-8.
5. Schnermann J, Traynor T, Yang T, Arend L, Huang YG, Smart A, et al. Tubuloglomerular feedback: new concepts and developments. *Kidney Int Suppl*. 1998;67:S40-5.
6. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28:830-8.
7. Wein AJ, Louis RK, Meredith F. *Campbell-Walsh Urology* 10th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012.
8. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 12th edition. Elsevier
9. Segarra G, Medina P, Vila JM, Chuan P, Domenech C, Lluich S. Increased contraction to noradrenaline by vasopressin in human renal arteries. *J Hypertens*. 2002;20:1373.
10. Suda T, Suda J, Ogawa M. Disparate differentiation in mouse hemopoietic colonies derived from paired progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81:2520-4.
11. 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.
12. Knepper MA, Gamba F. Urine concentration and dilution. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
13. Moe O, Baum M, Berry C, Rector F. 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.
14. Yang B, Bankir L. Urea and urine concentrating ability: new insights from studies in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288:F881-96.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 10

#### SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I

## Infecção do trato urinário

Dr. Danilo Budib Lourenço

Dr. Hugo Octaviano Duarte Santos

Dr. Lucas Seiti Takemura

## Introdução

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

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 *E. coli* (mais de 80%).<sup>2</sup>

A ITU pode ser classificada como complicada ou não complicada.<sup>3</sup>

ITU não complicada: de forma aguda, esporádica ou recorrente, podendo ocorrer no trato urinário baixo ou superior. São 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 a ITU (Tabela 1).

## Fisiopatologia

O desenvolvimento de uma ITU demanda uma interação entre o patógeno e o hospedeiro, envolvendo fatores de virulência do patógeno e inadequação dos mecanismos de defesa do hospedeiro.

### 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. Edema da mucosa perimeatal secundário a uma cistite pode permitir esse refluxo de urina,<sup>5</sup> causando pielonefrite.

### Rota hematogênica

É uma via incomum de infecção renal. Geralmente está associada a pacientes graves em unidades de terapia intensiva, uso de cateteres vasculares, bacteremia de infecções orais e sepse (*Staphylococcus aureus* em uroculturas levanta essa suspeita) (Tabelas 2 e 3).<sup>6</sup>

**Tabela 1.** Fatores que sugerem ITU 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.<sup>4</sup>

**Tabela 2.** Principais patógenos<sup>7</sup>

<b>Comunidade</b>	<i>E. coli</i> (85%); <i>Proteus</i> sp, <i>Klebsiella</i> sp, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> .*
<b>Nosocomiais</b>	<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> .

\*Atualmente reconhecido como causador de 10% das ITUs baixas em mulheres jovens sexualmente ativas.<sup>8</sup>

Adaptada de Kennedy et al., 1965.<sup>7</sup>

**Tabela 3.** Fatores envolvidos na patogênese da ITU

<b>Adesinas<sup>9</sup></b>	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.
<b>Fatores do hospedeiro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis baixos de estrogênio favorecem a colonização e ligação de bactérias no trato geniturinário.<sup>10</sup></li> <li>Desequilíbrio da flora periuretral favorece a colonização de uropatógenos, que pode ocorrer com uso de antimicrobianos ou espermicidas.<sup>11</sup></li> <li>Urina: uma urina bem diluída, com alta osmolalidade e baixo pH inibe o crescimento bacteriano.<sup>12</sup></li> <li>Obstrução urinária, refluxo vesicoureteral, diabetes e doenças imunossupressoras contribuem para o desenvolvimento de ITU.</li> </ul>

\*Estudos já demonstraram a capacidade de bactérias (*E. coli*) expressarem *pili* diferentes dentro de um mesmo quadro de ITU, dependendo da altura da infecção.<sup>13,14</sup>

Elaborada a partir de Mulvey, 2002;<sup>9</sup> Raz et al., 1993;<sup>10</sup> Chan et al., 1984;<sup>11</sup> Kaye, 1968.<sup>12</sup>

## 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 a 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.<sup>15</sup>

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.<sup>16</sup> Algumas ITUs 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.<sup>17</sup> Além disso, alguns fatores como o uso de fenazopiridina (Pyridium®), contaminação e maus cuidados com o material podem gerar uma análise de nitrito ou esterase leucocitária falso-positiva.<sup>18</sup>

O exame de cultura de urina é o padrão em pacientes sintomáticos. Em urina coletada de jato urinário médio, a presença de 10<sup>5</sup> 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<sup>2</sup> a 10<sup>4</sup> UFC/mL (tempo de duplicação da bactéria mais prolongado), nesses casos, um valor de corte de 10<sup>2</sup> UFC/mL deve ser considerado.<sup>19</sup>

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

## Bacteriúria assintomática

Consiste no crescimento de bactérias em exame de urocultura de paciente sem qualquer sintoma do trato urinário.<sup>21-23</sup>

O rastreamento e o tratamento da bacteriúria assintomática devem ser realizados apenas em mulheres gestantes e em pacientes que serão submetidas a procedimentos com potencial de violação da mucosa do trato urinário, sobretudo cirurgias endourológicas.<sup>24-26</sup>

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).<sup>27</sup> Quando limitada a mulheres não gestantes, sem anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário e/ou comorbidades relevantes, não apresenta riscos de complicação iminentes (progressão para ITU complicada ou septicemia). Estima-se que quase metade das mulheres terá ao menos um episódio de cistite durante a vida.<sup>28</sup> Fatores de risco incluem: relação sexual, uso de espermicidas, novo parceiro sexual, mãe com histórico de ITU e ITU na infância.<sup>27</sup>

O diagnóstico clínico é baseado na presença de sintomas do trato urinário inferior (disúria, frequência e urgência) e na ausência de corrimento vaginal.<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup> O agente etiológico mais comum é a *Escherichia coli*.<sup>31</sup>

O tratamento de 1.<sup>a</sup> linha por via oral pode ser feito com fosfomicina trometamol 3 g dose única ou nitrofurantoína 100 mg a cada seis horas por cinco dias.<sup>32,33</sup> Esquemas alternativos (a depender do perfil de resistência bacteriana do serviço) incluem cefadroxila 500 mg a cada 12 horas por três dias, trimetoprima 200 mg a cada 12 horas por cinco dias ou sulfametoxazol-trimetoprima (SFM-TMP) 800/160 mg a cada 12 horas por três dias.<sup>34,35</sup> As fluoroquinolonas não são recomendadas como drogas de 1.<sup>a</sup> escolha no tratamento

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, 4x/dia por 5 dias	800/160 mg, 2x/dia por três dias	3 g em uma dose única

ESBL, enterobactérias produtoras de beta-lactamase; SFM-TMP, sulfametoxazol-trimetoprim; VRE, enterococo resistente à vancomicina.



da cistite não complicada.<sup>36</sup> Não é necessário solicitar urocultura de rotina após o término da antibioticoterapia em pacientes que estão assintomáticas.<sup>33</sup>

### Cistite complicada

Define-se como cistite complicada o quadro de infecção urinária baixa em pacientes com fatores de risco (exemplificados no início do capítulo) e seguem padrão de antibioticoterapia diferentes.

A cistite em gestantes pode ser tratada com penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina, nitrofurantoína (exceto se deficiência de desidrogenase de glicose-6-fosfato [G6PD] ou no 3.º trimestre), trimetoprima (exceto no 1.º trimestre) ou sulfonamidas (exceto no 3.º trimestre).<sup>37</sup>

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.<sup>37</sup>

Temos como recomendação forte (European Association of Urology [EAU] 2020) nesses casos:

- Evitar quinolonas (risco alto de resistência);
- Se necessário tratamento endovenoso, iniciar com cefalosporina de 3.ª geração;
- Como opção a 1.ª linha de tratamento: penicilinas com betalactâmicos e cefalosporinas de 2.ª 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,<sup>37</sup> é classicamente sintomática e de diagnóstico inicial eminentemente clínico. Diferente da cistite não complicada, deve-se coletar urocultura com antibiograma em todos os casos de pielonefrite aguda.<sup>37</sup> Além disso, recomenda-se realização de ultrassom (na avaliação inicial do paciente) para avaliação do trato urinário superior, com o objetivo de descartar processos obstrutivos ou doença calculosa renal.<sup>38</sup> Avaliação complementar com tomografia computadorizada com contraste endovenoso é reservada caso o paciente permaneça febril após 72 horas do início da antibioticoterapia ou imediatamente em caso de deterioração clínica.<sup>38</sup>

O tratamento de pacientes com pielonefrite aguda não complicada em bom estado geral, com sintomatologia controlada e aceitando medicações por via oral pode ser feito de forma ambulatorial. A fluoroquinolonas e cefalosporinas são os únicos agentes recomendados de forma empírica neste cenário (Tabelas 4 e 5).<sup>39</sup> A nitrofurantoína e fosfomicina devem ser evitadas, pois não alcançam concentração adequada no parênquima renal.<sup>40</sup>

Pacientes com pielonefrite aguda não complicada, mas com necessidade de internação hospitalar devem ser tratados com antibioticoterapia parenteral, incluindo fluoroquinolonas, aminoglicosídeos (associados ou não a ampicilina) ou cefalosporinas e penicilinas de amplo espectro.<sup>41</sup> A transição para antibioticoterapia oral pode ser realizada quando houver melhora clínica e tolerância de líquidos por via oral.<sup>42</sup>

Não é necessário solicitar urocultura de rotina após o término da antibioticoterapia em pacientes que estão assintomáticos,<sup>37</sup> o tratamento de bacteriúria assintomática pós-tratamento de infecção urinária aumenta a resistência bacteriana.

**Tabela 4.** Principais esquemas de antibioticoterapia oral empírica em pacientes com pielonefrite aguda não complicada

Antibiótico	Dose	Duração
ciprofloxacino	500-750 mg a cada 12 horas	7 dias
levofloxacino	750 mg a cada 24 horas	5 dias

**Tabela 5.** Principais esquemas de antibioticoterapia parenteral empírica em pacientes com pielonefrite aguda não complicada

Antibiótico	Dose	Duração
ciprofloxacino	400 mg a cada 12 horas	Até a troca para via oral
levofloxacino	750 mg a cada 24 horas	Até a troca para via oral
ceftriaxona	1-2 g a cada 12 horas	Até a troca para via oral

## 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.<sup>37</sup> O diagnóstico deve ser confirmado por urocultura (recomendação forte). Investigação ampla com exames de imagem e/ou cistoscopia não é recomendada de rotina, sendo reservada para casos atípicos, como na suspeita de urolitíase, obstrução, cistite intersticial ou carcinoma urotelial.<sup>43</sup>

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

Medidas de profilaxia não antimicrobiana incluem reposição tópica de estrogênio vaginal (e não estrogênio oral, é uma recomendação forte) em mulheres pós-menopausa e a imunoprofilaxia com OM-89.<sup>45,46</sup> 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.<sup>47</sup>

A profilaxia antimicrobiana é recomendada quando as medidas anteriores falharem. 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.<sup>46</sup> A profilaxia contínua deve ser mantida por três a seis meses e os principais esquemas incluem:

- nitrofurantoína 50-100 mg uma vez/dia,
- fosfomicina trometamol 3 g a cada dez dias,
- trimetoprima 100 mg uma vez/dia
- Durante a gestação: cefalexina 125-250 mg uma vez/dia ou cefaclor 250 mg uma vez/dia.<sup>44,47</sup>

O uso de urocultura com antibiograma é imperativo e obrigatório na infecção urinária de repetição, outras recomendações:

- Pacientes com orientação podem iniciar tratamento sozinhos, após início dos sintomas típicos e idealmente coletando exame de urina antes;
- Usar antibióticos de escolha na cistite não complicada;
- Sempre avaliar alguma profilaxia (com antibiótico ou usando medicações sem antibióticos, como as imunoprofilaxias, em todas as idades);
- Quando bem definida a relação causal com o coito,

a profilaxia pós-coito com um comprimido de antibiótico é resolutive, principalmente na falha da imunoprofilaxia;

- Evitar exames invasivos, como cistoscopia, em mulheres com menos de 40 anos de idade e sem fatores de risco;
- Cranberry, em 2022, assim como a instilação com ácido hialurônico, foi reconhecido como medida para profilaxia (recomendação fraca), mas ainda com ressalvas em relação a eficácia. Mais estudos são necessários.

## Prostatite

A prostatite e a síndrome da dor pélvica crônica são classificadas de acordo com o National Institutes of Health (NIH) nos seguintes grupos (Tabela 6):<sup>48</sup>

**Tabela 6.** Classificação da prostatite e da síndrome da dor pélvica crônica de acordo com NIH

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, secreção colhida durante massagem prostática (do inglês *expressed prostatic secretion*); VB3, urina colhida após massagem prostática (do inglês *voided bladder urine specimen 3*). Adaptada de Nickel, 2003.<sup>48</sup>

Prostatite é um diagnóstico comum, porém menos de 10% dos casos têm infecção bacteriana comprovada.<sup>49</sup> 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.<sup>50</sup>

Clinicamente, a prostatite bacteriana aguda caracteriza-se por início abrupto de sintomas miccionais (tanto de armazenamento como 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.<sup>51</sup>

Na suspeita de prostatite bacteriana aguda, a urocultura colhida de jato médio é o exame mais importante para diagnóstico e orientação do tratamento.<sup>52</sup> 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.<sup>53,54</sup>

O tratamento da prostatite bacteriana aguda consiste em antibioticoterapia com duração média de duas a quatro semanas. Os antibióticos parenterais mais utilizados de forma empírica incluem penicilinas de amplo espectro, cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração e fluoroquinolonas.<sup>55</sup> Uma vez que a infecção estiver 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.<sup>52</sup>

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

## Orquiepididimite

A epididimite é uma inflamação do epidídimo caracterizada por dor, edema e aumento de sua temperatura. Essa inflamação pode se estender para o testículo e a pele e também pode ocorrer de forma aguda ou crônica.<sup>58</sup> Nos jovens é o principal diagnóstico diferencial de torção testicular.

Geralmente a infecção ocorre devido à migração de patógenos da uretra, próstata ou bexiga para o epidídimo pelo ducto deferente. Os pacientes que possuem um risco maior de apresentar epididimite são os homens sexualmente ativos, portadores de patologias que geram sintomas do trato urinário inferior (hiperplasia prostática benigna [HPB], estenose de uretra), usuários de sonda vesical de demora ou aqueles que realizam cateterismo intermitente limpo. Em homens sexualmente ativos, especialmente os < 35 anos de idade, a presença de epididimite deve ser avaliada como resultado de uma infecção sexualmente transmitida.

Os patógenos mais frequentemente isolados são *Chlamydia trachomatis*, Enterobactérias (em especial, *E. coli*)

e *Neisseria gonorrhoeae*.<sup>59</sup> Em pacientes com idade mais avançada e que não possuem atividade sexual, as enterobactérias devem ser consideradas como principal fator causal; já em homens mais jovens e sexualmente ativos, a incidência de infecções causadas por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, os mesmos patógenos envolvidos na uretrite, aumenta.<sup>60</sup>

O exame físico de pacientes sintomáticos revela dor à palpação do epidídimo afetando inicialmente a cauda, mas que posteriormente se espalha para o restante do epidídimo. Eventualmente, quando a infecção passa a afetar o testículo, pode ser difícil diferenciar as duas estruturas à palpação. O teste de elevação do testículo, descrito por Prehn<sup>61</sup> em 1934, pode contribuir para o diagnóstico diferencial, especialmente com torção testicular, quando há alívio da dor à elevação do testículo contra o púbis (teste de Prehn positivo),<sup>62</sup> indicando epididimite. Esse teste tem limitações e a disponibilidade ampla de ultrassonografia tem levado esse exame a ser preferido na avaliação inicial.<sup>63</sup> Esse exame está indicado apenas se houver incerteza diagnóstica.

É recomendado coletar cultura de jato urinário médio dos pacientes com suspeita de epididimite, assim como análise de *swab* ou esfregaço uretral. A presença de diplococos Gram-negativos intracelulares estabelece o diagnóstico de infecção por *N. gonorrhoeae*.<sup>64</sup> Se apenas leucócitos forem visíveis no esfregaço uretral deve-se tratar como infecção por *C. trachomatis*.

O tratamento deve ser guiado pela suspeita clínica de infecção relacionada à doença sexualmente transmitida ou infecção por enterobactérias. Uma combinação de tratamentos pode ser realizada caso a etiologia da infecção não possa ser determinada. Os principais *guidelines* atualmente recomendam:

- Suspeita de infecção por *N. gonorrhoeae*<sup>64</sup> → ceftriaxona 500 mg intramuscular (IM) em dose única + doxiciclina 100 mg, 2x ao dia, por 10 a 14 dias (EAU 2022);
- Suspeita de infecção por *C. trachomatis* → doxiciclina 200 mg/dia por 10 a 14 dias (2.<sup>a</sup> linha – azitromicina 1 g dose única) ou também fluoroquinolonas por 10 a 14 dias;
- Suspeita de infecções por enterobactérias, e não sexualmente ativos → fluoroquinolonas 10 a 14 dias.

## Uretrite

Existem duas classificações: as gonocócicas e as não gonocócicas (90%-95% clamídia, ureaplasma e micoplasma e 5%-10% de adenovírus e outras). Sintomas mais comuns são a descarga uretral e disúria.

Diagnóstico presumido: descarga purulenta uretral e exame de urina altamente sugestivo (esterase leucocitária positiva). O teste de Gram com diplococo é sugestivo para gonococo. Considera-se uretrite recorrente após três semanas de tratamento e manutenção dos sintomas. Nesses casos sugere-se a pesquisa de *Trichomonas vaginalis* também.

## Tratamento

**Gonococo:** ceftriaxona 1 g intravenosa (IV)/IM com 1 g de azitromicina; caso tenha coinfeção por clamídia, trocar a azitromicina por doxiciclina 100 mg a cada 12 horas por 14 dias.

**Não gonococo:** doxiciclina 100 mg a cada 12 horas por 14 dias.

## Abscesso renal

Abscesso renal, como se pode inferir, é uma coleção de material purulento no parênquima renal. Nos primeiros relatos da doença encontrados, a maioria dos abscessos renais era formada por cocos Gram-positivos, porém após o surgimento dos antibióticos, os germes Gram-negativos têm sido os grandes responsáveis pela formação de abscessos renais, sendo que até dois terços dos rins com abscessos já são previamente danificados ou têm doença calculosa associada.<sup>65</sup>

Os pacientes geralmente se apresentam com um quadro semelhante ao de uma pielonefrite, com história de febre, calafrios, queda do estado geral e dor no flanco. Deve-se minuciar bem a história clínica desses pacientes, pois o histórico de tratamentos recentes para infecções em diversos locais do corpo (boca, pulmões, ITU ou qualquer outra parte do corpo) não é raro e pode indicar a origem da bactéria que está causando o abscesso, podendo também guiar a escolha inicial de antimicrobianos.

Os principais fatores de risco para a formação de abscessos renais são a estase urinária, litíase urinária, gestação, bexiga neurogênica e diabetes melito. A formação de abscesso renal associado ao uso de drogas IV por cateter venoso profundo, internações prolongadas em unidade de terapia intensiva (UTI) ou história de carbúnculos na pele apontam para uma etiologia de germe Gram-positivo, especialmente *Staphylococcus aureus*.<sup>66</sup>

Os exames de urocultura ou hemocultura podem ajudar a determinar o agente etiológico e são recomendados, mas é importante ressaltar que, em casos de abscesso renal não relacionados a infecção ascendente, o achado de piúria e bacteriúria somente irá ocorrer se houver comunicação entre o abscesso e o sistema coletor urinário. As taxas de hemoculturas positivas são em torno de 25% e

a urocultura positiva chega a 30%.<sup>67</sup> O exame de imagem de escolha é a tomografia computadorizada, sendo que os achados vão depender do tempo de evolução da doença.<sup>68</sup>

Em fase inicial ocorre uma necrose de liquefação e o abscesso não é claramente evidenciado (devido ao achado de edema do parênquima renal adjacente). Com o passar do tempo, a parede do abscesso passa a ficar mais espessada e o conteúdo espesso do seu interior mais evidente, além de uma maior densificação da fáscia perirrenal. Isso demonstra a importância de fazer um seguimento radiológico dos abscessos renais, para poder determinar exatamente sua localização e dimensão.

O uso de antimicrobianos, inicialmente por via parenteral, é mandatório no momento do diagnóstico de um abscesso renal. A escolha do antimicrobiano irá depender da origem da infecção, 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.<sup>69</sup> Em caso de *Staphylococcus* resistentes à meticilina (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 3.<sup>a</sup> geração a primeira escolha, como ceftriaxona, ou aminoglicosídeo associado a penicilina ou cefalosporina de 2.<sup>a</sup> geração (nunca isolado), 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 (Tabela 7). 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. (Figura 1).<sup>67</sup> Além disso, está indicado controle radiológico no tratamento de todos os pacientes e em caso de progressão do quadro também está indicada a drenagem.

**Tabela 7.** Tratamento de acordo com tamanho do abscesso

Tamanho do abscesso	Tratamento indicado
< 3 cm	Antibioticoterapia apenas <sup>65,67,70</sup>
3-5 cm	Antibioticoterapia apenas se paciente estável clinicamente ou drenagem percutânea <sup>67</sup>
> 5 cm	Drenagem percutânea <sup>67</sup>

Elaborada a partir de Siegel et al., 1996;<sup>65</sup> Shu et al., 2004;<sup>67</sup> Lee et al., 2010.<sup>70</sup>



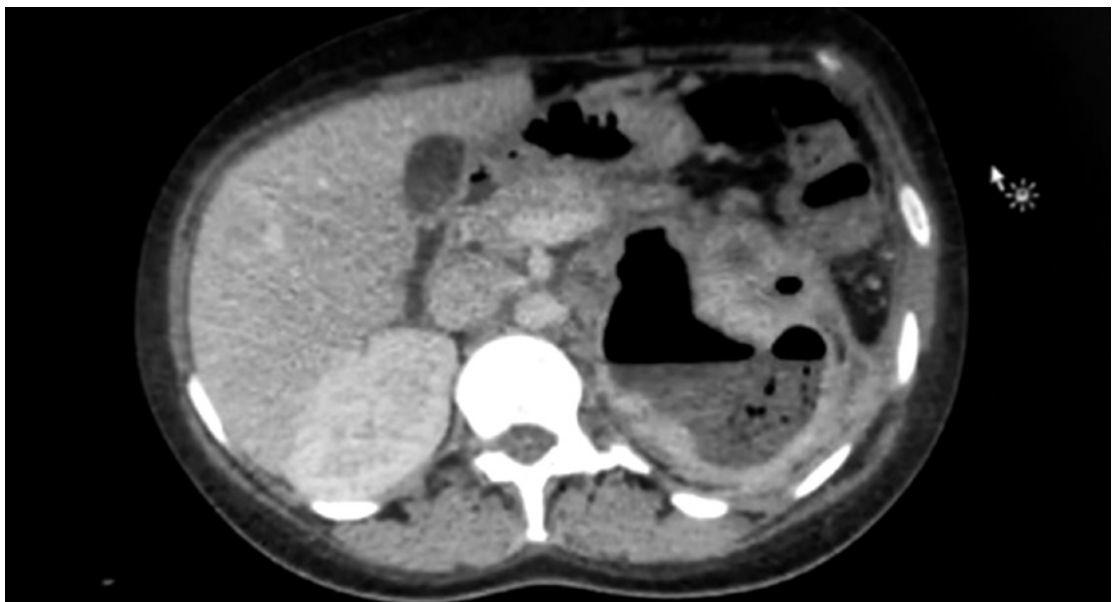
Arquivo pessoal  
dos autores.  
Figura 1.  
Abscesso renal.

### Pielonefrite enfisematosa

A pielonefrite enfisematosa é uma condição cuja fisiopatologia ainda precisa de mais estudos para seu completo entendimento. Trata-se de 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 e tem-se postulado que o acúmulo de glicose no tecido serviria de substrato para a formação de  $\text{CO}_2$  por micro-organismos, como a *Escherichia coli*.<sup>71</sup> Apesar disso, não são todos os diabéticos com mau controle e com infecções urinárias por *E. coli* que desenvolvem pielonefrite enfisematosa, demonstrando uma lacuna científica a ser investigada (Figura 2).

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 não complicada, como dor lombar, febre e vômitos. Os pacientes podem chegar ao serviço de emergência com toxicidade importante, acidose metabólica e choque séptico. Nesses casos, e especialmente se o paciente for diabético, a hipótese de pielonefrite enfisematosa deve ser aventada e o tratamento prontamente instituído, pois a mortalidade dessa condição pode chegar a 19%-43%.<sup>72</sup>

O diagnóstico é clínico-radiológico. Classicamente, o exame de radiografia do abdome era realizado e



Arquivo pessoal  
dos autores.  
Figura 2.  
Pielonefrite  
enfisematosa.

demonstrava gás em volta do rim comprometido. O acúmulo de gás no polo superior do rim era mais fácil de ser identificado. 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. Um achado no exame de tomografia que tem relação com pior prognóstico é o de um rim difusamente impregnado com gás, como se o parênquima estivesse entremeado por gás, sem necessariamente formar uma coleção gasosa ou líquida. Esse achado está relacionado a uma rápida destruição do parênquima renal e uma mortalidade de 69%. Já o achado de gás loculado ou fluido perirrenal, sem o achado de impregnação do parênquima por gás diminui a mortalidade para 18%.<sup>73</sup>

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 e demonstram bom funcionamento do rim afetado, com abscessos formadores de gás, sem impregnação de gás no parênquima e sem obstrução urinária podem ser tratados de forma conservadora.<sup>74</sup>

Para esses pacientes, também deve ser aventada a possibilidade de uma drenagem percutânea, guiada por imagem, do abscesso formado. Se o rim estiver obstruído de alguma forma, a drenagem por cateter ureteral deve ser realizada o mais breve possível.

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. Os pacientes que apresentam um rim não funcionante também devem ser avaliados para nefrectomia, pois nesses casos geralmente o tratamento clínico sozinho pode não ser eficaz.<sup>75</sup>

## Referências

- Schappert SM. Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. *Vital Health Stat.* 1997;13(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. ISSN 0891-5520.
- 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, Howards SS, Grayhack JT, Mitchell M. Adult and pediatric urology. 4th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2002.
- 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 J, Normand IC. Bacteriuria, reflux, and renal scarring. *Arch Dis Child.* 1975;50(8):581-5.
- Kennedy RP, Plorde JJ, Petersdorf RG. studies on the epidemiology of escherichia coli infections.IV. Evidence for a nosocomial flora. *J Clin Invest* 1965;44:193-201.
- Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by staphylococcus saprophyticus. *Jama.* 1983;250(22):3063-6
- 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
- Schaeffer AJ, Schwan WR, Hultgren SJ, Duncan JL. 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, Schwan WR, Amundsen SK, Duncan JL, Schaeffer AJ. 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.
- Finh SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259-66.
- Wigton RS, Hoellerich VL, Ornato JP, Leu V, Mazzotta LA, Cheng IH. Use of clinical findings in the diagnosis of urinary tract infection in women. *Arch Intern Med.* 1985;145(12):2222-7.
- Pfeller 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, Pahlira 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.
- Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:56-64.
- 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.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Chaeffer 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.
- Kazemier BM, Koningstein 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.
- 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.
- 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.
- European Association of Urology. EAU guidelines: urological infections. 2023. Disponível em: <<https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf>>. Acesso em: mar. 2023.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis--Mon 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 Aresc 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 fosfomicine 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, Muller 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 (Tpm/Smx) therapy in Tpm/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. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension of restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf)>. Acesso em: mar. 2023.
37. Scholes D, Hooton TM, Roberts PI, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):20-7.
38. 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.
39. Catrall 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.
40. 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):e103-120.
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 Andel 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 MA, 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. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfeliú J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001209.
47. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(7):420-7.
48. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia.* 2003;35(3):160-7.
49. Shigemura K, Fujisawa M. History and epidemiology of antibiotic susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Drug Targets.* 2015;16(3):272-80.
50. 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.
51. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999;282(3):236-7.
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. Nickel JC, Siemens DR, Nickel KR, Downey J. The patient with chronic epididymitis: characterization of an enigmatic syndrome. *J Urol.* 2002;167(4):1701-4.
59. Harnisch JP, Berger RE, Alexander ER, Monda G, Holmes KK. Aetiology of acute epididymitis. *Lancet.* 1977;1(8016):819-21.
60. Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol.* 2012;19(3):234-8.
61. Prehn D. A New sign differential diagnosis between torsion of the spermatic cord and epididymitis *Journal of Urology: American Urological Association.* 1934;32:191-200.
62. Galejs LE. Diagnosis and treatment of the acute scrotum. *Am Fam Physician.* 1999;59(4):817-24.
63. Lavallee ME, Cash J. Testicular torsion: evaluation and management. *Curr Sports Med Rep.* 2005;4(2):102-4.
64. Street EJ, Justice ED, Kopa Z, Portman MD, Ross JD, Skerlev M, et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *Int J STD AIDS.* 2017;28(8):744-749.
65. Siegel JF, Smith A, Moldwin R. Minimally invasive treatment of renal abscess. *J Urol.* 1996;155(1):52-5.
66. Anderson KA, McAninch JW. Renal abscesses: classification and review of 40 cases. *Urology.* 1980;16(4):333-8.
67. 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.
68. Baumgarten DA, Baumgartner BR. Imaging and radiologic management of upper urinary tract infections. *Urol Clin North Am.* 1997;24(3):545-69.
69. Schiff M Jr, Glickman M, Weiss RM, Ahern MJ, Touloukian RJ, Lytton B, et al. Antibiotic treatment of renal carbuncle. *Ann Intern Med.* 1977 Sep;87(3):305-8.
70. 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.
71. Schainuck LI, Fouty R, Cutler RE. Emphysematous pyelonephritis. A new case and review of previous observations. *Am J Med.* 1968;44(1):134-9.
72. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):797-805.
73. 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.
74. 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.
75. Hudson MA, Weyman PJ, van der Vliet AH, Catalona WJ. Emphysematous pyelonephritis: successful management by percutaneous drainage. *J Urol.* 1986;136(4):884-6.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 11

#### SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I

## Hipertensão renovascular

Dr. Gustavo Miranda Leal

Dr. Armando dos Santos Abrantes



## 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.<sup>1,2</sup>

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).<sup>1,2</sup>

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 arteriopatia aórtica), nesses grupos a incidência pode chegar a cerca de 30%.<sup>1,2</sup>

## 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%).<sup>1,2</sup>

A doença aterosclerótica da artéria renal progride em muitos pacientes, e a seqüela mais comum é a perda de parênquima renal funcional. Essa perda de função devido à progressão da obstrução arterial pode resultar em doença renal em estágio terminal.<sup>1,2</sup>

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 de idade, acomete ramos distais e pode levar não somente a estenose, mas também a dissecação da parede e aneurismas.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

## 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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

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/segundo 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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

## 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.<sup>1,2</sup>

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 horas após o procedimento. Pode haver reestenose em até 40% dos casos em dois anos após a angioplastia.<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

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).<sup>1,2</sup>

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.<sup>1,2</sup>

## 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.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 12

### SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I

# Hemospermia

Dr. Paulo Roberto Kawano

Dr. Bruno Matos Moraes

Dr. Hamilto Akihissa Yamamoto

## Introdução

A hemospermia é um sintoma relativamente frequente e preocupante para a maioria dos homens. Embora a lista de diagnósticos diferenciais seja extensa, geralmente é um distúrbio benigno e autolimitado, que inclui patologias inflamatórias e infecciosas, resolvendo-se em algumas semanas.<sup>1</sup> Mais de 75% dos casos apresentam etiologia idiopática (30%-70%) em que, frequentemente, não há explicação satisfatória que a justifique, uma vez que a história clínica e o exame físico podem não trazer informações significativas.<sup>2</sup>

Devido à escassez de dados na literatura, a abordagem da hemospermia é baseada nos poucos estudos disponíveis e na experiência clínica. A lição mais importante da literatura é que a hemospermia quase nunca é um sinal de câncer em pacientes mais jovens, mas que deve ser investigada naqueles mais idosos.<sup>3</sup>

## Definição

Hemospermia ou hematospemia pode ser definida como a presença de ejaculado grosseiramente sanguinolento ou tingido de sangue. Pode ocorrer como manifestação de condições patológicas nos testículos, epidídimos, ductos deferentes, vesículas seminais, glândulas bulbouretrais, próstata, bexiga, uretra ou mesmo em condições sistêmicas. É diferente da hematúria e da secreção sanguinolenta ou sangramento da uretra, embora essas condições também possam estar presentes, dependendo da etiologia.<sup>3</sup> Sua incidência não é bem estabelecida, mas estima-se que represente cerca de 1% das queixas urológicas, podendo manifestar-se como um distúrbio isolado ou em vários episódios, ou mesmo persistir cronicamente.<sup>4</sup>

## Etiologia

Sabe-se que a presença de sangue no sêmen pode ser induzida por doenças sistêmicas e/ou inflamação, infecção, tumores, bloqueio ou lesão, anormalidades vasculares ou mesmo fatores iatrogênicos em qualquer região dos órgãos reprodutores masculinos.<sup>1</sup> A tabela 1 lista as principais anormalidades relacionadas à hemospermia (Tabela 1).

## Inflamação/infecção

Constitui, classicamente, a causa mais frequente de hemospermia em homens com menos de 40 anos de idade, correspondendo a cerca de 39% dos casos. Os principais agentes infecciosos são herpes simplex (42% dos casos), *Chlamydia trachomatis* (33%), *Enterococcus faecalis* (17%) e *Ureaplasma urealyticum* (8%).<sup>2</sup>

## Trauma/iatrogênica

Neste grupo, a biópsia da próstata é a causa mais comum, ocorrendo em mais de 80% dos homens submetidos a esse tipo de procedimento, podendo perdurar, em média, por três a quatro semanas.<sup>5,6</sup> A hemospermia também é comum após o tratamento com radiação para o câncer de próstata, ocorrendo em até 25% dos pacientes após a radiação externa<sup>7</sup> e em 17% após a braquiterapia.<sup>8</sup> Além disso, a vasectomia pode causar hemospermia por uma semana ou mais.<sup>3</sup>

## Hemospermia esporádica

Sua etiologia é extremamente variável (Tabela 1). No entanto, é incerto se essas condições são causais ou coincidentes, uma vez que os sintomas são idiopáticos em uma proporção substancial de pacientes.<sup>3</sup> Em homens com mais de 40 anos de idade com hemospermia, os cânceres geniturinários devem ser considerados no diagnóstico diferencial, mas a taxa desses cânceres é baixa, mesmo após acompanhamento de longo prazo.<sup>3</sup>

Conforme mencionado anteriormente, a hemospermia é quase sempre o resultado de uma condição benigna, na qual, muitas vezes, nenhuma causa clara pode ser identificada e cuja resolução, frequentemente, se dá espontaneamente.<sup>9-12</sup> Vale ressaltar mais uma vez que a etiologia relacionada aos tumores malignos é rara e ocorre, quase exclusivamente, em pacientes com mais de 40 anos de idade e, praticamente, nunca é encontrada naqueles com menos de 30 anos de idade.<sup>3</sup> Por exemplo, uma grande série avaliou, por meio de ultrassom transretal, 270 homens que apresentavam hemospermia por 3,4 meses (intervalo de um dia a oito anos), cuja idade variou de 15 a 75 anos. Diversas anormalidades menores foram encontradas nas vesículas seminais, ductos ejaculatórios e próstata, mas nenhum câncer foi diagnosticado em pacientes com menos de 40 anos de idade. Entretanto, oito dos 126 pacientes (6,3%) com mais de 40 anos de idade tinham câncer (cinco de próstata, dois de vesícula seminal, um de bexiga).<sup>13</sup>

Finalmente, de acordo com alguns autores, a hemospermia pode estar associada a um risco aumentado de câncer de próstata em homens mais velhos.<sup>3</sup> Em um estudo com homens submetidos a rastreamento de câncer de próstata, história de hemospermia foi associada ao câncer em homens com mais de 50 anos; entretanto, algumas limitações metodológicas do estudo reduzem a confiança dos seus resultados.<sup>14</sup>

**Tabela 1.** Principais condições em pacientes com hemospermia\*

<b>Infeciosas</b>
Infecções sexualmente transmissíveis (clamídia, tricomoníase, vírus herpes simplex etc.).
Infecção do trato urinário, uretrite, prostatite, epididimite.
Citomegalovírus, esquistossomose, tuberculose geniturinária.
<b>Tumores malignos (urogenitais)</b>
Câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer de vesícula seminal, câncer de uretra.
Tumores testiculares e de epidídimo.
<b>Tumores malignos (metastáticos)</b>
Melanoma.
Carcinoma de células renais.
<b>Distúrbios da próstata</b>
Hiperplasia prostática benigna, cálculos prostáticos, telangiectasia prostática, hemangiomas uretrais/prostáticos, pólipos uretrais/prostáticos, cistos do utrículo prostático (ou ducto mülleriano).
<b>Distúrbios da vesícula seminal</b>
Adenomiose, amiloidose, cálculos, câncer, cistos, obstrução, hemorragia etc.
<b>Distúrbios do cordão espermático e do sistema ejaculatório</b>
Hemangiomas cavernosos, obstrução, epididimite.
<b>Traumáticas/iatrogênicas</b>
Biópsia prostática, lesão perineal, lesão testicular, corpo estranho uretral.
<b>Outros</b>
Masturbação/atividade sexual exagerada, terapia com aspirina ou anticoagulantes, hipertensão arterial, hemofilia, púrpura, amiloidose, linfoma, leucemia, hepatopatia, hiperuricemia, varizes geniturinárias etc.

\*Modificada de Weiss et al., 2022.<sup>3</sup>

## Investigação diagnóstica

A maioria dos pacientes visita seu médico imediatamente após o primeiro episódio de hemospermia, devido à ansiedade provocada por tal sintoma.<sup>1</sup> A avaliação inicial é a mesma para homens de todas as idades e consiste em história, exame físico e exame de urina. O processo diagnóstico deve ser iniciado pela obtenção de uma história clínica detalhada, na qual o paciente deve ser questionado sobre a duração e a quantidade de sangramento, bem como as condições sexuais e miccionais. É importante excluir o parceiro como fonte do sangramento. Em caso de dúvida, um “teste do preservativo” pode ser realizado, o qual consiste na coleta de sêmen no preservativo que, posteriormente, é avaliado quanto a presença de sangue.<sup>1</sup>

O histórico obtido pode ser revelador de uma possível causa, como uma biópsia de próstata recente (nas últimas seis semanas); tratamento recente para câncer de próstata com radiação externa ou braquiterapia; sintomas de uretrite, como disúria ou corrimento uretral ou mesmo o uso de medicamentos, como, antiplaquetários e anticoagulantes.<sup>15</sup>

O exame físico inclui uma avaliação da temperatura corporal, pressão arterial, palpação do abdome para identificar massas pélvicas e exame da genitália externa. Os testículos, epidídimo, canais deferentes e uretra peniana devem ser cuidadosamente examinados em busca de quaisquer lesões que possam ser a fonte do sangramento. Um toque retal da próstata e das vesículas seminais deve ser realizado para excluir prostatite ou lesões patológicas. O meato uretral deve ser reexaminado quanto à presença de secreção sanguinolenta após a palpação da próstata.<sup>1</sup>

A realização de estudos adicionais é indicada apenas se anormalidades forem sugeridas pelas medidas iniciais. Embora muitos especialistas recomendem uma avaliação mais agressiva, até mesmo para um único episódio de hemospermia em um homem com mais de 50 anos de idade, acredita-se que não haja evidências suficientes que apoiem tal medida.<sup>3</sup>

O exame de urina deve ser realizado para excluir infecção e a cultura bacteriana deve ser obtida conforme indicado pelos resultados do exame de urina. Homens com sintomas de uretrite e aqueles com piúria sem cultura positiva devem ser testados para clamídia e gonorreia, diferentemente daqueles assintomáticos.<sup>16,17</sup> Se esses testes forem negativos, mas os sintomas de uretrite persistirem, a infecção por outros agentes, como *Trichomonas*, deve ser considerada.<sup>3</sup>

Estudos de coagulação são recomendados para todos os pacientes com hemospermia persistente, uma vez que esse estado está associado a distúrbios de coagulação.<sup>1</sup> Já a dosagem do antígeno específico da próstata (PSA) de rotina não é preconizada na investigação de todos os homens com hemospermia. No entanto, como alguns estudos sugerem que, homens com mais de 50 anos de idade e histórico de hemospermia têm um risco ligeiramente maior de câncer de próstata em longo prazo,<sup>14</sup> é razoável levar em consideração essa informação ao tomar decisões sobre o rastreamento do câncer de próstata.<sup>3</sup>

O exame do sêmen não faz parte da rotina da avaliação de pacientes com hemospermia. Entretanto, pode ser útil em algumas situações, como no caso de dúvida (teste do preservativo) ou se o paciente tem um

histórico de contato com uma área endêmica de esquistossomose e o exame microscópico do sêmen pode detectar *Schistosoma*.<sup>3</sup> A análise do ejaculado pode revelar ainda a presença de glóbulos brancos, o que justifica um exame mais aprofundado em relação à presença de possível doença infecciosa.<sup>1</sup>

Com base nos resultados da avaliação inicial, outros estudos podem ser eventualmente indicados, tais como a cistoscopia, estudos contrastados ou biópsias da próstata, testículos ou outros órgãos.<sup>3</sup> A uretroroscopia, por exemplo, permite a visualização direta de distúrbios uretrais incluindo uretrite, pólipos, cálculos, anormalidades vasculares, corpos estranhos e patologia do colo e da bexiga, permitindo, inclusive, a realização de biópsias, quando necessário.<sup>18</sup>

Os casos de hemospermia persistente (com duração superior a um mês) ou aqueles que não apresentaram resolução após tratamento inicial, devem ser avaliados com ultrassonografia transretal (USTR) e encaminhados para o urologista. Por sua disponibilidade, o USTR é o procedimento de imagem de escolha para investigar esses pacientes,<sup>10,11,19</sup> auxiliando na identificação de anormalidades estruturais da próstata, vesículas seminais e cordão espermático, além de guiar biópsias caso quaisquer anormalidades suspeitas sejam identificadas nesses órgãos.<sup>3</sup> Se o exame escrotal for anormal, a ultrassonografia escrotal pode ser considerada para descartar neoplasia testicular, embora tumores testiculares com hemospermia sejam relativamente raros.<sup>3</sup>

A ressonância magnética (RM) é um exame de imagem de segunda linha que pode, ocasionalmente, ser útil quando a USTR é tecnicamente inadequada ou inconclusiva.<sup>20,21</sup> Em pacientes com hemospermia persistente, a RM pode melhorar a visualização das estruturas pélvicas com USTR normal<sup>21</sup> e é mais preciso para detectar o sangramento da vesícula seminal ou mesmo demonstrar se esse sangramento é recente ou antigo.<sup>22</sup> Entretanto, alguns estudos sugerem que a RM pode levar a uma taxa mais alta de biópsias de próstata, sem necessariamente alterar a taxa de detecção de câncer.<sup>23</sup>

## Tratamento

O tratamento para hemospermia depende da abordagem das condições patológicas subjacentes, quando detectadas. Entretanto, como já dissemos, na maioria dos casos o sangramento é leve e autolimitado e a etiologia nem sempre pode ser determinada.<sup>1</sup> Esse fato, combinado com a baixa frequência de anormalidades graves, sugere que a intervenção terapêutica mais

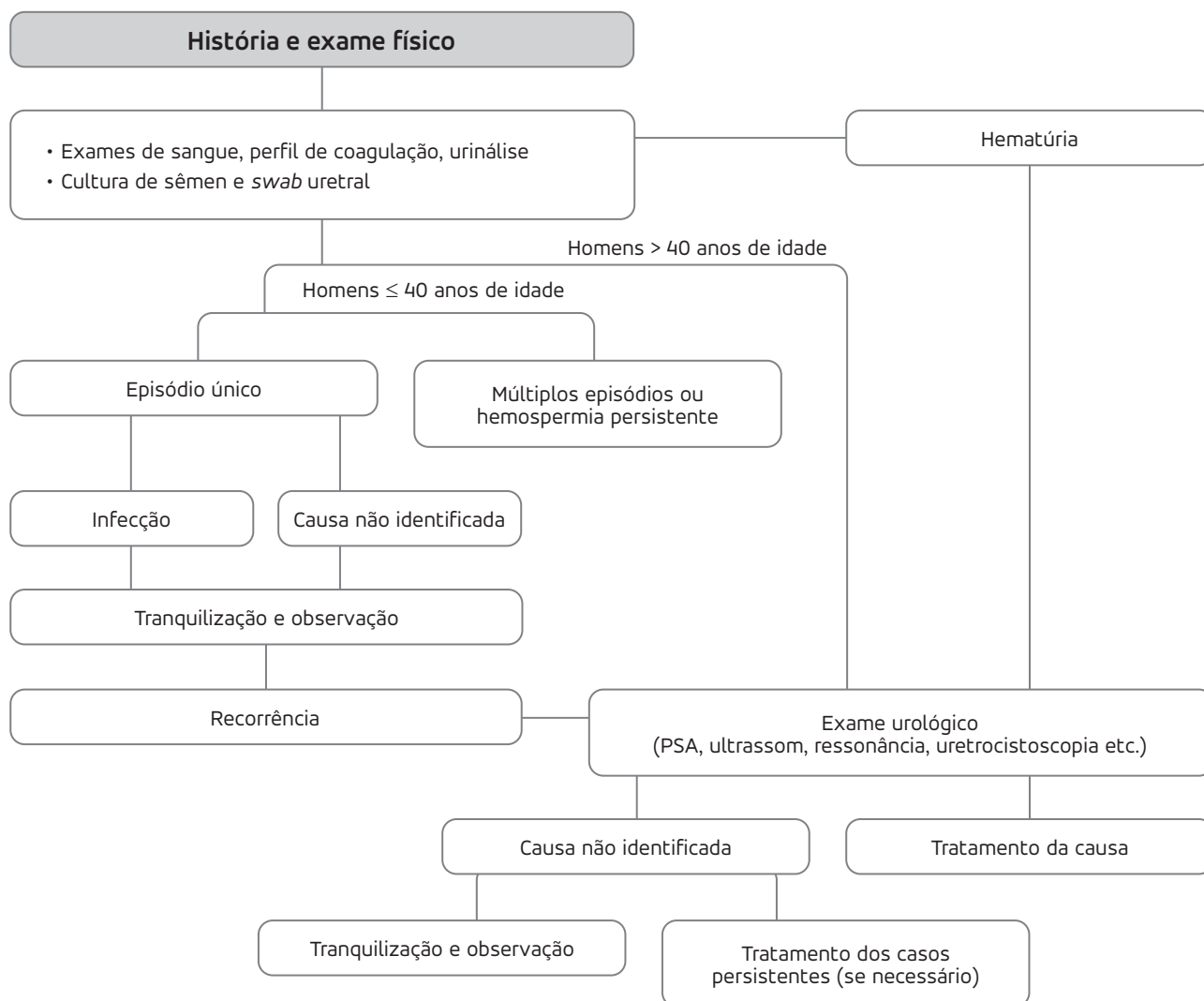
importante é a tranquilização.<sup>3</sup> Portanto, quando nenhum achado patológico é identificado, a espera vigilante e a tranquilização do paciente se constituem uma modalidade terapêutica adequada.<sup>1</sup> Leary et al. acompanharam 150 pacientes com hemospermia idiopática por um intervalo de tempo que variou de 5 a 23 anos e não encontraram nenhum distúrbio grave.<sup>24</sup>

Já para aqueles pacientes com anormalidades identificadas durante a avaliação, cujas condições são passíveis de tratamento (como as doenças sistêmicas, infecção ou mesmo tumores), deve-se realizar o manejo de acordo com as recomendações de práticas atuais.<sup>3</sup> Algumas anormalidades estruturais do trato urogenital, como lesões císticas da próstata, vesículas seminais, ductos ejaculatórios ou remanescentes embriológicos, incluindo o ducto de Müller, podem ser tratadas endoscopicamente ou mesmo com aspiração guiada por ultrassom ou tomografia.<sup>1</sup>

Embora alguns pacientes com hemospermia tenham prostatite, não há evidências de que o tratamento empírico com antibióticos para um diagnóstico “presumível” de prostatite seja eficaz.<sup>9,12</sup> Acredita-se que, na maioria dos casos, qualquer efeito benéfico aparente dessa abordagem possa se dever simplesmente ao fato de que a hemospermia se resolveria espontaneamente.<sup>3</sup>

Em pacientes nos quais a hemospermia está relacionada a um procedimento recente, como uma biópsia da próstata, por exemplo, pode-se tranquilizá-los informando-se que seus sintomas devem desaparecer dentro de algumas semanas.<sup>3</sup>

A finasterida pode ser usada em alguns pacientes com sintomas refratários. Em um estudo de pacientes com hemospermia idiopática refratária (n = 24), essa foi resolvida em 67% dos casos após três meses de tratamento.<sup>25</sup> Outro tratamento emergente é a terapia endoscópica com laser de hólmio, que pode ser usada no cenário incomum de pacientes nos quais a obstrução do ducto ejaculatório ou cálculos são considerados como a causa da hemospermia persistente.<sup>26</sup> Da mesma forma, foi descrito o uso da vesiculosopia seminal transuretral para identificar e tratar a hemospermia persistente, com taxas de resolução de 68% a 100% em três meses e recorrência de apenas 6%.<sup>27</sup> Há ainda relatos isolados de infusão contínua de antibióticos via cateterismo da vesícula seminal guiada por USTR como forma de tratamento para hemospermia refratária persistente, em que 93% dos pacientes não tiveram recorrência.<sup>28</sup> A investigação da hemospermia está resumida na figura 1.



PSA, antígeno específico da próstata.

\*Modificada de Weiss et al., 2022.<sup>3</sup>

Figura 1. Algoritmo para gerenciamento de hematospermia.\*

## Considerações finais

- A hematospermia é quase sempre uma condição benigna, com múltiplas causas, sendo a biópsia da próstata uma das suas etiologias mais comuns;
- Para pacientes monossintomáticos, a avaliação inicial consiste em história, exame físico e urinálise. Exames complementares são indicados se anormalidades forem sugeridas por essas medidas iniciais, na hematospermia persistente ou em pacientes de maior risco;
- Homens com hematospermia e sintomas de uretrite devem ser testados para gonorreia e clamídia. A hematospermia inexplicável e persistente (com duração superior a um mês) deve ser avaliada com USTR e encaminhada a um urologista;

- Na maioria dos casos, a avaliação não identificará uma causa clara de hematospermia. Assim, não há tratamento específico para a maioria dos pacientes, sendo que tal condição geralmente se resolverá espontaneamente. Após investigação, deve-se tranquilizar o paciente se nada for encontrado;
- O PSA de rotina não é necessário em homens com hematospermia. No entanto, homens com mais de 50 anos de idade com histórico de hematospermia têm um risco ligeiramente maior de câncer de próstata a longo prazo, e é razoável levar em consideração a presença de hematospermia ao tomar decisões sobre o rastreamento do câncer de próstata.

## Referências

1. Fuse H, Komiya A, Nozaki T, Watanabe A. Hematospermia: etiology, diagnosis, and treatment. *Reprod Med Biol.* 2011;10(3):153-9.
2. Nardoza Jr A, Borges dos Reis R, Campos RSM. Manual de Urologia. Hemospermia. São Paulo: PlanMark, 2010.
3. Weiss BD, Richie JP. Hematospermia. In: O'Leary MP (ed.). UpToDate. 2022.
4. Polito M, Giannubilo W, D'Anzeo G, Muzzonigro G. Hematospermia: diagnóstico e tratamento. *Arch Ital Urol Androl.* 2006;78(2):82-5.
5. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology.* 2002;60(5):826.
6. Manoharan M, Ayyathurai R, Nieder AM, Soloway MS. Hemospermia following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10:283.
7. Moman MR, van der Heide UA, Kotte AN, van Moorselaar RJ, Bol GH, Franken SP, et al. Long-term experience with transrectal and transperineal implantations of fiducial gold markers in the prostate for position verification in external beam radiotherapy; feasibility, toxicity and quality of life. *Radiother Oncol.* 2010;96(1):38.
8. Finney G, Haynes AM, Cross P, et al. Cross-sectional analysis of sexual function after prostate brachytherapy. *Urology.* 2005;66:377.
9. Jinza S, Noguchi K, Hosaka M. Retrospective study of 107 patients with hematospermia. *Hinyokika Kiyo.* 1997;43:103.
10. Furuya S, Ogura H, Saitoh N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Tanaka Y. Hematospermia: an investigation of the bleeding site and underlying lesions. *Int J Urol.* 1999;6(11):539.
11. Worischek JH, Parra RO. Chronic hematospermia: assessment by transrectal ultrasound. *Urology.* 1994;43:515.
12. Kochakarn W, Leenanupunth C, Ratana-Olarn K, Viseshsindh V. Hemospermia: review of the management with 5 years follow-up. *J Med Assoc Thai.* 2001;84:1518.
13. Zhao H, Luo J, Wang D, Lu J, Zhong W, Wei J, et al. The value of transrectal ultrasound in the diagnosis of hematospermia in a large cohort of patients. *J Androl.* 2012;33(5):897.
14. Han M, Brannigan RE, Antenor JA, Roehl KA, Catalona WJ. Association of hematospermia with prostate cancer. *J Urol.* 2004;172(6 Pt 1):2189.
15. Celik A, Gundes A, Camsari A. Hematospermia due to clopidogrel: the unknown side effect. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:113.
16. Miyata Y, Sakai H, Kanetake H, Saito Y. Clinical study of serum antibodies specific to *Chlamydia trachomatis* in patients with chronic nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *Hinyokika Kiyo.* 1996;42:651.
17. Bamberger E, Madeb R, Steinberg J, Paz A, Satinger I, Kra-Oz Z, et al. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with hematospermia. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(4):224.
18. Li L, Jiang C, Song C, Zhou Z, Song B, Li W. Técnica de endoscopia transuretral com um ureteroscópio para diagnóstico e tratamento de distúrbios do trato seminal: uma nova abordagem. *J Endourol.* 2008;22:719-23.
19. Hosseinzadeh K, Oto A, Allen BC, Coakley FV, Friedman B, Fulgham PF, et al. Expert Panel on Urologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® Hematospermia. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:S154.
20. Hasegawa N, Miki K, Kato N, Furuta N, Ohishi Y, Kondo N, et al. Magnetic resonance images of hematospermia. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1998;89:956.
21. Torigian DA, Ramchandani P. Hematospermia: imaging findings. *Abdom Imaging.* 2007;32:29.
22. Furuya S, Furuya R, Masumori N, Tsukamoto T, Nagaoka M. A ressonância magnética é precisa para detectar sangramento nas vesículas seminais em pacientes com hematospermia. *Urology.* 2008;72:838-42.
23. McGuinness LA, Obeidat S, Powell C. Magnetic resonance imaging in hematospermia: does it increase unnecessary prostate biopsy? *Curr Urol.* 2017;10:50.
24. Leary FJ, Aguilo JJ. Significado clínico da hematospermia. *Mayo Clin Proc.* 1974;49:815-7.
25. Badawy AA, Abdelhafez AA, Abuzeid AM. Finasteride for treatment of refractory hematospermia: prospective placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:371.
26. Oh TH, Seo IY. Endoscopic treatment for persistent hematospermia: a novel technique using a holmium laser. *Scand J Surg.* 2016;105:174.
27. Chen WK, Yu DD, Chen ZX, Li PF, Cai J, Liu YP, et al. Transurethral seminal vesiculoscopy for intractable hematospermia: experience from 144 patients. *BMC Urol.* 2021;21:48.
28. Wang R, Chen L, Bai X, Li T, Wu D, Chen J. Transrectal ultrasound-guided seminal vesicle catheterization with continuous antibiotic infusion for the treatment of refractory hematospermia. *Exp Ther Med.* 2021;21:32.





## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 13

SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I

## Orquialgia crônica

Dr. César Milton Marinelli

Orquialgia crônica ou dor escrotal crônica é definida como dor testicular intermitente ou constante, com duração maior que três meses, e que de forma significativa impacta a qualidade de vida do paciente.

Trata-se de uma patologia com alta morbidade e dificuldade de tratamento, o que sem dúvida caracteriza a sua importância clínica.

Não existem protocolos ou *guidelines* definidos para o seu tratamento, o que a torna ainda mais especial.

## Introdução

Orquialgia crônica é definida como dor testicular intermitente ou constante por mais de três meses, com impacto significativo sobre a qualidade de vida do paciente. Representa cerca de 2,5% a 5% de todas as consultas urológicas nos Estados Unidos, chegando a cerca de 100 mil casos ao ano, sendo inclusive a principal patologia de tratamento no exército americano.

Trata-se de uma condição de difícil resolução, vista a multiplicidade de causas. O seu tratamento representa uma atividade desafiadora para toda a equipe médica.

O primeiro passo no tratamento é a abordagem conservadora, apesar dos baixos índices de resolução. Os tratamentos invasivos são indicados na falha do tratamento conservador, destacando-se desde a correção de varicocele, epididimectomia, vasovasostomia reconstrutiva, denervação microcirúrgica do cordão espermático (DMCE), injeção de toxina botulínica até a orquiectomia total.

## Etiologia

São identificadas diversas causas: orgânicas, psicogênicas, medicamentosas e idiopática. Entre as causas orgânicas primárias temos as espermatoceloses, varicoceles, orquiepididimites, trauma, torção do apêndice testicular, torção testicular intermitente e os tumores testiculares. Causas secundárias, como as decorrentes de herniorrafias inguinais (por compressão ou fibrose nervosa) e vasectomias (síndrome da dor pós-vasectomia causada pela hipertensão canalicular) também são observadas.

Doenças sistêmicas como vasculites (púrpura de Henoch-Schonlein), diabetes melito, cistite intersticial, calcinose ureteral, aneurisma de aorta abdominal, distúrbios musculoesqueléticos pélvicos, osteíte púbica, poliartrite nodosa, podem também levar a dor.

A púrpura de Henoch-Schonlein, uma vasculite sistêmica com pico de incidência por volta dos 4 a 5 anos de idade, pode ser uma causa incomum de dor testicular

crônica, acometendo o testículo de 2% a 38% das vezes. É caracterizada por edema acentuado do escroto, com fluxo vascular testicular normal, epidídimo aumentado e hidrocele e acomete geralmente pacientes < 20 anos de idade, podendo inclusive ser diagnosticada erroneamente como um problema testicular agudo, que necessite de cirurgia de urgência.

A síndrome de dor pélvica crônica pode levar a orquialgia, devido ao refluxo prostático existente. Cerca de 50% dos homens com síndrome de dor pélvica crônica ou prostatite crônica apresentam orquialgia crônica.

As disfunções ou espasmos dos músculos do assoalho pélvico podem também cursar com orquialgia crônica.

Causas medicamentosas, como uso crônico de amiodarona, podem levar a inflamação epididimária crônica. A amiodarona tem sido associada a uma síndrome inflamatória epididimal estéril em até 11% dos pacientes adultos. Acredita-se que essa condição se deva às concentrações muito altas da droga às vezes encontradas no tecido testicular.

Componentes psicológicos, como transtorno de somatização, depressão maior, podem levar à dor crônica.

Quando nenhuma etiologia específica é identificada, o quadro é chamado de orquialgia crônica idiopática e corresponde 25% a 50% dos casos.

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da orquialgia crônica é multifatorial. A teoria predominante aceita é que a dor deve-se à hipersensibilidade das fibras sensoriais nas vias neurais periféricas, possivelmente devido à estimulação repetida. O efeito é tanto central como periférico. Um limiar estimulatório mais baixo permite a ativação mais fácil do potencial de ação com menos tempo de latência e com maior frequência, o que resulta em disparo autônomo do nervo mesmo sem um estímulo específico.

Outra teoria é a degeneração Walleriana dos nervos pélvicos. Trata-se de um distúrbio em que há autodestruição do axônio das células nervosas, cursando com ativação e utilização de neutrófilos, citocinas e macrófagos, resultando em hipersensibilidade neural e dor crônica. Esse processo remove os detritos inibitórios que podem, então, apoiar o crescimento e a recuperação axonal. O resultado final é que os pacientes sentem dor com um nível mais baixo de estimulação em áreas afetadas pela degeneração (um limiar de dor mais baixo). Foram observados três locais específicos, o cordão espermático, as fibras musculares cremastéricas, bainha e tecido perineural e o tecido

lipomatoso periarterial posterior. Os nervos mais comumente afetados são o nervo ilioinguinal, o nervo pudendo, o nervo ílio-hipogástrico e o ramo genital dos nervos.

Como já citado, causas adquiridas como a vasectomia podem levar a quadros de dor testicular crônica, a fisiopatologia nesse caso é multifatorial devido a dano direto no cordão espermático, inflamação dos nervos do cordão espermático, congestão epididimal, fibrose perineural, ruptura do epidídimo e desenvolvimento de anticorpos anti-espermatozoides, além de situações psicológicas.

## Anamnese e exame físico

A pesquisa clínica detalhada com atenção especial à história sexual e cirúrgica é essencial. A associação da dor com a micção, evacuações, atividades físicas extenuantes, relação sexual ou decúbitos persistentes deve ser explorada e documentada. A caracterização da localização exata da dor, qualidade, momento, fatores desencadeantes, agravantes e irradiação para outros órgãos ou áreas é fundamental.

Além disso, fatores psicológicos devem ser avaliados, pois parecem desempenhar um papel importante, especialmente quando nenhuma causa orgânica foi definida. Problemas psicológicos que podem levar à dor genital crônica incluem disfunção sexual psicogênica, ansiedade, história de abuso sexual, depressão maior e transtornos bipolares.

O exame físico deve se concentrar no escroto e nos genitais. Examinar o paciente tanto em pé quanto sentado, em sala aquecida, é útil, iniciando pelo lado não doloroso. Cada porção do escroto (testículo, epidídimo e deferente) deve ser cuidadosamente examinada quanto a presença de dor, edema e nódulos. O toque retal e o exame do assoalho pélvico devem ser realizados para avaliar possíveis quadros de prostatite ou hipertonicidade da musculatura.

## Avaliação

O exame de urina com cultura e antibiograma deve ser realizado rotineiramente, mas a cultura de sêmen deve ser coletada apenas em casos selecionados. Níveis de testosterona e vitamina B12 podem estar alterados nesses pacientes (76%), com descrição inclusive de alívio da dor após terapias de reposição.

O principal exame de imagem é a ultrassonografia escrotal com *doppler*, a tomografia abdominal total deve ser considerada na suspeita de cálculos ureterais, aneurismas ou hérnias inguinais.

A ressonância magnética da coluna vertebral não é recomendada rotineiramente, exceto em casos selecionados de pacientes com dor lombar ou do quadril.

A cistoscopia, cistouretrografia miccional, pielografia retrógrada e intravenosa geralmente não são úteis e por isso não são recomendadas.

## Tratamento

Apesar do urologista ser o primeiro profissional a ser procurado, o tratamento da orquialgia crônica pode requerer uma equipe multidisciplinar, composta por especialistas em controle da dor, psiquiatras, fisioterapeutas. Não há diretrizes claras e estabelecidas para o tratamento.

O tratamento inicia-se com terapia direcionada caso exista uma causa específica. Caso não haja, a terapia conservadora não invasiva por três meses, seguida por procedimentos invasivos de maior porte.

O tratamento conservador é feito com aplicação de calor ou gelo, elevação e contenção escrotal, adequação nutricional com diminuição da ingestão de cafeína, frutas cítricas, especiarias quentes e chocolate, adequação do hábito intestinal e do estilo de vida, principalmente ficar sentado por muito tempo. A fisioterapia do assoalho pélvico, o *biofeedback*, a acupuntura e a psicoterapia podem ser associados.

A terapia medicamentosa inclui o emprego de anti-bióticos, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), antidepressivos e anticonvulsivantes. Caso a dor persista após a abordagem conservadora, os bloqueios anestésicos nervosos regionais e locais podem ser utilizados como forma diagnóstica e muitas vezes terapêutica.

Embora a terapia conservadora seja considerada o tratamento de primeira linha, o sucesso é relativamente baixo, variando de 4,2% a 15,2%. Os AINEs devem ser prescritos por pelo menos 30 dias. A taxa de recidiva chega a 50%. Os antibióticos devem ser utilizados apenas na presença de quadros infecciosos, sendo as sulfas e as quinolonas as mais indicadas e que, geralmente, são prescritas por duas a quatro semanas. A antibioticoterapia empírica não deve ser realizada. A analgesia pode ser feita com analgésicos não narcóticos devido à possibilidade de dependência química. Os alfabloqueadores, como a tansulosina, podem ser úteis em casos selecionados.

Os antidepressivos tricíclicos podem ser utilizados. As aminas terciárias (amitriptilina e clomipramina) são mais eficazes, porém requerem pelo menos duas a quatro semanas para que sua eficácia se torne aparente.

Caso a terapia tricíclica não seja bem-sucedida, pode-se optar pelo uso de anticonvulsivantes, como a gabapentina e a pregabalina, que são recomendados devido a sua eficácia comprovada na dor neuropática e relativa ausência de efeitos colaterais.

A acupuntura pode ser empregada em casos selecionados, referência de melhora em até 85% dos casos, após cinco sessões.

A fisioterapia do assoalho pélvico deve ser considerada uma opção terapêutica eficaz e de baixo risco. É útil nos casos de disfunção muscular pélvica ou pontos-gatilho miofasciais associados, nos quais atinge índices de melhora que podem chegar a 50% após 12 sessões, e melhora os escores de dor e qualidade de vida.

O último passo do tratamento conservador é o bloqueio do cordão espermático, uma opção diagnóstica e terapêutica, recomendada antes da realização de qualquer procedimento cirúrgico invasivo ou irreversível. É realizada através da injeção de bupivacaína a 0,25% sem epinefrina, com ou sem esteroides. A injeção é realizada diretamente no cordão espermático em nível do tubérculo púbico, com auxílio do ultrassom, principalmente se a anatomia estiver alterada. Caso os nervos do cordão espermático estejam envolvidos no processo de dor, o desconforto testicular deve ser rapidamente aliviado. Embora geralmente forneça alívio, raramente é de longo prazo. Os pacientes que experimentam mais de 90% de alívio da dor podem receber bloqueios repetidos até a cada duas semanas. Se não houver alívio da dor, ela não deve ser repetida. Caso os índices de sucesso sejam < 50% deve-se considerar o resultado como negativo.

## Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é indicado em casos refratários ao tratamento clínico e quando não há resposta ao bloqueio do cordão espermático.

### Reversão de vasectomia

Cerca de 1% a 2% de todos os homens submetidos a vasectomia desenvolverão dor testicular constante ou intermitente com duração superior a três meses, definida como síndrome da dor pós-vasectomia. Pacientes pós-vasectomia que falham na terapia conservadora devem considerar a reversão da vasectomia. Isso é especialmente recomendado se existirem evidências de congestão epididimal ou caso haja associação de dor testicular com relação sexual. A taxa de sucesso da reversão da vasectomia para pacientes com orquialgia crônica com síndrome da

dor pós-vasectomia é de 69%. Os granulomas de cordão devem ser removidos se parecerem sensíveis ou contribuir para a dor escrotal.

### Correção de varicocele

A varicocele é um achado relativamente comum em pacientes com orquialgia, observada em 2% a 10% dos casos de dor escrotal crônica. O alívio parcial ou completo dos sintomas de dor após a cirurgia de varicocele é relatado em 72,4% a 94,3% dos homens em vários estudos.

### Epididimectomia

A epididimectomia é uma opção cirúrgica mais agressiva, porém altamente eficaz (superior a 90%) quando a fonte da dor está localizada no epidídimo, como nos casos de espermatocele ou granuloma. Também demonstra sucesso razoável no controle da dor pós-vasectomia, caso opte-se pela manutenção da infertilidade. Porém, nos casos de epididimite crônica, a epididimectomia atinge menor índice de sucesso (43% de satisfação do paciente).

### Denervação microcirúrgica do cordão espermático

A DMCE constitui-se no principal tratamento nos casos de orquialgia crônica idiopática não responsiva a terapias conservadoras, mas com resposta positiva ao bloqueio do cordão espermático. Deve ser realizada com o uso de um microscópio cirúrgico para evitar lesões nas artérias testiculares.

O procedimento é feito através de uma incisão inguinal ou subinguinal com exposição do cordão espermático. O testículo geralmente é deixado no escroto. O cordão espermático é então estabilizado e sustentado por um dreno de Penrose ou afastador de Farabeuf. O cordão é cuidadosamente dissecado usando o microscópio para localizar as artérias cremastéricas e testiculares, que são identificadas e isoladas com pequenas alças de vasos, poupadas com a artéria do ducto deferente, quando presente. A fâscia perivascular deve ser removida, pois esse tecido contém nervos aferentes. A vasectomia pode ser realizada. Manter o vaso por motivos de fertilidade pode reduzir o sucesso do procedimento. No entanto, alguns especialistas recomendam deixar o vaso após a remoção da fâscia perivascular por cerca de 2 cm, para evitar congestão epididimal e possível síndrome da dor pós-vasectomia. A artéria vascular é preservada caso não tenha sido seccionada previamente.

As fibras musculares cremastéricas são cortadas com cuidado para evitar lesões na artéria cremastérica. O objetivo do procedimento é cortar todos os nervos do cordão espermático, preservando o suprimento arterial (artéria

testicular, artéria cremastérica e artéria do ducto deferente) e alguns vasos linfáticos que são deixados para reduzir a probabilidade de desenvolver uma hidrocele pós-operatória. As veias testiculares e o nervo ilioinguinal devem ser ligados. (Apesar disso, as queixas dos pacientes de perda sensorial na área de distribuição do nervo ilioinguinal são incomuns.) A extremidade proximal do nervo ilioinguinal é invaginada para minimizar a formação de neuroma.

Aproximadamente 70% a 80% dos homens têm alívio completo dos sintomas e outros 10% a 20% têm alívio parcial da dor após DMCE. Mesmo em pacientes previamente submetidos a intervenção cirúrgica, o DMCE proporcionou alívio completo da dor em 50% deles. A resolução completa da dor após essa cirurgia pode levar até três meses, mas 40% notaram alívio completo da dor imediatamente após o

DMCE. O procedimento foi feito com o robô Da Vinci com resultados semelhantes.

As possíveis complicações incluem formação de hidrocele (risco inferior a 1%), infecções de feridas, hematomas incisionais e atrofia testicular (risco de 1%).

## Orquiectomia

O tratamento cirúrgico de último recurso é a orquiectomia por via inguinal, que atinge taxa de sucesso ligeiramente maior que a abordagem transescrotal. Porém, mesmo essa cirurgia não atinge 100% de sucesso no alívio da dor crônica e pode resultar em hipogonadismo. Portanto, é importante informar e aconselhar os pacientes adequadamente.

## Referências

1. Lackwicz AS, Arora HC, Li J, Levine L, Tojuola B, Parekattil S, et al. Development of a clinically relevant symptom index to assess patients with chronic orchialgia/chronic scrotal content pain. *Transl Androl Urol.* 2018;7(Suppl 2):S163-S168.
2. Shoskes DA, Calixte N, Tadros N, Li J, Parekattil S. Validation of the chronic orchialgia symptom index for men with chronic orchialgia/chronic scrotal contents pain. *Urology.* 2018;119:39-43.
3. Calixte N, Brahmabhatt J, Parekattil S. Chronic testicular and groin pain: pathway to relief. *Curr Urol Rep.* 2017;18(10):83.
4. Grayson CT, Criman ET, Cefalu LM, Roedel EQ, Hong SS, Yheulon CG. Litigation patterns in inguinal hernia surgery: a 25 year review. *J Surg Res.* 2018;232:266-70.
5. Redmond EJ, Mac Namara FT, Giri SK, Flood HD. Blunt testicular trauma - is surgical exploration necessary? *Ir J Med Sci.* 2018;187(4):1109-13.
6. Moore JR, Pathak RA, Snowden C, Bolan CW, Young PR, Broderick GA. Multispecialty retrospective review of the clinical utility of pelvic magnetic resonance imaging in the setting of pelvic pain. *Transl Androl Urol.* 2017;6(6):1155-8.
7. Calixte N, Tojuola B, Kartal I, Gudeloglu A, Hirsch M, Etafy M, et al. Targeted robotic assisted microsurgical denervation of the spermatic cord for the treatment of chronic orchialgia or groin pain: a single center, large series review. *J Urol.* 2018;199(4):1015-22.
8. Shen Y, Liu H, Cheng J, Bu P. Amiodarone-induced epididymitis: a pathologically confirmed case report and review of the literature. *Cardiology.* 2014;128(4):349-51.
9. Tan WP, Levine LA. Micro-denervation of the spermatic cord for post-vasectomy pain management. *Sex Med Rev.* 2018;6(2):328-34.
10. Sinha V, Ramasamy R. Post-vasectomy pain syndrome: diagnosis, management and treatment options. *Transl Androl Urol.* 2017;6(Suppl 1):S44-S47.
11. Calixte N, Brahmabhatt J, Parekattil S. Genital pain: algorithm for management. *Transl Androl Urol.* 2017;6(2):252-7.
12. Sigalos JT, Pastuszak AW. Chronic orchialgia: epidemiology, diagnosis and evaluation. *Transl Androl Urol.* 2017;6(Suppl 1):S37-S43.
13. Kiritsy MP, Siefferman JW. Spinal cord stimulation for intractable testicular pain: case report and review of the literature. *Neuromodulation.* 2016;19(8):889-92.
14. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K. Management of chronic orchialgia of unknown etiology. *Int J Urol.* 1995;2(1):47-9.
15. Belanger GV, VerLee GT. Diagnosis and surgical management of male pelvic, inguinal, and testicular pain. *Surg Clin North Am.* 2016;96(3):593-613.
16. Tojuola B, Layman J, Kartal I, Gudeloglu A, Brahmabhatt J, Parekattil S. Chronic orchialgia: Review of treatments old and new. *Indian J Urol.* 2016;32(1):21-6.
17. Tan WP, Levine LA. An overview of the management of post-vasectomy pain syndrome. *Asian J Androl.* 2016;18(3):332-7.
18. Sinclair AM, Miller B, Lee LK. Chronic orchialgia: consider gabapentin or nortriptyline before considering surgery. *Int J Urol.* 2007;14(7):622-5.
19. Basal S, Ergin A, Yildirim I, Goktas S, Atim A, Sizlan A, et al. A novel treatment of chronic orchialgia. *J Androl.* 2012;33(1):22-6.
20. Benson JS, Abern MR, Larsen S, Levine LA. Does a positive response to spermatic cord block predict response to microdenervation of the spermatic cord for chronic scrotal content pain? *J Sex Med.* 2013;10(3):876-82.
21. Chaudhari R, Sharma S, Khant S, Raval K. Microsurgical denervation of spermatic cord for chronic idiopathic orchialgia: long-term results from an institutional experience. *World J Mens Health.* 2019;37(1):78-84.
22. Narita M, Moriyoshi K, Hanada K, Matsusue R, Hata H, Yamaguchi T, et al. Successful treatment for patients with chronic orchialgia following inguinal hernia repair by means of meshoma removal, orchiectomy and triple-neurectomy. *Int J Surg Case Rep.* 2015;16:157-61.
23. Zelen CM, Poka A, Andrews J. Prospective, randomized, blinded, comparative study of injectable micronized dehydrated amniotic/chorionic membrane allograft for plantar fasciitis—a feasibility study. *Foot Ankle Int.* 2013;34(10):1332-9.
24. Ching CB, Hays SR, Kaffenberger SD, Stephany HA, Luckett TR, Clayton DB, et al. Pediatric chronic orchialgia: patient population and patterns of care. *J Pediatr Urol.* 2014;10(5):799-803.
25. Parekattil SJ, Cohen MS. Robotic surgery in male infertility and chronic orchialgia. *Curr Opin Urol.* 2010;20(1):75-9.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 14

**SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I**

## Transplante renal

Dr. Guilherme Alonso Daud Patavino

O transplante de rim (TxR) é uma forma de terapia renal substitutiva para pacientes com doença renal crônica (DRC) nos estágios finais. Seu principal benefício é a melhora da qualidade de vida, por possibilitar o retorno do paciente às atividades habituais e desvincular sua dependência por uma máquina de diálise.<sup>1</sup> Contudo, esses pacientes tornam-se dependentes de imunossupressores, podendo aumentar o risco de infecções e neoplasias.

Apesar do crescimento progressivo no número de transplantes ao longo dos anos, a inclusão de pacientes na lista de espera por um órgão cresce em maior velocidade.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> Doenças urológicas também são motivos de perda de função renal, principalmente em crianças. Algumas nefropatias possuem risco de recorrência no rim transplantado, entre elas: glomerulosclerose segmentar focal (GESF), vasculites (exemplo: lúpus eritematoso sistêmico), síndrome hemolítica urêmica (SHU), glomerulopatia por imunoglobulina A (IgA) e hiperoxalúria primária.<sup>4</sup>

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 < 2 anos.<sup>5</sup>

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).<sup>4</sup> O longo período em diálise geralmente ocasiona diminuição da diurese residual, levando a atrofia da musculatura detrusora por desuso. Nesses 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 disfuncionalizada retorna ao parâmetro basal após três meses de transplante, sem necessidade de procedimentos complementares.<sup>6</sup>

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.<sup>5</sup> 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.<sup>7</sup>

Nos últimos 20 anos, houve aumento expressivo no número de doadores falecidos no Brasil, prevalecendo como o tipo de doador mais frequente.<sup>2</sup> Porém, devido à alta demanda de pacientes em lista de espera, a utilização de rins cadavéricos com critérios estendidos tornou-se estratégica para expandir o suprimento de órgãos. Esses são definidos como rins de pacientes em morte encefálica com idade > 60 anos ou > 50 anos, que possuam dois dos três critérios: (A) morte por doença cerebrovascular, (B) hipertensão arterial sistêmica e/ou (C) creatinina sérica final > 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.<sup>8</sup>

Os potenciais doadores são identificados pelas notificações de morte encefálica feitas nos hospitais. Após avaliação especializada e autorização familiar, procede-se a cirurgia de extração de órgãos. A alocação do rim (quem receberá o órgão) é determinada por: (A) identidade ABO (mesmo tipo sanguíneo); (B) compatibilidade 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 de idade.<sup>9</sup>

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*).<sup>9</sup>

Caso o candidato ao transplante possua algum conhecimento 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 4.º grau, cônjuges ou doadores não aparentados com autorização judicial, desde que exista compatibilidade sanguínea ABO (neste caso não precisa ser do mesmo tipo sanguíneo).<sup>7</sup> Há preferência pela retirada do rim esquerdo, mas o número de artérias e a presença de alterações renais influenciam a escolha.<sup>10</sup>

## 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.<sup>11</sup> Nesse momento, empregamos métodos de preservação dos órgãos com o 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.<sup>4</sup> 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), onde 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 neste momento.<sup>10</sup>

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”.<sup>10</sup>

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 pieloureterostomia ou ureteroureterostomia.<sup>10</sup> Normalmente a técnica padrão é a extravesical Lich-Gregoir por apresentar menos complicações urológicas.<sup>12</sup> O uso rotineiro do duplo J é controverso.<sup>13</sup>

## 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 [IGF, do inglês *immediate graft function*]). 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 [DFG, do inglês *delayed graft function*]). Normalmente é ocasionada por necrose tubular aguda e resolve espontaneamente após alguns dias, se bem conduzida.<sup>14</sup>

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.<sup>11</sup> Apesar de variar entre cada centro transplantador, em geral os protocolos são compostos por uma terapia de indução com corticoide intraoperatório + basiliximabe ou timoglobulina, associado a terapia de manutenção com três classes diferentes: corticoide, inibidores da calcineurina + 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.<sup>15</sup>

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.<sup>11</sup> 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.<sup>16</sup>

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.<sup>17</sup>

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.<sup>11,17</sup> 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.<sup>11,17</sup> Nesses 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.<sup>11,17</sup> Apesar de

multifatorial, 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.<sup>17</sup> As estenoses de artéria renal incidem mais tardiamente, sendo difíceis de determinar se são hemodinamicamente significativas ou não.<sup>17</sup> Quando há necessidade de tratamento, a angioplastia percutânea transluminal com ou sem *stent* é a opção inicial de escolha.<sup>11</sup>

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

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

## Referências

- 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; vol. 50. p. 235-42.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. 2017. Disponível em: <<https://site.abto.org.br/>>. Acesso em: mar. 2023.
- Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 suppl. 1):1-3.
- Wien AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C. *Campbell-Walsh Urology*. 12th ed. Elsevier Inc.; 2016.
- Sallenave MP, Françoço 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.
- 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.
- Brasil. Decreto n.º 9.175, de 18 de outubro de 2017. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 19 out 2017. ed 201, Seção I, p.2.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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: fev. 2023.
- 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.
- Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6).
- Freitas TVS. Função tardia do enxerto. In: Pestana JOM, Freitas TVS, Silva Junior HT. *Transplante renal - Manual prático*. Livraria Balieiro. 2014;1:109-11.
- 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.
- 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.
- Offerni 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.
- Vajdic CM, Van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. 2009;125(8):1747-54.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **15**

## **SEÇÃO II | UROLOGIA GERAL I**

# Tuberculose urogenital

Dr. Marcos Lucon

Prof. Dr. André Avarese de Figueiredo

Prof. Dr. Antonio Marmo Lucon

## Introdução

A tuberculose (TB) é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Até a pandemia de *coronavirus disease 2019* (covid-19), a TB era a maior causa de morte por um único agente infeccioso em todo o mundo.<sup>1</sup>

Em 2019, o mundo apresentou 9,9 milhões de infectados. No Brasil foram notificados 68.271 casos em 2021, levando a 4.543 mortes e cerca de 73,5% de cura.<sup>2-4</sup>

Em torno de 25% da população mundial tem tuberculose latente, ou seja, foram infectadas pelo bacilo, mas ainda não estão doentes. A doença apresentou recrudescimento recentemente por aumento da resistência do bacilo, pelo advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), pela pobreza e por migrações humanas em massa.<sup>5</sup> Houve um aumento de 3,6% na incidência e no número de mortes relacionadas à TB de 2019 a 2021.<sup>1,6</sup>

## Epidemiologia

Um indivíduo com baciloscopia positiva pode infectar 10 a 15 pessoas em um ano.<sup>2,7</sup> Quando acomete outros órgãos constitui a tuberculose extrapulmonar. Nessa fase, a doença deixa de ser infecciosa, pois o principal modo de disseminação é hematogênico. A tuberculose urogenital (TUG) é a segunda forma mais comum dos casos extrapulmonares. Acomete dois homens para cada mulher, na idade média de 40,7 anos<sup>6-8</sup> e mais nos países em desenvolvimento.<sup>6,9</sup>

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.

## Fisiopatologia

A infecção começa pela inalação da micobactéria. Na maioria das vezes o bacilo fica isolado nos pulmões e a doença não avança.

Nos casos em que não há cura inicial, o bacilo pode se espalhar pelo corpo, acometendo outros órgãos. Após seis meses, haverá cicatrização do foco pulmonar e o bacilo fica latente, mas pode eventualmente eclodir.<sup>10,11</sup>

Na TUG, os rins, a próstata e os epidídimos são acometidos primariamente por via hematogênica, enquanto ureteres, bexiga, vesículas seminais e vasos

deferentes são acometidos secundariamente através de disseminação por via urinária, contiguidade ou espermiática. Na colonização do parênquima renal, os focos cicatrizam, e após cerca de 22 (1-46) anos em média após sua inalação, a infecção pode se reativar. O mecanismo mais comum é a reativação do bacilo 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 ao refluxo vesicoureteral e hidronefrose contralateral. Está instalado o quadro clássico da TUG: rim excluído, bexiga contraída, hidronefrose contralateral. Se não houver tratamento, pode levar à perda de função do rim funcionante remanescente (Figura 1).<sup>6,12,13</sup>

O acometimento renal é lento, com formação de granuloma caseoso, fibrose e cavitação renal ou obstrução da via excretora (dilatações caliciais, sem dilatação da pelve renal), a principal causa da disfunção renal (Figura 2).<sup>3</sup>

A tuberculose genital masculina possui seis formas de manifestação clínica:

- 1) assintomática, com diagnóstico acidental na investigação de suspeita de câncer de próstata (antígeno prostático específico [PSA] elevado ou toque retal alterado);
- 2) obstrução prostática, sendo difícil caracterizar se a tuberculose é a causa de obstrução ou apenas um achado acidental;
- 3) prostatite crônica, com sintomas de dor pélvica crônica;
- 4) prostatite aguda de repetição;
- 5) abscesso prostático; e
- 6) epididimite crônica.

Menos de 5% dos pacientes apresentarão uretrite.<sup>14-16</sup> Pode haver acometimento testicular e do epidídimo, quando há comprometimento renal associado em 62% dos casos, em 12% pode haver fístulas,<sup>17-19</sup> e pode levar à infertilidade. A TB peniana é rara, apresentando-se clinicamente com pápulas eritematosas que podem ulcerar,<sup>20</sup> ocorrendo até em pacientes imunocompetentes.<sup>21</sup>

A TB urogenital em mulheres geralmente é assintomática e diagnosticada durante avaliação por infertilidade ou dor abdominal. O tratamento principal é o farmacológico.<sup>22,23</sup>



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 1.** Imagens mostrando processo evolutivo da TUG. **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 uretero-hidronefrose.



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 2.** Tomografia computadorizada de imagens mostrando alterações típicas da TUG: mostrando rim direito com dilatações caliciais, afinamento de parênquima e ausência de dilatação de pelve renal, rim esquerdo com hidronefrose ureteropielocalicial secundária à bexiga contraída.

## Quadro clínico

Em uma revisão de 9.178 pacientes com TUG, apenas 36,5% apresentavam história clínica ou radiológica de TB. Os sintomas mais comuns da TUG são de armazenamento vesical (frequência, noctúria e urgência) em 50,5%. Em 49% dos pacientes existe alteração escrotal (Tabela 1).<sup>8</sup>

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.<sup>15</sup>

Nos países em desenvolvimento, comparativamente com os desenvolvidos, há maior chance dos pacientes serem sintomáticos e terem o diagnóstico mais tardio, consequentemente com maior número de cirurgias ablativas (Tabela 1).<sup>8,24</sup>

Tabela 1. TUG em países desenvolvidos e em desenvolvimento

Parâmetro	Total	Países desenvolvidos	Países em desenvolvimento	p
N.º 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
<b>Idade (anos)</b>				
Média	40,7	42,7	39,8	-
Intervalo	5-90	7-90	5-83	-
% com TB prévia	36,5	37,9	49,1	< 0,01
<b>% com sintomas e sinais</b>				
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
<b>% diagnóstico com</b>				
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	22,7	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., 2018.<sup>8</sup>

## Avaliação laboratorial e radiológica

Em cerca de 10,4% dos pacientes com TB urogenital, o diagnóstico é presuntivo, baseado em alterações sugestivas clínicas, laboratoriais e radiológicas, porém sem confirmação microbiológica ou histológica.<sup>8</sup>

### Exame de urina

O diagnóstico definitivo é feito pelo isolamento do bacilo, através da pesquisa direta pela coloração de Ziehl-Neelsen na urina. Não diferencia o *M. tuberculosis* de outras micobactérias.<sup>25</sup> A sensibilidade é de apenas 9,8%.<sup>26</sup>

O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura no meio Lowenstein-Jensen, feita com seis amostras de jato médio da urina obtidas pela manhã, porque a bacilúria é esporádica (paucibacilar). O resultado demora de seis a oito semanas,<sup>5,8,27</sup> e tem sensibilidade de 13,8%.<sup>26</sup>

O método reação em cadeia da polimerase (PCR) (GeneXpert) é um teste molecular rápido, capaz de identificar o DNA do *M. tuberculosis* e outras micobactérias em tecidos em 80,9% dos casos. Traz resultado em 8 a 12 horas e traz informações sobre resistência à rifampicina.<sup>26,28,29</sup> O teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) é o teste de preferência atual pelo Ministério da Saúde.

### Exames no sangue

Os ensaios de interferon gama (IGRA, do inglês *interferon gamma release assays*) podem ser usados para detecção precoce de TUG, alcançando 52,6% de sensibilidade. Tem a vantagem de não ser reativo à vacinação prévia por *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), sendo que sua positividade indica contato prévio com o *Mycobacterium*

*tuberculosis* e o diagnóstico de tuberculose latente. Diante da suspeita de TUG, pode facilitar o início do tratamento quando não há confirmação bacteriológica. Já 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.<sup>30,31</sup>

## Exames da secreção prostática

A sensibilidade da cultura está de 10%-80%; as técnicas de amplificação do ácido nucleico (NAAT) pode identificar o DNA do *M. tuberculosis* em 80,3%.<sup>26</sup>

## Cistoscopia

Pode ser feita quando há suspeita de tuberculose 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%.<sup>32</sup>

## Exames de imagem

A expressão radiológica da doença é variável. O diagnóstico alcança 91,4% de sensibilidade com tomografia computadorizada e/ou urografia excretora. São sugestivos as irregularidades calciniais, 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; 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.<sup>33-35</sup>

A ultrassonografia e a ressonância nuclear magnética (RNM) são alternativas para avaliação do trato urinário superior, mas boas para avaliação da próstata, vesículas seminais, testículos e epidídimos.<sup>19,30</sup>

## Tratamento

### Farmacológico

De forma ideal deve começar depois do diagnóstico microbiológico ou histológico. Porém, pode ser iniciado antes da confirmação diagnóstica, desde que os aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos suportem o diagnóstico presuntivo.<sup>36</sup>

O princípio geral do tratamento é de associação medicamentosa. As drogas iniciais são a combinação de rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol por dois meses. A seguir, por quatro meses, os pacientes

deverão utilizar rifampicina e isoniazida. Pode haver variação das doses de acordo com o peso.<sup>37</sup> O tratamento total está indicado por seis meses, curando 85% dos pacientes, mas pode ser estendido a nove meses em pacientes com alto risco de recidiva.<sup>1,36,38,39</sup>

Para casos de resistência ou intolerância, as opções do Ministério da Saúde incluem a delamanida e a bedaquilina. A rifapentina é para uso em casos de tuberculose latente, ou seja, quando não há sintomas como tosse prolongada e febre.<sup>40</sup>

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, preferencialmente até um mês do início da dilatação. O uso de corticoides nessa fase ainda é controverso.<sup>41-43</sup>

## Cirúrgico

Acontece em metade (54,9%) dos pacientes.<sup>8</sup> O paciente deve ser operado após quatro a seis semanas do tratamento farmacológico.<sup>25,44</sup>

## Estenose ureteral

Quando o paciente desenvolve estenose ureteral, também conhecida como ureter em saca-rolha, o objetivo é desobstruir a via excretora.<sup>42</sup> O cateter duplo J é uma das melhores opções, já que associado à medicação pode reduzir em 50% a chance de ser necessária uma nefrectomia ipsilateral posterior, e sua associação com o tratamento clínico pode levar à resolução da estenose em 29% dos casos, considerando sua colocação precoce (em até um mês do início da dilatação).<sup>43</sup>

Ramanathan et al. propuseram os seguintes critérios para selecionar pacientes que se beneficiariam da nefrostomia: acometimento predominantemente distal do ureter, boa espessura cortical e taxa de filtração glomerular > 15 mL/min.<sup>45</sup>

As alternativas endoscópicas são o uso de balão e a incisão ureteral, mas são raramente definitivos. Murphy et al. conseguiram 64% de sucesso, com uma média de quatro dilatações por paciente.<sup>46</sup> A endouretotomia está recomendada para estenoses maiores ou quando há comprometimento da vascularização.<sup>42</sup> De forma geral, o tratamento endoscópico tem cerca de 60% de sucesso em 12 meses de seguimento, demanda estretamentos curtos, e pelo menos algum grau de função renal residual.<sup>47</sup>

Os melhores resultados vêm da cirurgia reconstrutiva, feita tradicionalmente aberta,<sup>47</sup> mas atualmente com bons

índices pela via laparoscópica ou robótica. Se for um segmento curto, geralmente no ureter médio ou superior, a anastomose primária pode ser suficiente. Nos segmentos superiores do trato urinário, a estenose ureteral pode ser tratada cirurgicamente com uretero-pielostomia se houver estenose curta com pelve extrarrenal; ou com ureterocalicostomia, quando a pelve renal não está muito dilatada, mas existe dilatação calicinal.<sup>48</sup>

Gupta et al., em seguimento por até 17 anos de 241 pacientes com diversos segmentos geniturinários acometidos pela TB, utilizaram a ureteropielostomia e a ureterocalicostomia em apenas 2% dos pacientes.<sup>49</sup>

Quando o ureter distal está acometido, a bexiga psóica, o *Boari flap* e o reimplante ureteral são boas escolhas. Em uma revisão de 241 pacientes com 248 procedimentos, nove ureteres foram reimplantados e duas foram tratados pela técnica de *Boari flap* com bexiga psóica.<sup>49</sup> Se houver necessidade de ampliação vesical conjunta, a ampliação vesical com íleo e ceco, em que se utiliza o segmento de íleo para reconstruir o ureter, é um dos tratamentos de escolha.<sup>50,51</sup>

Nos segmentos médios, pode ser necessária a transureteroanastomose. Ou se a estenose for pan-ureteral, a substituição por uma alça de íleo (ureter ileal) constitui uma alternativa. Da mesma forma em casos extensos, o autotransplante pode ser a opção.<sup>42,46</sup>

## Referências

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>>. Acesso em: mar. 2023.
- Tuberculose. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>>. Acesso em: mar. 2023.
- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose - Número Especial - março 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/situacao-epidemiologica/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf/view>>. Acesso em: mar. 2023.
- Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2019. Disponível em: <[https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf)>. Acesso em: mar. 2023.
- Ministério da Saúde. Manual de recomendações de controle da tuberculose no Brasil. 2011. Disponível em: <[https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf)>. Acesso em: mar. 2023.
- Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Urogenital tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2017;5(1).
- World Health Organization (WHO). Tuberculosis. Disponível em: <<https://http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>>. Acesso em: mar. 2023.
- 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.
- Kulchavenya EV, Shevchenko SY. Tuberculosis of the male genital organs. *Urologia, Moscow, Russia* 1999;2022:78-83.
- Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2017;5(1).
- OHH L. Tuberculosis and nontuberculosis micobacterial infections. 6th ed. Washington, DC, USA: ASM Press; 2001.
- 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. *Neurourology and Urodynamics*. 2006;25(5):433-40.
- el Khader K, el Fassi J, Karmouni T, Tazi K, Ibnattya A, Hachimi M, et al. Urogenital tuberculosis. A propos of 40 cases. *Annales d'Urologie*. 1997;31(6-7):339-43.
- Indudhara R, Vaidyanathan S, Radotra BD. Urethral tuberculosis. *Urologia internationalis*. 1992;48(4):436-8.
- Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Reviews in Urology*. 2008;10(3):207-17.
- Symes JM, Blandy JP. Tuberculosis of the male urethra. *British Journal of Urology*. 1973;45(4):432-6.
- Kulchavenya E. Urogenital tuberculosis: definition and classification. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2014;2(5-6):117-22.
- Kulchavenya E, Kim CS, Bulanova O, Zhukova I. Male genital tuberculosis: epidemiology and diagnostic. *World Journal of Urology*. 2012;30(1):15-21.
- Ramachandran A, Das CJ, Razik A. Male genital tract tuberculosis: A comprehensive review of imaging findings and differential diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(4):1677-86.
- Ramesh V, Vasanthi R. Tuberculous cavernositis of the penis: case report. *Genitourinary Medicine*. 1989;65(1):58-9.

21. Banerji JS. Primary tuberculosis of the glans penis in an immunocompetent male. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):509.
22. Qureshi RN, Samad S, Hamid R, Lakha SF. Female genital tuberculosis revisited. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2001;51(1):16-8.
23. Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *The Indian Journal of Medical Research.* 2017;145(4):425-36.
24. Kholatobin DP, Kulchavenya EV. Masks of urogenital tuberculosis as the cause of diagnostic errors. *Urologia.* 2017;(5):100-5.
25. Cek M, Lenk S, Naber KG, Bishop MC, Johansen TE, Botto H, et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol.* 2005;48(3):353-62.
26. Ye Y, Hu X, Shi Y, Zhou J, Zhou Y, Song X, et al. Clinical features and drug-resistance profile of urinary tuberculosis in south-western china: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3537.
27. Das P, Ahuja A, Gupta SD. Incidence, etiopathogenesis and pathological aspects of genitourinary tuberculosis in India: A journey revisited. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India.* 2008;24(3):356-61.
28. Arora SMR, Allahbadia GN. Reproductive medicine: Challenges, solutions and breakthroughs. New Delhi: JP Medical. 2014
29. 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(1):CD012768.
30. Lu X, Li C, Li W, Long X, Fang Y, Sun R, et al. Use of Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(1):e22621.
31. K Mehta P, Kamra E. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis. *Future Microbiol.* 2020;15:159-62.
32. Shapiro AL, Viter VI. Cystoscopy and endovesical biopsy in renal tuberculosis. *Urologia i Nefrologia.* 1989;(1):12-5.
33. 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.
34. Figueiredo AA, Lucon AM, Gomes CM, Srougi M. Urogenital tuberculosis: patient classification in seven different groups according to clinical and radiological presentation. *International Braz J Urol: official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2008;34(4):422-32; discussion 32.
35. 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. *European Journal of Radiology.* 2010;76(2):246-57.
36. Wong SH, Lau WY, Poon GP, Fan ST, Ho KK, Yiu TF, et al. The treatment of urinary tuberculosis. *The Journal of Urology.* 1984;131(2):297-301.
37. Brasil. Mds. Programa Nacional de Controle da Tuberculose.
38. Skutil V, Varsa J, Obsitnik M. Six-month chemotherapy for urogenital tuberculosis. *European Urology.* 1985;11(3):170-6.
39. Weinberg AC, Boyd SD. Short-course chemotherapy and role of surgery in adult and pediatric genitourinary tuberculosis. *Urology.* 1988;31(2):95-102.
40. Ministério da Saúde. Tuberculose: novo medicamento reduz tempo de tratamento pela metade. 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2019/novembro/tuberculose-novo-medicamento-reduz-tempo-de-tratamento-pela-metade>>. Acesso em: mar. 2023.
41. Psihramis KE, Donahoe PK. Primary genitourinary tuberculosis: rapid progression and tissue destruction during treatment. *The Journal of Urology.* 1986;135(5):1033-6.
42. Goel A, Dalela D. Options in the management of tuberculous ureteric stricture. *Indian J Urol.* 2008;24(3):376-81.
43. Shin KY, Park HJ, Lee JJ, Park HY, Woo YN, Lee TY. Role of early endourologic management of tuberculous ureteral strictures. *J Endourol.* 2002;16(10):755-8.
44. Wong SH, Lau WY. The surgical management of non-functioning tuberculous kidneys. *The Journal of Urology.* 1980;124(2):187-91.
45. Ramanathan R, Kumar A, Kapoor R, Bhandari M. Relief of urinary tract obstruction in tuberculosis to improve renal function. Analysis of predictive factors. *Br J Urol.* 1998;81(2):199-205.
46. Murphy DM, Fallon B, Lane V, O'Flynn JD. Tuberculous stricture of ureter. *Urology.* 1982;20(4):382-4.
47. Sinha M, Chacko KN, Kekre NS, Gopalakrishnan G. Tubercular ureteric strictures. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(10):414-6.
48. Ghosh B, Sridhar K, Pal DK. Laparoscopic reconstruction in post-tubercular urinary tract strictures: technical challenges. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(11):1121-6.
49. Gupta NP, Kumar R, Mundada OP, Aron M, Hemal AK, Dogra PN, et al. Reconstructive surgery for the management of genitourinary tuberculosis: a single center experience. *J Urol.* 2006;175(6):2150-4; discussion 2154.
50. Gupta NP, Kumar A, Sharma S. Reconstructive bladder surgery in genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol.* 2008;24(3):382-7.
51. Bansal P, Bansal N. The surgical management of urogenital tuberculosis our experience and long-term follow-up. *Urol Ann.* 2015;7(1):49-52.





## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **16**

#### **SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

## **Urgências urológicas não traumáticas**

Dr. Alexandre Dib Partezani

Dr. Gabriel Franco de Camargo Galindo

Dr. Rafael da Silva Cunha

## Introdução

Urgências são situações clínicas que demandam conduta imediata, seja ela clínica ou cirúrgica, e devem ser conhecidas e dominadas por todo especialista. Neste capítulo serão abordadas urgências não traumáticas, incluindo escroto agudo (orquiepididimite e torção testicular), síndrome de Fournier, parafimose e obstruções do trato urinário. Urgências relacionadas a litíase urinária, urgências traumáticas e priapismo serão abordadas em outros capítulos.

## Escroto agudo

### Orquiepididimite

A epididimite aguda ou orquiepididimite decorre mais comumente de infecções do trato urinário inferior, havendo disseminação de patógenos da bexiga, uretra ou próstata para o epidídimo e testículo. A etiologia pode variar de acordo com a faixa etária, sendo a causa mais comum em adultos jovens relacionada às infecções sexualmente transmissíveis. Os principais micro-organismos envolvidos são a *N. gonorrhoeae* e a *C. trachomatis*, além de *E. coli* e *H. influenzae*.<sup>1</sup>

A orquiepididimite pode ser classificada em aguda ou crônica, assim como em infecciosa e não infecciosa. O quadro clínico se caracteriza por dor, edema e aumento da temperatura do testículo acometido. A confirmação diagnóstica laboratorial pode ocorrer através de cultura de urina ou da análise de esfregaço ou *swab* uretral.<sup>2</sup>

O uso da ultrassonografia não é mandatório para o diagnóstico, mas pode auxiliar no diagnóstico diferencial de torção testicular e na identificação de complicações locais, como o surgimento de abscessos.<sup>3</sup>

Pacientes com orquiepididimite e baixo risco para gonorreia (sem secreção uretral) devem ser tratados com antimicrobianos que tenham cobertura para *C. trachomatis* e enterobactérias, por exemplo, levofloxacino, uma vez ao dia, por 10 a 14 dias ou doxiciclina 200 mg como dose de ataque, seguida de 100 mg, duas vezes ao dia, associada a antibióticos ativos contra enterobactérias por 10 a 14 dias. A azitromicina também é uma opção para cobertura de *C. trachomatis*. Naqueles em que houver suspeita de infecção por gonococo, indica-se uso de ceftriaxona 1 g, via intramuscular, em dose única, associada a doxiciclina 200 mg como dose de ataque, seguida de 100 mg, duas vezes ao dia, por 10 a 14 dias.<sup>2,4</sup>

Outro agente causador de orquiepididimite é o vírus da caxumba, em que o paciente normalmente apresenta-se com pródromos virais (dor no corpo, febre e aumento da glândula parótida) previamente ao quadro de

orquiepididimite. Nesses casos, o tratamento é baseado na prescrição de sintomáticos.

Mesmo quando tratadas, as orquiepididimites podem também causar sequelas, tais como infertilidade e orquialgia crônica.<sup>5</sup>

### Torção testicular

A torção testicular é uma afecção que acomete geralmente neonatos e adolescentes, apesar de acometer todas as idades.<sup>6</sup> A torção mais comum é a intravaginal (a intravaginal ocorre mais em neonatos). Resulta da torção do cordão espermático, gerando isquemia testicular, podendo estar ligada a um fator desencadeante, como trauma, atividade física, mudanças climáticas ou ocorrer espontaneamente.<sup>7-9</sup>

Há ainda a torção dos apêndices testiculares (como a hidátide de Morgagni) e do epidídimo, que se apresentam com um quadro clínico menos exuberante, podendo ser tratado de maneira conservadora.<sup>10</sup>

Costuma se apresentar como dor testicular de moderada a forte intensidade, edema local e ausência do reflexo cremastérico. Dor abdominal, náuseas e vômitos podem estar associados ao quadro. No exame físico, geralmente identifica-se um testículo elevado e orientado transversalmente, em vez de longitudinalmente.<sup>11</sup>

## Sinais propedêuticos para diferenciar orquiepididimite de torção testicular

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

O diagnóstico é realizado através de anamnese e exame físico. No entanto, em casos duvidosos, o exame de ultrassonografia com *doppler* colorido pode ser realizado, desde que não atrase o tratamento definitivo. Não sendo possível um exame de imagem para confirmação diagnóstica, a exploração testicular está indicada, uma vez que a torção testicular é uma emergência urológica e após oito horas do início dos sintomas, acredita-se que existam danos testiculares irreversíveis.<sup>12</sup>

No ato operatório, realiza-se a distorção do testículo, envolvimento dele em compressa morna e aguardam-se

alguns minutos para avaliação da sua viabilidade. Caso seja viável, prossegue-se à fixação do testículo torcido e do testículo contralateral. Caso o testículo apresente-se com aspecto necrótico, pode-se prosseguir a orquiectomia. Quanto mais tempo se leva entre suspeição diagnóstica e o tratamento cirúrgico, maior a perda tecidual testicular. É possível realizar uma tentativa de distorção testicular manual de medial para lateral (o testículo costuma torcer de lateral para medial) para alívio dos sintomas, caso a cirurgia não seja possível nas próximas duas horas, embora tal técnica não descarte a necessidade de intervenção cirúrgica.<sup>13</sup>

## Gangrena de Fournier

A gangrena de Fournier é uma emergência urológica que acomete a região perineal e genitália e que exige reconhecimento precoce, tratamento agressivo com agentes antimicrobianos e desbridamento cirúrgico para reduzir a morbidade e a mortalidade.<sup>14</sup>

Apresenta-se como hiperemia, edema e sensibilidade nas regiões perineal, genital ou perianal, podendo evoluir com crepitação local, necrose e sinais sistêmicos de sepse. Foi documentada uma associação entre obstrução uretral relacionada com estenoses, extravasamentos urinários e instrumentação. Caracteriza-se como polimicrobiana, sendo os principais agentes etiológicos *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp, *S. pyogenes*, e *S. aureus*. Dentre os principais fatores de risco estão etilismo, instrumentação urogenital ou colorretal recente, diabetes, desnutrição, imunodeficiência, obesidade e doença vascular periférica preexistente.<sup>14,15</sup>

O desbridamento cirúrgico imediato é fundamental, devendo-se realizar incisões extensas na pele e subcutâneo até a exposição da fáscia saudável. Novas reabordagens para drenagem e desbridamento em 24 a 48 horas podem ser necessárias. Os esquemas antibióticos sugeridos incluem uma cefalosporina de 3.<sup>a</sup> geração associada a metronidazol ou clindamicina, piperacilina-tazobactam associada a vancomicina ou ainda carbapenêmicos.<sup>14,16</sup>

Tratamentos adjuvantes como a câmara hiperbárica têm demonstrado resultados favoráveis no tratamento de pacientes acometidos pela gangrena de Fournier, diminuindo o tempo de internação hospitalar, melhorando a cicatrização das feridas e diminuindo a disseminação da fasciite localmente.<sup>14</sup>

## Parafimose

A parafimose é uma emergência urológica e se define como condição clínica em que o prepúcio é retraído por

um período de tempo que resulta em constrição da glândula. Consequentemente, há edema local e impossibilidade de redução dela à posição anatômica habitual. Essa condição é associada a fimose e, se não resolvida, pode gerar redução de perfusão local e necrose. Os fatores que alteram a retratibilidade prepucial são fimose primária e secundária, balanites, postites, balanite xerótica obliterante e infecções do trato urinário.<sup>14,17</sup>

A redução do anel fimótico que comprime a glândula deve ocorrer o mais precocemente possível, porém quando o edema é grande, pode-se ter grande dificuldade para tal. Campbells e a European Association of Urology (EAU) *guidelines* citam algumas metodologias para aumento do sucesso na redução:<sup>14,17,18</sup>

- Compressão manual do tecido distal ao estreitamento do prepúcio;
- Uso de bandagem flexível autoadesiva como método para redução do edema peniano antes da redução manual, deixando-o de 15 a 20 minutos;
- Uso de luvas com gelo por 5 minutos;
- Utilização de açúcar por 1 a 2 horas;
- Realização de múltiplas punções no prepúcio edemaciado;
- Uso de gaze embebida em manitol 20% por 30 a 45 minutos.

Nos casos em que as condutas mais conservadoras falham, pode-se lançar mão de procedimentos cirúrgicos como postotomia dorsal e postectomia. O *guideline* EAU indica procedimento cirúrgico somente na falha dos tratamentos clínicos e em um segundo tempo.<sup>17</sup>

## Obstruções urinárias

Segundo Koff,<sup>19</sup> a definição de obstrução urinária é a condição em que a restrição do fluxo urinário gera disfunção renal. As obstruções urinárias ou uropatias obstrutivas são responsáveis por cerca de 10% das insuficiências renais e sua apresentação clínica é variável. Quadros crônicos costumam ser indolores e assintomáticos, enquanto quadros agudos podem ter sua clínica mais exuberante. Obstruções de trato superior podem cursar com dor lombar e obstruções infravesicais estão relacionadas a sintomas de trato urinário inferior (STUI).<sup>14</sup>

A fisiopatologia da disfunção renal secundária a obstrução urinária é complexa, podendo-se resumir em inflamação renal, aumento da formação de matriz extracelular que gera fibrose intersticial e apoptose, mecanismo que altera a capacidade da regeneração celular renal.<sup>14</sup>

Deve-se atentar à gravidade das obstruções urinárias por sua consequência (disfunção renal progressiva). A depender da situação clínica, a urgência relacionada ao diagnóstico e tratamento é referente ao dano renal causado pela condição clínica (um paciente com estenose de junção ureteropélvica [JUP] pode ter seu tratamento retardado, enquanto outro com válvula de uretra posterior é prioridade em relação ao tratamento na primeira infância). O parâmetro mais comumente utilizado para avaliar disfunção renal é a dosagem de creatinina sérica, porém comumente não há alterações em estágios iniciais dessas obstruções. Outros exames que são úteis na avaliação de quadros de obstrução crônica são a cintilografia renal e o cálculo do *clearance* de creatinina.<sup>14</sup>

Diagnosticar obstrução, representada por hidronefrose nos métodos de imagem, não é desafiador, porém sem suspeita clínica a indicação da propedêutica armada pode retardar o diagnóstico e consequentemente o tratamento. A ultrassonografia renal é o exame de primeira linha para o diagnóstico de obstrução do trato urinário por baixo custo, disponibilidade e ausência de radiação ionizante. Deve-se salientar que apenas o achado de hidronefrose não indica processo obstrutivo, devendo-se correlacionar com dados clínicos. Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética trazem

melhores definições anatômicas e eventualmente demonstrar a etiologia da obstrução.<sup>14</sup>

O tratamento das obstruções urinárias agudas ou crônicas agudizadas consiste em desobstrução. Nos casos de obstrução infravesical, a sondagem vesical de demora deve ser prioridade, seja via uretral ou via transcutânea, por cistostomia. Já nas obstruções de trato urinário superior, o tratamento consiste na derivação urinária através da passagem de cateter duplo J ou de nefrostomia.<sup>17</sup>

As obstruções urinárias podem estar frequentemente ligadas a quadros de urosepse, seja ela comunitária ou nosocomial. O tratamento da urosepse baseia-se em medidas de suporte, terapia antimicrobiana de amplo espectro e desobstrução urinária, caso ela esteja presente. A mortalidade da sepsé varia de acordo com o aparelho orgânico acometido, sendo o aparelho geniturinário com as menores taxas de mortalidade em comparação a outros sistemas. A severidade da urosepse está intimamente relacionada à resposta do hospedeiro, sendo os pacientes idosos, diabéticos, imunocomprometidos (pós-transplantes, usuários de corticosteroides ou quimioterápicos) com maior risco e também com fatores locais associados, como a presença da própria obstrução do trato urinário, bexiga neurogênica, uropatias congênitas ou manipulações cirúrgicas recentes.<sup>20,21</sup>

## Referências

- Harnisch JP, Berger RE, Alexander ER, Monda G, Holmes KK. Aetiology of acute epididymitis. *Lancet*. 1977;1(8016):819-21.
- EAU Guidelines on Urological Infections. EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
- Capet J, Sønksen J, Bisbjerg R, Fode M. Is follow-up ultrasound necessary after acute epididymitis? A retrospective analysis from a large university hospital. *Scand J Urol*. 2018;52(5-6):445-7.
- Sadahira T, Wada K, Ikawa K, Morikawa N, Kurahashi H, Yoshioka T, et al. Clinical pharmacokinetics of oral levofloxacin and sitafloxacin in epididymal tissue. *J Infect Chemother*. 2017;23(4):214-7.
- Sigalos JT, Pastuszak AW. Chronic orchialgia: epidemiology, diagnosis and evaluation. *Transl Androl Urol*. 2017;6(Suppl 1):S37-s43.
- Molokwu CN, Somani BK, Goodman CM. Outcomes of scrotal exploration for acute scrotal pain suspicious of testicular torsion: a consecutive case series of 173 patients. *BJU Int*. 2011;107(6):990-3.
- Dunne PJ, O'Loughlin BS. Testicular torsion: time is the enemy. *Aust N Z J Surg*. 2000;70(6):441-2.
- Wampler SM, Llanes M. Common scrotal and testicular problems. *Prim Care*. 2010;37(3):613-26, x.
- Jr. JRP, Korke F, Glina S. Testicular torsion and climate changes in macroregions of São Paulo, Brazil. *einstein (São Paulo)*. 2021;19:-.
- Cavuşoğlu YH, Karaman A, Karaman İ, Erdoğan D, Aslan MK, Varlikli O, et al. Acute scrotum - Etiology and management. *Indian J Pediatr*. 2005;72(3):201-3.
- Schmitz D, Safranek S. Clinical inquiries. How useful is a physical exam in diagnosing testicular torsion? *J Fam Pract*. 2009;58(8):433-4.
- Liguori G, Buccì S, Zordani A, Benvenuto S, Ollandini G, Mazzon G, et al. Role of US in acute scrotal pain. *World J Urol*. 2011;29(5):639-43.
- Sessions AE, Rabinowitz R, Hulbert WC, Goldstein MM, Mevorach RA. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. *J Urol*. 2003;169(2):663-5.
- Partin A, Peters C, Kavoussi L, Dmochowski L, Wein A, editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed: Elsevier; 2020.
- Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg*. 2000;87(6):718-28.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147-59.
- EAU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
- Anand A, Kapoor S. Mannitol for paraphimosis reduction. *Urol Int*. 2013;90(1):106-8.
- Koff SA. Postnatal management of antenatal hydronephrosis using an observational approach. *Urology*. 55. United States 2000. p. 609-11.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138-50.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 17

### SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II

# Hematúria: como avaliar e conduzir

Dr. Lucas Mira Gon

Dr. Ivan Borin Selegatto

Dr. Wilmar Azal Neto

## Introdução

A associação entre hematúria e adoecimento já era documentada desde a antiguidade.<sup>1</sup> Trata-se de um sinal clínico que desperta preocupação e atualmente é um dos principais motivos de busca por avaliação urológica.<sup>2</sup> A presença de hemácias na urina pode ocorrer por filtração glomerular ou por uma quebra de barreira ao longo do sistema urotelial. Dessa 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. Do ponto de vista prático, dividimos em hematúria microscópica e macroscópica.

## Hematúria microscópica

O consenso da American Urological Association (AUA) define hematúria microscópica quando há a presença de três ou mais hemácias por campo de grande aumento (x400).<sup>3</sup> A sua prevalência 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, pode ser sinal de uma malignidade do trato urinário e esse é um dos principais focos de investigação.<sup>4</sup>

Em até 2/3 dos casos 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 até 4% dos casos.

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 repetir exame de urina. Na persistência de hematúria microscópica, o paciente deverá ser submetido a investigação. Todos os pacientes com mais de 35 anos de idade, ou com fatores de risco para neoplasia, devem ser avaliados com exames de função renal, tomografia computadorizada (TC) 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.<sup>5</sup> A presença de mais de 25 hemácias por campo apresenta maior risco para malignidade. A incidência de neoplasias em pacientes com micro-hematúria, de forma geral, está em torno de 4% e sobe para aproximadamente 11% quando existem os fatores de risco acima.<sup>5</sup> Mesmo pacientes que fazem uso de anticoagulantes ou de anti-inflamatórios não esteroides devem realizar avaliação completa.<sup>6,7</sup>

O método de imagem de escolha é a urotomografia, ou seja, tomografia helicoidal realizada com contraste endovenoso e com aquisição de imagens em fase sem contraste, seguida de contrastação e aquisições em fases arterial, nefrográfica e excretora; já a ressonância magnética pode ser usada como opção em casos de contraindicação a 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 hematúria, segundo diretrizes 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 oncótica e biomarcadores como NMP-22 ou investigação com hibridização *in situ* (*fluorescence in situ hybridization* [FISH]).<sup>3</sup>

Os tratamentos são direcionados às condições de base. No caso de não se 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, principalmente com foco em causas glomerulares, como nefropatia por imunoglobulina A (IgA) (síndrome de Berger), glomerulonefrites e vasculites.

## 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.<sup>8</sup> A abordagem 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 três vias 22 ou 24 Fr e iniciada irrigação vesical com soro fisiológico. Recomenda-se no momento do cateterismo, sempre que houver histórico de coágulos e 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 nesse momento, após a remoção dos coágulos, de forma intravenosa, oral ou intravesical.<sup>9</sup>

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 48 horas de irrigação vesical, a cistoscopia com evacuação de coágulos torna-se necessária. Não existe um consenso sobre o 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 se 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 não necessitam 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. Tumores renais e uroteliais do trato alto também podem cursar com sangramento e podem necessitar de tratamento cirúrgico ou embolização.

## 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 da unidade de emergência por hematúria. As principais causas são radioterapia (RxT) e quimioterapia (QT): aproximadamente 5% dos pacientes submetidos a radioterapia pélvica desenvolvem cistite hemorrágica e o tempo para aparecimento de hematúria pode variar de seis meses a dez anos.<sup>10</sup>

Os principais quimioterápicos que causam cistite hemorrágica são: ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa. Alguns medicamentos orais (bleomicina, alopurinol e metenamina) e outros intravesicais (*bacillus calmette-guérin* [BCG], mitomicina e doxorubicina, dentre outros) também podem provocar cistite hemorrágica.

Embora possa se apresentar como hematúria microscópica 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.<sup>11</sup>

Duas classificações referentes a cistite hemorrágica são citadas na literatura. De Vries, a qual classifica a hematúria em leve (sem alterações em hematócrito), moderada (hematúria macroscópica associada a necessidade de transfusão sanguínea < 6 unidades) e grave (hematúria macroscópica associada a necessidade de transfusão sanguínea > 6 unidades).<sup>12</sup>

Vela-Ojeda, a qual classifica de grau 1 a 4, sendo grau 1, hematúria microscópica, grau 2, hematúria macroscópica, grau 3, hematúria com coágulos, e grau 4, hematúria com coágulos e obstrução ou azotemia.<sup>13</sup>

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.

## Tratamento da hematúria recidivante e casos complexos

Após a realização de SVD com irrigação vesical e tratamento endoscópico, o principal agente hemostático recomendado, embora nem sempre disponível, é o sulfato potássico de alumínio (alume). Esse 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. Insuficiência renal é a principal contraindicação, pois pode haver absorção que pode levar à toxicidade neurológica. Os principais sintomas são encefalopatia, alteração de fala e convulsões. Essas podem ocorrer quando a concentração sérica supera 7,4  $\mu\text{mol/L}$ , no entanto, em pacientes com função renal normal, as concentrações raramente ultrapassam 3,4  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>14</sup>

Caso a insuficiência renal esteja presente, o nitrato de prata intravesical pode ser uma opção. Devido à conversão do mesmo em ácido nítrico, a cistografia também deve ser realizada para excluir refluxo vesicoureteral, evitando assim a cauterização química. O uso de solução 0,5%-1% por 20 a 30 minutos, embora bem tolerado, tem baixas taxas de sucesso. Como alternativa, existem os inibidores de fibrinólise, como o ácido épsilon-aminocapróico. Pode ser usado em irrigação vesical contínua após evacuação de coágulos e mantido por 24 horas com resolução em até 92% dos casos.<sup>15</sup> O ácido tranexâmico pode ser usado como opção em irrigação vesical ou por via endovenosa. Os medicamentos e doses são apresentados na tabela 2.

O uso de prostaglandinas já foi proposto, acredita-se que possam causar vasoconstrição e promover agregação plaquetária, mas as taxas 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 nesses casos. Sua utilização está mais direcionada para o tratamento a longo prazo, para prevenção de recorrência e tratamento dos sintomas.<sup>16,17</sup>

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.<sup>18</sup> Dentre as possíveis complicações desse procedimento podem ocorrer a diminuição de capacidade vesical e hidronefrose. A presença de refluxo vesicoureteral contraindica esse procedimento e a uretrocistografia sempre deve ser realizada. Em caso de refluxo vesicoureteral, os cateteres ureterais podem ser utilizados para obstrução deles.<sup>19,20</sup>

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 essa 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% e 4%, podem ser usadas em casos de recidiva após falha anterior e estão mais associadas a complicações como perfuração vesical. A formolização deve ser reservada para tratamento de segunda linha. A tabela 2 apresenta os principais detalhes referentes às opções terapêuticas.

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.

A oxigenoterapia hiperbárica é uma das terapias com melhores resultados para cistite hemorrágica, tanto para melhora dos sintomas quanto para diminuição de recidivas. A maior oferta tecidual de  $\text{O}_2$  diminui o edema e promove neovascularização e cicatrização.<sup>21</sup> É realizada em câmara hiperbárica com oferta de oxigênio a 100%, sob dois a três atmosferas por 90 minutos, e chegou-se a obter 80% a 90% de resposta após 30 a 40 sessões.<sup>22</sup>

Para sangramentos de origem prostática, os inibidores de 5-alfarredutase podem ser usados para tratamento de longo prazo, uma vez que foram associados a diminuição da expressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), densidade de microvasculatura.<sup>23</sup>



Tabela 1. Causas de hematuria

Causas glomerulares	Causas não glomerulares		
	Rim	Ureter/bexiga	Próstata/uretra
Nefropatia por IgA (síndrome de Berger) Síndrome de 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 Má-formação arteriovenosa Cistite intersticial Fístula uterovesical – Síndrome de Youssef	HPB Traumatismo em cateterismo vesical Neoplasia Próstata Uretrite

Tabela 2. Opções de tratamento e doses

Tratamento	Dose	Notas
Alume	1% em irrigação contínua entre 200 e 300 mL/h Exemplo: Dissolver 50 g de alume em 5 L de água	Manter pelo menos 24 horas, até 2-3 dias Checar níveis séricos de alumínio se irrigação prolongada Não requer anestesia
Nitrato de prata	0,5%-1%	Por 20 a 30 minutos
Ácido aminocapróico	Solução de 200 mg/L	Manter por 24 horas
PGE-2	Solução de 8-10 mg/L	Fluxo: 100 mL/h
Formol	Solução 1%-2%	Instilar gravitacionalmente a 15 cm do púbis Avaliar refluxo vesicoureteral Necessário anestesia

PGE-2, prostaglandinas E2.

## Referências

- Armstrong JA. Urinalysis in Western culture: a brief history. *Kidney Int.* 2007;71(5):384-7.
- Yun EJ, Meng MV, Carroll PR. Evaluation of the patient with hematuria. *Med Clin North Am.* 2004;88(2):329-43.
- Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2020;204(4):778-786.
- Kohanpour MA, Sanavi S, Peeri M, Zare AH, Mirsepasi 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.
- Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, Aspera AM, Jacobsen SJ. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(2):129-38.
- 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.
- 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.
- Jimbo M. Evaluation and management of hematuria. *Prim Care.* 2010;37(3):461-72. vii.
- 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.
- Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nature Reviews Urology.* 2010;7:206-14.
- 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.
- De Vries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol* 1990;143(1):1-9.
- Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Sanchez-Cortés E, Ayala-Sanchez M, García-Ruiz Esparza MA, Rosas-Cabral A, et al. Intravesical rhGM-CSF for the treatment of late onset hemorrhagic cystitis after bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(12):1307-10.
- Ho CC, Md Zainuddin Z. Alum irrigation for the treatment of intractable haematuria. *Malays J Med Sci.* 2009;16(4):66-8.
- Singh I, Laungani GB. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology.* 1992;40(3):227-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fair WR. Formalin in the treatment of massive bladder hemorrhage techniques, results, and complications. *Urology.* 1974;3(5):573-6.
- D'Amico MJ, Foss H, Uhr A, Rudnick B, Klonieck E, Gomella LG. Hemorrhagic cystitis: a review of the literature and treatment options. *Can J Urol.* 2022;29(5):11276-83. PMID: 36245196.
- 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.
- 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.
- Choong SK, Walkden M, Kirby R. The management of intractable haematuria. *BJU Int.* 2000;86(9):951-9.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 18

#### SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II

## Trauma de rim e ureter: avaliação e tratamento

Dr. Guilherme Braga Lamacchia

Dr. Jônatas Teixeira Santos

Dr. Lucas Iervolino Fidalgo

## 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 ao 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, é mais comum em homens jovens e tem uma incidência de 4,9 por 100 mil habitantes.<sup>1</sup> O principal mecanismo de trauma renal é a desaceleração seguida de grande impacto, comumente associado a quedas, agressões e acidentes automobilísticos/esportivos, que levam à contusão renal por esmagamento e podem, menos comumente, causar graves lesões vasculares, como trombose arterial ou avulsão de pedículo. A presença de fratura de costela sempre deve alertar para trauma renal contuso concomitante.<sup>2</sup>

Os traumas penetrantes são causados por ferimentos por projétil de arma de fogo (FPAF) em 84% dos casos, ou por ferimentos por arma branca (FAB).<sup>3</sup> Esses ferimentos são mais graves e associados à descontinuação de parênquima, pedículos vasculares e sistema coletor, resultando em maior necessidade de abordagem cirúrgica para renorrafia ou nefrectomia.<sup>4</sup>

A hematúria macroscópica é o melhor indicador de trauma geniturinário, principalmente quando associada aos traumas com desaceleração, trauma penetrante ou hipotensão. Hematoma no flanco também deve levantar suspeitas. 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 ureteropélvica (JUP), a hematúria não está presente, inclusive microscópica.<sup>5</sup>

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, ausência de hematúria não exclui o trauma renal.<sup>5</sup>

### Avaliação

O exame de escolha para avaliação do trauma renal, em pacientes estáveis hemodinamicamente, é a tomografia de abdome e pelve com contraste intravenoso. Através dele, verificamos a presença de rim contralateral, lesões de órgãos associados, lesões vasculares, máis-formações preexistentes (maior taxa de lesão após o trauma) e permite graduar as lesões adequadamente. Idealmente, deve ser realizada em três fases: arterial, nefrográfica e tardia. A fase arterial avalia lesões vasculares e extravasamento ativo de contraste; a fase nefrogênica demonstra contusões e lacerações do parênquima; e a fase tardia (após 5 minutos) identifica lesões no sistema coletor e ureter. A principal limitação da tomografia, neste contexto, é a identificação de lesões venosas, especialmente se isoladas (Tabela 1).<sup>3</sup>

**Tabela 1.** Classificação do trauma renal pela AAST

Grau	Tipo de lesão	Descrição da lesão
1	Hematoma e/ou contusão	Hematoma subescapular não expansivo ou contusão parenquimatosa sem laceração parenquimatosa
2	Hematoma	Hematoma perirrenal não expansivo confirmado para fáscia de Gerota
	Laceração	Laceração do parênquima renal ≤ 1 cm de profundidade sem extravasamento urinário
3	Laceração	Laceração do parênquima renal ≥ 1 cm de profundidade sem ruptura do sistema coletor ou extravasamento urinário
4	Laceração	Laceração do parênquima estendendo-se no sistema coletor urinário com extravasamento urinário. Laceração da pelve renal e/ou disrupção ureteropélvica completa
	Vascular	Lesão segmentar da veia ou artéria renal infarto(s) renal(is) segmentar(es) ou completo(s) devido a trombose do vaso sem sangramento ativo
5	Laceração	Rim partido com perda de anatomia renal parenquimatosa identificável
	Vascular	Laceração da artéria ou veia renal principal ou avulsão do hilo renal Rim desvascularizado com sangramento ativo

\*Avance um grau para lesões bilaterais até o grau 3.

AAST, Association for the Surgery of Trauma.

Adaptada de Kitrey et al.<sup>1</sup>

Os critérios para realização de tomografia, para avaliação renal, são:

- Hematúria macroscópica.
- Hematúria microscópica com episódio de hipotensão.
- Mecanismo de trauma por rápida desaceleração e/ou lesões significantes associadas.
- Sinais clínicos de trauma renal: dor, equimose, abrasão ou abaulamento em flanco e fratura de costelas.
- Trauma penetrante (flanco/transição toracoabdominal).

Outras modalidades de imagem são inferiores à tomografia computadorizada (TC). A ultrassonografia (USG) tem baixa sensibilidade na avaliação de órgãos sólidos, é operador-dependente e não classifica de forma fidedigna a lesão. Pode ser opção para seguimento. A ressonância magnética (RM) tem acurácia semelhante à TC, porém logisticamente impraticável na situação de trauma.

Outra modalidade diagnóstica é a pielografia intravenosa através da técnica “one-shot”. Ela consiste na aplicação de contraste intravenoso, seguido de uma radiografia abdominal 10 minutos após a sua injeção. A infusão pode acontecer durante o atendimento ao politrauma ou até dentro da sala de cirurgia. Sugere-se que todo trauma penetrante renal e pacientes hemodinamicamente instáveis que irão requerer intervenção cirúrgica sejam submetidos a esse exame antes da exploração renal. O intuito do exame é determinar a funcionalidade de duas unidades renais, a presença e extensão de qualquer extravasamento urinário e, nas lesões penetrantes, sugerir o percurso do projétil.

De forma geral, sua utilização possui papel limitado no cenário de trauma, principalmente a técnica “one-shot”. A sensibilidade e especificidade do estadiamento da lesão renal são baixas. Possíveis alterações no exame sugerem a realização de investigação complementar com outras modalidades de imagem e, naqueles pacientes instáveis, a exploração cirúrgica é a principal conduta.<sup>6</sup>

## Conduta

### Tratamento conservador

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 para conduta conservadora devem ser internados em unidades de terapia intensiva, mantidos em repouso no leito até resolução da hematúria, devem ter dosagem de hemoglobina e hematócrito

seriados e novos exames de imagem, se indicado (febre, queda hematimétrica inexplicada, dor importante no flanco, lesões de alto grau e após 2-4 dias de trauma penetrante).<sup>7,8</sup> O manejo conservador está associado a baixas taxas de nefrectomias e não aumenta a morbidade no curto e longo prazo.

Lesões grau 1-3 são manejadas de forma conservadora. Grau 4, em sua maioria, podem ser observadas, porém é elevado o risco de intervenção subsequente. Extravasamento persistente de urina, em um rim aparentemente viável, pode responder com a passagem de cateter duplo J ou confecção de nefrostomia. Lesões grau 5 estão comumente associadas a instabilidade hemodinâmica e maiores lesões associadas. Nessas, a taxa de nefrectomia é elevada. Novos estudos têm enfatizado a possibilidade de tratamento conservador no trauma grau 4-5.

Para lesões penetrantes, o local da ferida, estabilidade hemodinâmica e o diagnóstico por imagem são determinantes para definir a necessidade de intervenção. Lesões grau  $\geq 3$  podem ser observadas, mas precisam de monitoramento intenso devido à sua evolução imprevisível e alta taxa de falha no tratamento não operatório. Para FAB, o tratamento conservador tem sucesso em 50% dos casos e, para FPAF, 40%.

### Angioembolização

Pode ser utilizada em todos os graus de lesão renal, sem critérios validados para a identificação de pacientes que irão necessitá-la, porém achados de TC que podem indicar o seu uso são sangramento renal ativo (“blush” arterial), desde que não haja indicação de exploração cirúrgica, fístula arteriovenosa e pseudoaneurisma traumático.<sup>9,10</sup> O seu uso tem beneficiado mais os pacientes com lesões de alto grau (3-5). Hematúria macroscópica, instabilidade hemodinâmica, trauma grau 5 e extravasamento de urina são preditores de falha da modalidade.<sup>11</sup> As evidências da angioembolização no trauma penetrante são esparsas.

### Complicações

As principais complicações precoces (< 1 mês) do tratamento conservador do trauma renal são: hipertensão, abscesso perirrenal, infecção, sepse, sangramento, fístula urinária e urinoma. A indicação de drenagem da via urinária (cateter duplo J/nefrostomia) é a presença de urinoma sintomático e refratário à observação.<sup>12</sup> Complicações tardias compreendem hidronefrose, calculose urinária, pielonefrite crônica, hipertensão (renovascular), fístula arteriovenosa, pseudoaneurismas e exclusão renal.

### Tratamento cirúrgico

As indicações para tratamento cirúrgico podem ser divididas em absolutas e relativas.

**Absolutas:** instabilidade hemodinâmica, hematoma pulsátil e expansivo à laparotomia, 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.

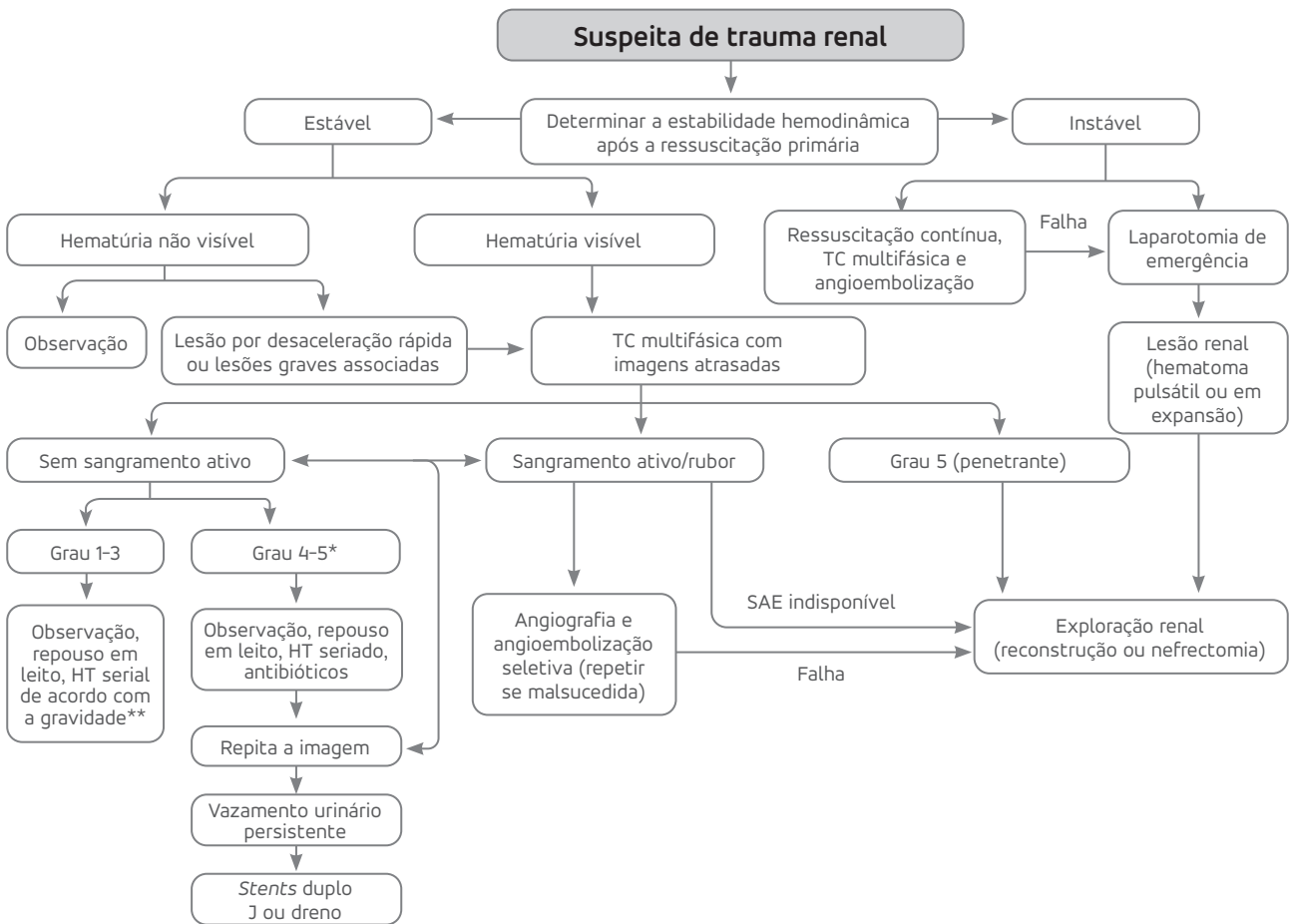
A abordagem deve ser feita por via transperitoneal e então realizado o inventário da cavidade (lesões penetrantes têm até 94% de lesões associadas). Devem ser feitos a identificação e reparo transmesentérico dos grandes vasos renais previamente à exposição do retroperitônio, então todo o rim deve ser 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 com retalho

pediculado de omento, quando ele não está disponível, também podem ser utilizados malha reabsorvível, enxerto de peritônio e gordura retroperitoneal para a cobertura do defeito.<sup>3</sup> Hematomas estáveis e/ou contidos pela fásia perinéfrica não devem ser explorados.<sup>13</sup>

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.<sup>3</sup>

O reparo é encorajado em pacientes com rim único ou lesões bilaterais.<sup>14</sup> Lesões ureterais são responsáveis por 1%-2,5% dos traumas urinários, sendo as lesões penetrantes sua principal causa.

Cerca de 1/3 é causado por traumas contusos, destacando as desacelerações seu principal mecanismo. Nesses, o ureter proximal é o local mais acometido, podendo ser desinserido da pelve renal.<sup>3,4,5,7-15</sup>



\*Excluindo lesões penetrantes de grau 5; \*\*Antibióticos devem ser administrados para todas as lesões penetrantes. HT, hematócrito; TC, tomografia computadorizada. Adaptada de European Association of Urology, 2022.<sup>16</sup>

Figura 1. Algoritmo de tratamento do trauma renal recomendado pela European Urologic Association (EAU).

# Trauma ureteral

## Introdução

O trauma de ureter é raro, pois ele é protegido de lesões pelo seu pequeno tamanho, mobilidade e posição anatômica, porém pode resultar em sequelas severas. A causa mais comum é a iatrogênica (cerca de 80%), sendo as cirurgias ginecológicas a principal causa, seguidas de ressecções colorretais.<sup>15</sup> O ureter distal é o local mais acometido. Outras lesões podem ser causadas por procedimentos endourológicos e traumas externos.

## Diagnóstico

Por ser 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.<sup>15</sup> Entretanto, entre 25% e 45% das lesões ureterais por trauma não apresentam nenhum grau de hematúria microscópica.<sup>17</sup>

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. Obstrução urinária alta, fístula urinária, dor no flanco, sepse ou irritação peritoneal são os principais achados 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, incontinência urinária e perda da unidade renal ipsilateral. O diagnóstico tardio aumenta a taxa de complicações.<sup>3,15,18</sup>

## Exames de imagem

Assim como no trauma renal, a grande ferramenta diagnóstica no trauma de ureter é a TC com contraste intravenoso, porém a atenção deve ser na realização da fase tardia, que deve ser realizada 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 esse achado ocorre pelo trauma renal ou por lesão de ureter proximal.<sup>19,20</sup> Outros achados podem ser hidronefrose, ascite, urinoma ou suave dilatação ureteral.<sup>21</sup>

## Tratamento

O manejo do trauma ureteral depende da natureza da lesão, gravidade e localização. Lesões por ligaduras diagnosticadas no ato cirúrgico podem ser tratadas com liberação da ligadura e passagem de *stent*. Contusões graves ou extensas devem ser tratadas com excisão da área acometida e uretero-uretero anastomose ou reimplante ureteral. 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.

Transecções parciais podem ser tratadas com reparo primário, desde que sejam causadas por FAB ou FPAF 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 ou nefrostomia e o retroperitônio drenado.<sup>3</sup>

Uretero-uretero anastomose, ou anastomose termino-terminal, é a técnica de preferência para reparo dos 2/3 proximais do ureter quando há lesão completa do órgão 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.<sup>3,15,17-22</sup>

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 em pacientes com função renal comprometida e doença intestinal conhecida, além de evitar sua utilização na fase aguda da lesão, sendo indicadas apenas em reparos tardios.<sup>3,15,17-23</sup>

Lesões do ureter médio e/ou com perda extensa de tecido 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.<sup>3</sup>

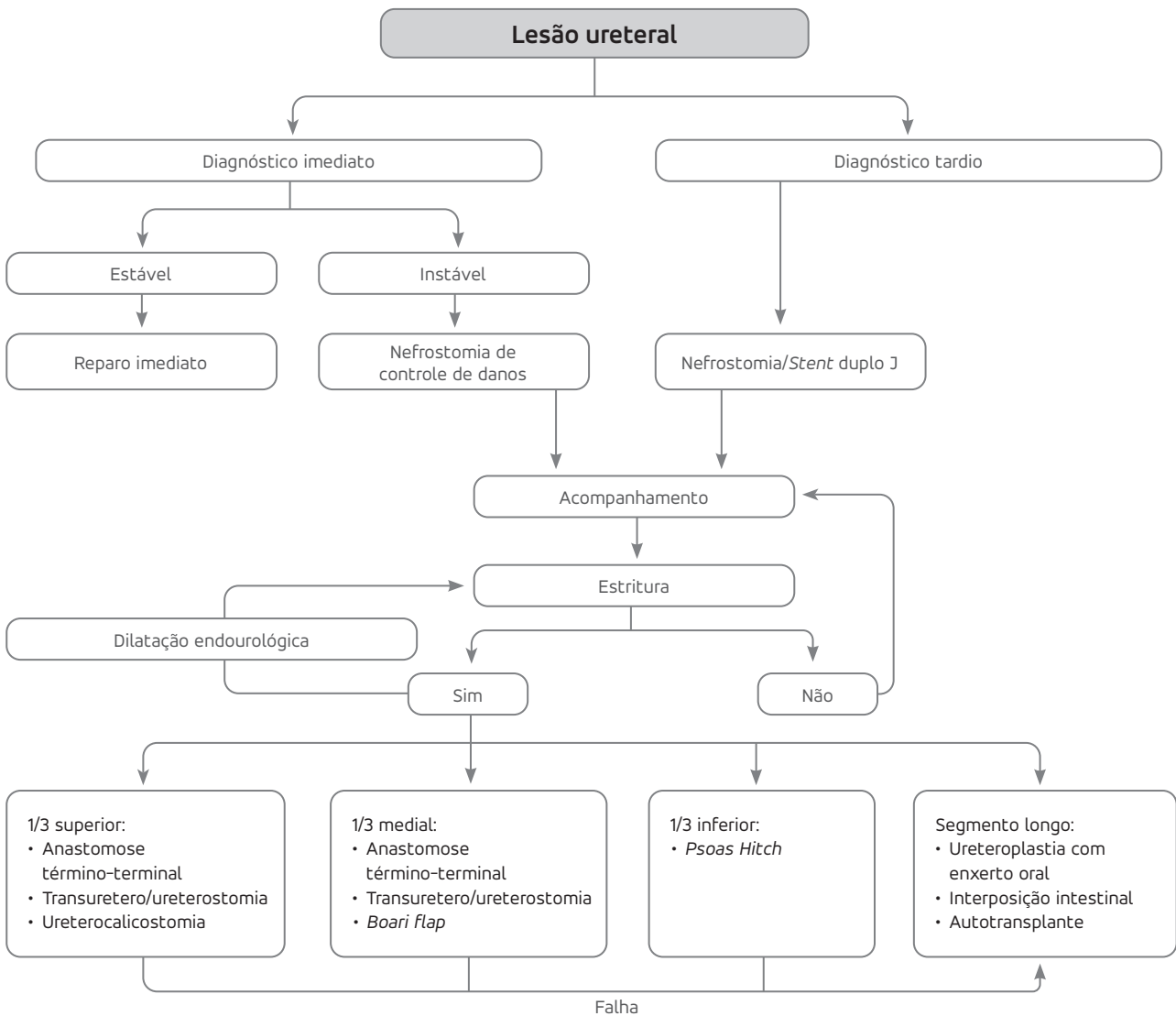
Lesões do ureter distal podem ser tratadas com reimplante ureteral, quando a lesão ocorre perto da bexiga. Deve ser confeccionado um túnel submucoso com comprimento pelo menos três vezes maior que o diâmetro do ureter, com o objetivo de evitar refluxo. Se o comprimento do ureter não for suficiente para 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.<sup>18</sup>

Em situações de instabilidade hemodinâmica no trauma, a correção da lesão ureteral deve ser evitada, sendo

preferível um tratamento estagiado, com ligadura do ureter, confecção de derivação urinária (exemplo: nefrostomia) e tratamento definitivo postergado. A depender da situação, a nefrectomia é opção.<sup>24</sup>

As técnicas de reparo devem sempre seguir os princípios de reparo da European Urology Association (EAU):<sup>1</sup>

- Desbridamento de tecidos necróticos;
- Espatulação ureteral;
- Anastomose impermeável com fios absorvíveis;
- Cateter ureteral;
- Drenagem externa;
- Isolamento da lesão por interposição de omento ou peritônio.



Adaptada de European Association of Urology, 2022.<sup>16</sup>

Figura 2. Algoritmo de avaliação e tratamento do trauma ureteral de acordo o guideline da EAU.

## Referências

1. Kitrey ND, Hallscheidt P, Kuehhas FE, Lumen N, Serafetinidis E, Sharma DM, et al. EAU Guidelines on Urological Trauma. Disponível em: <<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>>. Acesso em: mar. 2023.
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. Alan J. Wein LRK, Alan W. Partin, Craig A. Peters. *Campbell-Walsh Urology 11th 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. Hirshberg A, Mattox KL. 'Damage control' in trauma surgery. *Br J Surg.* 1993;80(12):1501-2.
7. Morey AF, Broghammer JA, Hollowell CMP, McKibben MJ, Souter L. Urotrauma Guideline 2020: AUA Guideline. *J Urol.* 2021;205(1):30-5.
8. Davis P, Bultitude MF, Koukounaras J, Royce PL, Corcoran NM. Assessing the usefulness of delayed imaging in routine followup for renal trauma. *J Urol.* 2010;184:973
9. 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.
10. 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.
11. Baboudjian M, Gondran-Tellier B, Panayotopoulos P, Hutin M, Olivier J, Ruggiero M, et al. Factors Predictive of Selective Angioembolization Failure for Moderate-to High-grade Renal Trauma: A French Multi-institutional Study. *Eur Urol Focus.* 2022;8(1):253-8.
12. Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol.* 1997;157(6):2056-8.
13. Rostas J, Simmons JD, Frotan MA, Brevard SB, Gonzalez RP. Intraoperative management of renal gunshot injuries: is mandatory exploration of Gerota's fascia necessary? *Am J Surg.* 2016;211(4):783-6.
14. Tillou A, Romero J, Asensio JA, Best CD, Petrone P, Roldan G, Rojo E. Renal vascular injuries. *Surg Clin North Am.* 2001;81(6):1417-30.
15. Halabi WJ, Jafari MD, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, et al. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(2):179-86.
16. European Association of Urology. *EUA Guidelines.* 2022. Disponível em: <<https://uroweb.org/guidelines/>>. Acesso em: mar. 2023.
17. McGinty DM, Mendez R. Traumatic ureteral injuries with delayed recognition. *Urology.* 1977;10(2):115-7.
18. Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am.* 2006;33(1):55-66, vi.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Kominsky HD, Shah NC, Beecroft NJ, Diab D, Crescenze IM, Posid T, et al. Does Timing of Diagnosis and Management of Iatrogenic Ureter Injuries Affect Outcomes? Experience From a Tertiary Center. *Urology.* 2021;149:240-4.
23. Chung BI, Hamawy KJ, Zinman LN, Libertino JA. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. *J Urol.* 2006;175(1):179-83; discussion 183-4. – 15.
24. Smith TG 3rd, Coburn M. Damage control maneuvers for urologic trauma. *Urol Clin North Am.* 2013;40(3):343-50.





## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **19**

#### **SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

## Traumas de bexiga e uretra: avaliação e tratamento

Dr. Sandro Nassar de Castro Cardoso

## Trauma vesical

### 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 muitos também ocorrem por quedas, traumas pélvicos e traumatismo direto (no abdome inferior com a bexiga cheia).<sup>1-3</sup>

Outras causas importantes incluem trauma penetrante, complicações cirúrgicas iatrogênicas e ruptura espontânea em pacientes com história de doença neuropática, doença preexistente da bexiga ou cirurgia urológica prévia.<sup>4,6</sup>

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. Em 83% a 95% das fraturas pélvicas existe lesão vesical associada; no entanto, somente 5% a 10% das lesões vesicais estão associadas a traumas contusos.<sup>7</sup>

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. A cúpula é a área de lesão mais comum.<sup>5</sup>

Praticamente metade de todas as lesões da bexiga são iatrogênicas. Entre as causas estão procedimentos obstétricos ou ginecológicos, cirurgia geral e procedimentos urológicos.<sup>8</sup>

### 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 obter três imagens: uma antes da administração do contraste, da bexiga completa e outra após a retirada do contraste.

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.<sup>9</sup>

Contudo, a tomografia é o principal exame para pacientes politraumatizados estáveis; sendo assim, a cistotomografia vem substituindo a cistografia convencional, com sensibilidade e especificidade semelhantes à 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.<sup>9</sup>

A diluição do material de contraste é obrigatória porque o material de contraste não diluído é tão denso que a qualidade do tomografia computadorizada (TC) 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 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, 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 tratamento 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.

Nas lesões penetrantes ou intraperitoneais deverá ser realizado tratamento cirúrgico imediato, com reparo da lesão devido o elevado risco de peritonite e sepse. Devemos sempre avaliar os meatos ureterais, e se houver lesão do 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 dez dias após a cirurgia,<sup>10</sup> antes de 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. Nos casos de fraturas pélvicas graves, podem causar lesões neurológicas transitórias ou permanentes e resultar em dificuldades miccionais, apesar de um reparo adequado da bexiga.

## Trauma de uretra

### 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.<sup>2</sup> 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. Como a uretra posterior é densamente aderida ao púbis através do diafragma urogenital e dos ligamentos puboprostáticos, a junção bulbo-membranosa é mais vulnerável a lesões durante a fratura pélvica do que a junção prostatomembranosa.<sup>11</sup>

#### Diagnóstico

O diagnóstico é feito por uretrografia retrógrada, que deve sempre ser realizada após um trauma pélvico ou genital com suspeita de lesão uretral. 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 indicam 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.<sup>12</sup>

#### Tratamento

##### 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. 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 estável 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 cistostomia 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. 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 7 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.<sup>13</sup>

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.<sup>2</sup> As lesões uretrais incompletas são melhor 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.<sup>11</sup>

##### 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. Essa 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.<sup>12</sup>

### 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.<sup>13</sup>

### 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.<sup>14</sup> 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.<sup>14</sup> É importante limitar o tempo de litotomia a 5 horas ou menos para evitar complicações nas extremidades inferiores quando se realiza qualquer reconstrução uretral complexa.

### Lesões uretrais anteriores

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. 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.<sup>15</sup>

### 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.<sup>16</sup>

Armenakas e McAninch<sup>17</sup> 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. Entretanto, o realinhamento uretral anterior primário mostrou resultados promissores com relação à taxa de estenose e à disfunção erétil.<sup>17</sup>

### 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. Esse é um procedimento altamente bem-sucedido em mais de 95% dos casos. 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. Os pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos repetidos também são mais propensos a requerer procedimentos reconstrutivos complexos, como enxertos.<sup>18</sup>

## Referências

1. Cass AS. The multiple injured patient with bladder trauma. *J Trauma*. 1984;24(8):731-4.
2. 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(5):1033-9.
3. 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(3):431-6.
4. 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.
5. Gomez RG, Ceballos L, Coburn M, Corriere JN Jr, Dixon CM, Lobel B, et al. Consensus statement on bladder injuries. *BJU Int*. 2004;94(1):27.
6. Tonkin JB, Tisdale BE, Jordan GH. Assessment and initial management of urologic trauma. *Med Clin North Am*. 2011;95(1):245.
7. Aihara R, Blansfield JS, Millham FH, LaMorte WW, Hirsch EF. Fracture locations influence the likelihood of rectal and lower urinary tract injuries in patients sustaining pelvic fractures. *J Trauma*. 2002;52(2):205-9.
8. Dobrowolski ZF, Lipczynski W, Drewniak T, Jakubik P, Kusonowicz J. External and iatrogenic trauma of the urinary bladder: a survey in Poland. *BJU Int*. 2002;89(7):755-6.
9. Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition, 2016;101:2384-8.
10. Corriere JN, Sandler CM. Management of extraperitoneal bladder rupture. *Urol Clin North Am*. 1989;16(2):275-7.
11. Brandes S, Borrelli J Jr. Pelvic fracture and associated urologic injuries. *World J Surg*. 2001;25(12):1578.
12. Martinez-Piñero L, Djakovic N, Plas E, Mor Y, Santucci RA, Serafetinidis E, et al. EAU Guidelines on Urethral Trauma. *Eur Urol*. 2010;57(5):791.
13. 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(1):174-8.
14. Morey AF, McAninch JW. Reconstruction of posterior urethral disruption injuries: outcome analysis in 82 patients. *J Urol*. 1997;157(2):506-10.
15. Park S, McAninch JW. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):722-5.
16. Ibrahim EI, El-Tholoth HS, Mohsen T, Hekal IA, el-Assmy A. Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention. *J Urol*. 2010;75(1):108-11.
17. 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.
18. 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(5):1691-5.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **20**

### **SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

## **Estenose de uretra**

Dr. Gilberto Oliveira Vianna Filho

Dr. Ocivaldo de Paula Menezes

Dr. Wanderley Crestoni Fernandes

## Introdução

A “estenose” de uretra é uma patologia de baixa prevalência, em que ocorre uma redução do lúmen em qualquer porção uretral, podendo ocasionar sintomas urinários baixos (STUB).<sup>1</sup> A região mais acometida nos homens se dá na uretra bulbar. A uretra feminina também pode ser acometida por estreitamentos, presentes em 0,08%-5,4% das mulheres com STUB.<sup>2,3</sup>

O termo “estenose” se refere a acometimentos da uretra sem revestimento de corpo esponjoso, tais como uretra membranosa, prostática e colo vesical.<sup>4</sup> Já o “estreitamento” se refere à uretra anterior, revestida por corpo esponjoso, e as “lesões de uretra por fratura pélvica” (LUPF) são as lesões na uretra posterior após traumas pélvicos,<sup>4</sup> presentes em 10% das fraturas pélvicas com disjunção do anel pélvico e disjunção bulbomembranosa.<sup>5</sup>

A uretra anterior masculina é dividida em fossa navicular, peniana e bulbar. A uretra posterior divide-se em uretra prostática, que se estende da uretra membranosa até o colo vesical e a uretra membranosa, que situa-se entre a uretra prostática e a uretra bulbar (anterior), ligada ao arco púbico pelo ligamento puboprostático. O suprimento arterial da uretra provém das artérias bulbares emparelhadas, originadas das artérias pudendas internas e perfuram a membrana perineal para conduzir sangue ao bulbo do corpo esponjoso. A uretra anterior tem suprimento arterial duplo, tendo um fluxo retrógrado através das artérias cavernosas e dorsal do pênis, que se comunicam com a glândula através das artérias circunflexas perfurantes.<sup>6</sup> Deve-se considerar a irrigação em situações especiais, como hipospádia (sem comunicação das artérias cavernosas e o corpo esponjoso) e abordagens prévias

que podem comprometer a irrigação. Nesses casos, opta-se por técnicas de **não transecção** ou de **substituição (enxertos ou retalhos)**.<sup>7</sup>

## Avaliação e diagnóstico

A história clínica deve ser focada na avaliação dos STUBs e nas possíveis etiologias, iniciando-se pela realização do resíduo pós-miccional e fluxometria livre.<sup>8</sup> Na suspeição, está indicada a uretrocistografia miccional e retrógrada, exame padrão para diagnóstico de estenose de uretra. Ela define também localização e comprimento das estenoses. A cistoscopia pode ser realizada para informações adicionais, principalmente em estenoses posteriores.<sup>9</sup> O ultrassom uretral é uma ferramenta diagnóstica em ascensão que pode ajudar na definição da espongiofibrose. Sua desvantagem se deve na avaliação dos estreitamentos bulbares e estenoses posteriores.<sup>10</sup> A ressonância magnética também pode ser útil para avaliar o comprimento das estenoses, particularmente após trauma de bacia e definir condições associadas como fístulas e divertículos.<sup>11</sup>

A avaliação do calibre é fundamental para ajudar na definição da conduta, conforme a tabela 1. Pacientes com calibre acima de 16 Fr raramente apresentarão sintomas e não precisarão ser tratados, bem como pacientes em condições clínicas desfavoráveis e/ou estenoses bulbomembranosas pós-radioterapia, em que se deve considerar o uso de cistostomia definitiva.<sup>12</sup> A decisão do tipo de tratamento deve ser compartilhada com o paciente para ajustar suas expectativas ao quadro clínico e as chances de sucesso.<sup>1</sup>

Tabela 1. Classificação da EAU conforme grau de estreitamento

Grau			Grau
0	Uretra normal - imagem	--	--
1	Estenose subclínica	Estreitamento > 16 Fr	Baixo
2	Estenose de baixo grau	11-15 Fr	Baixo
3	Estenose de alto grau ou fluxo diminuído	4-10 Fr	Alto
4	Estenose quase obliterativa	1-3 Fr	Alto
5	Estenose obliterativa	Sem lúmen uretral	Alto

EAU, European Association of Urology.

## Estreitamentos de uretra peniana e fossa navicular

As etiologias mais frequentes são a iatrogênica (procedimentos urológicos e sondagem vesical) e a inflamatória, como líquen escleroatrófico (LSA). Correção de hipospádia e traumas penianos não penetrantes e penetrantes são também outras causas. Os estreitamentos penianos costumam ser mais longos,<sup>13</sup> inviabilizando quase sempre as técnicas **anastomóticas**, pelo risco de *chordee* (curvatura), sendo reservadas a pequenos estreitamentos, < 1 cm.<sup>12</sup> A **uretrotomia interna** não ser deve ser indicada devido a baixas taxas de sucesso. Isso ocorre porque no momento do diagnóstico já encontramos estenoses mais longas na uretra peniana, inviabilizando técnicas endoscópicas. Na uretrotomia interna tem-se o extravasamento de solução salina no corpo esponjoso, aumentando as taxas de espongiofibrose e reestenoses.<sup>12</sup>

Para a uretra peniana, na maioria dos casos, indica-se uretroplastia de substituição (com enxertos ou retalhos) com técnicas estagiadas ou não, dependendo das condições locais da uretra, sendo a qualidade da **placa uretral** condição importante, tanto pela quantidade de fibrose local, quanto pelo seu calibre.<sup>12</sup>

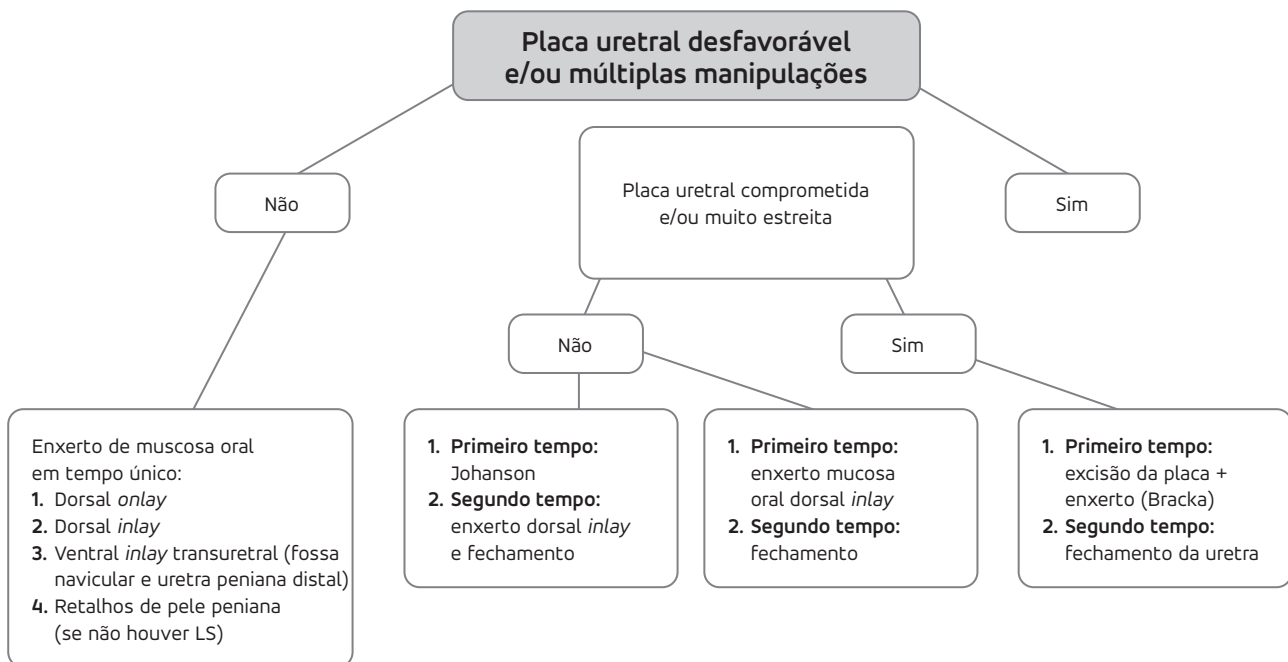
Se houver placa uretral em condições favoráveis, pode-se realizar a uretroplastia de substituição em tempo único, com preferência aos enxertos de mucosa oral (OMG) em relação aos retalhos (não devem ser utilizados em

LSA).<sup>14</sup> Nas técnicas em tempo único, a fixação do enxerto se dá nas posições dorsal ou dorso-lateral “*onlay*” (lateral a placa) ou *dorsal “inlay”* (no meio da placa) ou, técnica mais recente publicada que é a uretroplastia com enxerto *ventral inlay transuretral* para estreitamentos mais distais.<sup>15</sup>

Caso se tenha placa “desfavorável” por múltiplas manipulações prévias e com LSA associado, *chordee* e/ou placa muito estreita, indica-se cirurgias estagiadas, que são cirurgias em dois ou mais tempos até o fechamento final da uretra. Recomenda-se o segundo tempo em quatro a seis meses, quando for necessário. O paciente deve ser aconselhado que a decisão pode ser somente no intra-operatório para definição entre técnicas estagiadas ou não.<sup>12,16</sup>

Caso a placa esteja inviável e/ou calibre muito estreito, recomenda-se a técnica de Bracka (retirada de toda placa uretral e colocação do enxerto no primeiro tempo). Caso contrário, pode-se no primeiro tempo realizar a abertura ventral uretral ampla (técnica de Johanson) e enxerto dorsal *inlay* em um segundo tempo ou já colocar esses enxerto no primeiro tempo e somente fechar a uretra no segundo tempo. A figura 1 ilustra as mais diversas opções de tratamento para estreitamentos penianos, de acordo com as características da placa uretral.<sup>17-20</sup>

Para estreitamentos curtos de fossa navicular, recomenda-se a **meatotomia estendida** ou a **meatoplastia de Malone** (meatotomia ventral + meatoplastia dorsal). Para estreitamentos mais **longos** ou se há negativa dos



LS, líquido escleroso.

Figura 1. Esquema para tratamento dos estreitamentos penianos.



pacientes em realizar a **meatotomia** (questões cosméticas), deve-se indicar ou os retalhos (preferencialmente a **técnica de Jordan**, que é um retalho ilhado de pele/mucosa do pênis, suturado longitudinalmente na uretra se não houver LSA), ou conduta semelhante aos estreitamentos penianos com os OMGs, em estágio único ou técnicas estagiadas citadas anteriormente.<sup>12</sup>

## Estreitamentos de uretra bulbar

Essa porção da uretra possui corpo esponjoso exuberante, principalmente na região ventral. A principal etiologia é a idiopática, seguida da iatrogênica, inflamatória e traumática.<sup>13</sup> Casos de etiologia traumática, como na “queda a cavaleiro” e as etiologias inflamatórias podem causar também intensa espongiofibrose e estreitamentos mais críticos. Casos de LSA podem levar a doença da pele peniana e meato uretral, até a uretra bulbar, denominadas **pan-estenoses**.

Na uretra bulbar podemos utilizar tratamentos endoluminais, onde a **uretrotomia interna** é a mais difundida, assim como as dilatações (sob visão ou não) e os lasers de uretra, ambos com mesma taxa de sucesso.<sup>21</sup> A indicação atual de uretrotomia interna é como primeiro e único tratamento para estreitamentos bulbares < 1,5-2 cm, sem sinais de densa e profunda espongiofibrose e estenoses não obliterativas, com taxa de sucesso de até 77%.<sup>12,21</sup>

A uretroplastia é o tratamento de escolha para a maioria dos casos de estreitamentos bulbares. O cirurgião deve estar pronto para diversas possibilidades, muitas vezes definidas no momento intraoperatório. O tratamento almeja a retirada da fibrose, espatulação das bordas e anastomose primária (EAP) sem tensão para estenoses de 1-3 cm. Para casos com grande extensão e com pouca fibrose, indicam-se os enxertos *dorsal onlay* ou *ventral onlay*, ambos com taxas de sucesso semelhantes.<sup>22</sup> Se os estreitamentos apresentarem grande extensão e espongiofibrose, pode-se realizar a **uretrotomia ampliada** (ressecção + enxerto).<sup>23</sup> Em **estreitamentos longos e obliterativos**, pode-se utilizar dois enxertos, técnica do duplo enxerto de **Palminteri (colocação de dois enxertos onlay, na posição de menor calibre, um ventral e outro dorsal)**.<sup>24</sup>

Para estenoses curtas e não relacionadas a queda a cavaleiro, pode-se utilizar as técnicas de **“não transecção”**, sem a transecção do corpo esponjoso, com boas taxas de sucesso, comparáveis aos enxertos.<sup>7,25</sup>

As **pan-estenoses** são um desafio à parte. A técnica de **Kulkarni** tem sido a técnica padrão, com incisão perineal, desenlucamento e luxação perineal do pênis e colocação

de enxerto dorso-lateral em toda uretra anterior acometida, com taxa de sucesso de 88%.<sup>26</sup>

Para casos recidivados complexos, pacientes que recusam a uretroplastia ou pacientes com múltiplas comorbidades, pode-se indicar a **uretrostomia perineal**. As técnicas recomendadas são as **técnicas de Blandy** (“U” invertido com retalho de pele perineal na porção ventral da uretra), uretrotomia perineal ampliada com enxerto de mucosa oral dorsal e o “retalho em 7” (boa opção para obesos). Essas variações técnicas dependem da extensão da estenose até uretra membranosa.<sup>12</sup>

## Estenose de uretra posterior

**Estenoses posteriores não traumáticas** são decorrentes de radioterapia ou após procedimentos urológicos. Em muitos desses casos, as estenoses são na realidade estenoses bulbomembranosas e podem ser tratadas como os estreitamentos bulbares. O tratamento inicial pode ser a **uretrotomia interna** em estenoses pequenas e não obliterantes. Caso contrário, deve-se indicar tanto as uretroplastias anastomóticas quanto as ampliadas para estenoses < 2,5 cm e uretroplastias ampliadas para estenoses > 2,5 cm.<sup>12</sup>

As estenoses de uretra “prostática” são a minoria dos casos (3%-25%)<sup>27</sup> e se dão normalmente após cirurgias para hiperplasia prostática benigna (HPB) ou prostatectomia radical. Os tratamentos endoscópicos são a primeira escolha para esses casos, reservada a uretrotomia para as estenoses da anastomose vesicoureteral (EAV) e ressecção transuretral ou laser para as contraturas de colo vesical (CCV). Nos casos de EAV obliterativas e/ou recidivantes, pode-se indicar procedimentos mais complexos, como as **reanastomoses** (abdominal aberta ou robótica, perineal ou abdominoperineal). Para CCV obliterativas e/ou recidivantes, pode-se indicar a **reconstrução do colo vesical** (plásticas V-Y, plástica em “T” ou enxerto bucal subtrigonal *inlay*).<sup>12</sup>

Referente às **estenoses posteriores pós-traumáticas**, as LUFs, no atendimento ao trauma, devido à complexidade dos casos e as dificuldades do alinhamento primário em nosso meio, os pacientes, no geral, são submetidos a cistostomia e, após três a seis meses, indica-se o tratamento definitivo. Para estenoses não obliterativas e curtas de até 1,5 cm, pode-se tentar o tratamento endoscópico inicialmente.<sup>12</sup> Para casos recidivados, estenoses mais longas e desalinhamento uretral, indica-se a abordagem cirúrgica, inicialmente pelo acesso perineal. A intenção é identificar e retirar toda a fibrose, espatular os dois cotos saudáveis e fazer a anastomose sem tensão.<sup>28</sup> Se necessário, pode-se

utilizar etapas progressivas, as manobras de Webster (liberação da uretra bulbar distal, separação dos corpos cavernosos, osteotomia/pubectomia inferior e transposição dos corpos cavernosos).<sup>29</sup>

## Estenose de uretra feminina

Condição muito rara, mas deve ser diagnóstico diferencial em pacientes femininas com STUB, principalmente se sintomas de esvaziamento.<sup>3</sup> A avaliação pode ser feita com os mesmos exames daestenose masculina, sendo a uretrocistografia miccional e retrógrada o padrão, além da possibilidade da video-urodinâmica quando disponível. A dificuldade de cateterização para realizar uma cistoscopia ou um estudo urodinâmico também aumenta a suspeição desse diagnóstico.<sup>12,30</sup>

## Referências

- Ramón V, Gerald HJ, Kurt AM. Surgery for benign disorders of the penis and urethra. Campbell Walsh Urology E-Book. 12th Edition: 8446. Elsevier;2020
- Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(3):213-20.
- Nitti VW, Tu LM, Gittlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol.* 1999;161(5):1535-40.
- Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein JY. 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.
- Kulkarni SB, Barbagli G, Kulkarni JS, Romano G, Lazzeri M. Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique. *J Urol.* 2010;183(3):1049-54.
- Angermeier K. Surgical anatomy of the penis. In Novik et al. *Operative Urology at the Cleveland Clinic.* Humana Press Inc Totowa, NJ, 2006;377-83.
- Jordan GH, Eltahawy EA, Virasoro R. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. *The Journal of Urology.* 2007;177(5):1799-802.
- Lambert E, Denys MA, Poelaert F, Everaert K, Lumen N. Validated uroflowmetry-based predictive model for the primary diagnosis of urethral stricture disease in men. *Int J Urol.* 2018;25(9):792-8.
- Mahmud SM, El KS, Rana AM, Zaidi Z. Is ascending urethrogram mandatory for all urethral strictures? *J Pak Med Assoc.* 2008;58(8):429-31.
- Bryk DJ, Khurana K, Yamaguchi Y, Kozirovsky M, Telegrafi S, Zhao LC. Outpatient Ultrasound Urethrogram for Assessment of Anterior Urethral Stricture: Early Experience. *Urology.* 2016;93:203-7.
- El-Ghar MA, Osman Y, Elbaz E, Refiae H, El-Diasty T. MR urethrogram versus combined retrograde urethrogram and sonourethrography in diagnosis of urethral stricture. *Eur J Radiol.* 2010;74(3):e193-8.
- Lumen N, Juanatey FC, Dimitropoulos K, Greenwell T, Martins FE, Osman N, et al. Urethral strictures. *EAU Guidelines 2022;*28-61.
- Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology.* 2005;65(6):1055-8.
- Belsante MJ, Selph JP, Peterson AC. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosis. *Transl Androl Urol.* 2015;4(1):22-8
- Daneshvar M, Simhan J, Blakely S, Angulo JC, Lucas J, Hunter C, et al. Transurethral ventral buccal mucosa graft inlay for treatment of distal urethral strictures: international multi-institutional experience. *World J Urol.* 2020;38(10):2601-7.

O tratamento inicial pode ser feito de forma minimamente invasiva, com dilatações e uretrotomias internas, com baixa taxa de sucesso. Apesar da escassez de dados, a uretroplastia com enxertos dorsal, ventral e retalhos deve ser reservada para pacientes que desejam tratamento definitivo, ou caso uma segunda recidiva após as dilatações, com taxas de sucesso de 81%-92%.<sup>12</sup>

## Considerações finais

As estenoses e estreitamentos uretrais são patologias de baixa prevalência, mas presentes na rotina da maioria dos centros urológicos. A variedade de apresentações e tratamentos mostra ser um problema complexo que exige do urologista reconstrutor habilidade e familiaridade com as mais diversas técnicas.

- Barbagli G, Sansalone S, Djinovic R, Romano G, Lazzeri M. Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *Int Braz Urol.* 2012;38(3):307-16; discussion 316.
- Bracka A. Hypospadias repair: the two-staged alternative. *BJU Int.* 1995;76:31.
- Barbagli G, De Angelis M, Palminteri E, Lazzeri M. Failed hypospadias repair presenting in adults. *Eur Urol.* 2006;49(5):887-94.
- Asopa HS, Garg 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.
- Johanson B. Reconstruction of the male urethra in strictures: application of the buried intact apithelium technic. *Acta Chirurgica Scandinavica.* 1953;Suppl.176:1-103.
- Wessells H, Angermeier KW, Elliott S, Gonzalez CM, Kodama R, Peterson AC, et al. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. *J Urol.* 2017;197(1):182-90.
- Barbagli G, Sansalone S, Romano G, Lazzeri M. Ventral onlay oral mucosal graft bulbar urethroplasty. *BJU Int.* 2011;108(7):1218-31.
- Guralnick ML, Webster GD. The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. *The Journal of Urology.* 2001;165:1496-501.
- 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.
- Virasoro R, Zuckerman JM, McCammon KA, DeLong JM, Tonkin JB, Capiel L, et al. International multi-institutional experience with the vessel-sparing technique to reconstruct the proximal bulbar urethra: mid-term results. *World J Urol.* 2015;33(12):2153-7.
- Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M. Lichen sclerosis of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol.* 2009;55(4):945-54.
- Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Mundy AR, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int.* 2004;93(9):1195-202.
- Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *2011;108(5):630-50.*
- Webster GD, Ramon J. Repair of pelvic fracture posterior urethral defects using an elaborated perineal approach: experience with 74 cases. *J Urol.* 1991;145:744-8.
- Blaivas JG, Santos JA, Tsui JF, Deibert CM, Rutman MP, Purohit RS, et al. Management of urethral stricture in women. *J Urol.* 2012;188(5):1778-82.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **21**

#### **SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

## **Princípios da laparoscopia e robótica**

Dr. Diego Moreira Capibaribe

Dra. Luciana Saboya Brito Dal Col

Dr. Alexandre Sá Pinto da Nóbrega Lucena

## Introdução

Ralph Clayman, em 1991, fez história ao realizar com sucesso a primeira nefrectomia laparoscópica,<sup>1</sup> porém, a primeira plataforma robótica cirúrgica de que se tem registro, chamada PUMA 200, já era utilizada desde 1985.<sup>2</sup> No início dos anos 2000, a empresa Intuitive Surgical nos apresentou a plataforma DaVinci, e 20 anos depois temos diversas plataformas disponíveis no mercado e três empresas se estabelecendo no Brasil, com quase 90 robôs instalados e funcionantes.

## Pré-operatório

### 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, hérnias e outros defeitos de parede abdominal, aneurisma ilíaco ou aórtico.

## Posicionamento do paciente

### Cirurgia abdominal superior

**Transperitoneal:** abordagem em decúbito lateral 45° e o flanco estendido. O cirurgião e a equipe se posicionam de frente para o paciente (Figura 1). A cirurgia robótica segue um posicionamento semelhante, ficando a torre robótica às costas do paciente.

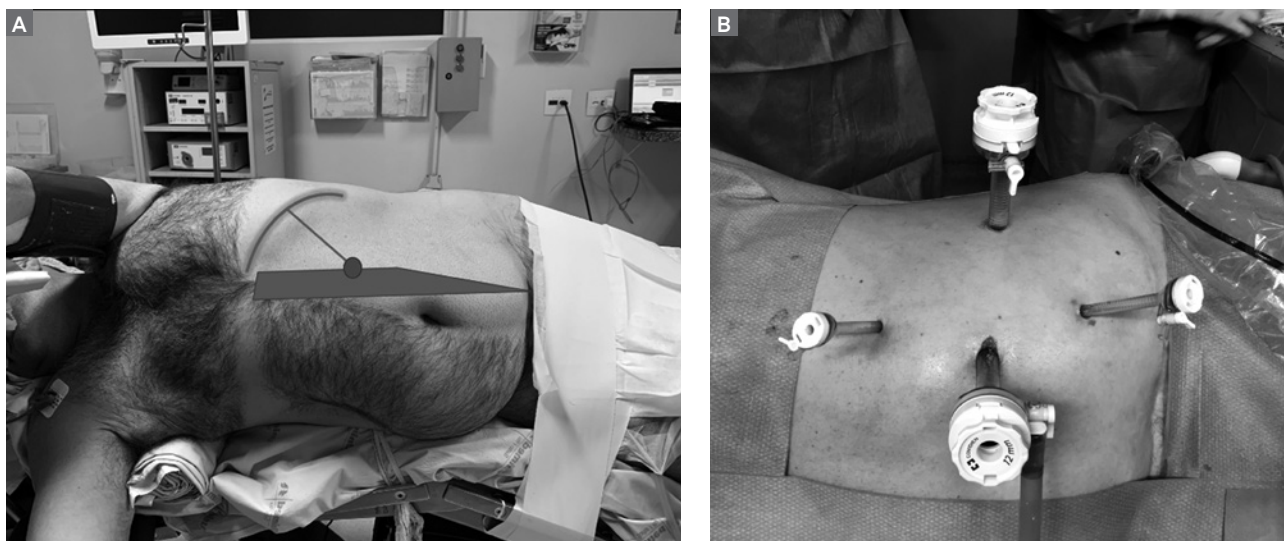
**Retroperitoneal:** nesse caso, o paciente agora em 90° com a mesa, o cirurgião e auxiliar devem se posicionar às costas do paciente. Na abordagem robótica permanece na mesma posição da transperitoneal.

### Cirurgia pélvica

Posição de litotomia modificada em perneiras de Allen e a mesa em inclinação de Trendelenburg. Atenção à fixação correta do paciente à mesa, para evitar deslizamento (Figura 2). O posicionamento dos trocateres pode ser em linha reta ou em V invertido (Figura 3), com distanciamento de pelo menos 8 cm entre os trocateres (Figura 4).

### Confecção dos espaços cirúrgicos

**Transperitoneal:** é usada a agulha de Veress (técnica fechada) ou por técnica aberta de Hasson na linha pararretal (Figuras 1A e 1B) ou no ponto de Palmer, subcostal na linha clavicular média à esquerda em situações de suspeita de aderências.<sup>3</sup> Deve-se atentar para os sinais de uma boa punção com a agulha de Veress. Na introdução da agulha são percebidos dois *clicks* ao atravessar a aponeurose e o

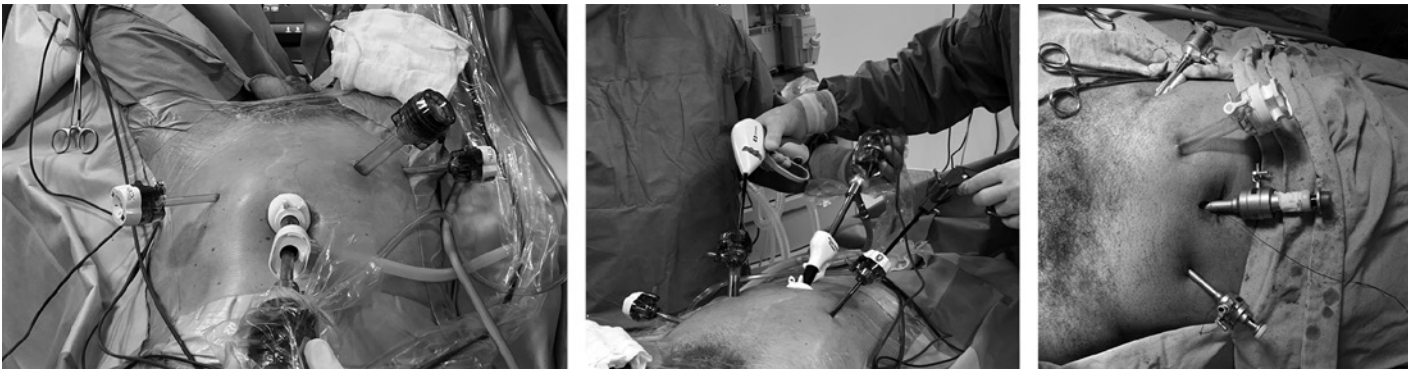


Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 1. A)** Paciente em posição para cirurgia minimamente invasiva de abdome superior em decúbito lateral 45°-90° 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, como na foto. O círculo vermelho representa sugestão de colocação do primeiro trocater, da câmera, na posição pararretal perpendicular ao arco costal. **B)** Posicionamento dos demais trocateres em posição em diamante, para cirurgia laparoscópica ou 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 acoplamento da torre robótica DaVinci Xi em linha reta, com espaçamento de 8 cm entre sítios de punção.

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.

**Retroperitoneal:** pode ser confeccionado digitalmente, dissecação romba com a câmera ou aparelho com balão específico.<sup>4</sup>

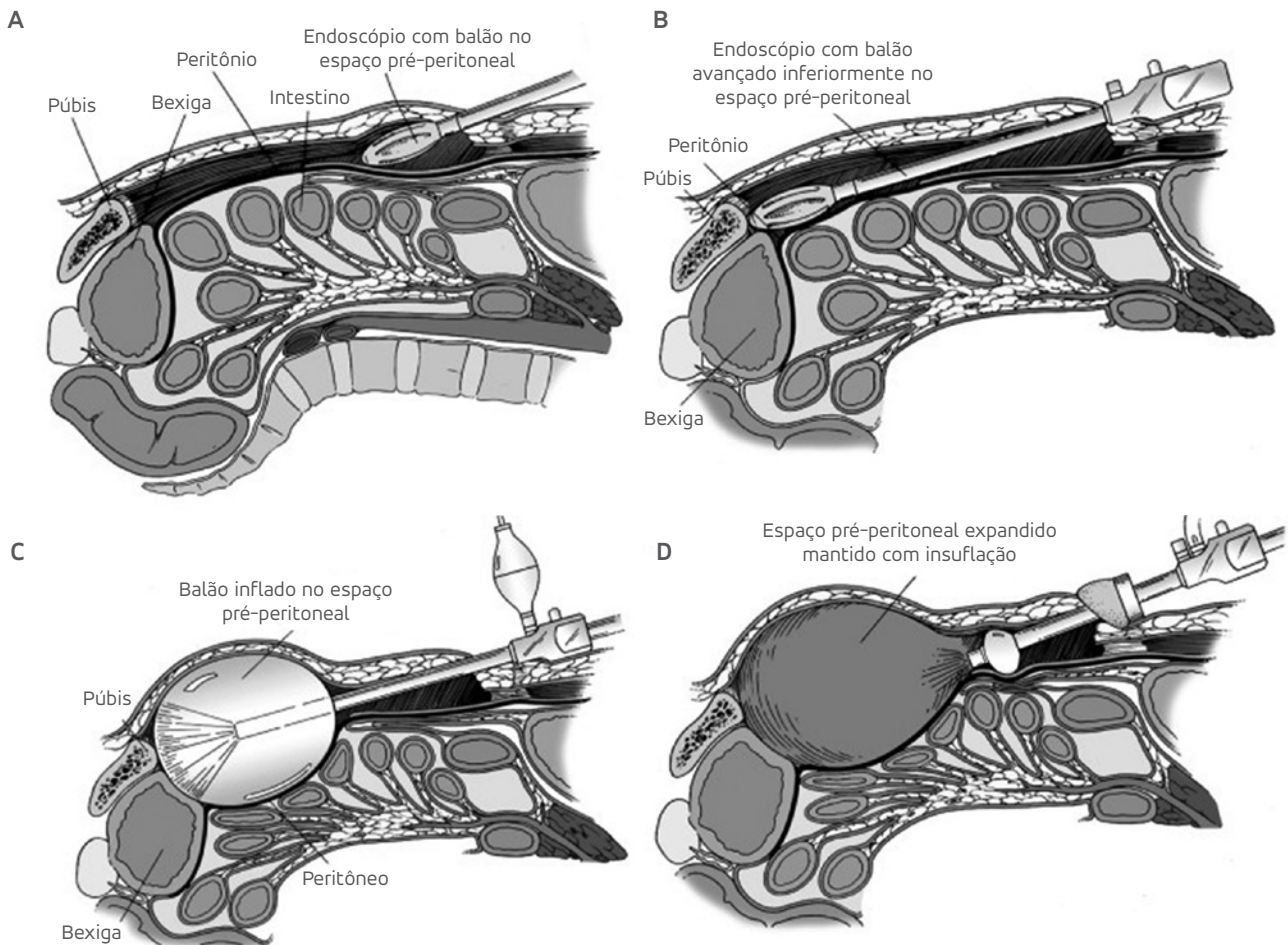
**Extraperitoneal:** pode ser confeccionado com dissecação digital, com a câmera, balão confeccionado pelo cirurgião<sup>4</sup> ou com equipamento específico (Figura 5).<sup>5</sup>

#### **Vantagens e limites dos acessos retroperitoneais**

Algumas das limitações são marcos anatômicos restritos, menor espaço de manobras, maiores curvas de aprendizado e necessidade de habilidade técnica nas suturas. Essas limitações têm na cirurgia robótica uma alternativa mais fácil.<sup>6</sup> Os benefícios dessa abordagem retroperitoneal são: menor risco de lesão de alça intestinal, menos íleo paralítico e hérnia de sítio de punção de trocar,<sup>7</sup> 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,<sup>8-10</sup> necessidade de posição de Trendelenburg, com menor angulação, risco de lesão de alça, íleo paralítico e necessidade de lise de aderências.



Adaptada de Sacks et al., 2018.<sup>5</sup>

Figura 5. Confeção do espaço extraperitoneal com trocater acoplado ao balão de dissecação sob visão laparoscópica.

## Complicações

As complicações mais comuns em laparoscopia são lesões vasculares, seguidas por lesão de órgãos adjacentes.<sup>11,12</sup> Complicações estas 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

Uma variedade de trocateres permanentes e descartáveis está disponível 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 sangramento<sup>13</sup> (por diminuir o 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).<sup>14,15</sup>

Novas tecnologias de trocateres foram desenvolvidas para evitar o deslocamento do trocater e vazamento de gás durante o procedimento cirúrgico, como os trocateres de Hasson (Figura 6).<sup>16</sup>



Adaptada de Campbell-Walsh-Wein.<sup>16</sup>

Figura 6. Trocater de Hasson com balão e mecanismo antivazamento de ar com regulagem de altura.

Nos sistemas robóticos DaVinci X e 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 DaVinci 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.<sup>17,18</sup>

## Aparelhos hemostáticos

O eletrocautério monopolar é o mais comumente disponível e conhecido. Porém, apresenta dispersão inadvertida de energia, que pode causar danos em profundidades de 5-7 mm. O bipolar conduz energia através de dois pontos apenas, tornando sua energia mais controlável. Bipolares descartáveis mais avançados reduziram a dispersão da energia a campos de 1-3 mm.<sup>19</sup>

O bisturi ultrassônico transforma energia em vibrações de alta frequência (aproximadamente 55 kHz), gerando desnaturação proteica e permitindo o corte e a selagem de vasos maiores que 5 mm.<sup>20</sup>

## 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 a relato de soltura do clipe da artéria renal.<sup>21</sup> Entretanto, em estudo com 1.695 pacientes, Ponsky et al. concluiu ser seguro o uso do Hem-o-lock em doadores renais.<sup>22</sup> Não são citados como contraindicação ao uso em doenças benignas e malignas do rim.<sup>23</sup>

## Colas e selantes

**Cola à base de fibrina:** composta por fibrinogênio e trombina, proporciona hemostasia local e característica selante e adesiva após secar (exemplo: 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 (exemplo: Floseal, Surgiflo).

**Selantes de base química:** esses selantes devem ser usados em superfícies secas (exemplo: BioGlue, Coseal).

## Fisiologia do pneumoperitônio

Estudos demonstram que uma pressão de 12 mmHg ou menor é mais benéfica por diminuir as alterações cardiovasculares<sup>24</sup> e a dor abdominal.<sup>25</sup>

## Efeitos cardiovasculares

Esses efeitos 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.<sup>26</sup> O efeito do pneumoperitônio no retorno venoso está ligado à pressão atrial, que sofre diminuição em casos de hipovolemia e aumento na hipervolemia.<sup>27,28</sup> Esses efeitos são geralmente notados em pressões intra-abdominais maiores que 20 mmHg.<sup>29,30</sup> Taquicardia e extrasístoles ventriculares podem ser observadas como resultado da hiper carbacia.<sup>31</sup>

## Efeitos pulmonares

A restrição da mobilidade diafragmática pode gerar uma diminuição da reserva funcional pulmonar<sup>32</sup> e ocorre uma necessidade de aumento do pico de pressão pulmonar para manter um volume corrente constante.<sup>30,33</sup>

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.<sup>34</sup>

## Efeitos renais

Oligúria e anúria são fenômenos conhecidos durante cirurgias laparoscópicas, sendo mais comuns em cirurgias urológicas e em crianças menores de 1 ano de idade.<sup>35,36</sup> Essas alterações surgem pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, compressão direta do parênquima renal, além de alterações hormonais e compressão ureteral<sup>37</sup> em pressões a

partir de 12 mmHg. O uso de fármacos como furosemida e manitol se mostra mais seguro para evitar a oligúria do que a hiper-hidratação.<sup>38</sup>

## 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 mmHg,<sup>39</sup> e por motivos ainda desconhecidos, cirurgias laparoscópicas estão relacionadas a menos distúrbios da motilidade intestinal comparadas a cirurgias abertas.<sup>40</sup>

## Efeitos hormonais e metabólicos

A reação catabólica do corpo é diminuída com uma abordagem laparoscópica versus uma abordagem aberta.<sup>41</sup>

## Efeitos na resposta imunológica

Alguns estudos sugeriram que procedimentos laparoscópicos em geral resultam em menos imunossupressão do que a cirurgia aberta.<sup>42</sup>

## Novas plataformas robóticas

Hoje, no mundo, já existem algumas plataformas para cirurgia laparoscópica robô-assistidas em atividade clínica além do DaVinci, porém, uma novidade ainda no campo da Intuitive Surgical é a plataforma X, que está substituindo as antigas Si, com diversos benefícios da plataforma

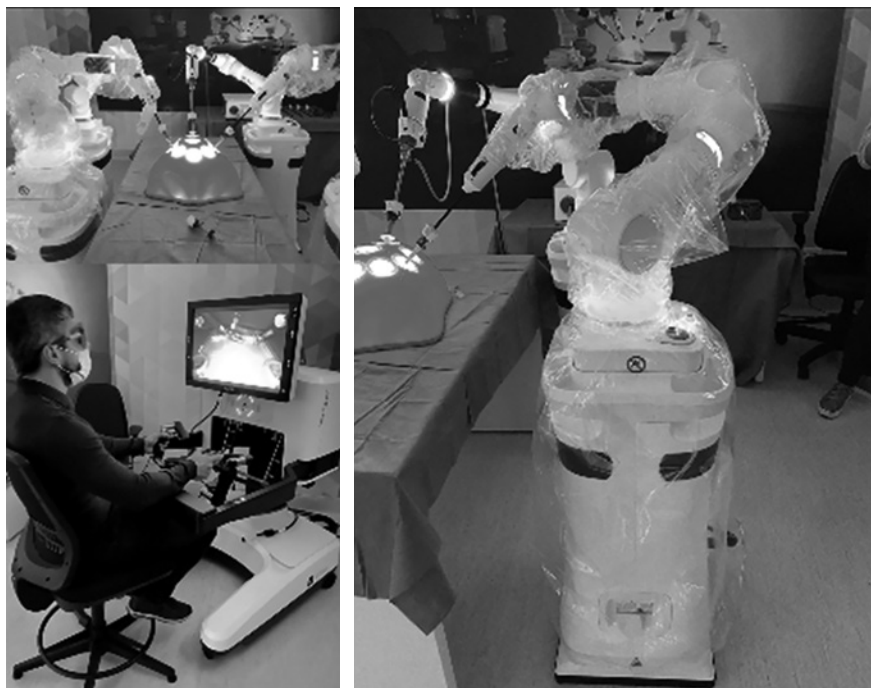
Xi, porém com um preço substancialmente menor. Ainda não temos perspectivas de aquisição da plataforma de sítio único de punção, a DaVinci SP. O sistema cirúrgico Versius da empresa inglesa CRM, já em atividade no Brasil nas Regiões Sul e Sudeste, tem um design com braços separados em módulos únicos (Figura 8).

No Japão já foi aprovado para uso o robô Hinotori (Figura 9) (da Medcaroid Corporation),<sup>43,44</sup> já em estudos pré-clínicos para uso de telecirurgia com conexão em fibra ótica.<sup>45</sup> Ainda para 2023 temos a promessa de lançamento da plataforma HUGO da empresa Medtronic.

## Certificação robótica

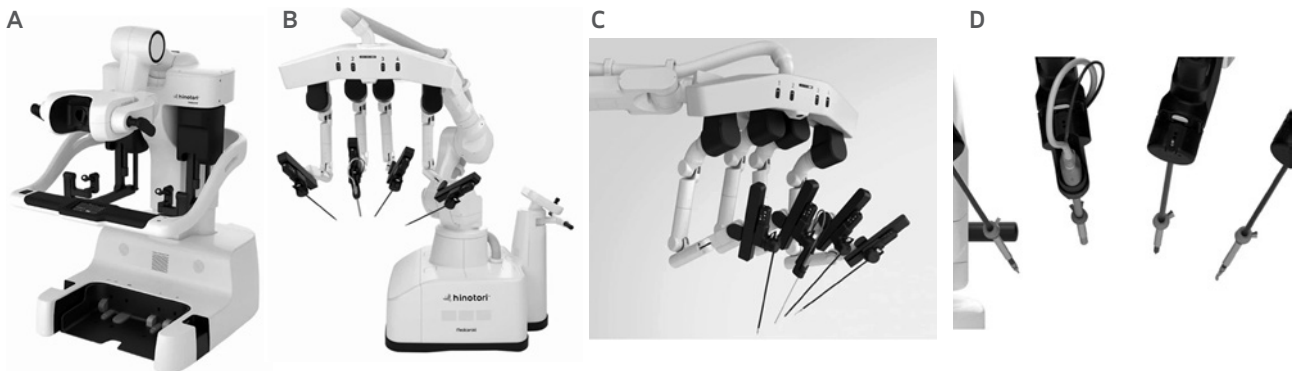
Para realizar procedimentos cirúrgicos com auxílio da plataforma robótica hoje, o urologista deverá se certificar em algum dos diversos cursos ministrados por hospitais ou entidades independentes, compostos por aulas teóricas, treinamentos práticos em simulador, assim como avaliação teórico-prática do conhecimento adquirido e respectivo certificado.

Para receber a certificação pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) são necessários o certificado do curso, 40 horas de treinamento no console, comprovação de observação de dez casos de cirurgia, atuação como auxiliar em três casos e protagonizar 15 casos cirúrgicos, sendo todos assistidos por um preceptor, além de ser membro titular da SBU.<sup>46</sup>



Arquivo pessoal dos autores.  
**Figura 8.** Plataforma Versius. Plataforma em disposição de demonstração com unidades isoladas em configuração para cirurgia abdominal. As unidades podem ser removidas, independentemente umas das outras. O console é totalmente aberto e sem uso de pedais para qualquer função. Todos os movimentos e energias são acionados e manipulados no controle manual, diferentemente da maioria das outras plataformas, principalmente da HUGO, que apresenta semelhança maior com o Versius.





Adaptada de Nakauchi et al., 2022.<sup>45</sup>

**Figura 9.** Hinotori. Sistema robótico japonês em estudo pré-clínico para realização de telecirurgias. A composição da plataforma consiste em **A)** console, **B)** unidade operacional, **C)** quatro braços com oito eixos de movimentação.

## Referências

- Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Merety KS, Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy. *N Engl J Med*. 1991;324:1370-1.
- Shah J, Vyas A, Vyas D. The history of robotics in surgical specialties. *Am J Robot Surg*. 2014;1(1):12-20.
- Palmer R. Safety in laparoscopy. *J Reprod Med*. 1974;13:1-5.
- Gaur D. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. *J Urol*. 1992;148:1137-9.
- Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612-32.
- Kaouk JH, Hafron J, Parekattil S, Moizadeh 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.
- Kavoussi L, Sosa E, Chodak G, Clayman RV, Hadley HR, et al. Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. *J Urol*. 1993;149:322-5.
- Erdogru T, Teber D, Frede T, Marrero R, Hammady A, Seemann O, et al. Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using match-pair analysis. *Eur Urol*. 2004;46(3):312-319, discussion 320.
- Madi R, Daignault S, Wood D. Extraperitoneal v intraperitoneal robotic prostatectomy: analysis of operative outcomes. *J Endourol*. 2007;21(12):1553-7.
- Ruiz L, Salomon L, Hoznek A, Vordos D, Yiuu 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):50-54, discussion 54-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hashizume M, Sugimachi K. Needle and trocar injury during laparoscopic surgery in Japan. *Surg Endosc*. 1997;11(12):1198-201.
- Thomas MA, Rha KH, Ong AM, Pinto PA, Montgomery RA, Kavoussi LR, et al. Optical access trocar injuries in urological laparoscopic surgery. *J Urol*. 2003;170(1):61-3.
- Campbell-Walsh-Wein. *Fundamentals of Laparoscopic and Robotic Urologic Surgery* 201.e1 – Chapter 20. Edit. 11. 2008;71(4):593-6.
- Bongard F, Planin M, Liu SY, Lippmann M, Davis I, Klein S. Using helium for insufflation during laparoscopy. *JAMA* 1991;266(3131).
- Leighton T, Liu S, Bongard FS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. *Surgery* 1993;113:527-31.
- Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, et al. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrocautery, 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.
- 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.
- Friedman A, Peters T, Ratner L. Regulatory failure contributing to deaths of live kidney donors. *Am J Transplant*. 2012;12(4):829-34.
- 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.
- 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.
- Mertens zur Borg IR, Lim A, Verbrugge SJ, IJzermans JN, 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.
- 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.
- Aghamohammadi H, Mehrabi 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.
- Diamant M, Benumof J, Saidman LJ. Hemodynamics of increased intra-abdominal pressure: interaction with hypovolemia and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1978;48:23-7.
- Kashtan J, Green J, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res*. 1981;30:249-55.
- 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.
- Motew M, Ivankovich A, Bieniarz 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.
- Scott D, Julian D. Observations on cardiac arrhythmias during laparoscopy. *BMJ*. 1972;1:411-3.
- Wolf JS, Stoller M. The physiology of laparoscopy: basic principles, complications and other considerations. *J Urol*. 1994;152:294-302.
- Alexander G, Noe F, Brown EM. Anesthesia for pelvic laparoscopy. *Anesth Analg*. 1969;48:14-8.
- Prentice J, Martin J. *The Trendelenburg position: anesthesiologic considerations*. Philadelphia, WB Sanders 1987, pp 127-45.

35. 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.
36. Harmann P, Kron I, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg.* 1982;196:594-7.
37. 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.
38. Perez J, Taura P, Rueda J, Balust J, Anglada T, Beltran J, et al. Role of dopamine in renal dysfunction during laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2002;16(9):1297-301.
39. Goitein D, Papasavas 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.
40. 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.
41. Fischer J. The metabolic response to laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 1995;221:211-3.
42. Landman J, Olweny E, Sundaram CP, Chen C, Rehman J, Lee DJ, et al. Prospective comparison of the immunological and stress response following laparoscopic and open surgery for localized renal cell carcinoma. *JU.* 2004;171(4):1456-60.
43. Koukourikis P, Rha KH. Robotic surgical systems in urology: What is currently available? *Investig Clin Urol.* 2021;62(1):14-22.
44. Rao PP. Robotic surgery: new robots and finally some real competition. *World J Urol.* 2018;36(4):537-41.
45. Nakauchi M, Suda K, Nakamura K, Tanaka T, Shibasaki S, Inaba K, et al. Establishment of a new practical telesurgical platform using the hinotori™ Surgical Robot System: a preclinical study. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407:3783-91 (2022).
46. Sociedade Brasileira de Urologia. Resolução Sociedade Brasileira de Urologia. 2020. Normativa de certificação de habilitação em cirurgia robótica em urologia. Disponível em: <[https://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2021/04/OF.SBU\\_0113.2020-Robotica.pdf](https://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2021/04/OF.SBU_0113.2020-Robotica.pdf)>. Acesso em: fev. 2022.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **22**

#### **SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

## **HPV, HIV e hepatites**

Dr. Alan Roger Gomes Barbosa

Dr. Gabriel Franco de Camargo Galindo

Dr. Felipe Arakaki Gushiken

## HPV

Papilomavírus humano (HPV, do inglês *human papillomavirus*) são vírus de DNA dupla fita da família *Papillomaviridae*. São conhecidos 170 subtipos e cerca de metade acomete a região genital. A infecção por esse vírus é comumente assintomática e a maioria das pessoas sexualmente ativas são infectadas pelo menos uma vez na vida. Os subtipos 6 e 11 são não oncogênicos e relacionados a 90% das verrugas anogenitais, enquanto os subtipos 16, 18, 31, 33 e 35 são de alto risco para lesões pré-malignas ou malignas. Locais de acometimento incluem pênis, vulva, colo de útero, ânus e orofaringe. Especialmente os subtipos 16 e 18 são, juntos, responsáveis por mais de 70% dos casos de câncer de colo de útero.<sup>1</sup>

### Apresentação clínica

A apresentação clínica mais comum é o condiloma acuminado (verruga anogenital), comumente assintomático, porém pode cursar com prurido ou dor. Em pacientes do sexo masculino, os locais de maior acometimento incluem prepúcio, glândula, uretra, escroto, períneo e região perianal/anal e a lesão pode se apresentar como pedunculada, papulosa ou plana.<sup>1</sup> Lesões pré-malignas como papulose bowenoide (ou lesão escamosa intraepitelial de alto grau) se apresentam como pápulas hiperpigmentadas, planas, podendo ser únicas ou múltiplas, causadas pelo subtipo HPV-16. Condiloma gigante é raro e acomete mais a glândula ou prepúcio, podendo haver invasão profunda e metástases para linfonodos regionais. Diferente dos outros carcinomas associados ao HPV, o condiloma acuminado gigante é causado pelo subtipo 6.<sup>1,2</sup>

O DNA de HPV pode ser encontrado em 70% a 100% das neoplasias intraepiteliais de pênis e em 30% a 40% dos tumores penianos invasivos. Tumores basaloides são os de maior correlação; entretanto, os mistos e verrucosos também podem ter associação. Dessa forma, a *guideline* da European Association of Urology (EAU) recomenda a avaliação do status de HPV em toda peça anatomopatológica de tumor peniano. Há também maior risco de câncer de pênis em pacientes com condiloma acuminado.<sup>2</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico das verrugas é feito por exame físico e deve-se salientar a importância de examinar todas as regiões com potencial de haver lesões além da indicada na queixa do paciente. Não é recomendado *screening* com testes para detecção de HPV em homens parceiros de mulheres infectadas. Uso de ácido acético não é recomendado para o exame físico.

Indicações de biópsia incluem:

- Dúvida diagnóstica;
- Piora das lesões durante tratamento ou falha terapêutica;
- Pacientes imunocomprometidos;
- Lesões pigmentadas, endurecidas ou fixas;
- Sangramento ou ulceração persistentes.<sup>1,3</sup>

### Tratamento

As verrugas podem resolver espontaneamente em um ano, a depender do tamanho e a base do tratamento é sua remoção, para controle dos sintomas e redução de transmissão. O tratamento indicado depende do número de lesões, tamanho, localização, custo e preferência do paciente.

Tratamentos manejados pelo paciente:

- a) Imiquimod creme (importante orientar que seu uso pode alterar a ação de preservativos e diafragmas vaginais);
- b) Sincatequinas (não recomendado para imunocomprometidos ou gestantes, ausência de segurança comprovada, e pode alterar efetividade de preservativos e diafragmas vaginais);
- c) Podofilina (contraindicado durante gestação).

Essas terapêuticas podem ser mantidas por cerca de três meses (exceto podofilina por até um mês) e em caso de falha, deve-se indicar outras modalidades terapêuticas.

Tratamentos manejados pelo médico:

- a) Crioterapia, como nitrogênio líquido;
- b) Ácido tricloroacético ou bicloroacético;
- c) Terapias cirúrgicas, que incluem excisão a frio, cauterização, laser de CO<sub>2</sub> e *shaving*.<sup>1,3,4</sup>

### Profilaxia

Abstinência sexual é o método mais eficaz para prevenção. O uso de preservativos reduz o risco de transmissão, porém não o elimina, por não cobrir todas as áreas de potencial contaminação. Vacinação como profilaxia é aprovada desde 2006 para uso. As vacinas podem ser:

- Quadrivalentes (Gardasil) (HPV 6, 11, 16, 18)
- Bivalentes (Cervarix) (HPV 16 e 18)
- 9-valentes (Gardasil 9) (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

Regime: se 1.<sup>a</sup> dose < 15 anos de idade → duas doses (0 e 6-12 meses); se 1.<sup>a</sup> dose > 15 anos de idade → três doses (0, 1-2, 6 meses). Todos os imunocomprometidos devem receber três doses.

No calendário brasileiro de vacinação há disponibilidade da vacina quadrivalente (incluindo os subtipos 6, 11, 16 e 18), **indicada para meninos e meninas entre 9 e 14 anos de idade, também disponível para pacientes até 45 anos de idade com vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/Aids), transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos.** A Organização Mundial da Saúde (OMS) recentemente recomendou dose única a fim de aumentar taxas de vacinação na população.<sup>1</sup>

## Referências

- Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh Urology. 12th edition. Elsevier, 2021.
- EAU Guidelines on Penile Cancer. Apresentado em: EAU Annual Congress Amsterdam 2022. Disponível em: <<https://uroweb.org/guidelines/>>. Acesso em: mar. 2023.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187.
- Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_eventos\\_vacinacao\\_4ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf)>. Acesso em: mar. 2023.

## HIV

### Epidemiologia e definições

É um retrovírus com genoma RNA que necessita da enzima transcriptase reversa, que transcreve o seu RNA para uma cópia DNA, para integrar-se ao genoma do hospedeiro e replicar-se. Sua transmissão se dá nas horas subsequentes à relação sexual por meio da penetração do vírus pela mucosa retal e genital, ocasionando infecção das células T, macrófagos e dendríticas.<sup>1,2</sup> É uma doença que leva à imunossupressão por perda progressiva de linfócitos T CD4. Pode ser **transmitido por contato** com material sanguíneo, fluidos vaginais, sêmen ou leite materno. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) objetivou alcançar a meta 90-90-90 para o ano de 2020: que 90% das pessoas com vírus da imunodeficiência humana (HIV) sejam diagnosticadas e, desse grupo, 90% recebam o tratamento com antirretrovirais (TARV), dos quais pelo menos 90% apresentem carga viral indetectável. Desde dezembro de 2013, o MS recomenda o início de TARV a partir do diagnóstico.<sup>3</sup>

Há três estágios da infecção pelo HIV:

- 1) Agudo:** duas a quatro semanas da infecção, sintomas *flulike* (semelhantes a gripe/resfriado), alta carga viral, risco aumentado de transmissão;
- 2) Latência clínica:** HIV assintomático, infecção crônica, replicação lenta, de anos a décadas;
- 3) Aids:** CD4 < 200, doenças definidoras de aids.<sup>2</sup>

### Diagnóstico

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda *screening* para pacientes de 13 a 64 anos de idade. Todos que procurem tratamento para infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) devem ser testados (oferecer teste). Os testes podem detectar anticorpos anti-HIV-1 e HIV-2 ou antígenos HIV ou RNA. O diagnóstico se dá por teste imunoensaio, que se positivo deve ser repetido e seguido por teste suplementar, Western blot, imunofluorescência indireta, teste diferenciação anticorpo HIV-1 e 2.<sup>2</sup>

Fatores para redução da transmissão de HIV	Informações
Circuncisão	Três estudos randomizados demonstraram redução de 50% a 60% na transmissão <sup>2,4,6</sup>
Profilaxia pós-exposição (PEP)	Realizar a profilaxia imediata com profissional de saúde e em não profissionais de saúde em até 72 horas (contato com pessoa de alto risco ou sabidamente diagnosticada com HIV) <ul style="list-style-type: none"> <li>tenofovir 300 mg + entricitabina 200 mg + dolutegravir 50 mg uma vez ao dia por 28 dias (dolutegravir pode ser substituído pelo raltegravir 400 mg duas vezes ao dia).<sup>2</sup></li> </ul>
Profilaxia pré-exposição (PrEP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas a partir de 15 anos de idade, peso &gt; 35 kg, sexualmente ativas em contextos de risco aumentado para HIV: profissionais do sexo, usuários de drogas (exceto álcool e maconha), homens que fazem sexo com homens (HSH), mulheres transsexuais e travestis, parcerias sorodiferentes, práticas sexuais vaginais ou anais sem preservativo repetidamente, parcerias eventuais e muita diversidade de parcerias, histórico de episódios de ISTs, busca repetida por PEP, <i>chemsex</i>.</li> <li>Contraindicações: HIV positivo ou <i>clearance</i> de creatinina &lt; 60 mL/min.</li> <li>tenofovir + entricitabina 300/200 mg uma vez ao dia.<sup>7</sup></li> </ul>

Manifestações urológicas	
ISTs	• Associação com herpes genital, sífilis e cancroide = risco aumentado de transmissão e aquisição.
Infecções de pele não ulceradas	• Celulite perineal e fasciite necrotizante é mais comum em HIV+; verrugas genitais por HPV 6 e 11 e infecções persistentes por molusco contagioso são mais comuns.
Infecção do trato urinário (ITU)	• Episódios de repetição, principalmente em pacientes com CD4 < 500 céls./mm <sup>3</sup> . <b>Infecção por <i>Salmonella</i> exige maior cuidado pela gravidade e antibioticoprofilaxia.</b>
Pielonefrite	• Bactérias Gram-negativas e por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Devido à alta taxa de recorrência, realizar avaliação anual para tuberculose urinária até dez anos da infecção. Risco maior de abscesso ileopsoas (25% deles são em HIV+)
Prostatite	• Maior risco de abscesso prostático ou urosepse. Se persistência do quadro, <b>lembrar de prostatite por criptococo – pode ser causa de meningites de repetição.</b>
Infecção testicular, epidídimo e vesículas seminais	• Tendência de infecção crônica e recorrente.
Nefrolitíase	• Indinavir pode implicar nefrolitíase em até 22% dos pacientes com HIV (esse medicamento não é mais usado no Brasil).
Nefropatia associada ao HIV (HIVAN)	• Proteinúria (> 3,5 g/d) associada a disfunção renal, porém, são raros edema e hipertensão. Tratamento deve ser realizado com TARV + inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA). Apesar do tratamento, a mortalidade em um ano é de 50%.
Lower urinary tract symptoms (LUTS)	• Piora com progressão da doença (HIV).
Disfunção erétil	• Comum em pacientes com idade < 50 anos. O tratamento deve ser realizado com inibidor da 5-fosfodiesterase, <b>entretanto, deve-se atentar que o inibidor de protease (IP) pode aumentar a concentração em até 10 vezes (sildenafil), devendo iniciar inibidor de fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5) em doses menores.</b>
Neoplasias	• Câncer de testículo (seminoma e tumor de células germinativas extragonadal), carcinoma de células renais e câncer de pênis e suas lesões precursoras (doença de Bowen, carcinoma <i>in situ</i> ) = mais comuns em HIV+. • Câncer de próstata é semelhante à população em geral e câncer de bexiga também semelhante e até menor em HIV+.

## Referências

1. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção por HIV em crianças e adultos. Brasília-DF. 2018. Disponível em: <[https://www.gov.br/aidas/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual\\_tecnico\\_hiv\\_27\\_11\\_2018\\_web.pdf/view](https://www.gov.br/aidas/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf/view)> . Acesso em: mar. 2023.
2. Borawski K. Sexually transmitted disease. In: Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12. ed. Elsevier, 2020.
3. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). 2020.
4. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005;2(11):e298.
5. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9562):643-56.
6. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet.* 2007;369(9562):657-66.
7. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pré-exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV. 2022 Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_profilaxia\\_prep.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_profilaxia_prep.pdf)>. Acesso em: mar. 2023.

## Hepatite B

Há aproximadamente 240 milhões de pessoas no mundo infectadas por hepatite B. A hepatite B contribui para 30% dos casos de cirrose e 45% de carcinoma hepatocelular. Os fatores de risco são: realização de sexo com múltiplas parcerias e de forma desprotegida, homens que fazem sexo com homens (HSH), antecedentes de

infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e uso de drogas injetáveis.<sup>1</sup>

O risco de cronificação da doença é inversamente proporcional à idade de infecção, podendo as crianças alcançarem taxa de infecção de até 90%.<sup>1,2</sup> O diagnóstico se dá por meio do teste sorológico: antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), anticorpo contra o antígeno

Profilaxia pós-exposição em profissionais de saúde vacinados	
Anti-HBs profissional de saúde	Conduta
Se > 10 mUI/mL	Não testar o caso-fonte sem medida adicional
Se anti-HBs desconhecido, realizar anti-HBs no profissional e HBsAg na fonte Caso anti-HBs < 10 mUI/mL	<b>a) Fonte HBsAg desconhecida:</b> imunoglobulina + duas doses de vacina para vírus da hepatite B (HBV) e testar anti-HBs após um a dois meses da 2. <sup>a</sup> dose da vacina; <b>b) Fonte HBsAg negativa:</b> uma dose da vacina e testar anti-HBs após um a dois meses da dose da vacina; <b>c) Fonte HBsAg positiva:</b> duas doses de imunoglobulina (uma na hora e outra em um mês).

do core (anti-HBc) IgM e total e anticorpo contra antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs). O objetivo do tratamento é evitar a progressão da doença para cirrose, necessidade de transplante hepático e evolução para hepatocarcinoma.

- Profilaxia pós-exposição em profissionais de saúde não vacinados/esquema incompleto e caso-fonte desconhece a sorologia ou é positivo: uma dose de imunoglobulina associada a uma de vacina e completar esquema vacinal, com anti-HBs após um a dois meses da última dose da vacina e pelo menos seis meses da imunoglobulina. Se fonte negativa, vacinar esquema padrão e anti-HBs um a dois meses após última dose.

## Hepatite C

Aproximadamente 2,7 a 3,9 milhões de pacientes apresentam infecção crônica atualmente por vírus da

hepatite C (HCV). Pode ser transmitida por meio de infusão de drogas venosas com equipamentos inadequadamente esterilizados, acidentes biológicos, realização de tatuagens com uso de material inadequadamente esterilizado, relação sexual desprotegida com parceria com HCV.<sup>1,3</sup> O diagnóstico inicial se dá por meio de anticorpos anti-HCV. Caso níveis séricos estejam elevados, deve-se realizar o teste de quantificação de RNA-HCV (se positivo, confirma diagnóstico de infecção por HCV; se negativo o paciente apresentou infecção prévia seguido de cura ou o teste inicial era um falso-positivo). Deve-se avaliar o genótipo da doença e presença de cirrose e o tratamento deve ser ofertado a todos os pacientes, exceto àqueles com baixa expectativa de vida e sem opções de tratamento que aumentem a sobrevida. As terapias atuais alcançam resposta sustentada com ausência de vírus detectável 12 semanas após o tratamento, com taxa de cura em até 90% dos casos.

## Referências

1. Borawski K. Sexually transmitted disease. In: Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12 ed. Elsevier, 2020.
2. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis. 1995;20(4):992-1000.
3. Centers for Diseases Control and Prevention. Hepatitis C questions and answers for health professionals. 2018. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>>. Acesso em: mar. 2023.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 23

**SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

# Síndromes uretrais

Dr. Ricardo Augusto de Souza Rovina



## Definição

A uretrite pode ser de origem infecciosa ou não infecciosa. A inflamação da uretra geralmente se apresenta com sintomas do trato urinário inferior (LUTS) e deve ser diferenciada de outras infecções do LUTS. A infecção uretral geralmente é transmitida por contato sexual.<sup>1</sup>

## Forma de transmissão

Sexual (vaginal, anal e oral), podendo ocorrer por compartilhamento de objetos sexuais sem os cuidados de higienização.

## Etiologia

Do ponto de vista terapêutico e clínico, a uretrite gonocócica causada por *Neisseria gonorrhoeae* deve ser diferenciada da não gonocócica. A uretrite não gonocócica (UNG) é um diagnóstico inespecífico que pode ter várias etiologias infecciosas. Patógenos causadores incluem *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* e *Trichomonas vaginalis*.<sup>2</sup>

A prevalência de patógenos causadores isolados é: *C. trachomatis* 11%-50%; *M. genitalium* 6%-50%; *Ureaplasmas* 5%-26%; *T. vaginalis* 1%-20%; e adenovírus 2%-4%.<sup>3</sup>

## Patogênese

Os agentes causadores permanecem extracelularmente na camada epitelial ou penetram no epitélio (*N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*) e causam infecção piogênica. Embora se situem principalmente na uretra, as clamídias e gonococos podem se espalhar ainda mais pelo trato urogenital para causar epididimite em homens ou cervicite, endometrite e salpingite em mulheres.<sup>4</sup>

## Sintomas e sinais

Corrimento mucopurulento ou purulento, disúria e prurido uretral são sintomas de uretrite. No entanto, muitas infecções da uretra são assintomáticas.<sup>5,6</sup>

## Fatores predisponentes

Nível socioeconômico baixo, não uso de preservativo, jovens, multiplicidade de parceiros, presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).

## Prevenção

Uso de preservativos, realizar exames antes de relacionamento sexual no casal, evitar multiplicidade de parceiros.

## Diagnóstico

Anteriormente, a uretrite era diagnosticada pelo exame da secreção purulenta com coloração de Gram mostrando  $\geq 5$  glóbulos brancos (WBCs) (leucócitos) por campo de alta potência.<sup>7</sup> A sensibilidade da coloração de Gram uretral é altamente dependente da experiência do provedor e o método de coleta.<sup>8</sup>

À luz desses estudos, as diretrizes atuais do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam o uso de um limite  $\geq 2$  WBCs por campo de imersão em óleo para o diagnóstico de uretrite.<sup>8</sup>

Nos pacientes sintomáticos o diagnóstico de uretrite pode ser feito com base na presença de qualquer um dos seguintes critérios:<sup>4</sup>

- Secreção mucoide, mucopurulenta ou purulenta ao exame;
- Coloração de Gram de secreções uretrais demonstrando  $\geq 2$  WBCs por campo de imersão em óleo;
- Esterase leucocitária positiva de primeira urina;
- Mais de dez leucócitos/campo de imersão em óleo na primeira urina.

Evidência de inflamação uretral em uma coloração de Gram de secreções uretrais com gonococo (diplococo Gram-negativo) localizado intracelularmente indica uretrite gonocócica. A UNG é confirmada quando a coloração de secreção uretral indica inflamação na ausência de diplococo intracelular.<sup>6,8</sup>

Se os testes de diagnóstico no local de atendimento (microscopia de coloração de Gram) não estiverem disponíveis, todos os homens devem fazer um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT). Nos homens, a urina é a amostra preferida para NAATs. Os NAATs também são recomendados na presença de  $\geq 2$  leucócitos por campo de imersão em óleo e nenhum diplococo Gram-negativo ou púrpura intracelular.<sup>8,9</sup>

## Uretrite gonocócica

### Agente etiológico

*Neisseria gonorrhoeae* (diplococo Gram-negativo intracelular).

### Período de incubação

De 3 a 14 dias após contato suspeito.<sup>10</sup>

### Risco de transmissão

Risco de 50%.

## Sintomas

Os homens geralmente apresentam sintomas que requerem tratamento, como uretrite, epididimite, prostatite ou proctite e infecção gonocócica raramente disseminada.<sup>11</sup>

## Complicações

Prostatite e epididimite (mais comuns).

Outras: retite, faringite, endocardite, pericardite, meningite e sepse com febre, artralgia e artrite.

## Diagnóstico

Uma coloração de Gram-positiva de uma amostra de uretra masculina que demonstre leucócitos polimorfonucleares com diplococos Gram-negativos intracelulares pode ser considerada diagnóstico para *N. gonorrhoeae* em homens sintomáticos. Devido à sua baixa sensibilidade, uma coloração de Gram-negativa não exclui a infecção por *N. gonorrhoeae*. Culturas e NAATs estão disponíveis para a detecção de infecções geniturinárias por *N. gonorrhoeae*. Culturas para *N. gonorrhoeae* requerem swabs uretrais, enquanto os NAATs podem ser realizados na primeira coleta de urina e swabs uretrais.<sup>9</sup>

## Tratamento

Para uretrite gonocócica, um tratamento combinado com dois antimicrobianos com diferentes mecanismos de ação é recomendado para melhorar a eficácia do tratamento e impedir o aumento da resistência às cefalosporinas.

A ceftriaxona 1 g por via intramuscular ou intravenosa com azitromicina 1 g em dose única oral devem ser usadas como tratamento de primeira linha.<sup>4</sup>

## Uretrite não gonocócica

De 5% a 20% dos casos de uretrite são causados por *Neisseria gonorrhoeae*. Os demais casos de UNG são causados por uma variedade de organismos, sendo o mais comum a *Chlamydia trachomatis*, que representa aproximadamente 15% a 40% dos casos de UNG e é mais comum em homens mais jovens.<sup>12</sup> Muitos homens diagnosticados com uretrite não terão diagnóstico definitivo.<sup>13</sup>

## *Chlamydia trachomatis*

### Transmissão

Contato sexual (vaginal, anal ou oral).

### Período de incubação

De 3 a 14 dias.<sup>10</sup>

## Complicações

Outras sequelas de *C. trachomatis* incluem epididimite e síndrome de Reiter. O diagnóstico e o tratamento também visam prevenir a transmissão para suas parceiras, pois as infecções ascendentes por clamídia em mulheres podem levar à cicatrização das tubas uterinas, doença inflamatória pélvica, dor pélvica e infertilidade.<sup>14,15</sup>

## Diagnóstico

Assim como na gonorreia, a detecção de *C. trachomatis* em homens pode ser feita por meio de swab uretral e NAATs. Os NAATs que usam urina de primeira coleta são o teste mais sensível para detectar infecções por *C. trachomatis* em homens e, como tal, são os testes recomendados.<sup>16</sup>

## Tratamento<sup>16</sup>

- azitromicina 1 g dose única;
- doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia por sete dias;
- Ambas são opções eficazes.

## *Mycoplasma genitalium* e *Ureaplasma urealyticum*

### Diagnóstico<sup>16</sup>

- Reação em cadeia da polimerase (PCR) da secreção: NAATs;
- Cultura.

### Tratamento

Para infecções por *U. urealyticum*, a eficácia de doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia por sete dias é semelhante ao tratamento de dose única de 1 g de azitromicina.<sup>17</sup>

Para *M. genitalium*, azitromicina oral em dose única de 500 mg no primeiro dia e 250 mg nos dias dois a cinco. Este regime oferece melhor eficácia em comparação com azitromicina 1 g dose única. Tratamento com azitromicina 1 g dose única está associado ao desenvolvimento de aumento da resistência a macrolídeos.<sup>3,18-20</sup>

## *Trichomonas vaginalis*

### Diagnóstico

- PCR, maior especificidade;
- Bacterioscopia, positividade em 60% dos casos;
- Cultura anaeróbios, positividade em 95% dos casos;
- Imunoensaio enzimático.

### Tratamento

Ometronidazol ou tinidazol 2 g em dose única é recomendado como tratamento de primeira linha.<sup>20</sup>

## Uretrite não gonocócica persistente ou recorrente

A persistência ou recorrência pode ser resultado de:<sup>10</sup>

- Resistência ao tratamento;
- Descumprimento do regime de tratamento inicial;
- Reexposição a um parceiro sexual não tratado;
- Deve-se considerar a presença de *M. genitalium* resistente e/ou infecção por *T. vaginalis*.

Uma amostra de urina pode ser enviada para testes.

### Tratamento<sup>20</sup>

Se a primeira linha de tratamento foi com doxiciclina:

- azitromicina oral em dose única 500 mg no primeiro dia e 250 mg nos dias dois a cinco + metronidazol oral 400 mg 2 vezes ao dia por cinco dias.

Se a primeira linha de tratamento foi com azitromicina:

- moxifloxacino oral 400 mg ao dia 7-14 dias + metronidazol oral 400 mg 2 vezes ao dia por cinco dias.

### Acompanhamento (UNG)

Os pacientes devem ser acompanhados para controle da erradicação do patógeno após a conclusão da terapia somente se a adesão terapêutica estiver em questão, os sintomas persistirem ou houver suspeita de recorrência. Os pacientes devem ser instruídos a se abster de relações sexuais por sete dias após o início da terapia, desde que seus sintomas tenham desaparecido e seus parceiros sexuais tenham sido tratados adequadamente. A notificação e o rastreamento da fonte devem ser feitos de acordo com as diretrizes nacionais e em cooperação com especialistas em venereologia, sempre que necessário. Pessoas que foram diagnosticadas com uma nova IST devem fazer testes para outras ISTs, incluindo sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

## Referências

1. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Urological Infections. 2022. Disponível em: <<https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>>. Acesso em: mar. 2023.
2. Zhang N, Wang R, Li X, Liu X, Tang Z, Liu Y. Are *Ureaplasma* spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e113771.
3. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928-37.
4. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(33):924.
5. Moi H, Blee K, Horner PJ. Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:294.
6. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928-37.
7. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1-110.
8. Cosentino LA, Campbell T, Jett A, Macio I, Zamborsky T, Cranston RD, et al. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2005-8.
9. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-02):1-19.
10. Campbell-Walsh. *Urology*. 12ª Edição. Editora Elsevier; 2020.
11. Hook EWI, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, et al, editors. *Sexually Transmitted Disease*. 3rd ed. United States: McGraw-Hill; 1999.
12. Wetmore CM, Manhart LE, Lowens MS, Golden MR, Whittington WL, Xet-Mull AM, et al. Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. *Sex Transm Dis*. 2011;38(3):180-6.
13. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis*. 2006;193(3):336-45.
14. Gottlieb SL, Xu F, Brunham RC. Screening and treating *Chlamydia trachomatis* genital infection to prevent pelvic inflammatory disease: interpretation of findings from randomized controlled trials. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):97-102.
15. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*. 2016;27(5):333-48.
16. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis*. 2002;29(9):497-502.
17. Khosropour CM, Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Golden MR, Jensen NL, et al. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with non-gonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. *Sex Transm Infect*. 2015;91(5):308-13.
18. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1650-6.
19. Salado-Rasmussen K, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: a Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):24-30.
20. Bachmann LH, Manhart LE, Martin DH, Seña AC, Dimitrakoff J, Jensen JS, et al. Advances in the Understanding and Treatment of Male Urethritis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):S763-9.



## **PROTEUS**

PALESTRAS E  
REUNIÕES  
ORGANIZAÇÃO PARA PREPARA-  
ÇÃO AO  
TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EM  
UROLOGIA



### CAPÍTULO **24**

#### **SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

## Trauma genital: avaliação e tratamento

Dr. Marcelo Pires de Campos Linardi

Dr. Wanderson Pereira de Andrade

Dr. Silvio Tucci Jr.

## Introdução

O trauma é a sexta maior causa de mortalidade no mundo, afetando principalmente homens jovens.<sup>1</sup> Lesões urológicas isoladas, no contexto do trauma, são raras, visto que rins, bexiga e ureteres estão bem protegidos no abdome, enquanto a genital é protegida por sua mobilidade, posição, reflexo cremastérico e pela resistência da túnica albugínea.<sup>2</sup> Em mulheres, há maior probabilidade de lesões em órgãos adjacentes.<sup>3</sup>

Dos traumas urológicos, entre um e dois terços envolvem a genitália externa, sendo essas lesões principalmente causadas por trauma contuso (80% dos casos) devido a esportes de contato, acidentes automobilísticos, dentre outros. Já o trauma penetrante (20%) ocorre geralmente por armas de fogo (75%). Além disso, acidentes durante atividade sexual, mordeduras humanas e de animais, queimaduras e outros tipos de lesões são encontradas durante a prática clínica. Embora rara, a automutilação pode levar a lesões complexas, sendo importante avaliação psiquiátrica nesses casos.<sup>4</sup>

Este capítulo abordará o trauma da genitália masculina, com exceção de patologias tratadas em capítulos específicos, como a síndrome de Fournier e o trauma uretral.

## Trauma testicular

Os testículos são órgãos relativamente protegidos de trauma pela sua mobilidade, mas, ainda assim, podem ser atingidos no trauma contuso (75% dos casos) e penetrante (25%). Dentre os traumas contusos, a maioria ocorre em acidentes com motocicleta.<sup>5</sup> As principais formas de lesão são: contusão, hematomas, deslocamento, torção, hidrocele reacional e ruptura testicular. Quando ocorrer em crianças, considerar hipótese de abuso sexual.

O exame clínico pode revelar, além do mecanismo de trauma, orquialgia, náusea e vômito, edema e equimose na bolsa testicular. As alterações escrotais são de graus variáveis, podendo inclusive estar ausentes, mesmo em casos de ruptura testicular.<sup>6</sup>

## Trauma contuso

### Ruptura testicular

Caracterizada por descontinuidade da túnica albugínea testicular, a ruptura pode ser encontrada em até metade dos traumas genitais contusos que são avaliados. Assim, deve ser suspeitada em todos os casos de trauma genital contuso. Acredita-se que uma força de cerca de 50 kg seja necessária para levar à fratura da albugínea.<sup>6</sup>

Em casos duvidosos, a ultrassonografia pode avaliar a vascularização e integridade testiculares, com acurácia operador-dependente. Os achados sugestivos de ruptura são a heterogeneidade do parênquima e a perda do contorno testicular. Mesmo achados normais não excluem necessidade de abordagem cirúrgica em casos clinicamente suspeitos. Como exame adicional, a ressonância magnética pode evidenciar dano testicular, mas seu uso é limitado pelo maior custo, menor acesso e atraso na conduta definitiva.

A exploração cirúrgica precoce com reparo ao dano testicular está associada a menor taxa de orquiectomia, melhor convalescença, maior preservação da fertilidade e função hormonal. Após identificação da lesão, os túbulos seminíferos extrusos ou necróticos devem ser removidos e a albugínea, reparada com fios absorvíveis. Em caso de perda tecidual importante, pode ser utilizado enxerto ou retalho de túnica *vaginalis*, não sendo recomendado uso de materiais sintéticos.<sup>7</sup> Todos os defeitos da albugínea devem ser fechados, e todas as tentativas de preservação testicular devem ser realizadas. O tratamento conservador está associado a complicações frequentes (infecção, dor crônica, atrofia) e maior probabilidade de orquiectomia em segundo momento que o tratamento cirúrgico precoce, o qual tem taxa de preservação do testículo de cerca de 90%.

### Hematocele

O acúmulo de sangue entre as camadas da túnica *vaginalis* pode ser tratado de maneira conservadora, com gelo, suspensão testicular e uso de analgésicos, ou cirúrgica. Hematoceles grandes requerem exploração, já que até 80% são causadas por rotura testicular. Recomenda-se tratamento cirúrgico quando a coleção for maior que três vezes o volume do testículo contralateral e essa abordagem está associada a mais de 90% de preservação testicular.

### Hematoma intratesticular

Coleção de sangue dentro do parênquima do órgão, secundário ao trauma. A clínica e o tratamento preferencial são similares à hematocele. Em hematomas intratesticulares grandes, a exploração com evacuação deve ser realizada, para prevenir síndrome compartimental testicular.

### Deslocamento testicular

Caso o testículo não seja palpável, a principal suspeita é de deslocamento testicular. Mais comum em acidentes com múltiplas vítimas, em metade dos casos ocorre por

trauma escrotal direto.<sup>8</sup> O deslocamento pode ser interno, similar à criptorquidia, ou externo, no qual há ruptura fascial e reposicionamento do órgão para o tecido subcutâneo. O tratamento envolve redução manual ou cirúrgica.

## Torção testicular

Cerca de 5% dos casos de torção testicular são precipitados por trauma.<sup>9</sup> Seu diagnóstico deve ser suspeitado em casos de dor intensa, sem sinais claros de trauma testicular. O tratamento segue recomendações de torção de causa não traumática.

## Trauma penetrante

Ferimentos penetrantes são causados, principalmente, por arma de fogo ou arma branca, com incidência variável. É obrigatória a investigação das estruturas adjacentes, como outros órgãos, vasos e o testículo contralateral. O exame ultrassonográfico tem utilidade controversa no trauma penetrante, com alguns autores relatando falha em identificar 40% das lesões testiculares nesse tipo de trauma, enquanto outros referem sensibilidade de até 100%.<sup>10,11</sup>

Na maioria dos casos, os ferimentos devem ser explorados, seguindo os princípios do manejo do trauma contuso. Dependendo do tipo e trajetória do projétil, deve ser considerada exploração bilateral, pela possibilidade de lesão concomitante.<sup>12</sup> Em caso de lesão do ducto deferente, presente em 7% a 9% dos ferimentos por arma de fogo, o tratamento consiste na ligadura do ducto com fios inabsorvíveis e reconstrução, caso indicado, em segundo momento. Ferimentos penetrantes estão associados, classicamente, a taxa de apenas 32% a 62% de salvamento testicular. Contudo, séries mais recentes mostram taxas de até 86% de preservação do órgão.

## Trauma peniano

### Fratura peniana

O trauma peniano contuso com o pênis ereto é uma preocupação, podendo resultar na fratura da túnica albugínea.<sup>13</sup> Ocorre normalmente durante vigoroso intercursos sexual, quando o pênis rígido escorrega e bate no períneo, produzindo uma lesão em curvatura. No Oriente Médio, predominam as fraturas autoinfligidas, devido à prática do *taqhaandan*, em que o pênis ereto é forçadamente curvado durante a masturbação, como meio de detumescê-lo rapidamente. A lesão de ambos os corpos cavernosos ocorre em 10% dos casos e estão mais comumente associadas à lesão uretral concomitante.

A túnica albugínea é uma estrutura bilaminar composta de colágeno e elastina. A camada externa determina a resistência e a espessura da túnica, que varia em diferentes localizações ao longo do eixo do corpo peniano e é mais estreita ventrolateralmente. Sua espessura no estado flácido (aproximadamente 2 mm) diminui na ereção para 0,25-0,5 mm.<sup>14,15</sup>

O diagnóstico da fratura peniana frequentemente é feito pela história e exame físico. Os pacientes geralmente descrevem um som de rachadura ou estalo, seguido de dor, rápida detumescência e alteração da cor e edema do corpo peniano. Se a fásia de Buck permanece intacta, o hematoma peniano fica contido entre a pele e a túnica, resultando na típica deformidade em forma de berinjela. Se a fásia de Buck é rompida, o hematoma pode se estender para o escroto, períneo e região suprapúbica.

A maioria das lesões uretrais está associada a hematúria, sangue no meato uretral ou incapacidade miccional, embora a ausência desses achados não exclua definitivamente a lesão uretral. Nesses casos, uma uretografia pré-operatória ou uretoscopia flexível intraoperatória devem ser realizadas.<sup>16</sup>

Exames de imagens são desnecessários em casos típicos. Entretanto, a ultrassonografia pode estabelecer o diagnóstico em casos duvidosos. A ressonância magnética é uma alternativa; entretanto, pelo alto custo, disponibilidade limitada e tempo necessário envolvidos, não é empregada rotineiramente.

As suspeitas de fraturas penianas devem ser imediatamente exploradas e reparadas cirurgicamente, podendo ser utilizada uma incisão em circuncisão que garante boa exposição da haste peniana ou uma incisão longitudinal sobre a lesão, quando palpável. Nos casos em que for optado pela incisão circunferencial, ao término do procedimento, deve-se realizar postectomia limitada, para evitar isquemia da pele distal do pênis.

A reconstrução cirúrgica imediata, com reparo dos defeitos dos corpos cavernosos utilizando fio absorvível, resulta em recuperação mais rápida, morbidade reduzida e baixa incidência de curvatura peniana em longo prazo. Já o tratamento conservador da fratura peniana foi associado à curvatura peniana em mais de 10% dos pacientes, a abscesso ou a placas debilitantes em 25% a 30% e ao tempo de hospitalização significativamente mais longo. Embora a cirurgia seja melhor do que os tratamentos conservadores, o adiamento da cirurgia em até sete dias depois do momento da lesão não afeta negativamente os resultados do reparo.<sup>17,18</sup>

## Lesões penetrantes

### Lesões por arma de fogo

A maioria das feridas penetrantes na genitália é devido a arma de fogo e a maior parte dessas lesões requer exploração cirúrgica. Os princípios do tratamento incluem a exploração imediata, irrigação abundante, excisão de corpos estranhos, profilaxia antibiótica e o fechamento cirúrgico, obtendo resultados estéticos e funcionais excelentes com a reconstrução imediata.<sup>19</sup>

Podemos promover uma ereção artificial para garantir-mos a linearidade peniana e as técnicas de plicatura para corrigir qualquer curvatura resultante do fechamento de uma grande lesão do corpo cavernoso e esponjoso.

As lesões uretrais ocorrem em 15% a 50% dos ferimentos penianos por arma de fogo, por isso a uretrografia retrógrada deve ser realizada em qualquer paciente com lesão penetrante no pênis, sangue no meato uretral ou dificuldade de micção e quando a trajetória da bala for próxima à uretra. Alternativamente, podemos identificar o local da lesão com uma injeção uretral intraoperatória de azul de metileno.<sup>20</sup>

### Mordedura animal e humana

A morbidade das mordidas de animais está diretamente relacionada à severidade do ferimento inicial. A maioria das vítimas são crianças e a mordedura por cachorro é a lesão mais comum. As complicações infecciosas não são comuns pela brevidade na procura do tratamento. O tratamento inicial inclui a irrigação abundante, o desbridamento e o fechamento primário imediato, juntamente com uso profilático de antibiótico de amplo espectro (beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamase ou clindamicina com fluoroquinolona). A imunização contra o tétano e a antirrábica deve ser usada, se apropriado.<sup>21</sup>

As mordeduras humanas produzem feridas contaminadas que geralmente não devem ser fechadas primariamente. A maioria dos indivíduos com lesões por mordida humana procura o atendimento médico depois de adiamento substancial e são mais prováveis de se apresentarem com infecção grave. A administração antibiótica empírica é garantida com amoxicilina/ácido clavulânico ou moxifloxacino. O *guideline* da European Association of Urology (EAU) sugere, ainda, profilaxia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatite B.

### Amputação peniana

A amputação traumática do pênis, embora rara, geralmente é o resultado de automutilação genital. A psicose

está presente em 65% a 87% dos pacientes que realizam essa automutilação.

A reconstrução da uretra e a reanastomose dos corpos cavernosos e do corpo esponjoso, com o reparo microcirúrgico dos vasos e nervos dorsais penianos, alcança bons resultados. Devemos transferir os pacientes para instalações com capacidade microcirúrgica, entretanto, se indisponível, podemos realizar a anastomose macroscópica da uretra e dos corpos cavernosos e do esponjoso com bons resultados de ereção, porém com potencial de comprometimento da sensibilidade e necrose e perda de pele.<sup>22</sup>

A parte decepada do pênis deve ser lavada com soro fisiológico, envolvida em gaze embebida em soro fisiológico e fechada em bolsa plástica esterilizada e ela deve ser colocada dentro de outra bolsa com gelo. É possível o replante com sucesso depois de 16 horas de isquemia fria ou seis horas de isquemia quente. Se a parte amputada estiver indisponível, devemos fazer o fechamento do corpo cavernoso e esponjoso, similar ao procedimento de penectomia.

Reconstrução posterior pode ser empregada para alongar o pênis (como divisão de ligamento suspensor e plastia V-Y, formação de pseudoglande com enxerto de pele parcial, dentre outras técnicas).<sup>23</sup>

### Lesões por zíper

As lesões por zíper no pênis ocorrem mais frequentemente nos meninos e homens embriagados. Múltiplas manobras estão disponíveis para libertar a pele presa e remover o zíper. Depois de bloqueio peniano, o cursor do zíper e a pele adjacente podem ser lubrificadas com óleo mineral, seguido por uma tentativa de abrir o zíper e soltar a pele. O tecido da roupa conectada ao zíper pode ser incisado com cortes perpendiculares entre cada dente do zíper para liberar o cadarço lateral do zíper, permitindo que o dispositivo desintegre-se e libere a pele presa. Algumas crianças podem necessitar de circuncisão ou uma excisão elíptica da pele, realizados no centro cirúrgico sob anestesia.

### Perda de pele da genitália

A principal causa de perda de pele genital é a síndrome de Fournier, abordada em capítulo específico. Outras etiologias incluem: tração e sucção, por equipamentos mecânicos, queimaduras e trauma, principalmente decorrente de explosões.

O tratamento é baseado na causa. No caso de queimaduras, a abordagem segue o padrão das lesões em outras

áreas. Já para queimaduras elétricas, a abordagem conservadora é preferível, já que o desfecho mais comum é a autopenectomia ou morte por lesões concomitantes.

Na perda de pele escrotal de até 50% da sua extensão, o fechamento primário pode ser tentado. Em casos mais

extensos, devem ser utilizadas técnicas de reconstrução como uso de retalhos e enxertos de pele parcial e, em alguns casos, os testículos podem ser temporariamente alocados em “bolsas” criadas nas coxas até melhora das condições locais.

## Referências

- McCormick CS, Dumais MG, et al. Male genital trauma at a level 1 trauma center. *World Journal of Urology*. Dec. 2020;38(12):3283-9.
- American Urological Association. *Urotrauma: AUA Guideline*. Estados Unidos, 2020.
- European Association of Urology. *EAU Guidelines on Urological Trauma*. Holanda, 2022.
- Koller CR, Wang S, et al. Self-induced trauma to the genitalia: a review of the literature and management schemes. *Current Urology Reports*. 2021;22(18).
- Grigorian A, Livingston JK, et al. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. *Research and Reports in Urology*. 2018;10:51-6.
- Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell - Walsh - Wein Urology*. 12. ed. Editora Elsevier, Estados Unidos, 2020.
- Damle RN, Lalikos JF, et al. Tunica vaginalis pedicle flap for repair of ruptured testis: a single-center experience with four patients. *Journal of Pediatric Urology*. 2017;13(5):519-22.
- Bhatt NR, Merchant R, et al. Incidence and immediate management of genitourinary injuries in pelvic and acetabular trauma: a 10-year retrospective study. *BJU International*. 2018;122:126-32.
- Zhong H, Bi Y. Pediatric trauma-induced testicular torsion: a surgical emergency. *Urologia Internationalis*. 2020;105(3-4):221-4.
- Powers R, Hurley S, et al. Usefulness of preoperative ultrasound for the evaluation of testicular rupture in the setting of scrotal gunshot wounds. *J Urology*. 2018;199:1546-51.
- Churukanti GR, Kim A, et al. Role of ultrasonography for testicular injuries in penetrating trauma. *Urology*. 2016;95:208-12.
- Simhan J, Rothman J, et al. Gunshot wounds to the scrotum: a large single-institutional 20-years experience. *BJU International*. 2012;109(11):1704-7.
- Summerton DJ, Campbell A, Minhas S, Ralph DJ. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(8):391-7.
- Lee SH, Bak CW, Chor MH, et al. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int*. 2008;10(2):211-5.
- 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(4):616-9.
- Grigorian A, Livingston JK, Schubl SD, et al. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. *Res Rep Urol*. 2018;10:51-6.
- Amer T, Wilson R, Chlosta P, et al. Penile fracture: a meta-analysis. *Urol Int*. 2016;96(3):315-29.
- Bozzini G, Albersen M, Otero JR, 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.
- Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol*. 2008;180(1):192-5.
- Blaschko SD, Sandfor MT, Cinman NM, McAninch JW, Breyer BN. De novo erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2013;112(5):655-63.
- Van Der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C, et al. Male genital injury: diagnostics and treatment. *BJU international*. 2004;93(7):927-930.
- 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.





## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 25**

**SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

# **Genitoplastia nos pacientes transexuais**

Prof. Dr. Francisco Tibor Dénes

Junto com as cirurgias de harmonização facial e torácica, a genitoplastia é um dos procedimentos empregados no processo de adequação de gênero nos pacientes transexuais. Tanto a masculinização como a feminização genital são cirurgias complexas, algumas em mais de uma etapa, que devem ser realizadas após preparo psicológico e hormonal por equipes multiprofissionais especializadas, para assegurar os melhores resultados cosméticos e funcionais.

Os procedimentos devem ser realizados após conclusão do processo de psicoterapia e hormonização. O cirurgião deve avaliar os genitais para planejar a cirurgia e iniciar o seu preparo. Nessa etapa, é necessário obter do(a) paciente informações sobre os seus desejos quanto a cirurgia, e informá-lo(a) das etapas e limitações cirúrgicas, dos cuidados e eventuais complicações pós-operatórias.

## Genitoplastia masculinizante

A genitoplastia masculinizante é realizada em homens transexuais, ou seja, pacientes com genótipo e fenótipo femininos que se identificam com o gênero masculino. Pode ser realizada em uma etapa, porém geralmente exige dois a três tempos. Os objetivos cirúrgicos são a pan-histerectomia, a colpectomia, a metoidioplastia (alongamento e retificação do clitóris, já mais desenvolvido devido à hormonioterapia), e ainda a escrotoplastia (remodelamento plástico dos grandes lábios, transformando-os em bolsa escrotal). Se possível na mesma etapa, pode ser realizada neourethroplastia. Em etapa subsequente, é realizada a inserção de próteses testiculares.

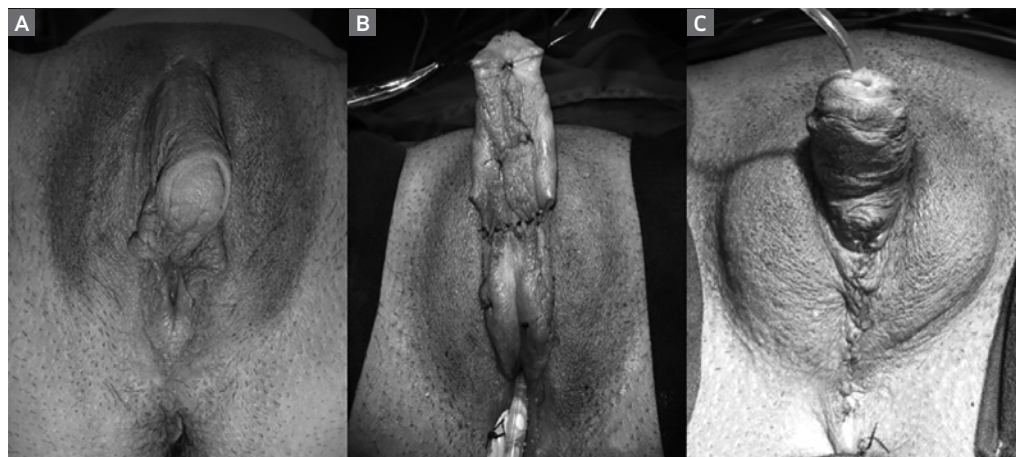
A pan-histerectomia é realizada por via laparoscópica. A maioria dos pacientes também deseja a colpectomia, sendo a remoção do componente vaginal proximal

realizada com a histerectomia, enquanto a do segmento distal é feita por acesso perineal. A pan-histerectomia e a colpectomia são realizadas como primeira etapa, mas em pacientes preparados é possível realizar a metoidioplastia concomitantemente.<sup>1,2</sup>

A metoidioplastia assemelha-se à correção da hipospádia, utilizando as mesmas técnicas. Os corpos cavernosos da haste clitoridiana retificada são recobertos com retalhos de pele e mucosa obtidos do capuz clitoridiano e vestibulo vaginal, configurando ao final um pênis normal, embora de dimensões reduzidas, com uma estrutura glandar na sua extremidade. Com os mesmos tecidos, e empregando técnicas de urethroplastia da correção de hipospádia, realiza-se a confecção da uretra proximal, que se estende até a base da haste do novo pênis. Excepcionalmente, quando há tecidos doadores suficientes, realiza-se a urethroplastia distal até o ápice do novo pênis. No mesmo ato, realiza-se a plástica dos grandes lábios para cobrir a neouretra proximal e confeccionar um escroto, eliminando o aspecto perineal feminino.<sup>1</sup>

Caso a urethroplastia distal não tenha sido realizada nessa etapa, é feita em um tempo cirúrgico subsequente, após a integração dos retalhos cutâneos que cobrem a haste do pênis. Eventualmente, nesta etapa final, inserem-se próteses testiculares no neoscroto, que adquire um aspecto mais volumoso. Ao término, o aspecto é de um genital masculino bastante satisfatório, embora de tamanho reduzido, visto que o comprimento do pênis assim configurado é limitado ao tamanho que o clitóris adquiriu com a hormonização, variando, em nossa experiência, de 4,8 a 5,5 cm (Figura 1).

Essa limitação de tamanho deve ser sempre explicada aos pacientes no pré-operatório. Curiosamente, a maioria dos homens transexuais não reclama do tamanho final do pênis. Para eles, o mais importante é conseguir urinar em



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 1.** Cirurgia de masculinização da genitália. **A)** Aspecto pré-operatório após a hormonização, evidenciando hipertrofia clitoridiana. **B)** Resultado da metoidioplastia, com a retificação do clitóris. **C)** Aspecto final após urethroplastia e reconfiguração dos grandes lábios pela escrotoplastia.

pé no banheiro público, sendo a penetração durante o ato sexual secundária, uma vez que muitos deles já vivem conjugalmente com parceiras que não têm exigências em relação à atividade sexual penetrativa.

A genitoplastia masculinizante, nas suas várias etapas, pode ter algumas complicações. Particularmente importantes são as complicações da uretrotomia, incluindo a falta de tecidos para a uretra ser estendida até a extremidade do pênis, e no caso de isso ter sido possível, a deiscência, a estenose e a fistula. Além de pequeno, o pênis pode apresentar curvatura residual que se acentua na ereção. Com relação à prótese testicular, podem ocorrer infecção e extrusão. Todas as complicações, isoladamente ou em conjunto, poderão exigir uma ou mais cirurgias para reparação.

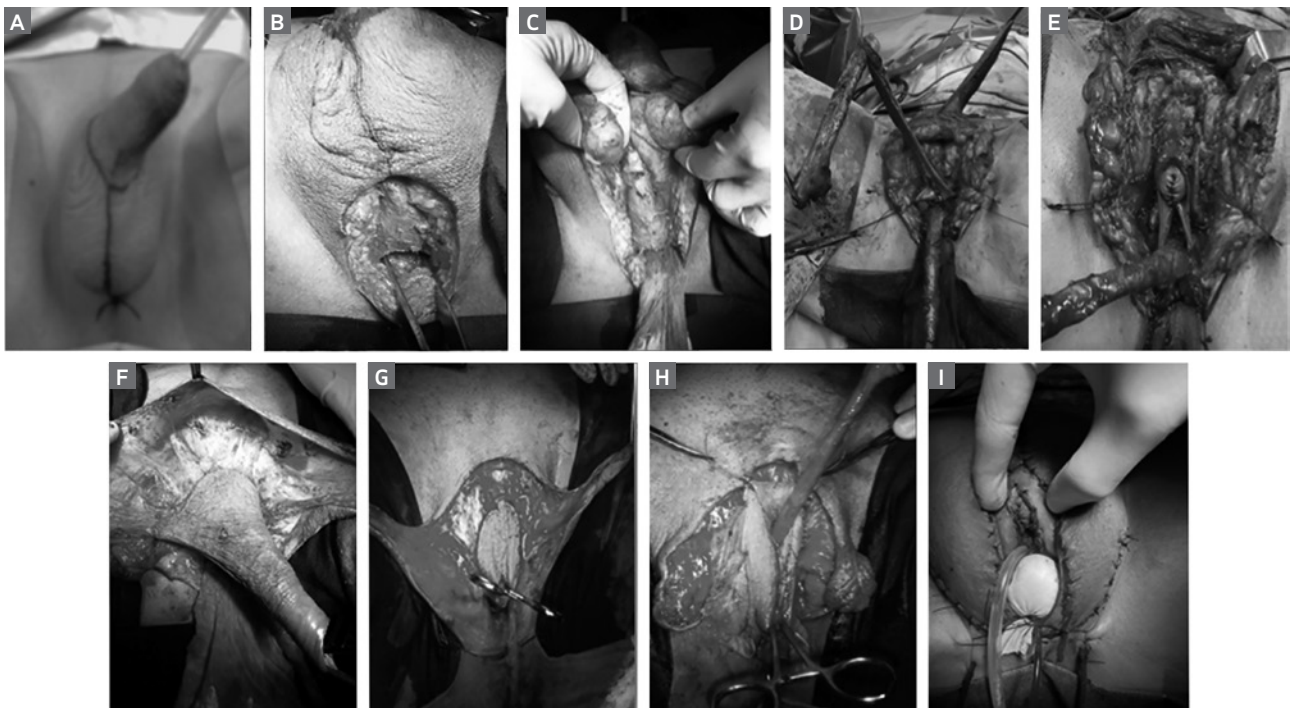
Alguns pacientes, com limitação importante no aumento clitoridiano pela hormonização, são candidatos à confecção de um neofalo por meio de retalhos ou enxertos cutâneos tubulizados, transferidos de outras regiões glabras do corpo, como o abdome, antebraço, perna ou região lateral do dorso. Esses procedimentos, particularmente os enxertos, exigem técnicas microcirúrgicas e anastomoses

de vasos sanguíneos e nervos.<sup>2</sup> Embora sejam descritos excelentes resultados em alguns centros ao redor do mundo, a neofaloplastia apresenta inúmeras complicações e ainda se encontra em fase experimental no nosso meio.

## Genitoplastia feminizante

Nas mulheres transexuais, ou seja, pacientes com genótipo e fenótipo masculino com identidade de gênero feminino, os objetivos cirúrgicos são a orquiectomia, a ressecção dos corpos cavernosos e uretra peniana, com preservação da pele peniana, do feixe vasculonervoso e da glândula, a confecção da neovagina com a pele peniana, o posicionamento do meato uretral e da glândula remodelada no introito da neovagina, além da reconfiguração do escroto para a confecção dos grandes lábios. Esses passos podem ser feitos em um único procedimento cirúrgico, sendo que a depilação genital e perineal pré-operatória, bem como o preparo intestinal de véspera, são mandatórios.

São várias as técnicas descritas na literatura, porém apresentaremos aquela por nós utilizada.<sup>3-6</sup> As incisões são demarcadas na área genital, conforme a figura 2.



Arquivo pessoal do autor.

**Figura 2.** Genitoplastia feminizante: **A)** Aspecto inicial com demarcação das incisões. **B)** Cavidade perineal já constituída. **C)** Dissecção dos testículos pela incisão perineal ampliada, antes da sua ressecção. **D)** Apresentação do tubo de pele peniano, da glândula com a faixa albugínea contendo o feixe vasculonervoso e tecido cavernoso com albugínea ventral prestes a serem ressecados, e uretra distal totalmente dissecada. **E)** Glândula reconfigurada fixada na crura, constituindo o neoclitoris, notando-se o colar de mucosa que formará o capuz clitoridiano, bem como a uretra dissecada e aguardando sua implantação no vestíbulo. **F)** Tubo de pele peniana separado da pele pubiana. **G)** Tubo de pele peniana fechado na sua extremidade distal, invertido e introduzido na cavidade perineal, evidenciando a pele da base peniana constituindo o neovestíbulo. **H)** Uretra sendo tracionada através do orifício do neovestíbulo. **I)** Aspecto final, após a sutura da pele do neovestíbulo ao períneo e aos grandes lábios, configurados de pele escrotal. No neovestíbulo, observam-se o neoclitoris, a sonda na uretra e o molde vaginal.

A cirurgia é iniciada pela incisão perineal, entre o ânus e o escroto, pela qual se incisa a musculatura perineal, obtendo-se, com cuidadosa dissecação romba, uma cavidade entre a uretra e a próstata de um lado e o reto de outro. Caso ocorra lesão uretral ou retal, o procedimento deve ser interrompido, a lesão reparada e a incisão fechada, para que haja uma cicatrização completa sem sequelas, após a qual pode-se fazer a reabordagem tardia. Obtendo-se cavidade de boa profundidade e largura, sem lesão às estruturas vizinhas, ela é tamponada temporariamente. Ampliando a incisão até a base do pênis e dividindo o escroto, os testículos são dissecados, sendo seus cordões ligados e seccionados no anel inguinal externo, com remoção deles. A seguir, faz-se a circuncisão periglandar do pênis, deixando-se um colar generoso de mucosa junto à glândula. A partir dessa circuncisão, com dissecação circunferencial da pele e subcutâneo em toda sua espessura, a haste peniana é totalmente desenluvada e exteriorizada pela incisão perineal, deixando-se o tubo de pele peniana vazio intacto. A uretra é então dissecada e separada dos corpos cavernosos, iniciando pelo segmento proximal, junto à crura, e seguindo até a glândula, onde é seccionada. A seguir, faz-se a ressecção dos corpos cavernosos, sendo inicialmente aplicados pontos transfixantes em ambos os corpos na crura, com o objetivo de obliterá-los hermeticamente, mas preservando o feixe vasculonervoso dorsal do pênis. A túnica albugínea dos corpos cavernosos é marcada ao longo do pênis, delineando uma faixa dorsal junto da qual corre o feixe vasculonervoso. Incisa-se a túnica albugínea na sua face ventral, distalmente à ligadura corpórea na crura, e resseca-se ela junto com todo o tecido erétil até a extremidade distal do corpo cavernoso, preservando a faixa albugínea com o feixe vasculonervoso previamente demarcado, bem como a glândula, agora liberados. A glândula é então reconfigurada em neoclitóris, ressecando-se seus dois terços inferiores e a uretra glandar. O tubo de pele peniana é tratado com a rafia de sua extremidade distal e a seguir com uma incisão circunferencial ampla na sua base, que interessa apenas a pele, preservando a integridade do tecido subcutâneo, para assegurar a sua vascularização. Tracionando-se o tubo peniano, separa-se lateral e superiormente a pele pubiana do tecido subcutâneo, assegurando a liberação ventral do tubo, que ao ser invertido é introduzido na cavidade perineal, constituindo a neovagina, sendo estabilizada no local com um molde. Desse modo, a pele da base do pênis corresponderá ao novo vestíbulo vaginal, definindo-se nesse segmento dois orifícios na vertente superior, onde serão implantados a uretra e o neoclitóris. Este é suturado ao orifício superior, utilizando o colar de mucosa que o acompanha para constituir um

capuz clitoridiano. O feixe vasculonervoso redundante do neoclitóris é fixado sobre o púbis. A uretra é exteriorizada pelo orifício inferior, seu excesso é ressecado e seu coto proximal espatulado e suturado ao orifício, constituindo o neomeato uretral. Subsequentemente, a pele do neovestíbulo é suturada e estabilizada à pele do períneo na sua vertente inferior. Nas vertentes laterais, é suturada à pele escrotal, previamente reconfigurada em grandes lábios. A vertente superior é suturada à pele da região pubiana, devidamente rafiada para obliterar a falha produzida pela remoção da base do tubo de pele peniana. Ao final, obtém-se aspecto adequado de genitália feminina, como visto na figura 2.

A neovagina é preenchida por compressas ou molde vaginal, a uretra é mantida com sonda de demora, e se apõe um curativo compressivo, para estabilizar os tecidos mobilizados e assegurar a hemostasia, mantendo-se o mesmo por sete a dez dias, com o paciente em repouso no leito. A dieta deve ser obstipante, para reduzir a necessidade de evacuação. Também devem ser tomados cuidados específicos para evitar tromboembolismo. Após a retirada do curativo, do molde vaginal e da sonda, a paciente deve receber laxativos e evitar esforço físico por um mês. É importante manter profilaxia antibiótica e iniciar cuidados de higiene genital precoce, para auxiliar no processo de cicatrização completa. As dilatações vaginais são iniciadas após duas semanas e a atividade sexual após dois meses. Com tamanho peniano pré-operatório médio de 10 cm, é possível obter uma neovagina com profundidade de 8,8 a 9,0 cm, de acordo com nossa experiência.

As complicações mais frequentes são os hematomas, deiscências de suturas, estenose do neomeato uretral, enquanto as menos frequentes são a persistência de corpo esponjoso periuretral (que engurgita durante estímulo sexual, causando desconforto), estenose e prolapso da neovagina. Por conta de isquemia ou eventual infecção, muito raramente ocorre a perda total da neovagina, que requer a confecção de nova vagina com enxertos livres de pele ou mucosa bucal ou inserção de segmentos intestinais.<sup>6,7</sup>

É importante mencionar que, além dos controles hormonais, os(as) pacientes precisam ter seguimento psicológico e avaliação médica regular de longo prazo após a cirurgia para prevenir, diagnosticar e tratar as complicações.<sup>8,9</sup>

## Referências

1. Bordas N, Stojanovic B, Bizic M, Szanto A, Djordjevic ML. Metoidioplasty: surgical options and outcomes in 813 cases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:760284. Published online 2021.
2. Monstrey SJ, Ceulemans P, Hoebeke P. Sex reassignment surgery in the female-to-male transsexual. *Semin Plast Surg*. 2011;25(3):229-44.
3. Krege S, Bex A, Lümmen G, Rübber H. Male-to-female transsexualism: a technique, results and long-term follow-up in 66 patients. *BJU International*. 2001;88:396-402.
4. Bizic M, Kojovic V, Duisin D, Stanojevic D, Vujovic S, Milosevic A, et al. An overview of neovaginal reconstruction options in male to female transsexuals. *Scientific World Journal*. 2014;638919.
5. Shoureshi P, Dugi D III. Penile inversion vaginoplasty technique. *Urol Clin N Am*. 2019;46:511-25.
6. Chen ML, Reyblat P, Poh MM, Chi AC. Overview of surgical techniques in gender-affirming genital surgery. *Transl Androl Urol*. 2019;8(3):191-208.
7. Abboud MT, da Silva GVM, Gorgen ARH, Tavares PM, Martins FE, Rosito TE. Evaluation of the surgical and functional outcomes do secondary vaginoplasties with free skin mesh graft in patients following transfeminine genital reconstructive surgery. *Transl Androl Urol*. 2022;11(9):1245-51.
8. Weyers S, De Sutter P, Hoebeke S, Monstrey G, T Sjoen G, Verstraelen H, Gerris. Gynaecological aspects of the treatment and follow-up of transsexual men and women. *Facts Views Vis Obgyn*. 2010;2(1):35-54.
9. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson ALV, Långström N, Landén M. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One*. 2011;6(2):e16885.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **26**

#### **SEÇÃO III | UROLOGIA GERAL II**

## **Úlceras genitais**

Dr. Lucas Seiti Takemura

Dr. Felipe Arakaki Gushiken

Dr. Guilherme Miranda Andrade

## Sífilis

A sífilis é uma infecção bacteriana causada pelo *Treponema pallidum*. A transmissão se dá principalmente através do contato sexual, mas também pode ocorrer de forma vertical para o feto, por transfusão sanguínea ou transplante de órgãos.<sup>1,2</sup> A sífilis primária, também conhecida como “cancro duro”, tem um período de incubação que varia de 10 a 90 dias e, em geral, caracteriza-se por uma úlcera única, indolor, com bordas regulares, base endurecida e fundo limpo, que surge no local de entrada da bactéria.<sup>1</sup> A lesão primária costuma ser acompanhada de linfadenopatia regional bilateral, indolor e não supurativa e, mesmo se não tratada, tem resolução espontânea dentro de três a oito semanas.<sup>1</sup>

A sífilis secundária ocorre três a cinco meses após a infecção inicial e caracteriza-se por um *rash* maculopapular acometendo habitualmente as palmas das mãos e plantas dos pés, além de sintomas sistêmicos, como febre, mialgia, cefaleia, perda de peso.<sup>1</sup> A sífilis latente é definida pela presença de testes sorológicos reagentes, mas sem evidência clínica de doença, sendo dividida em latente recente (até um ano da infecção) e latente tardia (mais de um ano da infecção).<sup>1,3</sup> Por fim, cerca de 35% dos pacientes com sífilis latente tardia evoluirão para sífilis terciária, que pode acometer sistema nervoso, sistema cardiovascular ou se manifestar na forma de gomas sífilíticas.<sup>1,3</sup>

Os testes utilizados para diagnóstico de sífilis são divididos em duas categorias: exames diretos e testes imunológicos. Os exames diretos são aqueles em que se realiza a pesquisa do *T. pallidum* em amostras coletadas diretamente das lesões, como a microscopia de campo escuro.<sup>3</sup> Os testes imunológicos, por sua vez, são os mais utilizados na prática clínica, são realizados em amostras de sangue, tanto na fase sintomática quanto na fase de latência e são subdivididos em duas classes: treponêmicos e não treponêmicos.<sup>3</sup> Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos do *T. pallidum*, são os primeiros a se tornarem reagentes e são utilizados no diagnóstico da doença. Como permanecem reagentes por toda a vida em até 85% dos casos, não permitem distinção entre sífilis ativa e sífilis tratada e, portanto, não são indicados para monitorar a resposta ao tratamento. Os principais testes treponêmicos são: teste rápido, testes de hemaglutinação (TPHA), teste de aglutinação de partículas (TPPA), teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs) e ensaios imunoenzimáticos (ELISA).<sup>1,3</sup>

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipina não específicos para os antígenos do *T. pallidum*, geralmente tornam-se positivos dez a 15 dias

após o início da lesão primária e são utilizados tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da resposta ao tratamento. Permitem uma análise quantitativa, expressa na forma de diluição (1:2, 1:4, 1:8 etc.), que tem correlação com a atividade da doença, e costuma negativar após o tratamento. Os principais testes não treponêmicos são o *venereal disease research laboratory* (VDRL) e o *rapid plasma reagin* (RPR).<sup>1,3</sup> Possíveis causas de resultados falso-positivos em testes não treponêmicos são: infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças autoimunes, imunizações, gestação, uso de drogas e idade avançada.<sup>1</sup>

O diagnóstico de sífilis exige uma correlação entre dados clínicos, histórico de infecções passadas, investigação de exposição recente e exames laboratoriais. No caso dos testes imunológicos, a confirmação requer tanto um teste treponêmico quanto um teste não treponêmico. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, recomenda-se iniciar a investigação por um teste treponêmico, preferencialmente o teste rápido,<sup>3</sup> mas a ordem pode variar de acordo com a rotina de cada serviço.

O tratamento da sífilis primária, secundária e latente recente consiste na aplicação intramuscular (IM) de penicilina G benzatina 2,4 milhões de unidades em dose única (1,2 milhão de unidades em cada glúteo).<sup>1,3,4</sup> Não há evidência de resistência do *T. pallidum* à penicilina no Brasil e no mundo.<sup>3</sup> Pacientes alérgicos à penicilina podem receber doxiciclina ou tetraciclina. Em caso de sífilis latente tardia (ou latente com duração indeterminada) e sífilis terciária, recomenda-se penicilina G benzatina 2,4 milhões de unidades, IM, uma vez por semana, durante três semanas.<sup>1,3,4</sup>

## Cancro mole (cancroide)

O cancro mole é causado pela bactéria Gram-negativa *Haemophilus ducreyi* e o período de incubação é de três a sete dias. A lesão surge como uma pápula eritematosa, mais comumente no prepúcio e frênulo em homens e na vulva, colo do útero ou região perianal nas mulheres. A pápula rapidamente progride para pústula, que rompe após alguns dias, originando ulceração dolorosa, de borda irregular e fundo heterogêneo, recoberto por exsudato necrótico, amarelado e com odor fétido. As lesões podem ser múltiplas devido à autoinoculação. Linfadenopatia inguinal está presente em aproximadamente 50% dos pacientes, geralmente é unilateral, dolorosa e pode fistulizar para pele, tipicamente por orifício único. Geralmente não cursa com sintomas sistêmicos.<sup>1,3,5</sup>

O diagnóstico pode ser confirmado por meio de cultura ou proteína C reativa (PCR) de material colhido da lesão.<sup>1</sup>

O tratamento consiste em azitromicina 1 g, via oral (VO), em dose única. A ceftriaxona ciprofloxacino e eritromicina também são opções terapêuticas.<sup>1,3,6</sup> Pacientes com HIV e aqueles não circuncidados parecem não responder tão bem ao tratamento e podem necessitar de cursos mais prolongados de antibiótico.<sup>1</sup>

## Linfogranuloma venéreo

O linfogranuloma venéreo (LGV) é causado pela bactéria *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3. A doença é dividida em três fases clínicas: fase de inoculação, fase de disseminação linfática regional e fase de sequelas.<sup>1,3,7</sup>

A fase de inoculação ocorre após um período de incubação de 3 a 30 dias. Pode manifestar-se como uma úlcera ou pápula genital indolor, que desaparece sem deixar sequelas, e muitas vezes não é notada pelo paciente. A fase de disseminação linfática regional ocorre duas a seis semanas após a lesão primária e caracteriza-se por sintomas constitucionais (febre, calafrios, mal-estar, mialgia), além de linfadenopatia inguinal ou femoral, unilateral e dolorosa. Linfonodos inguinais são mais comuns em homens, pois a drenagem linfática do colo uterino e vagina se dá para o retroperitônio. O acometimento linfonodal pode evoluir com supuração e fistulização para pele através de múltiplos orifícios. Caso a doença não seja tratada, a obstrução linfática crônica resulta em linfedema regional e elefantíase genital (fase de sequelas).<sup>1,3,7</sup> Ressalta-se que o LGV não ocorre com maior frequência ou com maior gravidade em pacientes HIV positivos.<sup>1</sup>

O diagnóstico é baseado na suspeita clínica, informações epidemiológicas e exclusão de outras etiologias. A pesquisa de *C. trachomatis* pode ser feita por meio de cultura, imunofluorescência direta ou PCR da lesão genital ou linfadenopatia.<sup>1</sup>

O tratamento consiste em doxiciclina 100 mg de 12 em 12 horas por VO durante 21 dias. O eritromicina e azitromicina (preferencial em gestantes) também são opções terapêuticas.<sup>1,3,8</sup>

## Donovanose (granuloma inguinal)

A donovanose é causada pela bactéria Gram-negativa *Klebsiella granulomatis*. O período de incubação é longo (aproximadamente 50 dias) e o quadro clínico caracteriza-se por lesão ulcerativa em genitália ou períneo, de crescimento progressivo, lento e indolor. As lesões costumam ser múltiplas e com configuração em “espelho” nas bordas cutâneas e/ou mucosas por conta de autoinoculação, são altamente vascularizadas e tendem a sangrar com

facilidade. Não cursa com linfadenopatia regional. O local mais comum de disseminação extragenital é a boca, mas também pode acometer pelve, órgãos intra-abdominais e outros ossos.<sup>1,3,9</sup>

O diagnóstico diferencial com carcinoma espinocelular (CEC) de pênis muitas vezes não é fácil, sendo necessária a realização de biópsia em caso de falha da antibioticoterapia. O achado de corpúsculos de Donovan na amostra confirma o diagnóstico.<sup>1,9,10</sup>

O tratamento recomendado consiste em azitromicina 1 g, VO, uma vez por semana (ou 500 mg uma vez por dia), por pelo menos três semanas, ou até a cicatrização completa das lesões. A doxiciclina, ciprofloxacino e sulfametoxazol-trimetoprima também são alternativas.<sup>1,3,9</sup>

## Herpes genital

O agente etiológico é o *Herpes simplex virus* (HSV), um DNA-vírus. O HSV-2 é o principal responsável pelas lesões genitais, enquanto o HSV-1 predomina nas lesões periorais.<sup>1,3</sup>

Em países desenvolvidos, no entanto, o HSV-1 é agora o principal causador do primeiro episódio de herpes genital, sobretudo em mulheres e homens que fazem sexo com homens (HSH) e que tenham idade < 25 anos.<sup>11</sup>

Durante a infecção primária, o vírus infecta células epiteliais e terminações nervosas, é transportado de forma retrógrada pelos axônios até os gânglios sacrais, onde permanece em estado latente. A partir desse momento, eventos como trauma local (exemplo: cirurgia), imunossupressão ou febre podem reativar o vírus. A recorrência periódica é, portanto, uma característica da infecção pelo HSV, sendo mais comum no HSV-2.<sup>1</sup>

A proporção de infecções sintomáticas é estimada entre 13% e 37%.<sup>3</sup> O período de incubação varia entre quatro e sete dias e o quadro clássico consiste em múltiplas pápulas dolorosas, que progridem para vesículas e depois se rompem, originando ulcerações. Na infecção primária, sintomas sistêmicos podem estar presentes (febre, mal-estar, mialgia), além de linfadenopatia inguinal bilateral dolorosa. Possíveis complicações incluem meningite asséptica e disfunção autonômica, podendo cursar com retenção urinária.<sup>1,3,12</sup> A recorrência tende a ocorrer na mesma localização da lesão inicial, geralmente é menos intensa e pode ser precedida por sintomas prodrômicos, como prurido, sensação de “queimação” e mialgia.<sup>3</sup>

O diagnóstico clínico pode ser confirmado através de cultura ou PCR de material colhido da base da lesão. As sorologias, por sua vez, podem ser úteis em caso de:



sintomas genitais recorrentes ou sintomas atípicos com cultura e/ou PCR negativos; diagnóstico clínico de herpes sem confirmação laboratorial; paciente cuja parceira(o) tenha herpes genital.<sup>1,9</sup>

O tratamento do primeiro episódio de infecção deve ter duração de sete a dez dias, podendo ser estendido em caso de cicatrização incompleta ao final do esquema. A droga mais utilizada é o aciclovir 400 mg a cada oito horas, ou na dose de 200 mg cinco vezes ao dia, por VO. O valaciclovir e fanciclovir também são opções de tratamento.<sup>1,9</sup>

Pacientes com doença recorrente podem receber terapia de supressão utilizando as mesmas drogas, porém diariamente e em doses menores, com intuito de diminuir a frequência de recorrências e o risco de transmissão do vírus para parceiros suscetíveis. Outra opção é o tratamento episódico, que consiste em iniciar o antiviral dentro de um dia do surgimento da lesão ou já no período de pródromo, objetivando diminuir a duração das lesões.<sup>1,9</sup>

Tabela 1. Úlceras genitais

Doença	Agente etiológico	Lesão primária	Linfadenopatia	Sintomas sistêmicos	Tratamento
Sífilis primária (cancro duro)	<i>Treponema pallidum</i>	Úlcera indolor, borda regular, fundo limpo, geralmente única	Bilateral, indolor, não supurativa	Não	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única
Cancro mole (cancroide)	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Úlcera dolorosa, borda irregular, fundo sujo, única ou múltipla	Unilateral, dolorosa, fistulização por orifício único	Não	azitromicina 1 g, VO, dose única
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Úlcera ou pápula indolor, desaparece sem deixar sequelas	Unilateral, dolorosa, fistulização por orifícios múltiplos	Sim	doxiciclina 100 mg, VO, 12/12 horas por 21 dias
Donovanose	<i>Klebsiella granulomatis</i>	Úlcera indolor, crescimento lento, muito vascularizada. Diferencial com neoplasia	Não	Sim	azitromicina 1 g, VO, 1x/semana por pelo menos três semanas
Herpes genital	<i>Herpes simplex virus</i>	Múltiplas vesículas e úlceras dolorosas	Bilateral, dolorosa, não supurativa	Sim	aciclovir 400 mg, VO, 8/8 horas por 7-10 dias

IM, intramuscular; VO, via oral; UI, unidades internacionais.

## Referências

- Borawski KM. Sexually transmitted diseases. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Elsevier; 2020.
- Stoltey JE, Cohen SE. Syphilis transmission: a review of the current evidence. Sex Health. 2015;12(2):103-9.
- Ministério da Saúde. Infecções que causam úlcera genital. In: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Editora MS; 2022 [cited 2023 Jan 23]. Disponível em: <[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_atencao\\_integral\\_ist.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_atencao_integral_ist.pdf)>. Acesso em: mar. 2023.
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014;312(18):1905-17.
- Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of *Haemophilus ducreyi* - a disappearing pathogen? Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(6):687-96.
- Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Mayans MV, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. Int J STD AIDS. 2017;28(4):324-9.
- O'Byrne P, MacPherson P, DeLaplante S, Metz G, Bourgault A. Approach to lymphogranuloma venereum. Can Fam Physician. 2016;62(7):554-8.
- 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 J EADV. 2019;33(10):1821-8.
- Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.
- O'Farrell N, Moi H. 2016 European guideline on donovanosis. Int J STD AIDS. 2016;27(8):605-7.
- Johnston C, Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. Clin Microbiol Rev. 2016;29(1):149-61.
- Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. Int J STD AIDS. 2017;28(14):1366-79.



## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 27**

#### **SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA**

## **Embriologia do trato urogenital**

Dr. Riberto Luiz de Siqueira Liguori

Dr. Fábio José Nascimento

Dra. Marcela Leal da Cruz

Dr. João Luiz Gomes Parizi

## 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 ductos que coletaram e conduziram secreções urinárias primitivas transformam-se em ductos que conduzirão as secreções espermáticas. No embrião feminino, aqueles mesmos ductos 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.<sup>1-5</sup>

## 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.<sup>2</sup>

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 embrião. 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).

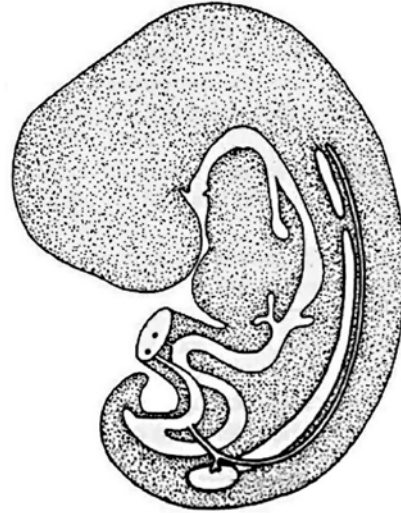


Figura 1. Cordão nefrogênico.

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).<sup>2,3</sup>

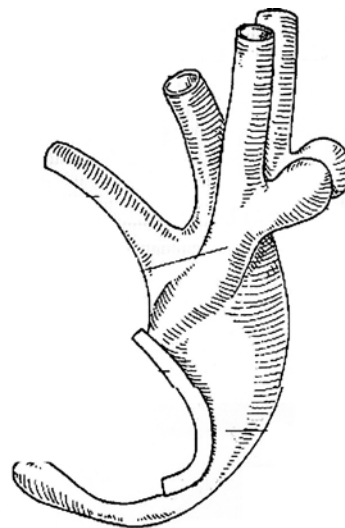


Figura 2. Câmara alantoide-cloacal.

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.<sup>1-5</sup>

### 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 ductos mesonéfricos (mais conhecidos como ductos de Wolff). Normalmente dois, são grosseiramente cilíndricos e relativamente longos, motivo pelo qual é didático considerar os ductos de Wolff como sendo constituídos de três segmentos, superior, médio e inferior.<sup>1-5</sup>

### 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 Giralde ou Rosenmuller, respectivamente. São estruturas vestigiais, localizáveis por microdissecção e sem qualquer função reconhecida.<sup>1-5</sup>

### Destinos dos ductos 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 ductos de Wolff deixam como vestígios as hidátides pediculadas de Morgagni, estruturas atróficas identificadas na cabeça dos epidídimos ou das trompas de Falópio.<sup>1-5</sup>

Nos embriões masculinos, a maior extensão dos ductos 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 ductos de Wolff sofrem atrofia e se

convertem nos ductos de Malpighi-Gartner, resíduos embrionários dificilmente identificáveis nas faces laterais da vagina e do útero.<sup>1-5</sup>

### 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 ductos, que a coletam e a conduzem até a cloaca.<sup>1-5</sup>

Há evidências de que no metanefro existe uma relação “binária” determinante entre os elementos que o compõem; os ductos induzem a diferenciação e o desenvolvimento dos túbulos metanéfricos. Em outras palavras, os elementos coletodutores, os ductos, 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 ductos metanéfricos, mais conhecidos como brotos ureterais.<sup>1-5</sup>

### 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 ductos de Wolff, de cada lado da cloaca (Figura 2).

A partir do momento em que se identificam os brotos ureterais implantando-se nos ductos de Wolff, os segmentos destes situados abaixo dessas implantações, são denominados ductos 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 ductos comuns devem ser progressivamente incorporados a ela. Ao final, os brotos ureterais e as estruturas que lhe deram origem, os ductos 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 ductos de Wolff, inferomedialmente. Completadas tais migrações, configura-se na câmara de reserva uma estrutura de forma grosseiramente triangular, denominada trígono urogenital (Figura 3).

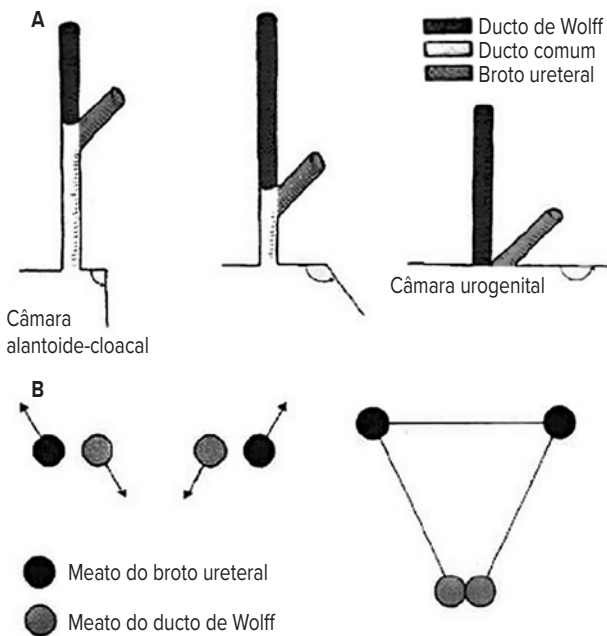


Figura 3. A) Esquema do ducto comum e sua incorporação pela câmara alantoide-cloacal. B) Esquema da migração dos meatos ureterais e dos ductos de Wolff para determinar o triângulo urogenital.

A base desse triângulo é determinada pelos meatos ureterais e o vértice, pelos meatos de ductos genitais, qualquer que seja o sexo do embrião. No masculino, o vértice do triângulo urogenital está posicionado ao nível dos meatos dos ductos ejaculadores, no verumontano, ao lado do utrículo. No sexo feminino, aquele vértice está posicionado ao nível dos meatos dos ductos 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 ductos genitais, qualquer que seja o sexo do embrião (Figura 4).

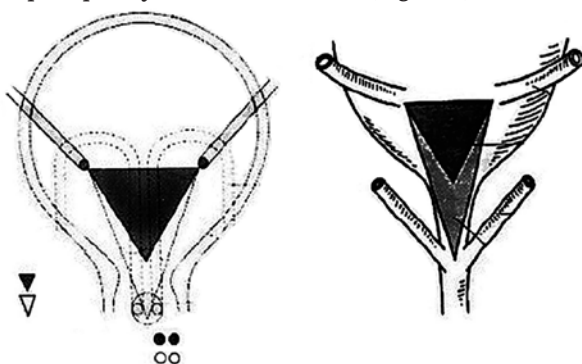


Figura 4. Triângulo urogenital e triângulo vesical.

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.<sup>1-5</sup>

**Destino dos brotos ureterais**

Do desenvolvimento desses brotos resultará todo o sistema coletor-condutor do trato urinário definitivo, desde os meatos ureterais até os ductos 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 ductos coletores intrarrenais, de primeira, segunda e terceira ordem (Figura 5).<sup>1-5</sup>

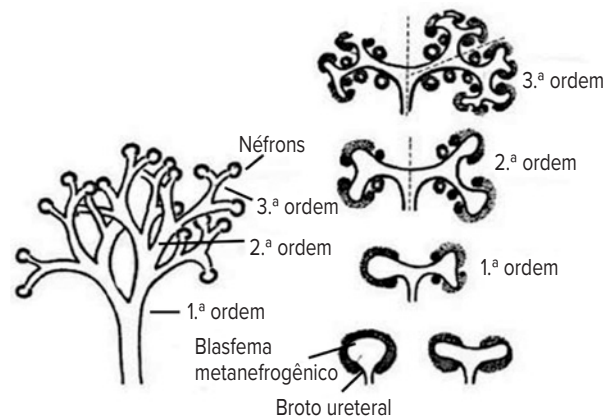


Figura 5. Esquema de dicotomização dos ductos coletores intrarrenais.

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 ducto 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.<sup>3</sup>

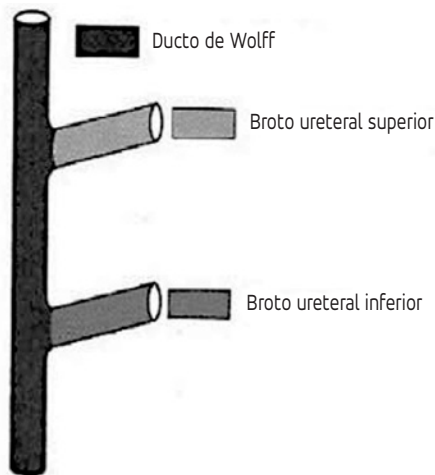


Figura 6. Esquema de duplicidade ureteral.

Diante de uma duplicidade ureteral completa, como consequência da ampliação da câmara alantoide-cloacal, o broto que se implanta inferiormente no ducto 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 ducto vai sendo deslocado superolateralmente, enquanto o ureter que se implantava superiormente, permanecendo conectado ao ducto de Wolff, vai sendo deslocado inferomedialmente. Este tipo de crescimento da câmara alantoide-cloacal fará com que o broto posicionado inferiormente no ducto de Wolff fique posicionado superolateralmente na bexiga, enquanto o que se posiciona superiormente no ducto fique posicionado inferomedialmente. A inversão da posição primitiva do meato do broto no ducto de Wolff para a posição do meato do ureter na bexiga é

conhecida como lei de Weigert-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).

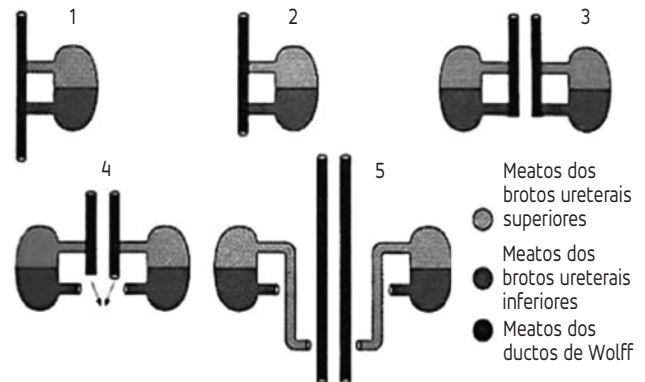


Figura 7. Duplicidade ureteral. Esquema de migração dos meatos ureterais e dos ductos de Wolff (lei de Weigert-Meyer).

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 ducto de Wolff nascem três, ou mais, brotos ureterais.<sup>3</sup>

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).

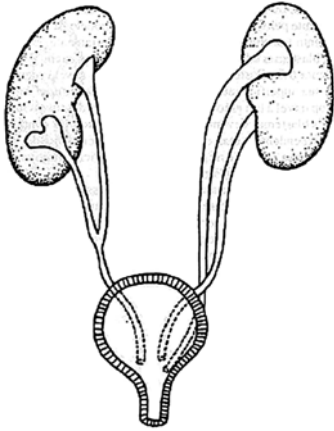


Figura 8. Esquema de bifidez à direita e duplicidade à esquerda.

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.<sup>3</sup>

As anomalias de implantação dos meatos (ectopias ureterais) são consequentes a vícios de emergência dos brotos ureterais nos ductos 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 triângulo vesical anatômico, mas estarão dentro do triângulo 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 triângulo 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.<sup>3,4</sup>

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

condição 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.<sup>3</sup>

## 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).<sup>1-5</sup>

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).

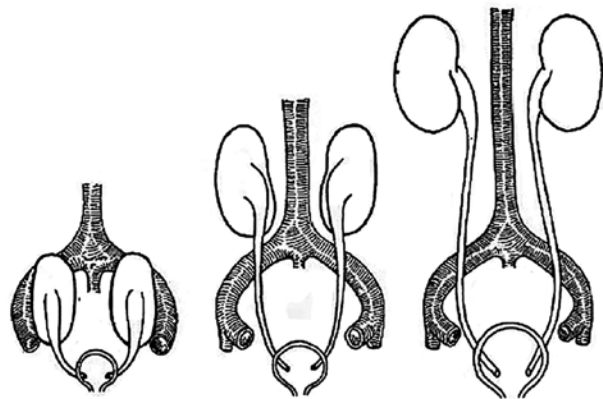


Figura 9. Esquema de migração dos blastemas metanefrogênicos da região pélvica para a lombar.

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.<sup>1-5</sup>

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.<sup>5</sup>

### 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 más-formações que comprometem os diversos segmentos dos néfrons ou dos ductos 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 más-formações 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 congênicos, com todas as suas variantes.<sup>1-5</sup>

As principais más-formações 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 más-formações 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 más-formações 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).

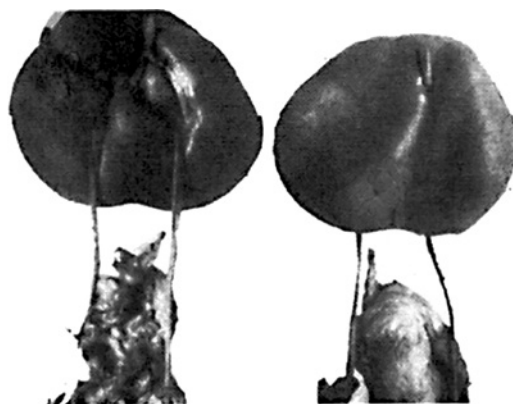


Figura 10. Rim em bolo.

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).

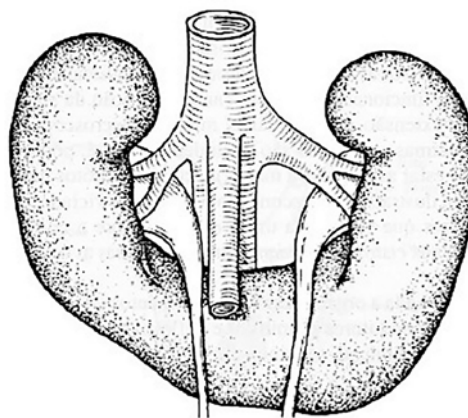


Figura 11. Rim em ferradura.

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 renal



cruzada com fusão. Tal anomalia reproduz grosseiramente a forma de um S, razão pela qual é também conhecida como rim sigmoide (Figura 12).

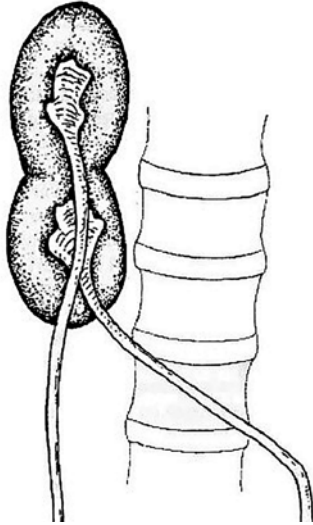


Figura 12. Ectopia renal cruzada com fusão.

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.<sup>3</sup>

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).

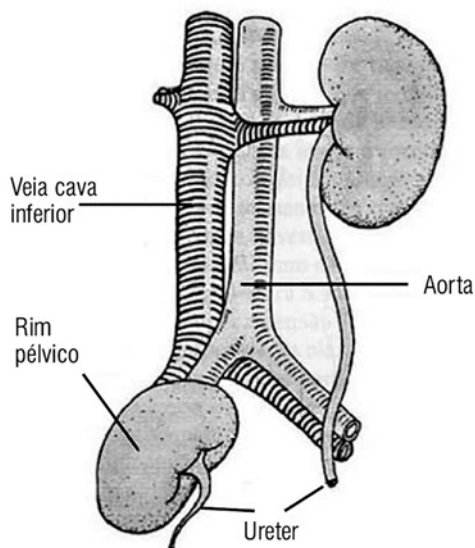


Figura 13. Ectopia renal simples pélvica à direita.

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, má-formação 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 propeidética 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).

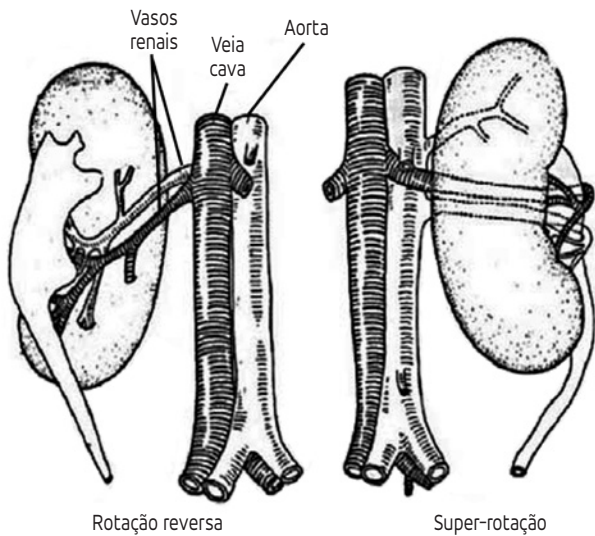


Figura 14. Rotação reversa e super-rotação.

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 más-formações renais complexas, que deverão ser interpretadas individualmente.<sup>3</sup>

## 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.<sup>1-5</sup>

## 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 diferentes, 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).<sup>1-5</sup>

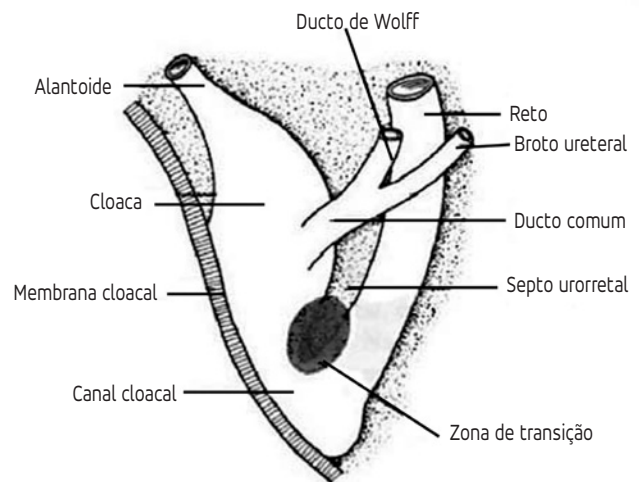


Figura 15. Câmara alantoide-cloacal: zona de transição e futuro septo urorretal.

## 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 úraco. 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 supratrígono da bexiga.<sup>1-5</sup>

**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.<sup>1-5</sup>

**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.<sup>1-5</sup> 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).

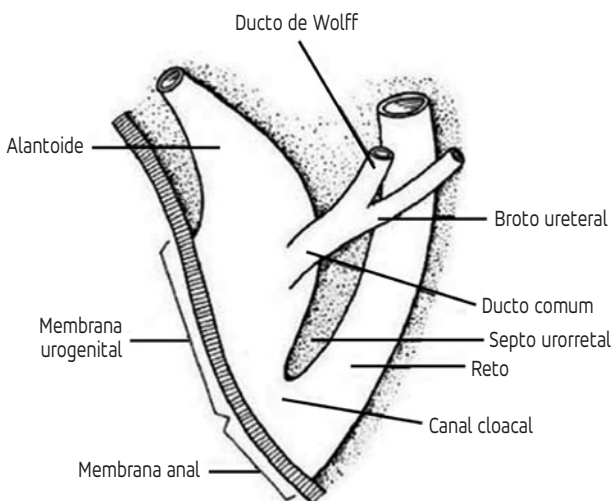


Figura 16. Membrana cloacal com os segmentos urogenital e anal.

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).<sup>1-5</sup>

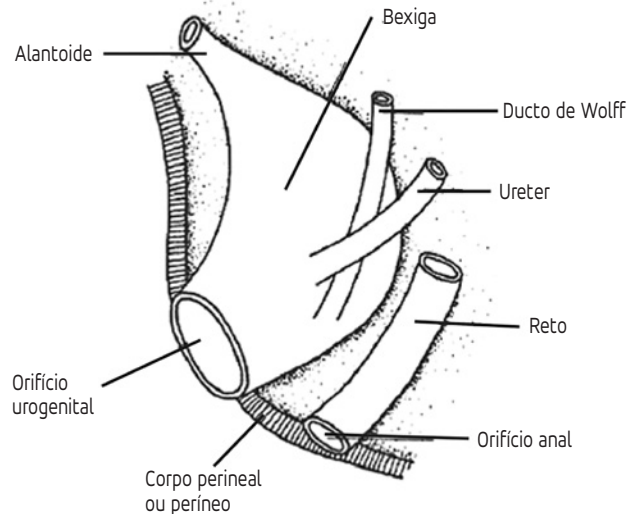


Figura 17. Orifícios urogenital e anal.

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 subentrançados e absolutamente harmônicos, nos quais a normalidade de um interfere reciprocamente na do outro.<sup>1-5</sup>

Em condições patológicas pode haver insinuação de mesênquima entre os folhetos endo e ectodérmico da membrana anal, resultando em algum tipo de imperforação anal.<sup>1-5</sup>

**Septo urorretal**

Aparece sob a forma de um esporão, posteriormente aos ductos 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).<sup>1-5</sup>

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.<sup>1-5</sup>

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 má-formações 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.<sup>1-5</sup>

## 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.<sup>1-5</sup>

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.<sup>1-5</sup>

## 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 ductos 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 vestibulo 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.<sup>1-5</sup>

## 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).<sup>1-5</sup>

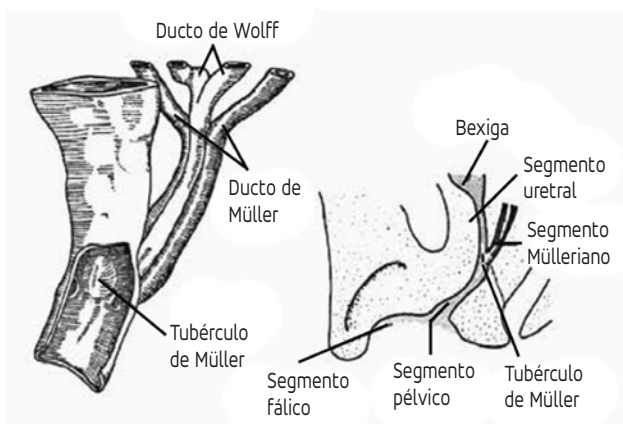


Figura 18. Esquema do seio urogenital: A) Visão anterolateral. B) Visão lateral.

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.<sup>1-5</sup>

A convergência dos segmentos uretral, mülleriano e pélvico determina uma saliência mamilar na face posterior do seio urogenital primitivo, o tubérculo de Müller.<sup>1-5</sup>

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 supramontanal, o segmento pélvico formará a uretra membranosa e o fálico, a uretra bulbar (Figura 19).

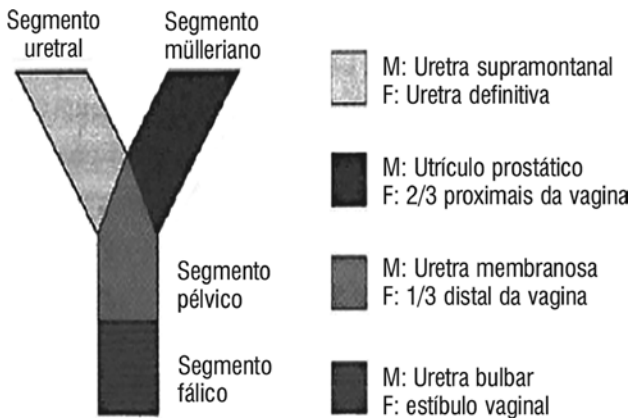


Figura 19. Esquema do seio urogenital primitivo na visão lateral e seu destino no sexo masculino (M) e no feminino (F).

Os segmentos membranoso e bulbar da uretra infra-montana 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 ductos 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 “maiúsculo” 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.<sup>1-5</sup>

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 vestíbulo 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.<sup>1-5</sup>

## 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, ductos genitais, órgãos da cópula e glândulas anexas. Com exceção dos ductos 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.<sup>5</sup>

Considera-se que a organogênese dos genitais internos, gônadas e ductos 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 ductos genitais) as matrizes dos órgãos genitais, internos ou externos, são ambivalentes.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup>

### Genitais internos

Serão assim consideradas as gônadas e os ductos 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.<sup>1</sup>

### 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 medular), as quais terão destinos diferentes, tanto em um como em outro sexo (Figura 20).<sup>1-5</sup>

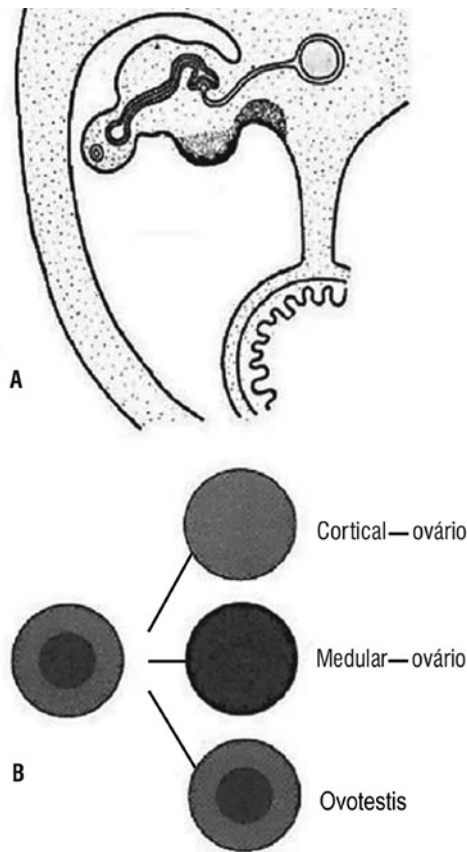


Figura 20. Esquema das cristas genitais: A) Localização nas regiões lombares; B) Camadas cortical e medular.

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 movimentos, seus hilos, primitivamente lateralizados na região lombar, fiquem 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.<sup>1-5</sup>

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 consequente à pressão abdominal associada à retração das fibras do *gubernaculum testis*.<sup>1-5</sup>

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 criptorquidias e se fora do trajeto habitual, ectopias. Os testículos formam os espermatozoides e os ovários, os óvulos, sendo esses gametas coletados e conduzidos pelos ductos genitais.<sup>3</sup>

## Ductos genitais

Diferentemente das gônadas, que se originam de uma matriz organogênica ambivalente, os ductos masculinos derivam dos ductos de Wolff e os femininos, dos ductos de Müller, que deverão se harmonizar com as gônadas, com os órgãos da cópula e com as glândulas anexas de cada um dos sexos.<sup>1-5</sup>

Nos embriões masculinos, as células de Sertoli do testículo elaboram o fator inibidor dos ductos de Müller (MIF, do inglês *Müllerian Inhibiting Factor*) ou fator anti-mülleriano, e as de Leydig produzem a testosterona. Aquele fator provoca atrofia dos ductos de Müller, enquanto a testosterona induz a hipertrofia dos ductos de Wolff. De forma inversa, nos embriões femininos, pelo fato de não terem o fator anti-mülleriano e praticamente não elaborarem testosterona, os ductos de Müller continuam o desenvolvimento, enquanto os de Wolff estão condenados à atrofia.<sup>1-5</sup>

Na fase indiferenciada do desenvolvimento genital do embrião de ambos os sexos, as extremidades inferiores dos ductos 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 ductos müllerianos, perde a configuração mamilar primitiva, mas guarda correspondência com a região do colo do útero.<sup>1-5</sup>

**Masculinos:** são os mesmos que nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário coletaram e conduziram as secreções urinárias promesonéfricas, ou seja, os ductos de Wolff.<sup>1-5</sup>

**Femininos:** derivam dos ductos de Müller, em número de dois, são estruturas que não desempenhavam outras funções no embrião primitivo e que cursam quase paralelamente aos ductos mesonéfricos, razão pela qual são também denominados paramesonéfricos. Os ductos wolffianos e müllerianos são estruturas com grande relação topográfica, mas ainda não foi demonstrado que tenham relação organogênica. Nas regiões lombares, os ductos de Müller posicionam-se lateralmente aos de Wolff, e na região pélvica, medialmente a eles. Depois de cruzarem a linha média, os ductos müllerianos aproximam-se e devem fundir-se.<sup>1-5</sup>

**Destino dos ductos 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 ductos de Müller terá seu destino determinado pelo sexo do embrião. No masculino, o fator antimülleriano desencadeia atrofia de quase toda a extensão destes ductos, sendo que seus resíduos são identificados como o utrículo prostático ou vagínula masculina. No sexo feminino, os segmentos mais superiores dos ductos müllerianos formam as trompas de Falópio, e os intermediários se fundem para formar os vários segmentos do útero (Figura 21).

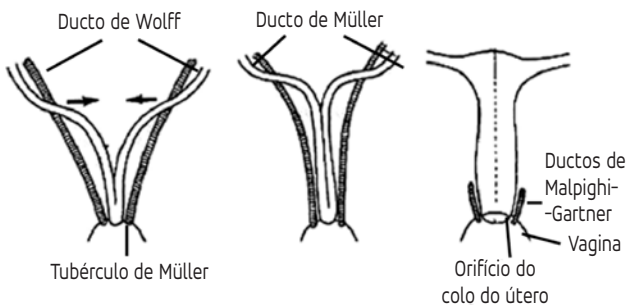


Figura 21. Esquema do processo de diferenciação e fusão dos ductos de Müller no sexo feminino.

A partir do colo uterino, os segmentos mais inferiores dos ductos 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 ductos de Müller ou do seio urogenital primitivo. O hímen sinalizaria o limite: a vagina supra-himnal teria origem mülleriana e a infra-himnal, sinusal. Em ambos os sexos, as más-formações dos ductos de Müller podem se associar às do seio urogenital, resultando más-formações urogenitais complexas, as quais devem ser individualmente interpretadas.<sup>1-5</sup>

**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.<sup>1-5</sup> São consideradas matrizes dos órgãos genitais externos o tubérculo genital, as lâminas uretrais e as eminências labioescrotais (Figura 22).<sup>1-5</sup>

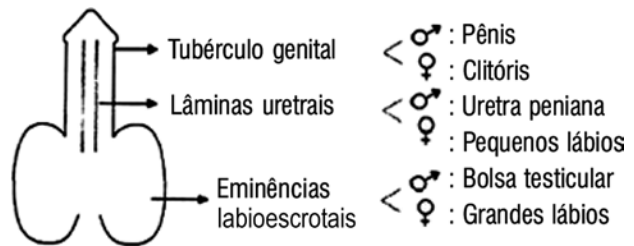


Figura 22. Esquema das matrizes indiferenciadas dos genitais externos e diferenciação para o sexo masculino (M) e para o feminino (F).

**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.<sup>1-5</sup>

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.<sup>1-5</sup>

## 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.<sup>1-5</sup>

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).

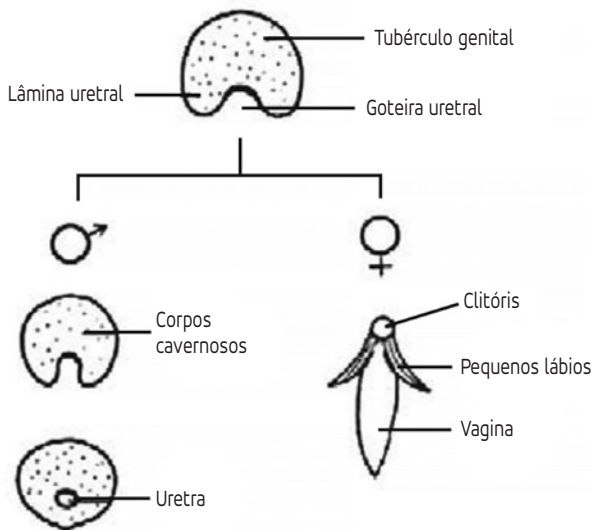


Figura 23. Esquema da goteira uretral.

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.<sup>1-5</sup>

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 continuam 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.<sup>1-5</sup>

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 balanoprepúciais, 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).<sup>1-5</sup>

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.<sup>1-5</sup>



## 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.<sup>4</sup>

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.<sup>4</sup>

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.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

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.<sup>3</sup>

## 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.<sup>1-5</sup>

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 ductos 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 ductos que drenam de cada lado da uretra bulbar.<sup>1-5</sup>

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 ductos 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.<sup>1-5</sup>

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.<sup>1-5</sup>

É consenso que os ductos de Wolff convertem-se nas vias espermáticas ou nos ductos 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.<sup>1-5</sup>

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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 28

#### SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA

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

Dra. Veridiana Andrioli

## Diagnóstico antenatal e neonatos assintomáticos

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 afinamento do parênquima (Society for Fetal Urology [SFU] 1 a 4).<sup>1</sup>

São ainda importantes achados de ultrassonografia (US) alterações de diferenciação corticomedular como hiperecogenicidade e aflamentos de parênquima renal, presença de cistos e outros que sugerem alterações crônicas.

Para os pacientes detectados com hidronefroses antenatais, faz-se mandatória a complementação de investigação pós-natal, como sugerido no guia atualizado da European Association of Urology (EAU) Guideline on Paediatric Urology 2022.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup> Mas a despeito de todos os esforços, a decisão da necessidade e de quando idealmente se faz a indicação cirúrgica ainda não é unânime.

A partir da definição da diferença entre hidronefro- se e obstrução, Koff et al.<sup>4</sup> na década de 1990 concluíram que cerca de 75% dos pacientes não necessitariam de cirurgias e pode-se seguir de forma conservadora boa parte das hidronefroses antenatais assintomáticas.

Assim, hidronefro- se 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.

Para diferenciarmos hidronefro- se de obstrução, além dos achados e do seguimento por US utilizaremos os renogramas com diurético como ferramentas para avaliação funcional (ácido dietilenotriaminopentacético [DTPA] ou mercapto acetil triglicina [MAG3]). Esses são a única forma não invasiva de se obter informações sobre a dinâmica da função renal. Fatores como desidratação, momento da aplicação do diurético, posição do paciente, presença de refluxo vesicoureteral, insuficiência renal, não esvaziamento vesical, entre outros, podem interferir na dinâmica do exame e promover um falso-positivo.<sup>5</sup>

Por convenção, um rim é considerado sem obstru- ção se o T1/2 (tempo para metade do traçador deixar o sistema de coletor) é inferior a 10 min., é equívoco se o T1/2 for de 10 a 20 min., e é considerado obstruído se o T1/2 é superior a 20 min.

Exames como urografia excretora tiveram sua va- lidade no passado, sendo, entretanto, substituídos por exames com menor radiação e melhor definição anatô- mica.

Também são possíveis ferramentas diagnósticas tes- tes invasivos percutâneos como o **teste de Whitaker**, em que pressões < 15 cm H<sub>2</sub>O são consideradas normais, > 22 cm H<sub>2</sub>O é indicativo de obstrução, e pressões entre 15 e 22 cm H<sub>2</sub>O, indeterminadas.

## Megaureter

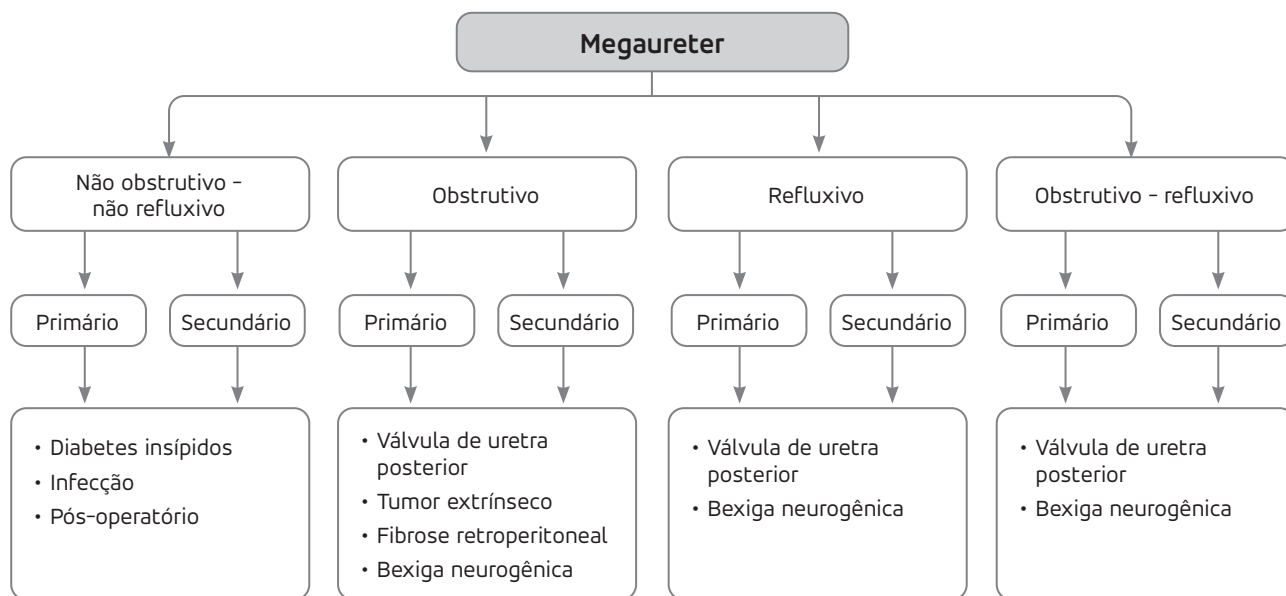
O termo megaureter se reporta ao aspecto dilatado e tortuoso do ureter, entretanto, não descreve a etiolo- gia da dilatação, apenas o aspecto patológico com que ele se apresenta (ureteres normais não excedem 5 mm de diâmetro). A etiologia do megaureter é separada em primária ou secundária, sendo primária uma alteração intrínseca do ureter, desde que sobre uma **pressão de armazenamento vesical normal**. Agora, será consi- derado megaureter secundário aquele que surge por consequência de alterações vesicais como na bexiga neurogênica, obstrução da saída vesical ou por quadros infecciosos.

Uma apresentação **não frequente na população pe- diátrica** e que se caracteriza por uma grande dilatação do ureter médio, sendo que a parte distal pode ser **normal ou estenótica** é chamada de megaureter segmentar. Pode se dar por compressões externas ou relacionadas a um sistema duplo.<sup>6</sup>

Classificaremos ainda o megaureter de acordo com sua etiologia, como no diagrama abaixo extraído e *traduzido de ureterovesical junction anomalies: megaureters. Pediatric Urology (Second Edition) (Figura 1).*<sup>7</sup>

Daremos especial atenção ao megaureter obstrutivo primário (MOP), uma condição obstrutiva da parte distal do ureter em sua entrada na bexiga (junção ureterovesi- cal [JUV]) por um segmento adinâmico. Histologicamen- te, configura-se por áreas densas de colágeno com hiper- trofia da área muscular circular e displasia muscular com deposição de colágeno na lâmina própria.

A despeito de sua apresentação histológica atípica, o orifício do ureter se insere de forma tópica no trigono vesical.<sup>7</sup>



Adaptada de Joseph, 2010.<sup>7</sup>

Figura 1. Classificação de megaureter.

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 dilatações do trato urinário superior detectadas antenatais. 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.<sup>8</sup>

Tem alta taxa de resolução espontânea (próxima a 85%), sendo assim recomendada a manutenção em antibiótico-profilaxia e seguimento por imagens de US seriadas.

Acredita-se que a melhora progressiva e/ou resolução espontânea se dá por possível maturação de desenvolvimento do ureter distal nos primeiros 2 anos de vida.<sup>7</sup>

Sabe-se, entretanto, que ureteres com > 10 mm de diâmetro têm maiores chances de serem sintomáticos, como com presença de infecções urinárias, formação litiásica, dor abdominal, hematuria e apresentam baixa taxa de resolução espontânea (aproximadamente 17%), sendo que 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 faz-se necessária em critério de urgência lança-se mão de derivações temporárias, como por nefrostomia ou ureterostomia cutânea.

Dilatações endoscópicas com balão também têm sido utilizadas e ganhado mais visibilidade na última década. Embora factível, o manejo endoscópico (incluindo o uso de *stents*, incisões e balonamentos) não é recomendado pelas diretrizes da European Society for Paediatric Urology (ESPU), dada a necessidade de reintervenção em 1/3 dos pacientes e o resultado a longo prazo ainda ser desconhecido.

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.

## Obstrução da junção ureteropélvica

Define-se como 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 antenatais ou nas crianças pequenas tendem a ser por um estreitamento intrínseco do ureter e 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 um vaso acessório em posição anômala ao polo renal inferior, passando por sobre o ureter que leva a uma **compressão extrínseca ou dobra desse**. 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 junção ureteropélvica (JUP) pode ainda secundária a refluxo vesicoureteral de alto grau, pode ter associação com sistema duplo (uma apresentação incomum representada mais frequentemente por hidronefrose do polo renal inferior), estar presente em rins em ferradura e com apresentação contralateral em cerca de 10% a 40% dos pacientes. Há ainda relação com achados contralaterais de rim multicístico displásico ou agenesia renal.

Como anteriormente mencionamos, nem toda estenose de JUP tem indicação cirúrgica e classicamente ainda desperta discussões na literatura. Apenas 1/3 das crianças irá precisar de intervenção cirúrgica, sendo indiscutivelmente indicada a pacientes que se apresentam com alteração na função renal percentual a cintilografia renal (<40%), pacientes que evoluam com perda >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 de sintomas recorrentes como dor lombar, hematuria, litíase ou infecções urinárias de repetição também terão indicação cirúrgica. Infrequentemente apresentam hipertensão arterial.

O padrão-ouro para correção da obstrução ureteral (intrínseca ou extrínseca) é a pieloplastia desmembrada a Anderson-Hynes (seja por via aberta, robótica ou laparoscópica), com taxa de sucesso (resolução dos sintomas, estabilidade ou redução da dilatação renal) de 95%.

Uma possível alternativa para intervenção específica a estenose de JUP por vaso anômalo é denominada transposição vascular ou "*vascular hitch*", que traz o vaso anômalo do polo inferior a 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 vasos anômalos anteriores. 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 JUPs, mas pode ser indicada para alguns casos selecionados, por exemplo no manejo da reestenose pós-cirurgia corretiva. Mas atenção, uma contraindicação a essa abordagem é a presença de um vaso anômalo associado.

## Ureter ectópico e ureteroceles

O ureter ectópico é aquele ureter que pertence a um sistema simples ou duplo que se insere fora do triângulo 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 paralela 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 Wolff (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 por uma possível **falha na absorção de uma das membranas do broto uretérico**. Pode ser relacionada ao sistema simples ou ao sistema duplo, neste último, relacionada ao polo superior (lei de Weigert-Meyer).

Múltiplas são as classificações propostas para ureterocele, sendo que a mais utilizada é aquela que se reporta à importância clínica e distingue ureterocele intravesical de extravesical (ou ectópica). Foi proposta em 1984 pela Academia Americana de Pediatria. Esse mesmo comitê sugere evitar termos como "ortotópica" ou "simples" com o intuito de evitar confusões de termos.

Cecoureteroceles são ureteroceles ectópicas (ou extravesicais) e inserem-se além do colo da bexiga. 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 depende da função residual do polo/unidade renal relacionada a ureterocele, existência de refluxo vesicoureteral, da localização do orifício

ureteral (intravesical ou extravesical), além da presença de sintomas. 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.**

Pode ser tratada de forma conservadora observacional em casos selecionados,<sup>9</sup> realizar técnicas minimamente invasivas como ligadura/clipagem ureteral de unidades não funcionantes, punções endoscópicas (urgência e/ou descompressão por obstrução de unidade funcional). Reconstruções vesicais ou nefrectomias polares também podem ser necessárias.

## Doença renal cística

Define-se cisto como 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.**

A doença renal cística compreende um amplo conjunto de doenças que são geneticamente determinadas (doença renal policística autossômica recessiva (infantil), a doença renal policística autossômica dominante (adulto) ou adquiridas/não genéticas e aqui daremos ênfase ao rim multicístico displásico e cistos renais simples.

## Doença renal policística autossômica recessiva (infantil)

A doença renal policística autossômica recessiva (infantil) frequentemente se apresenta pré-natal em achados de imagem de ultrassom obstétrico. Oligo-hidrânio e alterações morfológicas extrarrenais, como hipoplasia pulmonar corroboram com piores prognósticos. Sua incidência é de 1 em 10 mil a 50 mil nascidos vivos e taxa de mortalidade neonatal próxima a 50%.

A descrição do achado clássico à imagem de US é a presença de rins aumentados e parênquima hiperecogênico, além da presença de pequenos e inúmeros cistos subparênquimatosos configurando o aspecto de “sal e pimenta”.

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 e o seguimento se dá por imagens e função renal. Invariavelmente necessitam de terapia renal substitutiva. Após a progressão a doença renal terminal pode-se existir a indicação de nefrectomia (por tamanho

renal, hipertensão arterial etc.). A depender da evolução do paciente, pode haver necessidade 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 4.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> décadas 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. Tem incidência populacional de 1 em 400 a 1 em 1.000 e representa de 7% a 15% do total de pacientes em hemodiálise.

Assim, pacientes < 15 anos de idade 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.

São duas formas genéticas de mutação de 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 tem progressão mais lenta.

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**).<sup>10,11</sup> São muito mais raros em crianças do que em adultos, sendo a prevalência estimada na infância < 0,5%, merecendo seguimento por imagens.

## 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. Por definição, esses rins não têm função e têm frequentemente associado um ureter atrésico.

A displasia multicística é o tipo mais comum de doença cística renal e é a segunda causa mais comum de massa abdominal em lactentes. Pode ser um achado isolado, mas um a cada três crianças pode cursar com outras alterações do trato geniturinário e apresentar-se no sistema duplo, tipicamente em polo superior.

Há elevada associação com más-formações contralaterais, sendo que a presença de refluxo vesicoureteral é identificada em 18% a 43% das crianças e estenose da JUP em 3% a 12%.

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. Os protocolos sugerem seguimento por imagens de US nos três primeiros meses, seguidos de US aos 12 e 24 meses, repetição do US na puberdade, e monitorização clínica em rotina. Serão indicativos de nefrectomia se hipertensão arterial sem outras razões, incontinência (em casos de ectopia) ou efeito de massa.<sup>12</sup>

## 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. EAU Guidelines. Apresentado em: EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
3. 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.
4. Koff SA, Campbell K. Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. *J Urol.* 1992;148(2 Pt 2):525-31.
5. 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):12837.
6. Dutta HK. Segmental dilatation of ureter: Report of two cases. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons.* 2014;19(1):41-3.
7. Joseph DB. Ureterovesical junction anomalies: megaureters. *Pediatric Urology (Second Edition).* W.B. Saunders, 2010. Chapter 21.
8. Joseph DB. Megaureter. In: Docimo SD, Canning DA, Khoury AE. *The Kelalis-King-Belman textbook of clinical pediatric urology.* 5th ed. Informa Healthcare UK: Abington; 2007:577-92.
9. Leonard M, Guerra L. *Ureteroceles.* 1st Edition. Contemporary Diagnosis and Management, Academic Press, 2020.
10. Gimpel C, Avni EF, Breysen 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.
11. 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.
12. 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.





## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 29

#### SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA

## Anomalias genitais I – epispádia – extrofia

Dr. Renato Katipiam Giron

Dr. Marcos Figueiredo Mello

Dr. Roberto Iglesias Lopes

## 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 (a ser discutido no final do capítulo) e causas de exposição, como: progesterona no início do primeiro trimestre, tabagismo durante a gestação, fertilização *in vitro*.<sup>1</sup>

### 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 4.<sup>a</sup> 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.<sup>1</sup>

### Considerações anatômicas

A extrofia vesical faz parte de um espectro de anomalias envolvendo o trato urinário, o trato genital, 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 sejam 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 hipermiada, 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.<sup>1,2</sup>

### 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:

- Cistorrafia e abdominoplastia;

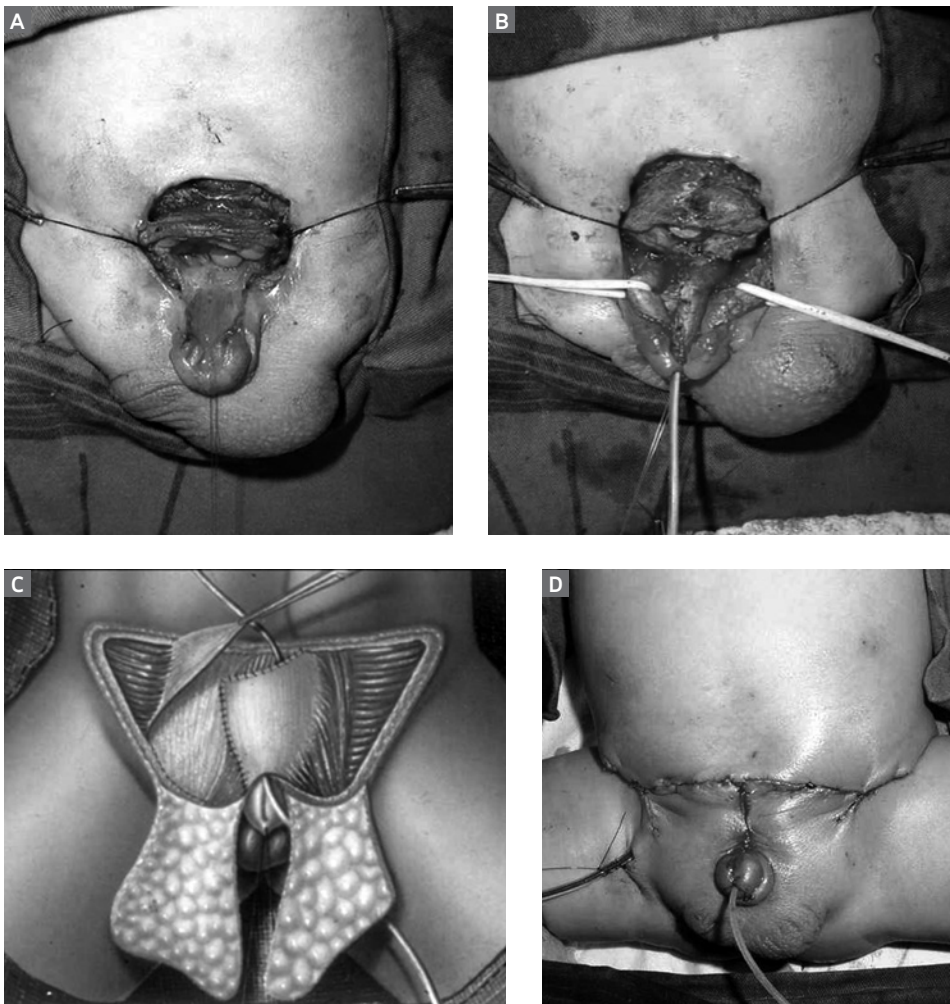
- Reconstrução do colo vesical e tratamento do refluxo vesicoureteral;
- Correção da epispádia.
- Atualmente, a técnica foi modernizada por Gearhart e Jeffs, 1998; e segue a mesma divisão em três etapas, porém com algumas mudanças:
- Cistorrafia, abdominoplastia, aproximação do anel pélvico e uretroplastia posterior com ou sem realização de osteotomia ao nascimento;
- Reparo de epispádias entre seis meses e 1 ano de idade;
- Reconstrução do colo vesical e tratamento do refluxo vesicoureteral (procedimento de Young-Dees-Leadbetter) em idade entre 4 e 5 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 dessa abordagem foi

diminuir o número de procedimentos cirúrgicos necessários para alcançar a continência, bem como alcançar a resistência precoce do colo da bexiga e, desse 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.

No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) realiza-se uma reconstrução adaptada ao nosso ambiente, pois é comum receber crianças mais velhas com abordagens cirúrgicas anteriores. Nesse procedimento, realizamos a cistorrafia, neurouretroplastia à Cantwell-Ransley e abdominoplastia com retalhos de aponeurose, sem a necessidade de osteotomias pélvicas em única etapa (Figura 1). O tratamento da continência urinária e do refluxo vesicoureteral são abordados em outra etapa, quando a criança atinge idade de desfralde.<sup>1-4</sup>



Arquivo pessoal dos autores.  
**Figura 1.** Passos da reconstrução em etapa única:  
 A) Fechamento da bexiga e uretra tubulizada;  
 B) Fechamento do pênis;  
 C) Retalhos hipogástricos;  
 D) Aspecto final.

## Epispádias

### Introdução

A epispádia é caracterizada por meato uretral dorsal. A incidência é de 1:117.600 em meninos e 1:481 mil em meninas; trata-se da segunda anomalia extrófica em frequência, representando 30%.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelo exame físico; em meninos, pode ser classificada de acordo com a posição do meato uretral dorsal ectópico em: balânica, peniana (Figura 2) e penopubiana; em meninas, pode passar despercebida: deve-se atentar para clitóris bífido 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, 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 continententes 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.<sup>1</sup>



Arquivo pessoal dos autores.  
**Figura 2.**  
Epispádia masculina.

### Reconstrução do colo vesical e tratamento do refluxo vesicoureteral (procedimento de Young-Dees-Leadbetter)

Os ureteres são reimplantados bilateralmente cranialmente, liberando o trígono 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, permanecendo uma faixa de mucosa central de 1 cm de largura por 4 cm de comprimento. Essa mucosa é tubularizada ao redor de uma sonda n.º 6 ou n.º 8. O músculo previamente desnudado de mucosa é fechado sobre o tubo de mucosa, com pontos separados; construindo assim um tubo muscular com função esfinteriana.<sup>4,6</sup>

### Genética e complexo extrofia-epispádia<sup>7</sup>

As análises citogenéticas identificaram várias anomalias cromossômicas em indivíduos de complexo extrofia-epispádia (CEE). A maior prevalência de extrofia clássica de bexiga (ECB) e epispádia em homens seria consistente

com uma etiologia ligada ao cromossomo sexual e vários casos com aneuploidias de cromossomos sexuais foram relatados, incluindo 47, XXY e 47, XYY. Apesar desses relatos individuais, não há evidências convincentes para apoiar uma etiologia genética ligada ao sexo. Múltiplas anomalias cromossômicas autossômicas foram relatadas em associação com CEE.

A aplicação de técnicas de sequenciamento baseadas em *array*, *Genome Wide Association Studies* (GWAS) e de próxima geração em grandes coortes CEE ajudou a identificar genes putativos causadores de doenças e regiões cromossômicas no genoma humano para CEE mendeliano e multifatorial. A análise funcional das vias embrionárias fornece uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos moleculares subjacentes às más-formações normais, uroretais e geniturinárias dentro da embriologia do sistema urogenital humano. É razoável propor que ambas as variantes hereditárias e altamente penetrantes *de novo* possam ser relevantes para a etiologia da CEE uma vez que foram demonstradas para muitos defeitos congênicos geneticamente heterogêneos, como doenças cardíacas congênicas.

### Referências

1. Gearhart JP. The exstrophy-epispadias complex in the new millennium - science, practice and policy. *J Urol*. 1999;162(4):1421-3.
2. 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.
3. 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.
4. Baird AD, Nelson CP, Gearhart JP. Modern staged repair of bladder exstrophy: a contemporary series. *J Pediatr Urol*. 2007;3(4):311-5.
5. Arap S, Giron AM. Surgical alternatives in the treatment of bladder exstrophy. *Rev Paul Med*. 1986;104(5):255-60.
6. Gearhart JP. Bladder exstrophy: staged reconstruction. *Curr Opin Urol*. 1999;9(6):499-506.
7. Beaman GM, Cervellione RM, Keene D, Reutter H, Newman WG. The genomic architecture of bladder exstrophy epispadias complex. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1149.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 30

**SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA**

## Anomalias genitais II – Hipospadia

Dr. Rafael Fagionato Locali

A hipospadia é uma má-formação da genitália externa masculina, que acomete cerca de um a cada 300 meninos (0,33%), e consiste na hipoplasia dos tecidos que formam a face ventral do pênis, formando um defeito triangular, divisão do corpo esponjoso no ápice, pilares atrésicos do espongioso e glande na base (Figura 1A).<sup>1</sup>

No entanto, na prática, além do posicionamento anormal do meato uretral na face ventral do pênis, que é o parâmetro usado para a classificação da hipospadia, outras duas alterações anatômicas podem ser identificadas, mas não obrigatoriamente presentes. São elas a curvatura peniana ventral (cordão uretral ou *chordee*) e a distribuição irregular do prepúcio ou capuchão (Figura 1B). Cerca de 70% das hipospadias são distais e a gravidade da má-formação é maior quanto mais proximal é a abertura do meato.<sup>1-3</sup>

A associação de hipospadia com outras más-formações do trato geniturinário é baixa (cerca de 2%), com exceção da criptorquidia, que ocorre em 5%-10% nas hipospadias distais, subindo para 50% nas proximais. Por isso, nas formas graves de hipospadia, quando associadas à criptorquidia bilateral, é fundamental a investigação de distúrbio de diferenciação sexual.<sup>1-3</sup>

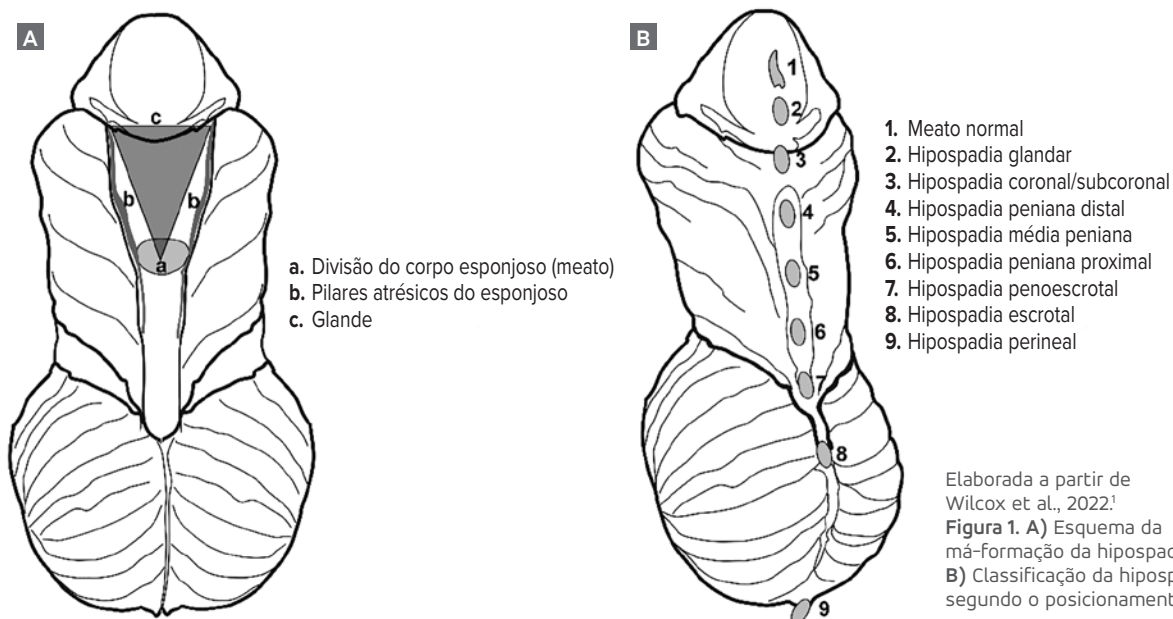
Apesar do mecanismo etiológico exato para aparecimento da hipospadia não estar completamente elucidado, existem fatores de risco associados ao aparecimento da má-formação, como baixo peso ao nascimento, hipertensão materna, reprodução assistida (inseminação ou fertilização *in vitro*), idade materna avançada, vegetarianismo materno, exposição do feto a um “ambiente estrogênico”

(disruptores endócrinos), história familiar (parentes de primeiro grau têm risco de 7%-10% e irmãos de pacientes com hipospadia grave têm risco de 20% de apresentar a mesma má-formação).<sup>1</sup>

Os objetivos do tratamento cirúrgico são melhorar a qualidade do jato urinário, melhorar a qualidade da ereção, deixando a haste peniana sem curvatura e evitar problemas psicossociais no desenvolvimento da criança. Existem mais de 300 técnicas diferentes para o tratamento da hipospadia, porém, os princípios são essencialmente os mesmos em todas as técnicas, isto é, correção da curvatura peniana, reconstrução da uretra (neourethroplastia), distribuição regular do prepúcio, glandoplastia, correção da transposição penoescrotal.<sup>2,3</sup>

A abordagem cirúrgica é indicada a partir dos seis meses de vida, e existem algumas medidas pré, intra e pós-operatórias para melhora da qualidade dos resultados cirúrgicos (Tabela 1).<sup>1-3</sup>

As complicações pós-operatórias relacionam-se à experiência do cirurgião e técnica empregada, o empenho dos pais nos cuidados pós-operatórios e a qualidade da cicatrização do paciente. Naturalmente, as taxas de complicações são maiores nos casos proximais (15% a 90%) que nos distais (5% a 10%), e o risco aumenta proporcionalmente ao número de abordagens a que o paciente foi submetido. A maior parte das complicações ocorre no primeiro ano de pós-operatório, sendo que 64% já estão presentes no primeiro retorno de pós-operatório.<sup>1</sup> As principais complicações estão listadas na tabela 2.



**Tabela 1.** Medidas para melhora dos resultados cirúrgicos no tratamento de hipospádia

Magnificação de imagem com uso de lupa
<p><b>Testosterona pré-operatória</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obter largura da glândula &gt; 14 mm;</li> <li>• Melhora da vascularização e qualidade da placa uretral;</li> <li>• Ganho de comprimento de haste peniana.</li> </ul>
Fio de sutura absorvível – preferencialmente polidioxanona (PDS) 6-0 ou 7-0
<p><b>Hemostasia eficiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Torniquete na base do pênis (cuidado com tempo prolongado pelo risco de lesão de reperfusão);</li> <li>• Infiltração com adrenalina diluída 1:100 mil – máximo de 10 mg/kg;</li> <li>• Energia bipolar;</li> <li>• Curativo com compressão leve.</li> </ul>
<p><b>Sonda uretral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nas técnicas de reconstrução uretral, calibre 6 a 8 Fr, preferencialmente sem balão, mantendo por 5 a 14 dias, dependendo da extensão da neouretra;</li> <li>• Técnicas de avanço uretral normalmente não necessitam de sonda.</li> </ul>
<p><b>Antibiótico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose terapêutica, enquanto o paciente permanecer com sonda uretral.</li> </ul>
<p><b>Curativo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercer compressão gentil;</li> <li>• Auxilia na hemostasia, diminuição do edema, imobilização, proteção da sutura e redução da dor;</li> <li>• Permanece por dois a sete dias, dependendo da complexidade da reconstrução.</li> </ul>
<p><b>Melhora da qualidade da aderência e integração dos enxertos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicação e massagem do enxerto com óleo de vitamina E;</li> <li>• Oxigênio hiperbárico;</li> <li>• Aplicação de vácuo no pênis.</li> </ul>

Elaborada a partir de Wilcox et al., 2022;<sup>1</sup> van der Horst et al., 2017;<sup>2</sup> Baskin, 2017.<sup>3</sup>

**Tabela 2.** Principais complicações cirúrgicas do tratamento da hipospádia

<p><b>Sangramento e hematoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemostasia adequada e curativo para compressão gentil;</li> <li>• Impede a integração adequada dos enxertos e aumenta o risco de fístula por infecção do hematoma.</li> </ul>
<p><b>Fístulas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais comum, ocorre em 4% a 50% dos casos operados;</li> <li>• Diagnóstico ao retirar a sonda ou após meses da cirurgia;</li> <li>• Normalmente decorrente de estenoses distais à fístula – comumente aparece na junção da glândula com a haste peniana;</li> <li>• Múltiplas fístulas indicam uma qualidade ruim da neouretra e indicam a necessidade de refazê-la;</li> <li>• Sempre afastar a presença de estenose de meato ou da neouretra, antes do tratamento isolado da fístula;</li> <li>• Tempo ideal para a abordagem é de seis meses após o último procedimento;</li> <li>• Sempre cobrir a sutura da fístula com retalho de dartos;</li> <li>• Fístulas grandes a melhor opção é refazer a neouretra.</li> </ul>
<p><b>Estenose de meato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocorre quando o calibre do meato é menor que 8 Fr.</li> <li>• Resultado de:</li> <li>• Isquemia do retalho da glândula (liberação das asas da glândula – glandoplastia);</li> <li>• Mobilização insuficiente das asas da glândula;</li> <li>• Tubularização da neouretra muito distalmente na glândula;</li> <li>• Jato fraco e/ou espalhado;</li> <li>• Pode-se tentar dilatação com sonda, mas a meatoplastia é mais efetiva.</li> </ul>
<p><b>Estenose da neouretra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencial de ocorrer em qualquer ponto;</li> <li>• Mais comum no início ou final da neouretra;</li> <li>• Associa às fístulas e quando é proximal, pode requerer a confecção de uma nova neouretra.</li> </ul>
<p><b>Recidiva da curvatura (persistência do cordão uretral)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento insatisfatório no procedimento anterior ou fibrose cicatricial ventral;</li> <li>• Importante o desenlramento completo do pênis e avaliar necessidade de plicatura dorsal.</li> </ul>
<p><b>Balanite xerótica obliterante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rara;</li> <li>• Causada por inflamação crônica e fibrose da glândula, provocando estenose do meato;</li> <li>• Corticoide tópico pode ajudar, mas o tratamento habitual é cirúrgico.</li> </ul>
<p><b>Uretrocele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatação sacular da neouretra decorrente de estenose proximal ou por um esponjoso com sustentação insatisfatória;</li> <li>• Manifestações;</li> <li>• Jato urinário fraco;</li> <li>• Gotejamento pós-miccional;</li> <li>• Infecção do trato urinário;</li> <li>• Aumento do volume da porção ventral do pênis durante a micção;</li> <li>• Cálculo uretral devido à estase de urina;</li> <li>• Tratamento com ressecção do tecido redundante e correção da estenose.</li> </ul>

Elaborada a partir de Wilcox et al., 2022<sup>1</sup>



## Distúrbios de diferenciação no desenvolvimento sexual

Pacientes com distúrbios de diferenciação no desenvolvimento sexual (DDS) possuem discordância entre o sexo cromossômico, gonadal e fenotípico. Necessitam de acompanhamento multidisciplinar, tanto para orientação dos pais, quanto para a abordagem dos diferentes aspectos que envolvem seu tratamento.<sup>4,5</sup>

Podem originar-se de problemas nos diferentes estágios do desenvolvimento embriológico normal, tanto nas esferas cromossômicas, quanto genéticas, devido a mutações ligadas ou não aos cromossomos sexuais, que resultam em sensibilidades variadas dos receptores celulares dos hormônios sexuais ou mesmo na interrupção da via de produção desses hormônios por defeitos enzimáticos.<sup>4,5</sup>

A tabela 3 resume os principais tipos de DDS.

DDS - 46 XX	DDS – 46 XY	DDS – Cromossômico	DDS - Ovotesticular
<ul style="list-style-type: none"> <li>Masculinização da genitália devido à exposição de altos níveis de andrógenos no desenvolvimento intrauterino</li> <li>Alterações típicas</li> <li>Aumento da estrutura clitorofálica</li> <li>Graus variados de fusão labioescrotal</li> <li>Aparência enrugada dos grandes lábios</li> <li>Estruturas internas – útero, tubas uterinas e ovários – normais</li> </ul> <p><b>HAC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Forma mais comum do 46 XX DDS</li> <li>Autossômica recessiva</li> <li>Mutações nos genes que codificam uma das três enzimas que atuam na síntese de hormônios esteroides na adrenal</li> </ul> <p><b>Deficiência de 21-hidroxiase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mais comum causa de HAC (95% dos casos)</li> <li>75% têm a forma perdedora de sal</li> <li>Alteração de gene do cromossomo 6</li> </ul> <p><b>Deficiência de 11-β-hidroxiase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Associada à hipertensão por retenção de sal e masculinização da genitália</li> </ul> <p><b>Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mais rara</li> <li>Tipicamente apresenta-se com crise adrenal perdedora de sal</li> <li>Pode associar-se à fenótipo genital atípico em criança 46 XY</li> <li>Deficiência de aromatase</li> <li>Causa rara de DDS 46 XX</li> <li>Autossômica recessiva</li> <li>Deficiência de aromatase interrompe a produção de estrogênios, com consequente acúmulo de testosterona</li> </ul> <p><b>DDS 46 XX testicular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduo 46 XX</li> <li>Translocação de gene <i>SRY</i> de um cromossomo Y para o X e consequente diferenciação para uma via masculina</li> <li>Genitália externa masculina, mas podem apresentar-se com hipospadia, criptorquidia, eventualmente com ambiguidade genital</li> <li>Inférteis</li> </ul> <p><b>Disgenesia gonadal 46 XX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiência ovariana primária, semelhante à síndrome de Turner, sem outras características da síndrome</li> <li>Quadro clínico</li> <li>Amenorreia primária</li> <li>Falta de desenvolvimento puberal</li> <li>Ovários disgenéticos (em fita)</li> <li>Genitália externa e útero são normais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Graus variados de masculinização, com desenvolvimento genital atípico, normalmente associado à hipospadia proximal e criptorquidia bilateral</li> <li>Quando associados à completa deficiência de testosterona ou insensibilidade total de seus receptores, a genitália é inequivocadamente feminina</li> <li>&gt; 50% dos casos a causa não pode ser identificada em exames</li> </ul> <p><b>Disgenesia gonadal completa (Síndrome de Swyer)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Associado a mutações do gene <i>SRY</i> do cromossomo Y</li> <li>Testículos disgenéticos e não funcionais</li> <li>Genitália externa feminina</li> <li>Presença de útero (sem exposição ao hormônio antimülleriano)</li> <li>Indicação de gonadectomia – risco aumentado de malignização devido à presença do cromossomo Y e reposição hormonal</li> </ul> <p><b>Disgenesia gonadal parcial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Graus variados de insuficiência testicular e consequente grande variedade de anatomia genital</li> <li>Genitália ambígua</li> <li>Estruturas müllerianas rudimentares ou completamente formadas podem estar presentes, a depender da quantidade hormônio antimülleriano produzido</li> <li>Tratamento individualizado – pode incluir reposição hormonal, gonadectomia, orquidopexia, genitoplastia</li> </ul> <p><b>Regressão gonadal (testicular)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de um ou ambos os testículos e consequente redução ou ausência de tecido testicular funcional</li> <li>A depender do momento do desenvolvimento intrauterino que houve a regressão pode ocorrer:</li> <li>Genitália externa masculina típica</li> <li>Genitália externa com micropênis</li> <li>Genitália externa feminina típica</li> </ul> <p><b>Defeitos na biossíntese de andrógenos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiência de 17β-hidroxiesteroide desidrogenase 3</li> </ul> <p><b>Deficiência de 5-alfaredutase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Genitália externa feminina ou ambígua</li> <li>Virilização ocorre na puberdade por altos níveis de testosterona</li> </ul> <p><b>Deficiência na atividade androgênica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Distúrbio recessivo ligado ao X</li> <li>Insensibilidade total ou parcial dos receptores androgênicos</li> </ul> <p><b>Insensibilidade total (Síndrome de Morris)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Genitália externa feminina</li> <li>Vagina em fundo cego – apenas terço distal</li> <li>Ausência de útero e tubas uterinas – exposição ao hormônio antimülleriano produzido pelos testículos</li> <li>Testículos intra-abdominais ou inguinais</li> <li>Risco de malignização testicular</li> </ul> <p><b>Insensibilidade parcial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ampla espectro de apresentação de fenótipos genitais, desde genital masculino ou feminino típicos até aos diferentes graus de ambiguidade genital</li> </ul> <p><b>Defeito nos receptores de LH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoplasia das células de Leydig</li> <li>Ampla espectro de masculinização incompleta pela produção prejudicada de testosterona</li> </ul> <p><b>Deficiência de hormônio antimülleriano</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Testículos criptorquídicos bilaterais e persistência de estruturas oriundas dos ductos de Müller, útero e tubas uterinas</li> <li>Fenótipo genital externo normal, produção de testosterona pelos testículos e receptores androgênicos são normais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Turner e variantes</li> <li>Cariótipo 45 X0</li> <li>Mosaicos 45X0/46XX, 45X0/46XY</li> <li>Genitália externa feminina</li> <li>Gônadas disgenéticas – em fita</li> <li>Baixa estatura</li> <li>Alterações renais e cardíacas</li> <li>Mosaicos com cromossomo Y têm risco 30%-40% de malignização das gônadas, indicada gonadectomia ao diagnóstico</li> </ul> <p><b>Síndrome de Klinefelter</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cariótipo 47 XXY</li> <li>Desenvolvimento físico e cognitivo limitados</li> <li>Genital externo típicos masculinos, mas os testículos são pequenos e de consistência mais amolecidos</li> <li>Produção de testosterona é limitada e são inférteis</li> </ul> <p><b>Disgenesia gonadal mista</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cariótipo 45X0/46XY como no mosaicismo de Turner, associado à ambiguidade genital</li> <li>Não é síndrome de Turner, mas pode ter suas alterações extragenitais</li> <li>Gônada em cadeia em um lado e testículo disgenético do outro lado</li> <li>Fenótipo genital variável, mas habitualmente inclui hipospadia</li> <li>Anatomia interna determinada pelos níveis de testosterona e hormônio antimülleriano produzido pelo testículo disgenético</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presença de tecido ovariano e testicular no mesmo indivíduo</li> <li>Cariótipo 46 XX é o mais comum</li> <li>Grau de masculinização pré e neonatal bem variável</li> <li>Tecido ovariano e testicular na mesma gônada ou em gônadas separadas</li> </ul>

HAC, hiperplasia adrenal congênita; LH, hormônio de luteinizante.

Elaborada a partir de Lee et al., 2006;<sup>4</sup> Witchel, 2018.<sup>5</sup>

A avaliação de um paciente com DDS envolve, além de história e um exame físico bem detalhado, a solicitação de exames laboratoriais e de imagem. Os principais exames séricos e de imagem para investigação de DDS estão descritos na tabela 4.<sup>4,5</sup>

O tratamento cirúrgico é um ponto que deve ser discutido em conjunto com a família, sempre na esfera

multidisciplinar, considerando as expectativas dos pais e, certamente, os desejos do paciente. São vários os tipos de abordagem, a depender do que será realizado, como clitoroplastia, mobilização do seio urogenital, labioplastia, técnicas de correção de hipospádia e gonadectomia, especialmente nas gônadas disgenéticas que contenham cromossomo Y, pelo risco de malignização.<sup>4,5</sup>

**Tabela 4.** Principais exames séricos e de imagem

Exames laboratoriais	Exames de imagem e procedimentos diagnósticos
<b>Cariótipo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mínimo de 40 a 50 células, para identificação de mosaicismo de baixo nível</li> </ul>	<b>Ultrassom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação da presença de gônadas, sua localização e tamanho, assim como da presença de outras estruturas müllerianas</li> </ul>
<b>Biópsia gonadal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando existem sinais de masculinização e nenhum cromossomo Y foi identificado no cariótipo</li> </ul>	<b>Ressonância magnética</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação da anatomia gonadal e da genitália interna</li> </ul>
<b>17-hidroxiprogesterona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada na hiperplasia adrenal congênita</li> </ul>	<b>Genitograma – radiografia contrastada do seio urogenital</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação do comprimento e anatomia do seio urogenital</li> </ul>
<b>Androstenediona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada nas deficiências de 21-hidroxilase e 17β-hidroxiesteroide</li> </ul>	<b>Cistoscopia/vaginoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação do seio urogenital</li> </ul>
<b>DHEAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada nas deficiências de 21-hidroxilase e 3β-hidroxiesteroide desidrogenase</li> </ul>	<b>Laparoscopia diagnóstica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação da presença de gônadas e estruturas da genitália interna</li> <li>• Permite a realização de biópsia gonadal</li> </ul>
<b>Testosterona/estrogênio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indica-se a gônada funcional tem tecido testicular ou ovariano</li> </ul>	
<b>Hormônio antimülleriano</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis normais indicam células de Sertoli (testículos) e células da granulosa (ovários) funcionais. Também é indicativo de reserva ovariana</li> </ul>	
<b>LH e FSH</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento indica insuficiência gonadal</li> </ul>	
<b>Relação testosterona/di-hidrotestosterona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se &gt; 30:1 sugere deficiência de 5β-redutase</li> </ul>	
<b>Teste de estimulação com gonadotrofina coriônica humana</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se não houver aumento da testosterona indica ausência de tecido testicular, ou ausência do células de Leydig ou defeito no receptor de LH</li> </ul>	

DHEAS, di-hidroepiandrosterona-sulfato; FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio de luteinizante. Elaborada a partir de Lee et al., 2006;<sup>4</sup> Witchel, 2018.<sup>5</sup>

## Referências

1. Wilcox DT, Thomas DFM. Essentials of Pediatric Urology. 3th ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2022.
2. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. Eur J Pediatr. 2017;176(4):435-41.
3. Baskin L. What Is hypospadias? Clin Pediatr (Phila). 2017;56(5):409-18.
4. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International consensus conference on intersex. Pediatrics. 2006;118(2):e488-500.
5. Witchel SF. Disorders of sex development. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:90-102.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 31

### SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA

## Anomalias genitais III – Distopias testiculares, hidrocele e hérnias

Prof. Dr. Ricardo Marcondes de Mattos

Dra. Renata Alves Corrêa

## Criptorquidia

É definida como testículo posicionado fora do escroto, em qualquer ponto do trajeto, desde o local de sua origem embriológica abdominal até alcançar o interior da bolsa testicular. Trata-se de uma anomalia congênita frequente, ocorrendo em 1% a 4% dos recém-nascidos a termo, e em até 45% dos prematuros. Os fatores de risco perinatais incluem prematuridade, baixo peso ao nascer ou baixa estatura para a idade gestacional, apresentação pélvica e diabetes materno.<sup>1</sup>

Ocorre por falha no descenso testicular, que por sua vez depende do crescimento e produção hormonal do testículo em desenvolvimento. De forma geral, os testículos criptorquídicos podem ser classificados como: abdominais, intracanaliculares ou escrotais altos. A descida espontânea acontece geralmente aos três primeiros meses de vida.<sup>1</sup>

Os testículos podem ser palpáveis (75% a 90%) ou não palpáveis (10% a 25%). Os testículos palpáveis podem ser inguinais, ectópicos ou retráteis. O testículo ectópico se situa em posições fora do trajeto de sua migração normal (bolsa inguinal superficial, mais comum). O testículo retrátil é aquele que completou sua descida para uma posição inguinal adequada, mas pode eventualmente ser encontrado em posição supraescrotal devido ao reflexo cremastérico. Pode ser facilmente recolocado manualmente na bolsa escrotal e lá deve permanecer sem tensão, pelo menos temporariamente.<sup>1</sup>

Os testículos não palpáveis podem ser inguinais, ectópicos, intra-abdominais ou ausentes (agenesia ou “*vanishing testis*”). “*Vanishing testis*” representa o “testículo desaparecido”, devido a regressão testicular ou torção antenatal extravaginal do cordão espermático com posterior atrofia, enquanto agenesia pode estar relacionada à persistência do ducto mülleriano ipsilateral. Anorquia é rara (< 1% dos casos) e representa a ausência testicular bilateral.<sup>2</sup>

## Avaliação clínica

O exame físico deve ser realizado em ambiente aquecido, com o paciente em posição supina e/ou sentada de pernas cruzadas ou agachada. Deve-se ocluir o anel inguinal interno previamente à palpação escrotal com a mão não dominante, 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. Simultaneamente, a mão dominante desce para a área escrotal e o testículo pode ser palpado. O exame deve incluir

documentação da palpabilidade testicular, posição, mobilidade e tamanho. Deve-se atentar para possíveis achados associados, como hérnia ou hidrocele, uma vez que em 90% dos testículos não descidos ocorre persistência do conduto peritoneovaginal.

De 60% a 70% dos casos de criptorquidia são unilaterais, podendo ser bilaterais em 15% a 30% dos casos. Em casos de criptorquidia bilateral associada a desordens do desenvolvimento sexual (DSDs), como hipospádia concomitante (12% a 24% dos casos) ou micropênis, é necessária avaliação hormonal e realização de cariótipo, a fim de descartar distúrbios como insensibilidade androgênica, ou hiperplasia adrenal congênita grave em indivíduos 46XX. Em casos de criptorquidia bilateral, 95% dos testículos são intra-abdominais. Nesses casos, a estimulação com gonadotrofina coriônica humana (hCG) já não é o procedimento de escolha para a documentação de anorquia, pois a presença de disgenesia testicular pode levar à ausência de resposta; devendo sempre ser dosados hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio antimülleriano e inibina B. Na persistência de dúvida, a laparoscopia é indicada.<sup>3,4</sup>

Normalmente, a ultrassonografia é solicitada na avaliação inicial do paciente criptorquídico, porém nas mãos de um urologista pediátrico, mais de 84% dos testículos criptorquídicos são palpáveis ao exame físico. A sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia em identificar corretamente um testículo não palpável foram de 45% e 78%, respectivamente. Apesar de útil para avaliação de testículos altos ou intracanaliculares, os testículos intra-abdominais pré-púberes podem não ser detectados por ultrassom, portanto esse método não determina ou exclui o manejo cirúrgico do paciente com testículo não palpável com segurança. A radiação ionizante e o custo desencorajam o uso da tomografia computadorizada e a ressonância magnética é dissuadida por seu alto custo, baixa disponibilidade e necessidade de anestesia, apesar de suas altas sensibilidade e especificidade (85% e 90%, respectivamente).<sup>5</sup>

## Tratamento

A observação é indicada até os seis meses de vida. Após esse período, é rara a ocorrência de descida testicular espontânea. Logo, o tratamento deve ser realizado entre os 6 e os 18 meses de vida, porém idealmente concluído até os 12 meses. Estudos mostram que testículos criptorquídicos com tamanho reduzido, operados antes de 1 ano de idade, podem recuperar crescimento ainda na infância.<sup>2,6</sup>

O tratamento cirúrgico é “padrão-ouro” para a correção de testículos criptorquídicos, uma vez que proporciona

correção estética, eventual preservação da fertilidade, otimização da função hormonal, redução do potencial de malignização e minimização de riscos como hérnia ou torção. Apesar de possuir eficácia entre 25%-55%, a terapia hormonal com hCG e/ou hormônio liberador de gonadotropina (GNRH) foi associada a elevado risco de recorrência e baixo volume testicular em adultos, não sendo recomendada devido à falta de estudos consistentes que comprovem sua eficácia e à presença de possíveis efeitos colaterais.<sup>6</sup>

A abordagem tradicional para o tratamento cirúrgico dos testículos palpáveis na criptorquidia consiste em orquidopexia por via inguinal com correção concomitante de hérnia inguinal associada, se presente. Em testículos de posição próxima ao escroto, pode ser realizada abordagem por via escrotal com incisão lateral pela técnica de Bianchi.

Após o ato anestésico, no qual há relaxamento da musculatura abdominal e cremastérica, o paciente deve ser reexaminado para diferenciação entre testículo palpável e não palpável e identificação da posição testicular mais baixa. Na abordagem via inguinal padrão, é feita incisão superolateral ao tubérculo púbico, ao nível da prega inguinal ipsilateral. Após identificação do anel inguinal externo, completa mobilização do testículo e cordão espermático até o anel inguinal interno, realiza-se correção da persistência do conduto peritoneovaginal, incisão transescrotal e confecção de bolsa subdártica com fixação testicular no interior dela.

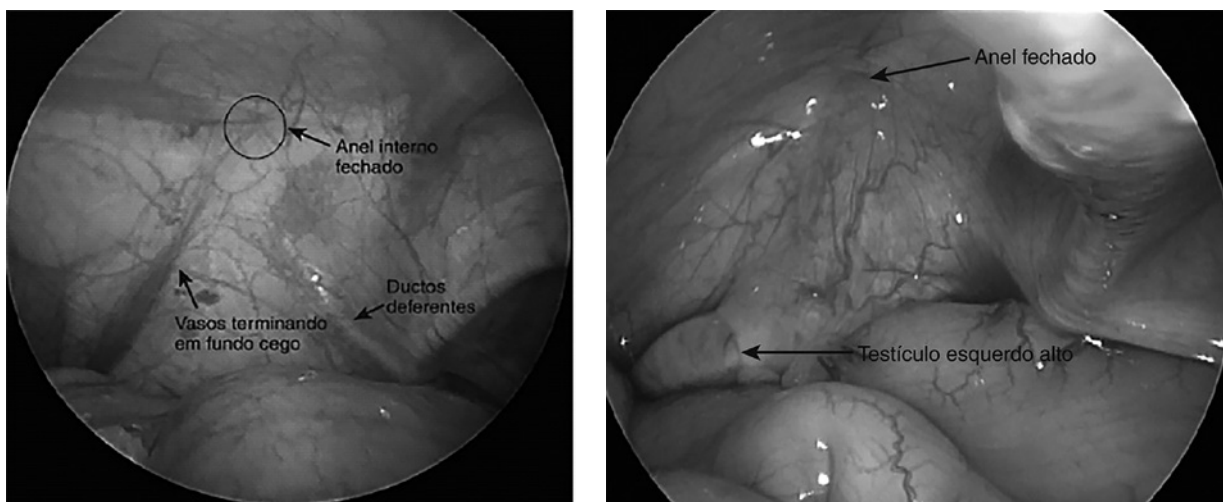
No caso de testículos ainda não palpáveis após a anestesia, deve-se realizar laparoscopia diagnóstica e terapêutica. Nesse momento, três achados são possíveis: vasos

espermáticos entrando no canal inguinal (40%), testículo intra-abdominal (40%) ou transinguinal (10%), ou vasos espermáticos em fundo cego (10%) – “*vanishing testis*”.<sup>7</sup>

O achado de vasos em fundo cego não requer conduta adicional. Quando os vasos são visualizados entrando no canal inguinal, deve-se proceder à exploração do canal inguinal, e havendo identificação do testículo nele, deve-se prosseguir com orquidopexia. Quando há identificação de testículo intra-abdominal ou transinguinal, deve-se tomar a decisão de realizar a orquidopexia em tempo único ou em dois tempos (procedimento de Fowler-Stephens). Normalmente, testículos situados > 2 cm acima do anel inguinal interno necessitam de divisão dos vasos testiculares para que possam alcançar o escroto. Logo, no primeiro tempo, deve-se realizar transecção proximal dos vasos testiculares, com conservação do suprimento sanguíneo arterial colateral, incluindo a artéria deferencial. Após seis meses, com o suprimento arterial melhor consolidado e maior mobilidade testicular, realiza-se então a orquidopexia.<sup>8,9</sup>

O procedimento primário é mais consistentemente bem-sucedido (> 90%). As taxas de sucesso da técnica de Fowler-Stephens variam entre 50% e 65% em estágio único e > 90% em dois estágios.<sup>2</sup> A orquiectomia pode ser considerada em vasos deferentes atrésicos e/ou curtos, vasos testiculares muito curtos, que colocam o testículo alto dentro do retroperitônio, testículo dismórfico ou em pós-púbicos com testículo contralateral normal.<sup>8</sup>

Uma revisão sistemática revelou uma taxa geral de atrofia para orquidopexia primária de 1,83%, 28,1% para o procedimento de Fowler-Stephens de um estágio e 8,2% para a abordagem de dois estágios.<sup>2</sup>



Adaptada de Palmer et al., 2015.<sup>1</sup>  
Figura 1. Visão laparoscópica.

## Seguimento

Pacientes com histórico de criptorquidia têm chances de duas a oito vezes maiores de malignidade, sendo o seminoma o tipo mais frequentemente descrito. Os testículos operados antes da puberdade possuem menor risco de malignização (2,2% contra 5,4% nos tratados após os 13 anos).<sup>10</sup>

A contagem de espermatozoides é reduzida em pelo menos 25% dos casos unilaterais e em cerca de 75% das criptorquidias bilaterais. Homens com histórico de criptorquidia bilateral, previamente operados, têm alta taxa de infertilidade (38%) em relação à população masculina em geral (6%). Em contraste, homens criptorquídicos unilaterais operados tiveram uma taxa de paternidade de 89,5%, que é semelhante ao nível de fertilidade encontrado na população geral. Estudos mostram que entre as idades de 2 e 12 anos, o momento da orquidopexia unilateral pode variar sem afetar o potencial de fertilidade subsequente.<sup>6</sup>

## Hidrocele e hérnia

São causadas por anomalias no processo de fechamento do conduto peritoneovaginal, havendo manutenção de sua patência ou obliteração incompleta. Aproximadamente 40% dos processos vaginais patentes fecham durante os primeiros meses de vida, enquanto outros 20% fecham por volta dos 2 anos de idade. Quando o grau de abertura do processo vaginal é pequeno, há o desenvolvimento de hidrocele, que é definida como acúmulo de líquido peritoneal entre as camadas parietal e visceral da túnica vaginal. Quando há um grande processo vaginal aberto permitindo a passagem de vísceras abdominais, temos ocorrência de hérnia clínica.

Podemos dividir essas condições em dois grandes grupos: aqueles que apresentam anel inguinal interno patente: hérnias e hidroceles comunicantes; e os que não apresentam anel inguinal interno patente: hidroceles não comunicantes.

**Hérnia inguinal:** permeabilidade incompleta do processo vaginal com presença de tecido herniado (Figura 2A).

**Hérnia inguinoescrotal:** permeabilidade completa do processo vaginal com presença de tecido herniado (Figura 2B).

**Hidrocele comunicante:** permeabilidade completa do processo vaginal, sem presença de tecido herniado (Figura 2C).

**Hidrocele de cordão espermático:** fechamento completo do processo vaginal com permeabilidade da porção média (Figura 2D).

**Hidrocele não comunicante:** fechamento completo do processo vaginal com líquido peritoneal na bolsa testicular (Figura 2E).

As hidroceles comunicantes respondem pela maioria das hidroceles que ocorrem após o nascimento e antes da puberdade, e em cerca de 1% a 5% dos casos há hérnia inguinal associada. A incidência geral de hérnias inguinais na infância varia de 0,8% a 4,4%, sendo cinco a dez vezes maior em meninos, e mais comuns à direita (3:1). Os prematuros têm incidência 20 vezes maior que na população geral, apresentando hérnia bilateral em 50% dos casos.

Hidroceles não comunicantes são hidroceles escrotais e sem patência do conduto, ocasionadas pelo desequilíbrio entre secreção e a reabsorção de fluidos. Podem ser secundárias a pequenos traumas, torção testicular, epididimite, operação de varicocele (devido à ligadura dos vasos linfáticos) ou como recorrência após reparo de hidrocele comunicante ou não comunicante. Ocorrem em pelo menos 5% dos neonatos do sexo masculino e costumam ter resolução espontânea até 1 ano de idade.<sup>11</sup>

## Apresentação clínica

Hérnias inguinais e hidroceles comunicantes tipicamente se manifestam como uma protuberância indolor encontrada na região inguinal, que pode se estender ao longo do canal inguinal até o escroto, pode estar presente apenas

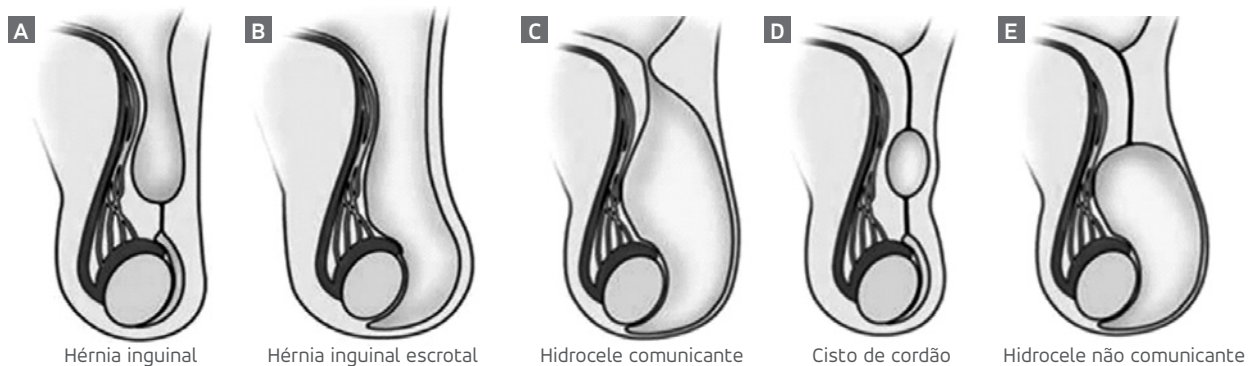


Figura 2. Apresentações.

durante períodos de aumento da pressão intra-abdominal (choro ou evacuações). A presença de protuberância intermitente e de volume variável ajuda a distinguir uma hérnia ou hidrocele comunicante de uma hidrocele não comunicante. Os pais devem ser sempre orientados quanto aos sinais de hérnia com encarceramento (distensão abdominal, vômitos, ausência de evacuações ou flatos, irritabilidade, redução do apetite, protuberância não redutível).

No exame físico, em posição supina, é realizada palpação craniocaudal, iniciando-se na região superolateral ao tubérculo púbico até o escroto. Deve-se palpar o testículo na bolsa, envolto ao fluido da hidrocele, e tentar realizar sua redução, a fim de distinguir hidroceles não comunicantes de hérnias e hidroceles comunicantes. Na hidrocele isolada, o inchaço é translúcido, liso e geralmente não sensível, sem relato de redutibilidade ou sintomas associados. A transiluminação ajuda a diferenciar hérnias de hidroceles. Se houver dúvida diagnóstica, deve-se utilizar o ultrassom para auxiliar na identificação de testículos não palpáveis ou de conteúdo intra-abdominal (hérnia).

## Tratamento

### Hérnia e hidrocele comunicante

Nas crianças, o tratamento cirúrgico da hidrocele comunicante não é indicado nos primeiros 12 meses devido à tendência de resolução espontânea. A cirurgia precoce é indicada se houver suspeita de hérnia inguinal concomitante, o que ocorre em 1% a 5% dos casos, ou patologia testicular subjacente. As hérnias inguinais exigem reparo breve logo após o diagnóstico, devido ao alto risco de complicações, e em caso de hérnia irreductível, a exploração cirúrgica deve ser imediata.

A abordagem cirúrgica tradicional para reparar uma hérnia inguinal indireta ou hidrocele comunicante consiste na ligadura do saco herniário ao nível do anel inguinal interno. Uma pequena incisão é realizada ao nível da prega inguinal, seguida por dissecação delicada e isolamento do cordão espermático e suas estruturas, identificando e liberando cuidadosamente o saco herniário. Esse então deve ser aberto e explorado, e se houver conteúdo, ele deve ser reduzido e o saco então ligado na altura do anel inguinal interno. Quando o saco distal é longo, deve-se ressecar o excesso e evertir a túnica vaginal, a fim de evitar recidiva da hidrocele. Agentes esclerosantes não devem ser utilizados devido ao risco de peritonite química. A incidência de atrofia testicular durante o reparo de hidrocele ou de hérnia inguinal é muito baixa (0,3%).<sup>11</sup>

A exploração contralateral ainda é controversa. Aproximadamente 51% dos cirurgiões realizam exploração contralateral em prematuros e 41% em < 2 anos de idade. Estudos observaram que apenas 20% dos pacientes com hérnia unilateral apresentavam hérnia contralateral, logo a exploração contralateral pode expor o paciente a riscos desnecessários de atrofia (0,3%), recorrência (0,5 a 1%), sangramento e infecção.<sup>11</sup>

### Hidrocele não comunicante

As hidroceles não comunicantes possuem alta taxa de resolução espontânea (cerca de 75%). Se a hidrocele persistir por um ano ou aumentar durante o período de observação, então a cirurgia é indicada. A abordagem tradicionalmente utilizada é a escrotal (técnica de Lord ou Jaboulay). As hidroceles de cordão espermático não se resolvem espontaneamente, mas também podem ser corrigidas após o primeiro ano de vida.

## Referências

- Palmer LS, Palmer JS. Etiology, Diagnosis, and management of undescended testis. In: Campbell-Walsh Urology. Part XV. 11 ed. Elsevier. 2015.
- EAU Guidelines. Guideline of Paediatric Urology. Apresentado em: EAU Annual Congress Amsterdam 2022;12:18. Disponível em: <<http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology>>. Acesso em: mar. 2023.
- Bartone FF, Huseman CA, Maizels M, Firlit CF. Pitfalls in using human chorionic gonadotropin stimulation test to diagnose anorchia. J Urol. 1984;132(2):563-7.
- Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarras P, Loreti N, Ballerini MG, Gottlieb S, et al. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(5):698-705.
- Docimo S, Canning D, Khoury A, Salle JLP. Basic science of the testis. The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. 6ed.Ch 68:1150-60.
- American Urological Association Guideline: Evaluation and Treatment of Cryptorchidism AUA 2018. Disponível em: <<https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/cryptorchidism-guideline>>. Acesso em: mar. 2023.
- Cisek LJ, Peters CA, Atala A, Bauer SB, Diamond DA, Retik AB. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. J Urol. 1998;160(3 Pt 2):1145-9; discussion 1150.
- Kirsch AJ, Escala J, Duckett JW, Smith GH, Zderic SA, Canning DA, et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. J Urol. 1998;159(4):1340-3.
- Koff SA, Sethi PS. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. J Urol. 1996;156(2 Pt 2):799-803; discussion 803.
- Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med. 2007;356(18):1835-41.
- Levitt MA, Ferraraccio D, Arbesman MC, Brisseau GF, Caty MG, Glick PL. Variability of inguinal hernia surgical technique: A survey of North American pediatric surgeons. J Pediatr Surg. 2002;37(5):745-51.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **32**

#### **SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA**

## **Anomalias congênitas do trato urinário (válvula de uretra posterior)**

Prof. Dr. Carlos A. F. Molina

Dr. Andrey Garcia Estevanato

Dr. Heitor Ramos Ruellas



## Introdução

A válvula de uretra posterior (VUP) é a causa mais comum de obstrução do trato urinário inferior (TUI) na infância, estando entre as poucas doenças que diagnosticadas devem ser cirurgicamente prontamente tratadas e mesmo assim cursam com consequências para o trato urinário superior e inferior, exigindo acompanhamento urológico e nefrológico a longo prazo.<sup>1</sup>

Os folhetos da VUP foram reconhecidos inicialmente em 1769 por Morgagni e confirmados em 1802 por Langenbeck em necropsias.<sup>1</sup> No entanto, somente em 1919 Young et al. diagnosticaram endoscopicamente e estabeleceram a denominação de VUP, assim como sua classificação em três tipos.<sup>2</sup> A tipo 1 se faz presente em 95% dos casos e foi descrita endoscopicamente, em detalhes, por Randall em 1921: uretra prostática intensamente dilatada, colo vesical elevado e a presença de frênulo fino na porção inferior do verumontano, que se estende distal e lateralmente na parede uretral por 1 cm e, ao se dividir, define os folhetos da VUP, subindo do chão para cada parede lateral.<sup>3</sup> A tipo 2 não tem sido mais relatada e não é obstrutiva, e a tipo 3, responsável por 5% dos casos, se assemelha ao anel da estenose de uretra distal ao verumontano.<sup>1</sup>

Anomalia congênita do trato urinário se faz presente em uma em cada 500 grávidas e a VUP se faz presente em 1,6 a 2,1 em cada 10 mil nascimentos.<sup>1</sup> A obstrução ao esvaziamento vesical imposto em diferentes graus ao TUI desde a vida fetal pode cursar com sequelas para o paciente com possível extensão para o trato alto.<sup>1</sup>

## Quadro clínico

O maior acesso à realidade do acompanhamento ultrassonográfico (US) fetal ao longo dos últimos 40/50 anos tem possibilitado a identificação antenatal da VUP. Os achados US característicos com sensibilidade de 95% e especificidade de 80% são: bexiga com paredes espessadas e alongadas com dilatação da uretra prostática, associada a dilatação ureteral e piélica bilateral, podendo ou não estar associada a redução no líquido amniótico.<sup>4</sup> A imagem da bexiga e uretra prostática dilatadas produz o conhecido “sinal do buraco da fechadura”.<sup>4</sup>

A apresentação tardia da VUP tem sido, felizmente, menos frequente, especialmente por até 10% da apresentação tardia ser na forma de doença renal crônica (DRC) estágio 5.<sup>5</sup> A grande maioria não identificada na vida fetal se apresenta com quadro sindrômico de obstrução do trato urinário inferior (STUI), conhecido na literatura internacional pediátrica como o acrônimo em língua

inglesa “LUTO”. Usualmente, fazem parte do quadro clínico: infecção urinária (ITU) de repetição, disfunção miccional caracterizada por repleção vesical, entrecortado por transbordamento, jato miccional fraco e/ou entrecortado, hematúria macroscópica e menos frequentemente distúrbios ejaculatórios.<sup>6</sup>

## Diagnóstico e exames complementares

A VUP tem diagnóstico diferencial com outras anomalias congênitas do trato urinário que também se apresentam com STUI/LUTO: atresia uretral, síndrome de Prune-Belly, refluxo vesicoureteral (RVU) bilateral de alto grau, megaureter bilateral primário obstrutivo. A presença dessas outras anomalias reduz a acurácia do US antenatal como método isolado em diagnosticar a VUP para abaixo de 50%.<sup>7</sup> Tal fato reforça a importância da confirmação diagnóstica da VUP suspeita ao US antenatal, por meio da uretrocistografia miccional (UCM) pós-natal, que é o exame radiológico padrão-ouro para o diagnóstico da VUP, que posteriormente será confirmada pelo exame endoscópico, usualmente, diagnóstico e terapêutico. A ressonância magnética fetal pode adicionar dados às informações do US, mas é limitada para confirmar o diagnóstico antenatal de VUP.<sup>8</sup> Os casos que cursam com redução do líquido amniótico, quando possuir indicação, poderão ser submetidos a fetoscopia com confirmação ou não do diagnóstico de VUP.

No período pós-natal, todas as crianças precisam ser, inicialmente, avaliadas com US no primeiro dia de vida, para confirmação dos achados do US obstétrico e programação da desobstrução do TUI, para posteriormente serem submetidas a UCM para documentação da VUP. Havendo possibilidade de instrumentação uretral e estando a criança estável, a uretrocistoscopia diagnóstica e, possivelmente, terapêutica deverá ser realizada. A UCM possibilita estudo morfológico da bexiga, investigação da presença/grau de RVU e eventuais particularidades outras do trato urinário. Atualmente, o US dinâmico miccional utilizando contraste tem sido oferecido como alternativa à UCM, pela ausência de exposição à radiação, com boa sensibilidade.<sup>1</sup>

A avaliação da função renal do neonato é imperativa, tendo em mente que nos primeiros dias de vida a creatinina tem influência do *clearance* materno, sendo mais confiável como própria da criança a partir da primeira semana de vida. É importante conhecer o nadir da dosagem de creatinina com 1, 6 e 12 meses de vida para o seguimento da função renal.<sup>9</sup>

## Tratamento

O fundamento do tratamento consiste na desobstrução do TUI por meio da remoção da VUP ou derivação do trato urinário.

Atualmente, a abordagem terapêutica de escolha para a VUP é a sua ablação endoscópica por meio da instrumentação uretral retrógrada, por permitir que a bexiga comece a ciclar o TUI e desempenhar suas funções habituais de armazenar e esvaziar a urina proveniente do trato alto.<sup>1</sup> A incisão da VUP deve ser realizada na posição de 5, 7 e 12 horas, podendo ser realizada com faca fria em forma de foice ou de Collins, diatermocoagulação com gancho (Hook) ou cateter com eletrodo terminal (Bugbee) e fibra de laser, sendo todos igualmente efetivos para o propósito de remover a VUP, desde que se utilize a técnica adequada.

Após a ressecção endoscópica, um cateter uretral é deixado nas primeiras 24 horas e nova UCM deverá ser programada com um mês de pós-operatório. Dúvidas quanto à persistência da VUP devem ser esclarecidas com novo exame endoscópico, que pode elucidá-las, assim como identificar eventual hipertrofia do colo vesical, que poderá ser tratada com sua incisão/ressecção para melhora do esvaziamento vesical.<sup>1</sup> Devido a elevada incidência de ITU recorrente nos pacientes com VUP, a circuncisão é preconizada no momento da ressecção endoscópica da VUP.

A impossibilidade de instrumentação uretral endoscópica indica a necessidade de realização da derivação do trato urinário. A derivação pode ser realizada a nível da bexiga, por meio da vesicostomia, do ureter, ureterostomia terminal ou em alça, ou da pelve renal por meio da pielostomia. Usualmente, a derivação preferencial é a vesicostomia, na qual a face peritoneal da bexiga é aberta e fixada à parede abdominal, a meia distância entre a cicatriz umbilical e o púbis. Derivações envolvendo ureteres e pelve

renal são menos frequentes e, habitualmente, utilizadas em situação de exceção.

## Seguimento

O comprometimento da funcionalidade da bexiga na VUP é notório, podendo se manifestar em diferentes graus, mas com comportamento previsível. Na fase inicial é esperada hiper-reflexia do detrusor, que evoluirá com redução da pressão vesical associada ao aumento de sua capacidade, para no final evoluir para uma bexiga hipotônica, com capacidade aumentada. Paralelamente ao mencionado, o trato urinário alto pode também apresentar sequelas, podendo evoluir com diferentes estágios da DRC com fase poliúrica, que pode contribuir, sobremaneira, para a piora do quadro de disfunção vesical.

Mencionado isso, percebe-se a importância da “vigilância ativa” no seguimento destas crianças/adolescentes que passam pela necessidade de uso de bloqueio vesical, a abertura do colo vesical farmacológica/cirúrgica e, eventualmente, cateterismo intermitente limpo (CIL). A todas essas condições mencionadas adiciona-se ainda o desfralde/adolescência como fatores com potencial confundidor.

O estudo urodinâmico é ferramenta extremamente útil no entendimento dessas fases da bexiga, mas tem suas dificuldades conhecidas na interpretação, especialmente nessa faixa etária. Assim, são fundamentais o acompanhamento US do trato urinário alto, nadir de creatinina (alto risco > 0,85 com um mês ou > 1,2 com um ano – baixo risco < 0,4 e < 0,8, respectivamente), principalmente no final do primeiro ano de vida, e minimizarmos os episódios de ITU de repetição, também especialmente nos primeiros anos de vida.<sup>1</sup>

A prevalência de DRC estágio 5 na VUP pode chegar a 50%.<sup>1</sup> Assim, todo investimento no TUI dessas crianças, um rim eventualmente transplantado fará bom uso dele.

## Referências

1. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth edition. Previous editions copyrighted 2016, 2007, 2002, 1998, 1992, 1986, 1978, 1970, 1963, and 1954. Elsevier; 2021. 3706 p.
2. Young HH, Frontz WA, Baldwin JC. Congenital obstruction of the posterior urethra. J Urol. 1919;3:289-365. J Urol. 2002;167(1):265-7; discussion 8.
3. Randall A. Congenital valves of the posterior urethra. Ann Surg. 1921;73(4):477-80.
4. Peters CA. Lower urinary tract obstruction: clinical and experimental aspects. Br J Urol. 1998;81 Suppl 2:22-32.
5. Engel DL, Pope JC, Adams MC, Brock JW, Thomas JC, Tanaka ST. Risk factors associated with chronic kidney disease in patients with posterior urethral valves without prenatal hydronephrosis. J Urol. 2011;185(6 Suppl):2502-6.
6. Bomalaski MD, Anema JG, Coplen DE, Koo HP, Rozanski T, Bloom DA. Delayed presentation of posterior urethral valves: a not so benign condition. J Urol. 1999;162(6):2130-2.
7. Abbott JF, Levine D, Wapner R. Posterior urethral valves: inaccuracy of prenatal diagnosis. Fetal Diagn Ther. 1998;13(3):179-83.
8. Miller OF, Lashley DB, McAleer IM, Kaplan GW. Diagnosis of urethral obstruction with prenatal magnetic resonance imaging. J Urol. 2002;168(3):1158-9.
9. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteyn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. Pediatr Nephrol. 2010;25(10):2107-13.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 33

#### SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA

## Anomalias congênitas do trato urinário baixo II — Síndrome de Prune Belly

Dr. Marcos Figueiredo Mello

Dr. Umberto Fauze Amsei Filho

Dr. Roberto Iglesias Lopes

A síndrome de Prune Belly (SPB) é uma afecção congênita caracterizada por flacidez abdominal, criptorquidia bilateral e dilatação variável do trato urinário, com incidência descrita de 1 em 30 mil nascimentos. Foi descrita pela primeira vez por Frohlich em 1839, porém a denominação Prune Belly (barriga de ameixa seca) foi criada por Osler. Em 1950, Eagle e Barret descreveram nove casos e identificaram a doença como uma síndrome. O termo pseudoprune é empregado para meninos com as características incompletas da síndrome ou para as raras pacientes do sexo feminino.<sup>1,4</sup>

A etiologia permanece desconhecida. A maioria dos casos é de ocorrência esporádica, apresentando cariótipo normal.

## Achados clínicos

O aspecto flácido do abdome, com rugas e dobras cutâneas semelhantes à superfície da ameixa seca é o mais evidente e característico da SPB ao nascimento, porém varia em sua intensidade e extensão de paciente a paciente (Figura 1). A fraqueza da parede abdominal, decorrente da deficiência do plano muscular, não é simétrica, havendo áreas de maior flacidez que outras, particularmente os segmentos mediais e inferiores do abdome.<sup>5</sup> As áreas mais afetadas têm na sua espessura apenas pele, gordura subcutânea e uma fina camada fibromuscular sobre o peritônio.

Também contribui para uma maior incidência de infecção do trato respiratório por falta de suporte abdominal para a tosse. O gradeado costal também sofre deformidades decorrentes da falta de fixação da musculatura do abdome anterior, com ocorrência frequente de *pectus excavatum* ou *carinatus*. A obstipação intestinal, como consequência da falta de tônus da musculatura abdominal, também é descrita.<sup>5</sup>

A criptorquidia bilateral é um componente essencial da SPB e, invariavelmente nos casos de síndrome completa, os testículos são intra-abdominais, sendo facilmente localizados junto aos ureteres dilatados, na altura dos vasos ilíacos. Em lactentes, a histologia testicular sugere uma parada no desenvolvimento testicular, durante o período pré-puberal, contudo, a histologia é indistinguível de testículos criptorquídicos de pacientes não sindrômicos.<sup>1-3,6</sup> Após a puberdade, os pacientes não tratados são azoospermicos e a biópsia testicular mostra ausência de espermatogênese, estando os túbulos seminíferos revestidos por células de Sertoli.<sup>7</sup>

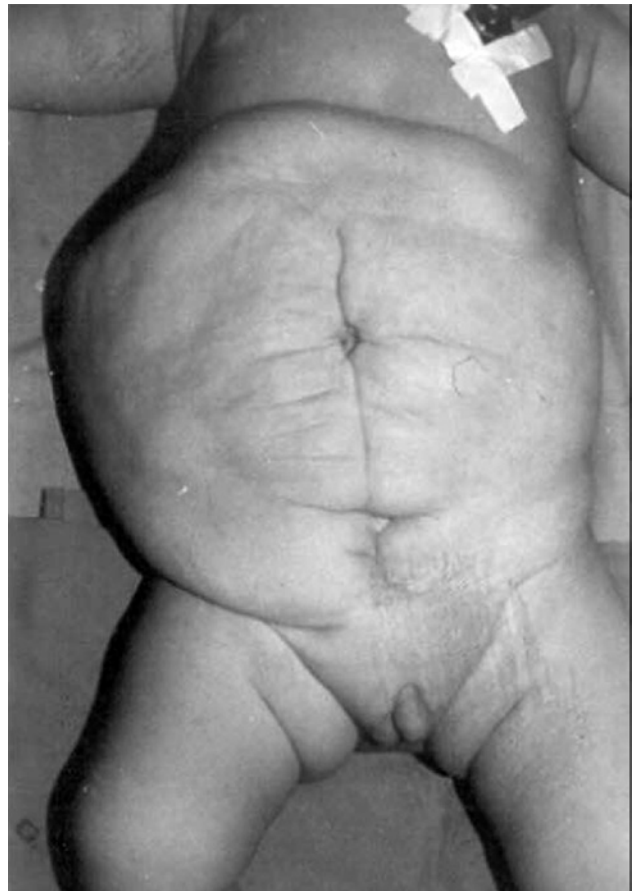
Os níveis de testosterona são normais e os dos hormônios folículoestimulante e luteinizante estão elevados nos adultos, com libido e ereção preservadas.<sup>4,6</sup> Atualmente,

não existe relato de pacientes férteis naturalmente, porém há raros casos de fertilidade assistida.<sup>8</sup>

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.<sup>9</sup> 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 ao músculo liso, o que dificulta o peristaltismo ureteral. Em até 75% dos pacientes, o refluxo vesicoureteral (RVU) está presente.<sup>10</sup>

A bexiga está massivamente dilatada, com pseudo-divertículo no úraco e úraco patente em 25%-30% dos



Adaptada de Dénes et al., 2013.<sup>11</sup>

**Figura 1.** Paciente com SPB, em que se nota o aspecto flácido, saliente e enrugado do abdome, bem como escroto vazio.

recém-nascidos. A parede vesical é fina, diferentemente do que encontramos em casos obstructivos. 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 apresentam micção com bom fluxo, pressão normal e resíduo vesical baixo, podendo deteriorar com o crescimento do paciente, necessitando de acompanhamento.<sup>12</sup>

Na maioria dos pacientes, existe hipoplasia prostática, com ausência de seus elementos epiteliais.<sup>2,3</sup> Em consequência da falta de sustentação pelo tecido prostático, a uretra posterior tem aspecto dilatado, sem caracterização do colo vesical, que é igualmente aberto, afinando-se na uretra membranosa, no nível do diafragma urogenital. A parede posterior desse segmento é maior que a anterior, o que pode causar angulação da uretra durante a micção, com consequente obstrução funcional por efeito valvar. A sondagem retrógrada também pode ser dificultada por essa angulação.<sup>2,3,10</sup> A hipoplasia prostática contribui para infertilidade, tanto por causa da falta de tecido secretor da próstata como pela ejaculação retrógrada decorrente do colo vesical aberto.<sup>7</sup> Também descreve-se megalouretra do tipo escafoide ou fusiforme no segmento peniano, associadas à deficiência de corpos cavernosos no pênis.<sup>1,4</sup>

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 más rotações, volvo, atresia e estenoses. Alterações ortopédicas são muito frequentes (65%), perdendo apenas para trato genitourinário e da parede abdominal.

Devido à variação das apresentações clínicas, Woodard classificou a SPB em três tipos:

- **Grupo 1:** trata-se dos casos mais graves que, além do comprometimento da parede abdominal e criptorquidia, apresentam displasia renal acentuada e hipoplasia pulmonar, em decorrência do oligo-hidrânio fetal. Com frequência, há atresia uretral, fistula uracal e anomalias musculoesqueléticas importantes. Correspondem a cerca de 20% dos casos, dos quais os mais graves são natimortos ou falecem no período perinatal imediato por causa de insuficiência respiratória e renal.
- **Grupo 2:** os pacientes têm as características somáticas da SPB, além de uretero-hidronefrose na sua maior intensidade, porém não apresentam perigo

imediato de morte ao nascimento, porque não há hipoplasia pulmonar. A função renal pode estar preservada, por serem os rins apenas parcialmente displásicos e por não haver obstrução significativa, mesmo com dilatação pieloureteral importante. No entanto, pode haver deterioração precoce e progressiva com a contaminação do trato urinário e pielonefrite recorrente. Nessa circunstância, ocorre óbito em cerca de 30% dos casos nos dois primeiros anos, em decorrência de insuficiência renal ou sepse.

- **Grupo 3:** os pacientes apresentam as manifestações clínicas e os estigmas somáticos mais discretos da SPB, com o trato urinário preservado, com função renal estável, apesar da presença de dilatação variável ou RVU. Via de regra, a sobrevida é boa, mas a pielonefrite associada à disfunção miccional e a infecção urinária recorrente podem comprometer essa evolução.

## Diagnóstico

A ultrassonografia antenatal pode diagnosticar a SPB em fetos do sexo masculino com uretero-hidronefrose bilateral associada a megabexiga entre a 11.<sup>a</sup> e 14.<sup>a</sup> semanas de gestação. Mesmo com grande dilatação do trato urinário, a obstrução pode não estar presente, havendo esvaziamento vesical fetal regular, com volume amniótico normal. No entanto, nos casos de oligo-hidrânio associado, o prognóstico é sombrio. Após o nascimento, o exame físico, particularmente relacionado à flacidez abdominal e criptorquidia, associado aos exames de imagem direcionados ao trato urinário, confirmam a hipótese antenatal.

## Tratamento

Ao nascimento, manejam-se os problemas cardíacos e respiratórios. O tratamento urológico precoce só está indicado nos casos de obstrução infravesical. O prognóstico depende do grau da displasia renal e da hipoplasia pulmonar.

No grupo 1, mesmo com drenagem urinária precoce, ocorre a insuficiência renal por causa da displasia. A insuficiência respiratória, provocada pela hipoplasia pulmonar, é a causa mais frequente de óbito.

No grupo 3, as anomalias do trato urinário e dos pulmões são discretas, não sendo necessário nenhum tratamento emergencial.

Já no grupo 2, a maioria dos pacientes tem os rins e os pulmões suficientemente preservados para assegurar a sobrevida inicial, mas apresenta graus variados de

displasia renal associada a dilatação pieloureteral, eventualmente associada com obstrução e RVU, que se associam à infecção e pielonefrite frequentes, com conseqüente deterioração da função renal. Nesse grupo de pacientes, os partidários do tratamento conservador consideram que, mesmo com grande dilatação do trato urinário e presença de RVU, não haverá prejuízo funcional renal nem risco para o desenvolvimento da criança se a drenagem adequada do trato urinário estiver assegurada, protegendo-o contra infecção. Para tal, recomendam o cateterismo intermitente e a profilaxia antibacteriana. Apenas nos casos de dilatações francamente obstrutivas, descompensação funcional progressiva ou infecção grave, indicam as derivações do trato urinário, na forma de vesicostomia ou ureterostomia cutânea.<sup>1,2,10</sup>

Por sua vez, os partidários do tratamento intervencionista consideram que o tratamento conservador dos pacientes do grupo 2, além de implicar cuidados intensivos e constantes que se estendem por toda a infância, está associado a elevada morbidade decorrente dos frequentes episódios de pielonefrite causada pela estase urinária e RVU, mesmo com o emprego de cateterismo e profilaxia antibacteriana adequadas, com desenvolvimento de insuficiência renal em até 30% dos casos.<sup>9</sup>

Assim sendo, considerando as mesmas justificativas de tratamento cirúrgico do RVU ou megaureter isolado, esses autores recomendam a cirurgia reconstrutiva do trato urinário, associando-a à orquipexia e, quando necessário, à plástica da parede abdominal, realizadas em um único procedimento.<sup>13-15</sup>

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 (Figuras 2 e 3).

A técnica mais utilizada é a de Monfort,<sup>5</sup> 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.<sup>11</sup>

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.



Adaptada de Dénes et al., 2013.<sup>11</sup>

**Figura 2.** A) Demarcação de tecidos cutâneo e subcutâneo a serem ressecados, preservando-se a cicatriz umbilical; B) Exposição da camada musculoaponeurótica, com a linha traçada que representa o local da incisão que, ao término da cirurgia, será fechada com a técnica de jaquetão.



Adaptada de Dénes et al., 2004.<sup>15</sup>

**Figura 3.** Dissecção dos ureteres e dos testículos, preservando o pedículo vascular e deferencial (à direita). Testículos levados ao escroto, antes de sua fixação definitiva (à esquerda).

## Considerações finais

Embora o tratamento dos casos de SPB deva ser individualizado, a avaliação cuidadosa desses pacientes desde o nascimento permite o planejamento terapêutico adequado, tanto clínico como cirúrgico. No caso de intervenção cirúrgica, é possível a reconstrução do trato urinário no mesmo ato cirúrgico que a abdominoplastia e a orquipexia. A experiência confirma bons resultados a longo

prazo, havendo estabilização anatômica e funcional do trato urinário, melhora da parede abdominal e preservação testicular na maioria dos pacientes. A orquipexia deve ser realizada preferencialmente até 18 meses de vida. A baixa incidência de complicações pós-operatórias e as vantagens psicológicas e econômicas do tratamento cirúrgico radical em um único tempo sugerem ser essa a melhor forma de tratamento dos pacientes com SPB.

## Referências

- Greskovich FJ, Nyberg LM. The prune belly syndrome: a review of its etiology, defects, treatment and prognosis. *J Urol.* 1988;140(4):70712.
- Snow BW, Duckett JW. Prune belly syndrome. In: Gillenwater JY, Gryhack JT, Howard SS, Duckett JW, editors. *Adult and pediatric urology.* 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1991. p.192138.
- Woodard JR. Prune belly syndrome. In: Walsh P, Retik AB, Stamey TA, DarracothVaughan Jr, editors. *Campbell's urology.* 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992. p.185171.
- Williams DI. Prune belly syndrome. In: Harrison JH, Campbell MF, editors. *Campbell's urology.* 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1979. p.1743-55.
- Monfort G, Guys JM, Bocciardi A, Coquet M, Chevalier D. A novel technique for reconstruction of the abdominal wall in the prune belly syndrome. *J Urol.* 1991;146(2 Pt 2):63940.
- Orvis BR, Bottles K, Kogan BA. Testicular histology in fetuses with prune belly syndrome and posterior urethral valves. *J Urol.* 1988;139(2):3357.
- Woodhouse CR, Snyder III HM. Testicular and sexual function in adults with prune belly syndrome. *J Urol.* 1985;133(4):607-9.
- Kolettis PN, Ross JH, Kay R, Thomas Jr AJ. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in patients with prune belly syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72(5):9489.
- Stephens FD. *Congenital malformations of the urinary tract.* Parecer: New York. 1983:485-511.
- 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.
- Dénes FT, Lopes RI, Oliveira LM, Tavares A, Srougi M. Modified abdominoplasty for patients with the Prune-Belly syndrome. *Urology.* 2014;83:451-4.
- 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.
- Williams DI, Parker RM. The role of surgery in the prune belly syndrome. In: Johnston JH, Goodwin WE, editors. *Reviews in pediatric urology.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1974. p.31531.
- Woodard JR, Zucker I. Current management of the dilated urinary tract in the prune belly syndrome. *Urol Clin North Am.* 1990;17(2):407-18.
- Dénes FT, Arap MA, Giron AM, Silva FAQ, Arap SA. Comprehensive surgical treatment of prune belly syndrome: 17 years experience with 32 patients. *Urology.* 2004;64(4):78993.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 34

#### SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA

## Anomalias congênitas do trato urinário baixo III (refluxo vesicoureteral)

Dra. Estefania Gabriotti

Dr. Alexandre Kyoshi Hidaka



O refluxo vesicoureteral (RVU) é o fluxo retrógrado de urina da bexiga para o trato urinário superior. Atinge até 1,8% da população assintomática e está presente em torno de 30% a 40% das crianças com antecedente de infecção do trato urinário inferior (ITU).<sup>1</sup>

Os pacientes com RVU apresentam uma variedade ampla de apresentação, desde crianças assintomáticas até aquelas que terão consequências graves, como pielonefrites, hipertensão e falência renal (em torno de 10% a 20% das crianças com nefropatia refluxiva).<sup>2,3</sup>

## Fisiopatologia

O refluxo é considerado primário quando há uma anomalia congênita do mecanismo antirrefluxo da junção ureterovesical (JUV). O comprimento do componente intramural do ureter (< 5 cm) pode impactar negativamente no refluxo.<sup>4,5</sup> O secundário ocorre quando há aumento na pressão intravesical, normalmente por uma disfunção vesical congênita, comportamental ou adquirida. A causa mais comum de obstrução infravesical (OIV) em crianças é a válvula de uretra posterior (VUP), sendo o refluxo encontrado entre 48%-70% nesses pacientes.<sup>6,7</sup> O refluxo secundário também pode ocorrer devido a anormalidades do trato urinário, como ureteroceles, duplicação do sistema coletor e divertículo parauretral. Outra causa possível são os distúrbios neurológicos da bexiga que cursam com micção com alta pressão levando ao RVU secundário.

## Diagnóstico

O diagnóstico deve avaliar o desenvolvimento da criança, a presença de ITUs, função renal e sintomas do trato urinário baixo (LUTS). História de hidronefrose antenatal, idade e sexo da criança e método de coleta dos exames de urina realizados.

Existe uma clara coprevalência entre disfunção eliminatória (miccional e intestinal) e RVU.<sup>8</sup> Portanto, esses sintomas devem ser avaliados ativamente, com anamnese direcionada e uso de diário miccional.

É importante informar os pais de crianças com RVU que irmãos e filhos têm alta prevalência de RVU e é recomendada vigilância ativa sobre essa patologia.

O ultrassom (US) de rins e bexiga é o primeiro método para o diagnóstico da hidronefrose. Ele fornece informações essenciais da estrutura renal, espessura do parênquima e dilatação do sistema coletor.<sup>9,10</sup>

O padrão-ouro para diagnóstico é a uretrocistografia miccional (UCM), que fornece detalhes anatômicos e avalia o grau do refluxo e se baseia na extensão do enchimento retrógrado e na dilatação ureteral, piélico e calicinal na UCM (Tabela 1).<sup>11</sup> Uma recomendação de rotina da UCM em 0 a 2 anos de idade após a primeira ITU febril comprovada é a mais segura abordagem, pois a evidência para os critérios de seleção de pacientes para detecção de refluxo é fraca. Crianças com infecções associadas a febre e achados anormais de US renal podem ter maior risco de desenvolver cicatrizes renais e todos devem ser avaliados para refluxo.<sup>12</sup> Uma abordagem alternativa “de cima para baixo” (*top-down*) também é uma opção, conforme sugerido por vários estudos na literatura. Essa abordagem realiza um ácido dimercaptosuccínico (DMSA) inicial próximo ao momento de uma ITU febril, para determinar a presença de pielonefrite, que é seguida por UCM se o DMSA revelar envolvimento renal. O DMSA normal sem UCM subsequente falhará em identificar RVU em 5%-27% dos casos.<sup>13</sup>

A cintilografia renal realizada com DMSA visualiza o tecido cortical funcionante e diferencia a função renal entre cada rim, podendo ser utilizada para monitoramento das

**Tabela 1.** Graduação do RVU com base na UCM - International Reflux Study Committee (1985)

Grau 1	Refluxo não atinge a pelve renal; vários graus de dilatação ureteral.
Grau 2	Refluxo atinge a pelve renal; sem dilatação do sistema coletor; cálices normais.
Grau 3	Leve ou moderada dilatação do ureter, com ou sem tortuosidade; dilatação moderada do sistema coletor; cálices normais ou levemente deformados.
Grau 4	Moderada dilatação do ureter, com ou sem tortuosidade; dilatação moderada do sistema coletor; cálices dilatados, mas com as papilas preservadas.
Grau 5	Dilatação grave do ureter, com tortuosidade; dilatação acentuada do sistema coletor; impressões das papilas apagadas; refluxo intraparenquimatoso.

Elaborada a partir de Westwood et al., 2005.<sup>11</sup>

cicatrizes renais<sup>14</sup> ou na suspeita de pielonefrite aguda.<sup>15</sup> Um DMSA normal durante uma ITU evidencia um baixo risco de dano renal.<sup>15,16</sup>

A videourodinâmica tem sua importância quando há suspeita de refluxo secundário, como naqueles com espinha bífida, naqueles com UCM sugestiva de VUP<sup>8</sup> ou nos pacientes com incoordenação vesicoesfincteriana.

## Tratamento

O principal objetivo do manejo é a preservação da função renal, minimizando o risco de pielonefrite. Ao definir e analisar os fatores de risco para cada paciente (ou seja, idade, sexo, grau de refluxo, distúrbios de eliminação [urinário e intestinal], anormalidades anatômicas e estado renal), é possível identificar os pacientes com risco potencial de ITUs e cicatrizes renais.

Existem duas abordagens principais de tratamento: conservador (não cirúrgico) e cirúrgico.

O RVU tende a regredir espontaneamente nos primeiros anos de vida. A resolução é de aproximadamente 80% em RVU de graus I e II e de 30%-50% em graus III-V até os quatro a cinco anos de seguimento. A resolução espontânea do RVU depende da idade de apresentação, sexo, grau, lateralidade, modo de apresentação clínica e anatomia.<sup>17</sup> A resolução espontânea é baixa para os casos bilaterais e de alto grau.<sup>18</sup> A presença de anormalidades corticais, disfunção vesical e ITU febril são preditores negativos para resolução do RVU.<sup>19-21</sup>

O manejo conservador consiste em somente observação, antibioticoprofilaxia intermitente ou contínua, medidas comportamentais de higiene, dietética e anticonstipação e reabilitação miccional naqueles com LUTS.<sup>22,23</sup> A circuncisão precoce deve ser considerada porque pode reduzir o risco de infecção.<sup>24</sup>

A antibioticoprofilaxia é tema controverso na literatura. Pode ser difícil e arriscado selecionar pacientes que não precisam de antibioticoprofilaxia. Uma abordagem segura seria usar antibioticoprofilaxia na maioria dos casos. Porém, a melhor evidência em tratamento de refluxo, o *randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial*, atesta que antibioticoprofilaxia não deve ser realizada para todo paciente com refluxo.<sup>25,26</sup> Os ensaios clínicos constataram um grupo de alto risco (meninos não circuncidados, presença de distúrbios intestinais e refluxo de alto grau), cuja antibioticoprofilaxia traria maiores benefícios.<sup>27</sup> O uso do antibiótico antes de dormir propicia maior concentração intravesical durante o maior

período de armazenamento. Embora a literatura não forneça informações confiáveis sobre a duração da antibioticoprofilaxia em pacientes com refluxo, uma prática abordagem seria usar o antibioticoprofilaxia até que as crianças tenham sido treinadas para usar o banheiro e garantir que não haja disfunção eliminatória.

## Tratamento cirúrgico

Deve ser indicado na falha do tratamento clínico adequado (pielonefrites de repetição, agentes resistentes, novas cicatrizes renais e diminuição da função renal), quando não há adesão ao tratamento clínico, na presença de refluxos graves persistentes (graus IV e V) e em pacientes do sexo feminino que persistem com refluxo na puberdade.

## Tratamento endoscópico

Injeção de uma substância biodegradável promovendo o preenchimento subureteral, abaixo da camada submucosa, elevando o meato ureteral e o ureter distal. Como resultado se obtém um estreitamento luminal para prevenir o refluxo, enquanto permite o fluxo anterógrado de urina. As substâncias mais usadas atualmente são ácido hialurônico/dextranômero (Deflux<sup>®</sup>) e copolímero de poliácido-poliálcool (Vantris<sup>®</sup>). A taxa de resolução vai depender do grau do refluxo, chegando a 78% nos de baixo grau e se é uni ou bilateral, com 73% vs. 50% de resolutivez, respectivamente.<sup>28</sup> Há risco de migração do material produzindo êmbolos, obstrução ureteral e absorção do material, gerando recorrências do RVU.

## Técnicas cirúrgicas convencionais

Diversas técnicas intra, extravesicais ou mistas foram descritas para a abordagem cirúrgica do RVU. Os diferentes métodos têm vantagens e complicações, entretanto, todos compartilham o princípio da confecção do túnel submucoso que abrange o ureter intramural. Todas as técnicas se mostraram seguras e com baixas taxas de complicações e excelentes taxas de sucesso (92%-98%).<sup>29</sup> As bases para o tratamento cirúrgico são: excluir causas secundárias de refluxo, mobilização do ureter distal sem tensão ou dano à vascularização e criação de um túnel submucoso na proporção de 5:1 de comprimento e largura.<sup>4</sup>

As abordagens laparoscópica e robótica se baseiam nas técnicas abertas e se assemelham em resultados, sendo uma opção do cirurgião (com treinamento adequado) e da família.

## Referências

- Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux?. *Pediatr Radiol.* 2000;30(9):587-93.
- Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet.* 2004;364(9446):1720-2.
- Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J.* 2006;82(963):31-5.
- Paquin AJ Jr. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol.* 1959;82:573-83.
- Reuter KL, Lebowitz RL. Massive vesicoureteral reflux mimicking posterior urethral valves in a fetus. *J Clin Ultrasound.* 1985;13(8):584-7.
- 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(4):1564-7.
- Allen TD. Vesicoureteral reflux and the unstable bladder. *J Urol.* 1985;134(6):1180.
- Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
- Grazioli S, Parvex P, Merlini L, Combescure C, Girardin E. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1687-92.
- Lidefelt KJ, Herthelius M. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2021-4.
- Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, Watt IS, Kleijnen J. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2005;5(1):2.
- Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):893-900.
- Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol.* 2004;172(3):1071-3; discussion 1073-4.
- Scherz HC, Downs TM, Caesar R. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1994;152(2 Pt 2):628-31.
- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med.* 2003;348(3):195-202.
- Hong IK, Chung MH, Bin JH, Lee KY, Kim JS, Kim CH, et al. Prediction of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection using relative uptake and cortical defect in DMSA scan. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(6):618-23.
- Estrada CR Jr, Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol.* 2009;182(4):1535-41.
- Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1997;157(5):1846-51.
- Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, Hawtrey CE, Cooper CS. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1684-8.
- Sjöström S, Sillén U, Jodal U, Sameby L, Sixt R, Stokland E. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol.* 2010;183(3):1177-84.
- Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2006;176(3):1152-7.
- Colen J, Docimo SG, Stanitski K, Sweeney DD, Wise B, Brandt P, et al. Dysfunctional elimination syndrome is a negative predictor for vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2006;2(4):312-5.
- Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001534.
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child.* 2005;90(8):853-8.
- Greenfield SP, Chesney RW, Carpenter M, Moxey-Mims M, Nyberg L, Hoberman A, et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. *J Urol.* 2008;179(2):405-7.
- Brandström P, Nevéus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol.* 2010;184(1):292-7.
- Wang ZT, Wehbi E, Alam Y, Khoury A. A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System. *J Urol.* 2018;199(6):1608-14.
- Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006;175(2):716-22.
- 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 35

#### SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA

## Manejo da bexiga neurogênica na infância

Dr. Marcello S. Pinheiro

Dra. Luciana G. Pereira Castro

Dr. Daniel de A. Braga

## Introdução

As disfunções neurogênicas do trato urinário inferior (DNTUI) englobam um conjunto de condições decorrentes de doenças neurológicas de acometimento central e/ou periférico, que determinam alterações funcionais do trato urinário inferior. De forma secundária podem ocorrer alterações morfológicas e acometimento do trato urinário superior (TUS).

Na infância, a causa mais comum de DNTUI é o distúrbio espinhal, um grupo de anomalias do desenvolvimento embrionário resultantes de defeitos no fechamento do tubo neural,<sup>1</sup> tendo como fatores de risco: história familiar, idade materna muito jovem ou avançada, diabetes e obesidade, consumo excessivo de cafeína, deficiência de ácido fólico e uso de ácido valproico ou carbamazepina. Outras má-formações congênicas como as anorretais, cloacais e a agenesia sacral total ou parcial<sup>2</sup> também podem estar associadas a DNTUI. Dentre as causas adquiridas podemos citar cirurgias pélvicas, paralisia cerebral, má-formações vasculares acometendo o neuroeixo, neoplasias, encefalopatias, trauma raquimedular e mielite transversa.<sup>1,2</sup>

Cerca de 12% dos recém-nascidos com mielodisplasia não apresentam sinais de disfunção neurológica ao nascimento, evoluindo com manifestações mais tardiamente, como nos casos de medula ancorada. Sem tratamento, 60% a 80% podem desenvolver algum grau de acometimento urológico nos primeiros anos de vida e menos de 5% tornam-se continentemente.<sup>3,4</sup>

## Manejo inicial pós-natal

O acometimento renal em crianças com DNTUI é, frequentemente, silencioso.<sup>2</sup> Classicamente, a avaliação e a conduta podem assumir um caráter conservador ou proativo. Este último se estabelece como escolha primária, tendo em vista que a abordagem proativa precoce está associada a melhores desfechos quanto a preservação de função renal,<sup>2</sup> redução do grau de refluxo vesicoureteral (RVU) e de episódios de infecção do trato urinário (ITU), aderência terapêutica às medidas iniciais, continência urinária, assim como função sexual e fertilidade na idade adulta. No modelo de intervenção precoce, associa-se cateterismo limpo intermitente (CLI) a antimuscarínicos. Em todos os recém-nascidos, o CLI deve ser iniciado logo após o nascimento (recomendação forte).<sup>1</sup>

A avaliação clínica inicial abrange estimar a frequência miccional e a presença de esforço; inspeção da genitália externa, costas e reflexos; questionar acerca do intervalo

entre os CLIs ou perdas urinárias entre eles; diário miccional; história de ITU; uso de medicações; alterações neurológicas e função intestinal. Crianças com DNTUI podem ter distúrbios da função intestinal, bem como da função urinária, que requerem monitoramento e, se necessário, tratamento (evidência: 2A).<sup>1</sup>

Após a primeira semana de vida, urinálise e urocultura devem ser solicitadas.

## Avaliação da função renal

No caso de fechamento pré-natal da espinha bífida, a ultrassonografia das vias urinárias deve ser realizada antes de a criança receber alta hospitalar, com enfoque em: hidronefrose, dilatação ureteral, discrepância de tamanho renal ou contornos, resíduo pós-miccional (a capacidade estimada de recém-nascidos é de 10 a 15 mL e o resíduo aceitável deve ser < 5 mL)<sup>2</sup> e espessura vesical. Se o fechamento do defeito espinhal foi pós-natal, a ultrassonografia deve ser realizada, idealmente, após seis semanas.

Devem-se realizar, também, urociatografia miccional e estudo urodinâmico. O estudo deve ser realizado em todos os pacientes com espinha bífida, bem como em todas as crianças com alta suspeita de DNTUI, para estimar o risco do TUS e avaliar a função do detrusor e do esfíncter (recomendação forte).<sup>1</sup>

A avaliação inicial irá servir de parâmetro para acompanhamento e para prever o risco de deterioração do trato urinário. A próxima urodinâmica poderá ser adiada até 1 ano de idade, conforme a primeira. Podemos enquadrar as crianças em três categorias: sinérgica (26%); dissinérgica com ou sem déficit de complacência (37%) ou acontrátil (36%).<sup>2</sup>

As disfunções esfíncterianas relacionadas às lesões espinais apresentam pobre correlação com o tipo e nível da lesão da medula. Portanto, as classificações urodinâmicas e funcionais são mais práticas para definir a extensão da patologia e orientar o planejamento do tratamento (evidência: 2A).<sup>1</sup>

Devemos lembrar que a avaliação e o acompanhamento da função renal pela mensuração da creatinina sérica nesses pacientes podem apresentar menor acurácia em estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), particularmente naqueles com redução de massa muscular, mais relevante com o avançar da idade. A dosagem sérica de cistatina C<sup>5,6</sup> tem melhor correlação com a TFG, embora não amplamente disponível no nosso meio.

A cintilografia renal estática com ácido dimercaptosucínico (DMSA) no primeiro ano de vida para aqueles que

apresentam achados urodinâmicos de risco para o TUS ou exame inconclusivo, podendo ser repetida em caso de ITUs febris recorrentes, para avaliação de possíveis cicatrizes, e comprometimento da função renal.

## Tratamento

O CLI deve ser iniciado logo após o nascimento em todos os lactentes com espinha bífida.<sup>1</sup> O manejo precoce pode diminuir as complicações renais e a necessidade de posterior ampliação vesical. Naqueles com esfíncter claramente hipoativo e sem hiperatividade detrusora, o início do CLI pode ser retardado. Nesses casos é de extrema importância o acompanhamento rigoroso quanto a ITUs e alterações do TUS, através da avaliação ultrassonográfica e urodinâmica (recomendação forte).<sup>1</sup>

A incidência de ITU não é alterada por técnica estéril ou limpa; cateteres revestidos ou não revestidos, assim como uso de cateteres de uso único (estéril) ou múltiplo (limpo) (Tabela 1).<sup>7,8</sup>

Idade	Peso (kg)	Cateter
0-6 meses	3,5-7	6 Fr
1 ano	10	6-8 Fr
2 anos	12	8 Fr
3 anos	14	8-10 Fr
5 anos	18	10 Fr
6 anos	21	10 Fr
8 anos	27	10-12 Fr
12+ anos	30+	12-14 Fr

Elaborado pelos autores.

## Terapia medicamentosa

Os principais objetivos do tratamento são a prevenção da deterioração do trato urinário e a obtenção da continência em idade apropriada (grau de evidência: 2A).<sup>1</sup> Deve-se iniciar medicação anticolinérgica precocemente em recém-nascidos com evidência ou suspeita de detrusor hiperativo (recomendação forte).<sup>2</sup>

Antimuscarínicos: são a primeira linha de tratamento da hiperatividade detrusora neurogênica. A oxibutinina é o mais frequentemente usado em crianças, com taxas de sucesso de até 93%, limitado por efeitos colaterais: boca seca, constipação, rubor facial, visão turva, intolerância ao calor, vertigem e cefaleia. A dosagem na administração

oral é de 0,1 a 0,4 mg/kg/dia. A administração intravesical é uma alternativa, particularmente para aqueles com efeitos colaterais mais intensos causados pela via de administração oral. A dosagem diária é de 0,1 a 0,8 mg/kg/dia. Espera-se aumento da capacidade vesical, redução dos episódios de incontinência e redução do número de cateterismos.

Os antimuscarínicos de ação seletiva como o tróspio (bloqueador competitivo M1 e M3) e solifenacina (bloqueador competitivo M3) tem demonstrado efeito semelhante, podendo atuar isoladamente com menor frequência de efeitos adversos associação à oxibutinina, com sinergismo de efeito terapêutico, embora ainda sem grande corpo de evidências, tendo atual uso *off-label*.

Beta agonistas: a mirabegrona, fármaco com ação agonista dos receptores adrenérgicos beta-3 induzindo o relaxamento do detrusor também podem ter papel no tratamento da hiperatividade destrutora neurogênica em crianças embora, assim como os antimuscarínicos seletivos, carece de maior investigação quanto sua eficácia e segurança.

Alfabloqueadores: reduzem o tônus e a resistência uretral, podendo facilitar o esvaziamento vesical e a manutenção de pressões de armazenamento mais baixas em casos de dissinergismo vesicoesfincteriano.

Agentes simpatomiméticos: promovem aumento do tônus do colo vesical, por estímulo de receptores alfa-adrenérgicos, e da resistência uretral. Têm como efeitos colaterais vertigem, náusea, insônia, anorexia, cefaleia, alteração de humor e retenção urinária.

## Tratamentos cirúrgicos

### Aplicação de toxina botulínica

A injeção de toxina botulínica no músculo detrusor em crianças refratárias a anticolinérgicos tem efeitos benéficos sobre variáveis clínicas e urodinâmicas (grau de evidência: 2A).<sup>9</sup> A dose indicada é de até 10 unidades/kg<sup>2</sup>, com dose máxima de 300 unidades divididas habitualmente em 20 ou 30 pontos. Tem potencial de melhora da complacência, embora limitada à primeira aplicação. Injeções no trígono parecem ser seguras em relação ao refluxo e alterações do TUS, mas não se investigou vantagem em relação à técnica convencional.

### Ampliação vesical

Aumento da bexiga, ileal ou colônico,<sup>10</sup> é indicado no tratamento da bexiga hiperativa com falha medicamentosa, pequena capacidade e baixa complacência, com

potenciais danos ao TUS e incontinência. O íleo é mais complacente, mas está associado a deficiência de vitamina B12 e a diarreia. O cólon está localizado diretamente ao lado da bexiga; mas produz mais muco, com maior risco de formação de cálculos. A taxa de complicações cirúrgicas (distúrbios do equilíbrio ácido-base, deficiência de vitamina B12, perda de densidade óssea, perfuração da bexiga) e revisões (por estenose dos condutos continentes ou por incontinência do estoma) é alta. Está indicada quando o risco de complicações e consequências cirúrgicas e não cirúrgicas supera o risco de dano permanente do TUS, com ou sem incontinência (recomendação forte).<sup>9</sup>

A via de cateterização de preferência é a uretral, sendo que a criação de um conduto cutâneo continente cateterizável deve ser oferecida aos pacientes que têm dificuldade ou impossibilidade em realizar CLI pela uretra (recomendação fraca).<sup>9</sup>

O acompanhamento pós-operatório requer exame físico, ultrassonografia, gasometria (pH e equilíbrio ácido-base), função renal, níveis de vitamina B12 (se o íleo foi utilizado) e cistoscopia (não é clara a frequência).

Ureterocistoplastia tem indicação bastante restrita, em casos onde há significativa dilatação ureteral de um rim não funcionante. A detrusorectomia parcial tem como proposta evitar as complicações metabólicas, porém indicada em casos bastante selecionados.<sup>11,12</sup> Ambas as técnicas têm baixa aceitação, por sua limitação quanto a indicação e resultados variáveis.

A substituição total da bexiga é extremamente rara e ocorre quando há malignidades secundárias ou complicações de desvios urinários anteriores.<sup>9</sup>

### Procedimentos para aumentar a resistência no esvaziamento vesical

Em pacientes com DNTUI e baixa resistência uretral, procedimento de elevação da resistência deve ser oferecido para obter continência. Nos casos de bexiga hiperativa e/ou perda de complacência, a maioria dos pacientes necessitará do tratamento concomitante da disfunção vesical, devido ao risco de aumento das pressões de armazenamento ao se atingir a continência (grau de recomendação: fraco).<sup>9</sup>

Pacientes submetidos a procedimento isolado de colo vesical têm um risco > 30% de desenvolverem baixa complacência vesical, com necessidade de ampliação (50% desenvolverão alterações do TUS devido à alta pressão vesical). Mesmo em pacientes com boa capacidade e complacência, há risco de alterações funcionais da bexiga. Portanto, o acompanhamento próximo de pacientes com DNTUI e cirurgia do colo vesical é essencial. Nesses

pacientes, a confecção de um estoma continente cateterizável pode ser necessária devido às dificuldades na realização do CLI uretral.

Ao contrário dos *slings* autólogos, os artificiais têm alta taxa de complicações em meninas que realizam CLI transuretral. As taxas de continência podem chegar a 85%. As taxas de erosão podem ser de até 20% e as taxas de revisão de até 100%.

A injeção periuretral de polímeros apresenta efeito temporário e baixa taxa de sucesso (10%-40%) na maioria dos casos.

O fechamento do colo vesical e confecção de conduto cateterizável continente é o último recurso, embora impedindo em definitivo o acesso endoscópico ao trato urinário por via uretral.

### Intervenções cirúrgicas para RVU

A distinção entre refluxo primário e secundário, principalmente consequente da dissinergia vesicoesfincteriana, nem sempre é clara. Pacientes com refluxo de alto grau prévio à ampliação vesical têm maior risco de refluxo sintomático persistente após a enterocistoplastia. O reimplante ureteral simultâneo em refluxo sintomático de alto grau deve ser discutido, especialmente naqueles com baixas pressões vesicais e/ou com procedimento para o aumento da resistência uretral. O tratamento endoscópico tem taxa de falha maior do que as técnicas abertas e risco aumentado de obstrução.

## Neuromodulação

Estimulação elétrica intravesical, sacral e transcutânea é experimental em crianças, carece de bons resultados e não é recomendada fora de ensaios clínicos.<sup>9</sup>

### Soluções temporárias

Dilatação uretral é segura e eficaz em pacientes selecionados. Vesicostomia incontinente pode ser indicada mediante não adesão ao CLI, por circunstâncias anatômicas ou sociais. Ureterocutaneostomia pode ser considerada em casos de refluxo de alto grau e ITU febril recorrente. Toxina botulínica A esfíncteriana parece ser eficaz na redução da resistência uretral, mas, há, ainda, poucas evidências para recomendar seu uso.<sup>9</sup>

## ITU

Não há consenso para prevenção, diagnóstico e tratamento de ITU nesse grupo de pacientes. As ITUs são comuns em crianças com DNTUI, porém, apenas ITUs sintomáticas devem ser tratadas (grau de recomendação: fraco).<sup>9,13,14</sup>

Demonstrou-se que profilaxia antibiótica contínua indiscriminada gera maior resistência bacteriana e não previne ITUs sintomáticas ou novas cicatrizes renais, assim como aumenta o risco de resistência bacteriana. No entanto, nos pacientes com ITUs febris recorrentes e RVU, a antibioticoprofilaxia é indicada.

## Referências

- Stein R, Bogaert G, Dogan HS, Hoen L, Kocvara R, Nijman RJM, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(1):45-57.
- Hobbs KT, Krischak M, Tejwani R, Purves JT, Wiener JS, Routh JC. Research and Reports in Urology. 2021;13:647-57.
- McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol*. 1983;129(4):823-6.
- Sillen U, Hansson E, Hermansson G, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol*. 1996;78(4):596-601.
- Fox JA, Dudley AG, Bates C, Cannon GM. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J Urol*. 2014;191(5 suppl):1602-7.
- Dangle PP, Ayyash O, Kang A, Bates C, Fox J, Stephany H, et al. Cystatin C-calculated glomerular filtration rate-a marker of early renal dysfunction in patients with neuropathic bladder. *Urology*. 2017;100:213-7.
- Moore KN, Fader M, Getliffe K. Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):1-46:CD006008.
- Lindehall B, Abrahamsson K, Jodal U, Olsson I, Sillen U. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 1):1053-5.
- Stein R, Bogaert G, Dogan HS, Hoen L, Kocvara R, Nijman RJM, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part II operative management. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(2):498-506.
- Stein R, Kamal MM, Rubenwolf P, Ziesel C, Schroder A, Thuroff JW. Bladder augmentation using bowel segments (enterocystoplasty). *BJU Int*. 2012;110(7):1078-94.
- Marte A, Di Meglio D, Cotrufo AM, Di Iorio G, De Pasquale, Vessella A. A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. *BJU Int*. 2002;89(9):928-31.
- Hansen EL, Hvistendahl GM, Rawashdeh YFH, Olsen LH. Promising long-term outcome of bladder autoaugmentation in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*. 2013;190(5):1869-75.
- Hansson S, Jodal U, Noren L, Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*. 1989;84(6):964-8.
- Hansson S, Jodal U, Lincoln K, Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II—effect of phenoxymethylpenicilin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ*. 1989;298(6677):856-9.

## Seguimento

Acompanhamento vitalício da função dos tratos urinários superior e inferior deve estar disponível e ser oferecido a cada paciente. Abordagem da sexualidade e da fertilidade começando antes/durante a puberdade deve ser oferecida (recomendação fraca).<sup>9</sup>





## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 36**

#### **SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA**

## **Disfunção miccional na infância**

Dr. Bruno Camargo Tiseo

Dr. Davi Vischi Paluello

Dr. Daniel Gabriele Sucupira

## 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.<sup>1-3</sup> Infelizmente, muitas vezes estas alterações funcionais do trato urinário não são avaliadas com atenção, por vezes passando sem diagnóstico e devido tratamento.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> Os efeitos mais comumente observados nestas crianças são a baixa autoestima, estigmas do contato social, isolamento e, com isso, detrimen- tos no seu desenvolvimento biopsicossocial.<sup>6</sup>

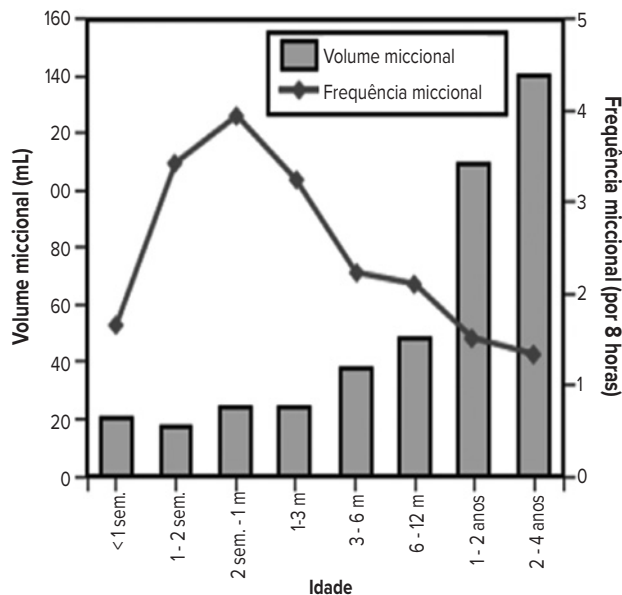
## Fisiologia da micção

No desenvolvimento normal da micção da criança, espera-se que por volta dos 5 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.<sup>7,8</sup>

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.<sup>9</sup>

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 5 anos de idade, a criança já deve ter capacidade vesical em torno de 180 mL (Figura 1).<sup>10</sup>



sem., semana; m, meses.

Adaptada de Partin et al., 2021.<sup>11</sup>

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%).<sup>12</sup>

Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de sete milhões de crianças com até 7 anos de idade tenham distúrbios miccionais. O diagnóstico mais comum é de bexiga hiperativa, tendo o pico de incidência em crianças entre 5 e 7 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%.<sup>3,13</sup>

## 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 associadas, podendo levar a infecções urinárias ou até a refluxo vesicoureteral.<sup>14</sup>

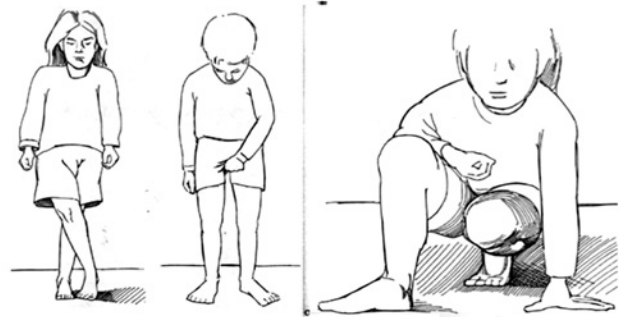
Portanto, a disfunção miccional é uma alteração multifatorial e complexa e deve ser abordada com atenção a diversos detalhes do desenvolvimento da criança e do ambiente físico e emocional que a cerca, para adequado entendimento e tratamento do indivíduo.

## 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.<sup>15</sup>

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	<b>Constipação severa</b>
	Tipo 2 - Em forma de salsicha, segmentado	<b>Constipação moderada</b>
	Tipo 3 - Em forma de salsicha, com rachaduras na superfície	<b>Normal</b>
	Tipo 4 - Como uma salsicha lisa e macia, ou cobra	<b>Normal</b>
	Tipo 5 - Pedacos separados, macios e bordas definidas	<b>Falta de fibras</b>
	Tipo 6 - Pedacos moles e bordas mal definidas	<b>Diarreia moderada</b>
	Tipo 7 - Consistência líquida sem pedacos sólidos	<b>Diarreia severa</b>

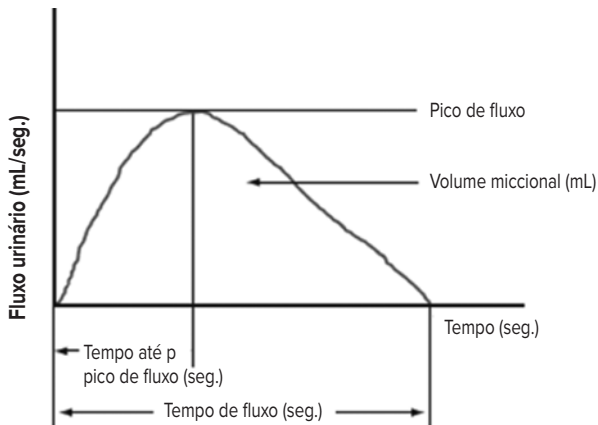
Adaptada de Martinez et al., 2012.<sup>16</sup>

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 infecções 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.

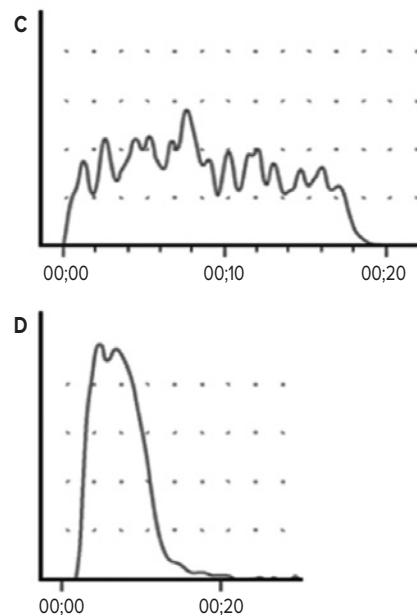
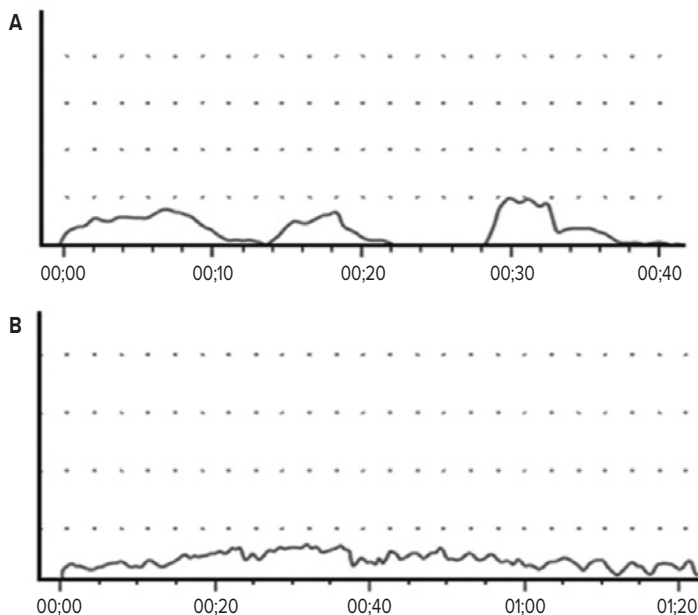
A urofluxometria livre é uma ferramenta que auxilia muito na avaliação da disfunção miccional. Pode evidenciar alterações sugestivas de padrões específicos. Deve-se observar a curva do fluxo, volume, fluxo máximo, tempo até o fluxo máximo e a duração da micção (Figura 4). Alguns padrões podem ser observados, conforme a figura 5. Cada situação ajuda na compreensão dos sintomas do paciente e de como tratá-lo.



seg., segundo.

Adaptada de Partin et al., 2021.<sup>17</sup>

Figura 4. Curva da urofluxometria livre.



Adaptada de Partin et al., 2021.<sup>17</sup>

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 à 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.<sup>17</sup>

## 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 sempre 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.<sup>18</sup>

## 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.<sup>19</sup>

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

Tabela 1. Padrões e características na urofluxometria, EMG e resíduo miccional

	Postergador da micção	Bexiga hiperativa	Micção disfuncional	Bexiga hipoativa
<b>Características no diário miccional</b>	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
<b>Urofluxometria</b>	Em sino	Em sino ou torre	Achatado ou irregular	Interrompido
<b>EMG</b>	Sem atividade	Com ou sem atividade	Com atividade	Com ou sem atividade
<b>Resíduo pós-miccional</b>	Baixo	Baixo	Baixo ou pouco elevado	Muito elevado

Adaptada de Fuentes et al., 2019.<sup>17</sup>

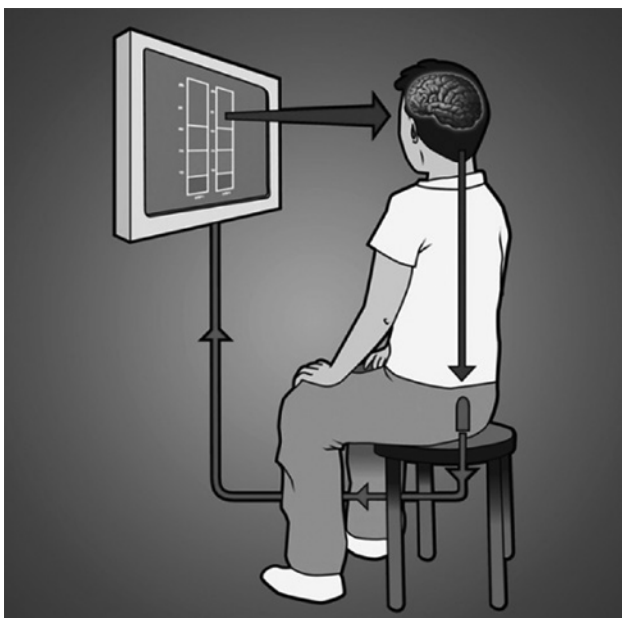
pré-sacral e pré-tibial tem se mostrado efetiva no controle dos sintomas e das perdas urinárias, com aumento da capacidade vesical.



Adaptada de Fuentes et al., 2019.<sup>17</sup>

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.<sup>20</sup>

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

alfbloqueadores, 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.<sup>21</sup>

## 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.<sup>22,23</sup>

## 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.<sup>24</sup>

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.<sup>25</sup>

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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9:453-66.
- Hjälmsås 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.
- 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.
- Partin AM, Dmochowski RM, Kavoussi LM, Peters CM. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed: Elsevier; 2021.
- 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.
- 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.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9:453-66.
- Aguiar LM, Franco I. Bladder Bowel Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2018;45(4):633-40.
- 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.
- 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.
- Austin PF, Bauer SB, Bower W, 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.
- Arlen AM. Dysfunctional voiders - medication versus urotherapy? *Current Urology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017;18.
- Drugs. Biofeedback. 2021. Disponível em: <<https://www.drugs.com/health-guide/biofeedback.html>>. Acesso em: maio 2021.
- 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.
- Chan IH, Wong KK. Common urological problems in children: Primary nocturnal enuresis. *Hong Kong Medical Journal*. 2019;25(4):305-11.
- Nevéus 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.
- Kuwertz-Brörking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(7):1145-54.
- 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 37

#### SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA

## Tumores urológicos na infância tumor de Wilms, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, tumores testiculares

Dr. Edison Daniel Schneider-Monteiro

Dr. Victor Gonçalves de Lima

Dr. Remo Jogaib Salciarini



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 genituri-nários 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 rabdomiossarcoma (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 < 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 5 anos de idade, com pico de incidência aos 3,5 anos de idade, sendo os casos bilaterais (5% a 10%) diagnosticados em crianças em idades mais precoces. Nos Estados Unidos 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, em que **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* (WAGR) e à síndrome de Denys-Drash (DDS), caracterizada por pseudo-hermafroditismo, esclerose mesangial renal e TW.

Os TWs do tipo I estão relacionados à mutação no gene *WT-1* (regulação da transição mesenquimal-epitelial no rim) e beta-catenina (CTNNB1). O gene *WT-1* está presente no cromossomo 11p13, e suas mutações estão associadas a DDS e a aniridia, que também está relacionada à deleção do cromossomo 11. Pacientes com aniridia e deleções de *WT-1* desenvolvem TW em 40%-70% dos casos. Outras anomalias genituri-nárias, como distúrbios de fusão renal, criptorquidismo e hipospádias estão presentes em 4,5% dos TWs.

Alterações epigenéticas de 11p15 (*WT-2*) estão presentes em 70% dos tumores. Essa região cromossômica está relacionada às síndromes de supercrescimento, tal qual a síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), Soto, Perlman, Simpson-Golabi-Behmel 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 TWs esporádicos possuem perda de expressão ou da heterozigidade em 11p15.5. 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 inglês *loss of heterozygosity*) do cromossomo 16q e 1p, estão presentes em 20% dos casos e têm relação com maior risco de recidiva e morte, segundo o National Wilms' Tumor Study 5 (NWTS-5). Mutações do gene *tumor protein 53* (*TP53*) são encontradas em 50% a 70% das histologias anaplásicas, sendo de pior prognóstico. Notou-se, ainda, que histologias favoráveis podem progredir para anaplásica após aquisição dessa mutação. Atualmente, foram descobertos oito novos biomarcadores (UMOD, Tmprss2, NAT8, KCNJ1, HMGCS2, DEFB1, CLDN19, AQP2) relacionados ao TW, que podem servir para avaliar prognóstico, sensibilidade a determinadas drogas (auxiliando na escolha da estratégia de tratamento) e expandir a resposta imune à doença, possibilitando o desenvolvimento de uma vacina.

### 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. A idade mais comum de apresentação é entre 2-5 anos e a incidência em crianças > 10 anos é rara.

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 síndrome de Beckwith-Wiedemann [BWS], síndrome de Simpson-Golabi-Behmel [SGBS] ou trissomia do 18, ou história familiar) devem ter rastreio periódico com ultrassonografia (US) de 3-4 meses, pela alta taxa de velocidade de crescimento do tumor, até próximo aos 7 anos de idade, em que o risco diminui gradualmente, 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, o US 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 pseudocápsula de tecido renal comprimido e atrófico**. 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, 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 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 protombina [TP] e 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 < 6 meses, onde predomina o nefroma mesoblástico congênito, tumor rabdoide e displasia renal, ou em > 7 anos de idade, quando outros tumores começam a ser mais prevalentes.

### Biópsia

Biópsia percutânea não está indicada em pacientes com idade compatível para TW, visto que **qualquer derramamento 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 < 6 meses ou > 6 anos de idade.

### Histopatologia

Tem 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 < 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 hipercromasia 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 < 2 anos de idade (cerca de 2%), mas sua presença aumenta para uma incidência de cerca de 13% nos > 5 anos de idade. A idade mais velha e a ausência de anaplasia provinda de restos nefrogênicos sugere que se desenvolve a partir de células de TWs que adquirem lesões genéticas adicionais. Aproximadamente 50% dos tumores anaplásticos têm mutações TP53, mas a **perda da heterozigidade 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 ela, 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 International Society of Paediatric Oncology (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, <b>qualquer derramamento tumoral (tumor biopsiado antes da ressecção)</b> , 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.

Elaborado pelos autores.

## Tratamento

Duas estratégias terapêuticas podem ser seguidas: a americana preconizada pelo “*National Wilms Tumor Study*” (NWTS) e a que segue o protocolo europeu da “*Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique*” (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 essas 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. Apesar dessa alta chance de cura, em pacientes com doença bilateral e/ou recorrente, essa taxa

permanece significativamente menor. 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 regridem satisfatoriamente com a neoadjuvância, em tumores bilaterais, na suspeita de invasão da veia renal e/ou cava e ainda em lactentes < 6 meses. Vários estudos reportam o uso de laparoscopia ou robótica (pode-se ter o auxílio da indocianina e tecnologia Firefly, porém com padrão inverso de sinal, no qual o parênquima normal do rim é hiperfluorescente em relação ao tumor) 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 derramamento 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 versus 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 (< 2 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 TWs 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). Nesses casos, é importante 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, remoção incompleta, ausência de qualquer linfonodo na amostra e perda de heterozigosidade de 1p e 16q.**

Embora ainda exista uma escassez de dados a respeito de cirurgia preservadora de néfrons, há um aumento do interesse em preservação de função renal. Um estudo da NWTS/COG, permite a inclusão de *Nephron Sparing Surgery* (NSS) em paciente com TW unilateral e evidência de síndrome associada que aumente o risco de insuficiência renal. Entretanto, a maioria dos TWs são volumosos no momento do seu diagnóstico e após a quimioterapia a NSS pode ser realizada em 10%-15% dos casos.

A incidência de leucemia é maior durante os cinco primeiros anos após o tratamento e, a longo prazo, aumentou o risco cardiovascular desses pacientes.

## Rabdomiossarcoma geniturinário

O 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

São 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 15% a 20% das vezes. Os RMS geniturinários demonstram uma **distribuição etária bimodal**, com picos de incidência nas idades de 2 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 raio-X também estão relacionadas ao maior risco de desenvolvimento da doença.

A maioria dos casos de RMS são considerados esporádicos, entretanto, é inferida uma base genética na associação do RMS com certas condições síndrômicas. Essas incluem a síndrome de Li-Fraumeni (mutação germinativa do gene supressor *TP53* gerando predisposição a sarcomas, leucemias, câncer de mama, tumores cerebrais e carcinomas adrenais), neurofibromatose (doença autossômica dominante), síndrome do nevo basocelular, síndrome de Costello, síndrome de Noonan, síndrome de Rubinstein-Taybi, trissomia do 21, síndrome de Beckwith-Wiedemann e neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM 2A).

Más-formações 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 (90%) e a histologia predominante na bexiga e próstata; duas variantes do subtipo embrional correspondem a dois terços de todos os RMS geniturinários: sarcoma botrioide (mais encontrado

na vagina) e sarcoma de células fusiformes (mais encontrado na região paratesticular). São mais comuns em crianças menores e possuem taxa de sobrevivência 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 mais frequentes comparados 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 um 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, estrangúria, constipação 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 e são um diagnóstico diferencial de neoplasia de testículo. Podem surgir das túnicas testiculares, epidídimo ou cordão espermático. Cerca de 40% dos pacientes com tumores paratesticulares têm envolvimento de linfonodos retroperitoneais. Quando localizados, possuem um excelente prognóstico. Em meninas, quando o tumor tem origem da 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 ressonância magnética da pelve. Os sítios mais comuns de metástases são pulmões e ossos. O tórax deve ser avaliado pela

tomografia computadorizada. Cintilografia óssea é útil na pesquisa de metástases ósseas. PET-TC 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 > 10 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 TMN 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 de próstata/bexiga comumente de risco intermediário. Idade é fator prognóstico independente. Pacientes com idade < 1 ano e > 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 de próstata/bexiga possuem tumores inicialmente irressecáveis ao diagnóstico, sendo submetidos a biópsia diagnóstica endoscópica ou aberta como passo inicial. Excisão primária “*upfront*” 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 envolvimento 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 via inguinal, sendo que crianças > 10 anos de idade 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 intermediário 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 alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (rapamicina, tensiolimo e everolimo) e receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (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% e 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

Neuroblastoma representa de 8% a 10% dos tumores da infância. Nos Estados Unidos, tem incidência anual de dez casos a cada um milhão de 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 cromossomos 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 tomografia computadorizada, 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 intraespinal e na demonstração da relação entre os vasos e o tumor. Outro exame que deve ser considerado no neuroblastoma é a cintilografia com meta-iodo-metil-guanidina (MIBG), que pode determinar a extensão da doença e detectar recorrência tumoral após tratamento, sendo a forma <sup>123</sup>I-meta-iodo-metil-guanidina (<sup>123</sup>I-MIBG) mais sensível que <sup>131</sup>I-MIBG. Em casos de tumores não ávidos para MIBG, pode-se fazer o PET-TC. Os locais de predileção de metástases são ossos longos e crânio.

Programas de rastreamento encontraram grande número de lesões de baixo risco em < 1 ano de idade. No entanto, não houve redução de tumores avançados em > 1 ano de idade, inferindo-se que lesões de alto risco não provêm de lesões de baixo risco, mas de sim de origem biológica diferente. Sendo assim, crianças com idade ≤ 1 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 radioterapia devem ser. Crianças com idade ≤ 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 30% a 40% em doenças avançadas. Entretanto, nem todos os pacientes com mau prognóstico têm amplificação do *MYCN*.

## 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. Nesses casos, a cirurgia isolada tem chance > 90% de cura, principalmente nos < 1 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 a retardo da cirurgia até realização de neoadjuvância (13 a 18 semanas após o início da quimioterapia) com o intuito de diminuir massa tumoral, acarretando menor risco de ruptura e hemorragia durante a cirurgia e também minimizar a taxa de complicações. Nesses casos, considera-se também a radioterapia como opção terapêutica, assim como na doença residual.

## Neoplasias 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 2 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 (10%) dos tumores de testículos podem ser detectados no período neonatal, sendo 2/3 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 assintomática, 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 feminização. 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 ( $\beta$ -HCG) e desidrogenase láctica (DHL).  $\beta$ -HCG é raramente elevada nos tumores pré-puberais. O AFP é normalmente produzido pelo saco vitelínico, fígado e trato gastrointestinal e sua elevação deve ser interpretada com cuidado, sendo fisiologicamente comum em crianças < de 1 ano de idade. O AFP está elevado nos tumores de saco vitelínico (> 10 ng/mL em 92%). Pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual, testículo disgenético e hipovirilização têm um risco aumentado de desenvolver tumor de testículo.

Uma grande porcentagem dos tumores testiculares pré-puberais são benignos, portanto, técnicas de preservação testicular podem ser indicadas quando factível, uma vez descartada malignidade por biópsia de congelação intraoperatória.

Confirmada ou indefinida a 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 maligno pré-puberal mais comum em meninos (15%). Manifesta-se como massa sólida associada a elevação de AFP. Os corpos de Schiller-Duval são patognômicos. São representados como um vaso central e duas camadas de tumor circundando-o. 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 vitelínico 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 nesse 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 2 anos de idade. O acompanhamento pós-orquiectomia é realizado com dosagens séricas de AFP, Raio-X (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

É de acordo com algumas séries o tumor testicular mais prevalente da infância e constitui-se de combinações variáveis das três camadas de células embrionárias primitivas. Ocorre em uma média de 13 meses de vida (zero a 18 meses). Possuem características próprias ao ultrassom, e não produzem 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 inguino-tomia, 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 dez a 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 endocrinológicas como síndrome de Peutz-Jeghers e Carney. São produtores de hormônios em 10% dos casos, podendo haver virilização ou feminização. 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.

## Referências

1. Ritchey ML, Shamberger RC. Pediatric urologic oncology. In: Campbell's Urology, 10th, Philadelphia, Saunders, 2016.
2. Ferrer FA. Pediatric urologic oncology. In: Campbell's Urology, 12<sup>th</sup>, Philadelphia, Saunders, 2020.
3. Caldwell BT, Wilcox DT, Cost NG. Current management for pediatric urologic oncology. *Adv Pediatr*. 2017;64(1):191-223.
4. Ritchey M. Pediatric urologic oncology. In: Handbook of Pediatric Urology, 3th, Philadelphia, Wolters Kluwer, 2019.
5. 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.
6. Spreafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:249-58.
7. Lowe LH, Isuani BH, Heller RM et al. Pediatric renal masses: Wilms' tumor and beyond. *Radiographics*. 2000;20:1585-603.
8. Breslow NE, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:172-81.
9. 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.
10. Geller JI. Genetic stratification of Wilms' tumor. *Cancer*. 2008;113:893-6.
11. Liu H, Tang C, Yang Y. Identification of nephrogenic therapeutic biomarkers of Wilms tumor using machine learning. *J Oncol*. 2021;2021:6471169.
12. Castellino SM, Martinez-Borges AR, McLean TW. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol*; 2009;21:278-83.
13. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatric and Developmental Pathology*; 2005;8:320-38.
14. Ross J. Wilms tumor-updated strategies for evaluation and management. *Contemporary Urology*. 2006;18-29.
15. Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms tumor in children. *J Pediatr Urol*. 2009;5:56-65.
16. Cristofani 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.
17. Duarte RJ, Dénes FT, Cristofani LM, Giron AM, Odone Filho V, Arap S. Laparoscopic nephrectomy for Wilms tumor after chemotherapy: initial experience. *J Urol*. 2004;172:1438-40.
18. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, et al. Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(75).
19. Abdelhafeez AH, Murphy AJ, Brennan R, Santiago TC, Lu Z, Krasin MJ, et al. Indocyanine green-guided nephron-sparing surgery for pediatric renal tumors. *J Pediatr Surg*. 2022;57(9):174-8.

## Tumores de células de Leydig

São também chamados de células intersticiais produtoras 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 5 e 10 anos de idade, com sinais de virilização e em alguns casos ginecomastia, apresentando altos níveis de testosterona e baixos níveis de gonadotropinas.

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.

20. Duarte RJ, Dénes FT, Cristofani LM, Odone Filho V, Srougi M. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilm's tumour after chemotherapy. *Br J Urol*. 2006;98:155-9.
21. 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.
22. 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;8:730-7.
23. 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;8:842-8.
24. Vanden Berg RN, Bierman EN, Noord MV, Rice HE, Routh JC. Nephron-sparing surgery for Wilms tumor: A systematic review. *Urol Oncol*. 2016;34(1):24-32.
25. Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Surg Oncol*. 2007;16:173-85.
26. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcoma. *Surg Clin North Am*. 2008;88:615-27.
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.
28. Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: Management of rhabdomyosarcoma. *Surgical Oncology*. 2007;16:173-85.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Rodeberg D, Paidas C. Childhood rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg*. 2006;15:57-62.
35. Stein R, Quaedackers J, Bhat NR, Dogan HS, Nijman RJM, Rawashdeh YF, et al. EAU-ESPU pediatric urology guidelines on testicular tumors in prepubertal boys. *J Pediatr Urol*. 2021;17(4):529-33.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **38**

#### **SEÇÃO IV | UROPEDIATRIA**

## **Litíase urinária na infância**

Dr. Bruno Camargo Tiseo

Dr. Davi Vischi Paluello

## Introdução

A litíase urinária em crianças é uma condição que envolve a formação de pedras ou cálculos nos rins ou na bexiga. Essa condição pode ser dolorosa e perigosa, se não for tratada adequadamente. Embora a incidência da litíase urinária em crianças seja relativamente rara, tem havido um aumento no número de casos nos últimos anos. A litíase urinária é mais comum em meninos do que em meninas e pode ser mais frequente em algumas famílias.

A prevalência e a composição da litíase urinária variam conforme as regiões do mundo devido a fatores climáticos, dietéticos, genéticos e socioeconômicos. Estima-se que entre 1%-5% das crianças irão apresentar cálculos urinários durante sua vida. Além do impacto na saúde do indivíduo, essa condição leva a um elevado custo financeiro para os sistemas de saúde de todo o mundo, devendo, portanto, ser observada e entendida de forma plena para adequado cuidado das crianças.

## Epidemiologia

Diversos fatores estão associados à formação de cálculos urinários, entre eles: raça, região onde se habita, status socioeconômico e hábitos alimentares. Dados derivados da população adulta sugerem que a incidência de litíase urinária é maior nos países ocidentais (Europa 5%-9%, América do Norte 12%-15%) do que nos países orientais (5%). Em regiões específicas, como Oriente Médio e o Norte da África, existe uma incidência muito maior, chegando a 10%-20% da população. O contexto local com elevadas temperaturas e clima seco leva a maior desidratação, que se acredita estar associada à formação de cálculos nos habitantes dessas regiões.

Nas últimas décadas houve um aumento consistente no atendimento de pacientes pediátricos com problemas associados a litíase urinária, incluindo visitas aos prontos-socorros, internações e cirurgias. Estudo do Estado de Minnesota, Estados Unidos, mostrou nos últimos 25 anos aumento na incidência de cálculo urinário em crianças da ordem de 4% ao ano, principalmente envolvendo a população adolescente.

## Fatores de risco

Algumas más-formações urológicas favorecem o desenvolvimento de cálculos urinários devido a estase e mau funcionamento do sistema urinário, levando a infecções e consequentemente à formação de cálculos de estruvita. Nos países desenvolvidos a situação tem diminuído, devido ao diagnóstico precoce e ao melhor cuidado com patologias urinárias congênitas.

A obesidade infantil e sua relação com a litíase urinária ainda não está bem esclarecida. Estudos têm sido conduzidos com o intuito de esclarecer essa questão, porém têm apresentado resultados conflitantes, não sendo possível definir se o elevado índice de massa corpórea está associado a aumento de incidência de cálculos urinários. Em contraposição, hábitos alimentares têm uma relação muito estreita com a formação de cálculos e podem representar o principal fator para os indivíduos terem cálculos.

Um dos maiores fatores associados à formação de cálculos é a baixa ingestão hídrica e com consequente baixo volume urinado. Essa situação leva a uma concentração elevada de solutos na urina, facilitando a supersaturação da urina e posterior cristalização da sais. Ademais, a ingestão aumentada de sódio leva a excreção elevada de cálcio na urina, também favorecendo a formação de cálculos.

Outros fatores de risco são: parto pré-termo, baixo peso ao nascer e internação em unidade de tratamento intensivo neonatal, que estão associadas a uso de drogas nefrotóxicas e diuréticos, que aumentam o risco de cálculos urinários; doenças crônicas intestinais associadas a má-absorção intestinal e consequentemente uma absorção maior de oxalato, levando a excreção urinária aumentada da substância; uso de medicamentos como diuréticos, anticonvulsivantes e vitamina D.

## Quadro clínico e diagnóstico radiológico

Diferentemente do adulto, em que observamos a clássica “cólica renal”, caracterizada por dor intensa em flancos, que se irradia para virilha e genitália, as crianças, particularmente as < 5 anos de idade, frequentemente apresentam dor abdominal inespecífica, podendo ser abdominal, pélvica, suprapúbica ou em flancos. Podem apresentar também sinais e sintomas do trato urinário inferior e de infecção do trato urinário.

Em lactentes, os sintomas podem ser confundidos com a “cólica do lactente”. Cerca de 90% das crianças com litíase urinária podem apresentar hematúria microscópica e o sangramento urinário visível. Outros sintomas relatados incluem disúria, urgência e/ou incontinência urinária, irritabilidade, febre, náusea, vômitos, mal-estar, anorexia, enurese.

O quadro clínico depende da localização do cálculo. Cálculos na bexiga e no ureter inferior podem se manifestar com disúria, enurese, polaciúria, distúrbios miccionais, retenção urinária completa e, às vezes, febre. Muitas vezes os cálculos urinários são assintomáticos e acabam sendo diagnosticado em exames de rotina ou em investigações de

outras patologias. A cólica nefrética clássica, crescente, associada a palidez, agitação, irritabilidade e sudorese fria, pode resultar de cálculos no ureter médio ou alto. Em algumas crianças, os primeiros sinais de litíase urinária podem ser a manipulação dos genitais e em alguns lactentes o cálculo pode impactar na uretra, sendo assim palpável e chegar a obstruir parcialmente ou completamente a saída de urina.

## Diagnóstico radiológico

O diagnóstico definitivo da litíase urinária se baseia em exames radiológicos. Os exames de radiografia simples podem evidenciar a litíase urinária, porém têm baixa sensibilidade e baixa especificidade. Para serem utilizados com alguma eficácia deve haver preparo intestinal e mesmo assim não conseguem diagnosticar a maioria dos pacientes.

O exame mais utilizado em crianças para avaliação diagnóstica é a ultrassonografia. Na população pediátrica existe uma facilidade maior na utilização dessa ferramenta, já que o pâncreo adiposo da criança é menor e a distância entre a pele e as estruturas estudadas também é menor. Isso leva a um alto valor preditivo positivo e alto valor preditivo negativo. A região anatômica que apresenta maior dificuldade de acesso à ultrassonografia é o ureter médio, que pode estar posterior às alças intestinais, sendo assim de difícil acesso às ondas sonoras do aparelho.

A tomografia computadorizada é ainda o padrão-ouro para diagnóstico e avaliação de cálculos urinários. Devido a sua natureza, o paciente é submetido a radiação durante a realização desse exame. Na população pediátrica existe um esforço para o menor uso de radiação em exames, devido ao seu caráter cumulativo ao longo do tempo. Deve-se sempre utilizar métodos de baixa radiação, como a ultrassonografia, como a primeira escolha. Porém, se o quadro for característico e a ultrassonografia for inconclusiva, deve-se lançar mão da tomografia para adequado diagnóstico do paciente. Novos tomógrafos com protocolos de baixa e baixíssima dose de radiação conseguem boas imagens, com altos índices de sensibilidade, com doses de radiação semelhantes às de uma radiografia simples de abdome.

## Distúrbios metabólicos e sua investigação

A população pediátrica tem menor incidência de litíase urinária, porém a presença de distúrbios metabólicos que favorecem a formação de cálculos é muito maior. Entre 80% e 85% das crianças têm pelo menos uma alteração metabólica litogênica. Desse modo, a avaliação metabólica

em crianças deve ser sempre realizada após o diagnóstico de cálculo urinário.

Os distúrbios metabólicos mais frequentes em crianças são: hipercalcúria idiopática, hipocitrúria idiopática, hiperuricosúria idiopática, hiperoxalúria absorptiva, cistinúria, hipomagnesúria. As incidências encontradas na população infantil estão dispostas na tabela 1.

A avaliação do paciente deve consistir na coleta de amostras de sangue e urina para avaliar os fatores protetores e promotores da formação de cálculos. Deve-se realizar urina tipo I, urocultura, dosagem sérica de cálcio, ácido úrico, magnésio, sódio, cloro, potássio e gasometria venosa. Em amostra urinária de 24 horas deve-se avaliar cálcio, ácido úrico, citrato, fosfato, oxalato, magnésio, sódio, potássio. Para avaliar a presença de cistinúria deve-se analisar cistina em amostra isolada de urina. Em crianças, devido a dificuldade de coleta de exame urinário de 24 horas, pode-se realizar análise dessas substâncias em amostra isolada de urina. A acurácia da avaliação fica comprometida, mas em grande parte das vezes já é suficiente para a definição diagnóstica e conduta apropriada.

Tabela 1. Distúrbios metabólicos frequentemente encontrados em crianças

Distúrbio metabólico	Incidência aproximada
Hipercalcúria	34%
Hipocitrúria	33%
Hiperoxalúria	26%
Hiperuricosúria	25%
Hipocitrúria + hipercalcúria	21%
Cistinúria	6%
Avaliação metabólica normal	13%

## Tratamento conservador

Inicialmente, a condução do tratamento da litíase renal deve acessar os sintomas do paciente. Frequentemente o diagnóstico é realizado devido a um quadro de cólica nefrética que necessita de medicamentos. A adequada analgesia é de suma importância nos quadros de litíase urinária. Utilizam-se com frequência analgésicos comuns associados a antiespasmódicos. O uso de anti-inflamatórios não hormonais também tem excelente efeito analgésico, devido ao bloqueio da cadeia de produção das prostaglandinas, que estão na base da patogenia da cólica ureteral. Além desse efeito existe uma indução a vasoespasmo da arteríola aferente, diminuindo levemente o débito urinário e melhorando a pressão dentro do sistema coletor.

O uso de opiáceos também tem bom resultado analgésico. Utilizamos como segunda linha devido aos seus efeitos colaterais. Deve-se ofertar ao paciente de preferência em conjunto com as medicações supracitadas, para otimização de seu efeito sempre que o perfil de alergia do paciente permitir. Ainda dentro do controle dos sintomas encontram-se os antieméticos. Náuseas e vômitos são habitualmente observados nos quadros de cólica renal e devem ser adequadamente controlados.

A eliminação do cálculo urinário frequentemente ocorre de maneira espontânea, a depender do tamanho do cálculo e da localização dele no trato urinário. Para aumentar o sucesso na expulsão do cálculo urinário utilizam-se bloqueadores alfa-adrenérgicos, com boa tolerância pelos pacientes. Se o paciente ficar com sintomas controlados, pode-se mantê-lo em tratamento conservador, aguardando a eliminação espontânea do cálculo. Caso os sintomas recrudescam, é necessário o tratamento cirúrgico da litíase urinária.

## Tratamento cirúrgico

Quando o paciente persiste com sintomas de dor intensa, mesmo adequadamente medicado, quando apresenta sinais de obstrução do sistema coletor ou sinais de infecção do trato urinário, é imperativo o tratamento cirúrgico, com desobstrução da via urinária. Pode-se apenas desobstruir o trato urinário com a passagem de cateter de duplo J, a depender da condição clínica do paciente ou proceder o tratamento definitivo do cálculo urinário. Em situações assintomáticas, deve-se tratar os cálculos urinários > 5 mm.

A seguir vamos comentar as opções terapêuticas disponíveis para tratamento da litíase na criança. As situações específicas de litíase urinária em crianças e as opções terapêuticas de escolha estão listadas na tabela 2.

## Litotripsia extracorpórea

A fragmentação de cálculo por ondas de choque é a opção de tratamento de cálculos urinários de preferência em crianças. Apresenta excelentes taxas de sucesso, girando em torno de 65%-85% na população pediátrica. Além de ser eficaz, apresenta boa segurança nessa população.

Situações específicas afetam negativamente o sucesso da fragmentação e que são aspectos a considerar na decisão por outros métodos terapêuticos: cálculos grandes, localização em cálices renais inferiores, cálculos densos e duros. Nessas situações utilizamos outros métodos terapêuticos.

Exceto essas situações, a litotripsia extracorpórea segue como terapêutica de escolha nessa população. Mesmo a presença de urocultura positiva não é contraindicação absoluta, mas indica necessidade de antibioticoterapia prévia à sessão de fragmentação.

## Ureterorrenolitotripsia

O procedimento endoscópico para fragmentação e retirada dos cálculos urinários tem bons resultados em crianças, porém alguns desafios se impõem ao seu uso, principalmente a questão do tamanho dos aparelhos. O calibre reduzido do trato urinário nas crianças por vezes leva à impossibilidade de utilização dos ureteroscópios rígidos e das bainhas ureterais, quando se realiza acesso intrarrenal.

Nos casos de litíase ureteral distal, a taxa de sucesso da ureterolitotripsia (ULT) é muito alta e com baixa complicação, sendo atualmente o método preferencial nessa situação, em detrimento da litotripsia extracorpórea.

## Nefrolitotripsia percutânea

Em situações de cálculos renais grandes ou cálculos coraliformes, o acesso percutâneo para a fragmentação e

**Tabela 2.** Opções de tratamento de cálculos urinários em crianças

Localização e tamanho	Tratamento primário	Tratamento secundário	Observações
Coraliforme	NLPC	LECO	Múltiplas sessões
Piélico < 10 mm	LECO	ULT Flex	-
Piélico 10-20 mm	LECO	ULT Flex/NLPC	Múltiplas sessões
Piélico > 20 mm	NLPC	LECO	-
Cálice inferior < 10 mm	LECO	ULT Flex	-
Cálice inferior > 10 mm	NLPC	LECO/ULT Flex	-
Ureter proximal	LECO	ULT/VLP	Grande → VLP
Ureter distal	ULT	LECO	-

LECO, litotripsia extracorpórea por ondas de choque; NLPC, nefrolitotripsia percutânea; VLP; videolaparoscopia; ULT, ureterolitotripsia; ULT Flex, ureterorrenolitotripsia flexível.

retirada deles se faz necessário. Com os nefroscópios rígidos e flexíveis é possível o tratamento de grandes massas de cálculos com índices baixos de complicações e boas taxas de sucesso. Recentemente houve a introdução no arsenal terapêutico dos aparelhos de “minipercutânea”, que têm calibre menor e conseqüentemente necessitam de acesso de menor diâmetro. Esses dispositivos possibilitaram o tratamento com menor taxa de complicações, mantendo o nível de sucesso do tratamento percutâneo de grandes cálculos renais e tem sido preferencialmente utilizado.

### Videolaparoscopia/robótica

Técnicas minimamente invasivas têm sido utilizadas no tratamento da litíase renal em crianças e neste caminho a utilização da videolaparoscopia se coloca como mais uma opção em casos específicos. Situações que podem ser

um desafio para outros métodos terapêuticos podem ser bem manejados com o acesso laparoscópico. A situação mais clara de potencial benefício são cálculos ureterais proximais grandes, que nem sempre podem ser tratados efetivamente com litotripsia extracorpórea ou ureterorrolitotripsia endoscópica. Através da laparoscopia pode-se acessar o ureter e realizar a retirada do cálculo íntegro com excelente taxa de sucesso.

A introdução da cirurgia robótica tem favorecido a utilização dessa opção com maior facilidade e segurança para o acesso ao ureter, sua abertura e sutura. Assim mais uma opção é colocada no arsenal para termos melhor chance de sucesso, maior índice de segurança e baixas taxas de complicações e recidivas no tratamento dos cálculos renais em crianças.

### Referências

- Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh Urology. 12th edition. 2020.
- Marra G, Taroni F, Berrettini A, Montanari E, Manzoni G, Montini G. Pediatric nephrolithiasis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *Journal of Nephrology*. 2019;32(2):199-210
- Miah T, Kamat D. Pediatric nephrolithiasis: A review. *Pediatric Annals*. 2017;46(6):e242-e244.
- Murad MH, Nelson CP, Pace KT, Jr VMP, Pearle MS, Preminger GM, et al. American Urological Association (AUA) Guideline Surgical Management of Stones: American Urological Association Surgical Management. 2016:1-50.
- Riedmiller H, Androulakakis P, Beurton D, Kocvara R, Gerharz E. EAU guidelines on paediatric urology. *Eur Urol*. 2022;40(5):589-99.
- Chahed J, Jouini R, Krichene I, Maazoun K, Brahim M, Nouri A. Urinary lithiasis and urinary tract malformations in children: A retrospective study of 34 cases. *African Journal of Paediatric Surgery*. 2011;8(2):168-71.
- Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(11):2203-9.
- Tasian GE, Ross ME, Song L, Sas DJ, Keren R, Denburg MR, et al. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(3):488-96.



## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 39**

#### **SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA**

## **Tratamento cirúrgico da infertilidade masculina**

Dr. Caio Eduardo Valada Pane

Dr. Gustavo Santana de Lima



Procedimentos cirúrgicos podem ser uma opção terapêutica em pacientes com infertilidade, a depender da patologia e da técnica de reprodução a ser empregada. A cirurgia de correção de varicocele e a reversão de vasectomia têm o objetivo de proporcionar melhora dos parâmetros seminais, com o intuito de usar o ejaculado para técnicas de reprodução assistida ou gestação natural. Já os procedimentos de recuperação cirúrgica de espermatozoides visam à obtenção dos espermatozoides para técnica de injeção intracitoplasmática.

## Varicocele

### Indicação cirúrgica

A varicocelectomia leva à melhora significativa dos parâmetros seminais em homens com alterações do espermograma que apresentam varicocele clínica.<sup>1</sup> Contudo, estudos recentes demonstram que a cirurgia não apresenta benefício quanto à melhora seminal na varicocele subclínica e, por tal motivo, não é indicada nesse contexto.<sup>2</sup> Já a indicação cirúrgica por dor testicular crônica em pacientes com varicocele de qualquer grau é controversa, sendo a cirurgia nessa situação resolutiva em 48%-90% dos casos.<sup>3</sup>

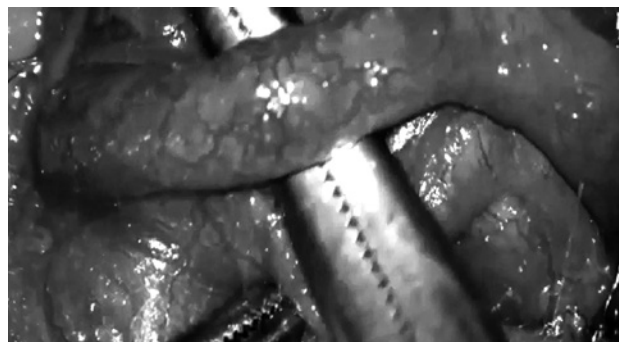
É conhecido que a varicocele impacta a qualidade seminal e também pode levar ao aumento do índice de fragmentação do DNA espermático. Em recente metanálise, Soetander et al.<sup>4</sup> analisaram cinco estudos, mostrando que a varicocelectomia microcirúrgica reduz o índice de fragmentação do DNA espermático, levando à melhora da espermatogênese.

Dessa forma, as indicações formais para varicocelectomia são: pacientes com infertilidade associada a varicocele clínica (graus 1, 2 ou 3) e alterações seminais (exceto volume) e/ou aumento da fragmentação do DNA espermático.

### Técnica cirúrgica

A técnica clássica de varicocelectomia é a técnica de Marmar, que consiste em acesso subinguinal do cordão espermático com auxílio de magnificação de imagem. Nessa técnica, isola-se o cordão espermático distalmente ao anel inguinal externo, abre-se a fáscia cremastérica e identificam-se as estruturas do cordão com auxílio de microscopia. Após correta identificação das veias, artérias, ducto deferente e vasos linfáticos, procede-se às ligaduras venosas, preservando-se as demais estruturas (Figura 1).

Na metanálise realizada por Yuan et al.,<sup>5</sup> as principais vantagens dessa técnica em relação aos acessos laparoscópicos e abertos sem magnificação de imagem são



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Isolamento da veia varicosa do cordão espermático na varicocele.

ocasionar menor recidiva, menor atrofia testicular e menor ocorrência de hidrocele pós-operatória, bem como maior taxa de gravidez e melhora na concentração e motilidade espermáticas.

### Resultados

A varicocelectomia pode levar à melhora dos parâmetros seminais e de fragmentação do DNA espermático entre três meses e um ano após a cirurgia.<sup>6</sup> Apesar de ainda não ser recomendado nos *guidelines* da European Association of Urology (EAU) e American Urological Association (AUA), alguns estudos mostram que a correção de varicocele em pacientes azoospermicos pode levar à identificação de espermatozoides no ejaculado, bem como à melhora nos resultados em técnicas de recuperação espermática (extração espermática testicular [TESE] extração espermática testicular por microscopia [microTESE]).<sup>7</sup> Em metanálise realizada por Kirby et al.,<sup>8</sup> foi demonstrado que a varicocelectomia melhora em 1,69 vez o resultado de reprodução assistida.

### Complicações cirúrgicas

As principais complicações da varicocelectomia são a hidrocele pós-operatória por ligadura de vasos linfáticos e atrofia testicular devido ligadura arterial inadvertida. A técnica microcirúrgica apresenta o menor índice de complicações, com formação de hidrocele em apenas 0,44% dos casos.<sup>9</sup> As demais técnicas, além de apresentarem maior recidiva, também complicam mais, com até 43% de ocorrência de hidrocele na técnica laparoscópica e maior atrofia testicular.

## Reversão de vasectomia

### Indicação cirúrgica

A vasectomia leva a quadro de azoospermia obstrutiva, devido obstrução dos ductos deferentes, garantindo a

infertilidade. Nos primeiros 15 anos após o procedimento, cerca de 3%-6% dos pacientes desejam a reversão. As principais razões que levam o paciente a se arrepender da vasectomia são: nova parceria, óbito de filhos e mudança das circunstâncias financeiras.<sup>10,11</sup> Para esses pacientes podem ser propostas a reversão de vasectomia ou a fertilização *in vitro* (FIV), com espermatozoides recuperados do epidídimo.

O custo econômico por trás dos métodos de reprodução assistida também deve ser considerado. Em revisão sistemática publicada por Garceau et al.<sup>12</sup> mostrou-se que a reversão de vasectomia é mais custo-efetiva do que a FIV.

## Resultados em relação ao tempo de vasectomia

Considera-se que quanto maior é o tempo de vasectomia, menor é a taxa de patência do ducto deferente reanastomosado e menor é a taxa de gravidez.<sup>11</sup> Neste sentido, em pacientes com vasectomia realizadas há até três anos, a taxa de patência chega a ser de 97%, enquanto a taxa de gravidez atinge 76%. Esses números diminuem quanto maior o tempo da cirurgia, sendo a taxa de patência de 71% e gravidez de 30% após 14 anos da vasectomia.<sup>12</sup>

Outros preditores para a patência do ducto espermático na reversão da vasectomia são: a técnica cirúrgica, como o método de anastomose (vasovasostomia em dupla ou única camada) e o local de anastomose (vasovasostomia ou vasoepididimostomia); as características do fluido seminal intraoperatório, em que a presença de fluido limpo e abundante em pelo menos um dos ductos está associada a maiores taxas de patência.<sup>10</sup>

## Técnica cirúrgica

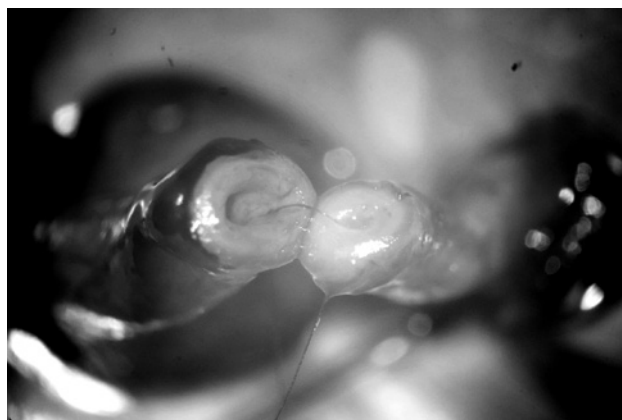
As duas principais técnicas de reversão de vasectomia são a vasovasostomia (em dupla ou única camada) e a vasoepididimostomia. Em ambas as técnicas, é realizada incisão escrotal bilateralmente. A incisão pode ser ampliada, dependendo se o espaço entre os cotos dos ductos deferentes for grande ou se o coto proximal estiver alto. Geralmente, a incisão escrotal é feita pelo menos 1 cm lateral à base do pênis.<sup>13,14</sup>

Na vasovasostomia, ambos os cotos dos ductos deferentes são isolados e mobilizados, a fim de garantir anastomose livre de tensão. Procede-se, então, à excisão do segmento obstruído ou do granuloma espermático. Quando o espaço entre os cotos é grande, pode-se realizar dissecação dos ductos deferentes até o nível do anel inguinal e também dissecar os ductos convolutos, a fim de aumentar o tamanho dos cotos em até 6 cm. Após isso, deve-se identificar a luz de ambos os cotos, bem como sua mucosa, com

coleta do fluido seminal do cototesticular. Deve-se testar a perviedade do seguimento abdominal com a introdução de um fio monofilamentar.

Com ambos os cotos preparados, procede-se a anastomose. Aqui, o fundamental é aproximar as mucosas dos cotos sem tensão, a fim de garantir uma boa anastomose. A anastomose deve ser feita em plano único total ou dois planos (mucoso + extramucoso) com pontos separados de fio monofilamentar 9-0 ou 10-0 sob visão microscópica, a fim de promover a adequada coaptação das bordas<sup>14</sup> (Figura 2).

A vasoepididimostomia é indicada quando o coto testicular é completamente seco ou não se encontram espermatozoides após múltiplas análises. Outra indicação ocorre quando há obstrução epididimária ou quando a azoospermia obstrutiva não é causada por vasectomia (presença de espermatogênese na biópsia testicular e sem obstrução do ducto deferente). Dessa forma, realiza-se a anastomose entre o coto abdominal) do deferente com um túbulo epididimal, podendo essa anastomose ser realizada de modo terminoterminal ou terminolateral.<sup>14</sup>



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. Cotos proximal e distal com o primeiro ponto da anastomose em camada única.

## Técnicas de recuperação espermática

A azoospermia é dividida em obstrutiva e não obstrutiva. A azoospermia obstrutiva, presente em 20%-40% dos casos, ocorre quando a ausência de espermatozoides é justificada por alguma obstrução no trato genital (obstrução no epidídimo, ductos deferentes, ducto ejaculatório). Já na azoospermia não obstrutiva, a ausência de espermatozoides é justificada por alterações na espermatogênese de diversas causas (alterações genéticas, criptorquidia, varicocele, hipogonadismo etc.).<sup>15</sup>

## Tratamento cirúrgico da azoospermia obstrutiva

A aspiração percutânea de espermatozoide

epididimário (PESA) e a aspiração microcirúrgica de espermatozoide epididimário (MESA) são as técnicas de escolha para recuperação de espermatozoides na azoospermia obstrutiva. Nesses casos, a etiologia da obstrução não interfere na taxa de recuperação de espermatozoides, apresentando sucesso > 90% em pacientes vasectomizados. O tempo de vasectomia não parece ser um preditor isolado importante para o sucesso da recuperação de espermatozoides na PESA.<sup>16</sup>

### PESA

Nessa técnica, realiza-se anestesia local no cordão espermático, palpação e isolamento digital do epidídimo e punção percutânea com agulha fina, preferencialmente na cabeça do epidídimo. Nesta punção aspira-se o conteúdo epididimário, o qual é encaminhado à microscopia de grande aumento para pesquisar a presença de espermatozoides móveis.<sup>14</sup>

### MESA

Diferente da PESA, essa técnica necessita realizar incisão escrotal para exposição do epidídimo. Sob magnificação de imagem proporcionada por microscópio cirúrgico, identificam-se os túbulos do epidídimo e procede-se à punção dele.

### Tratamento cirúrgico da azoospermia não obstrutiva

Nos casos de azoospermia não obstrutiva, a recuperação dos espermatozoides é realizada diretamente dos testículos, a qual pode ser feita por aspiração espermática testicular (TESA), TESE e microTESE.

### TESA

Essa técnica consiste na punção do testículo com agulha grossa (18-21G) sob anestesia local, a fim de obter fragmentos do parênquima testicular (Figura 3). A partir disso, tais fragmentos são processados e analisados em microscópio de grande aumento para identificar espermatozoides. Em análise retrospectiva, Jensen et al.<sup>17</sup> avaliaram 125 pacientes com azoospermia não obstrutiva submetidos a TESA, constatando taxa de recuperação espermática de 30%. Porém, essa taxa pode atingir até 60%, como constatado em outras séries.<sup>18</sup>

As principais complicações desse procedimento são o hematoma escrotal e a dor no pós-operatório, porém são incomuns.<sup>17</sup> Tem como principal vantagem levar a pouca lesão testicular e apresentar baixa morbidade, porém proporciona a obtenção de menos material quando comparada a técnicas mais invasivas.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. TESA: testículo direito isolado manualmente com agulha de biópsia introduzida.

### TESE/OTEM

A TESE é a clássica biópsia testicular. Abre-se a túnica albugínea e acessa-se o parênquima testicular, obtendo um pequeno fragmento, o qual será processado e levado à análise microscópica para identificar espermatozoides. Uma metanálise publicada em 2015<sup>19</sup> concluiu que a TESE apresenta duas vezes mais chances de recuperar espermatozoides quando comparada à TESA. Na TESE, pode-se obter maior quantidade de material, aumentando a possibilidade de encontrar espermatozoides. Contudo, é uma técnica de maior morbidade e que leva a maior lesão testicular.

Quando a TESE é realizada por mapeamento testicular, dá-se o nome de *open testicular extraction mapping* (OTEM). Nessa técnica, são realizadas múltiplas biópsias padronizadas por quadrantes do testículo, obtendo-se de 9 a 18 fragmentos (Figura 4). As suas principais vantagens são apresentar maior chance de sucesso na obtenção de espermatozoides quando comparada à TESE tradicional (taxas semelhantes à microTESE), além de não necessitar de microscópio cirúrgico e de não realizar abertura ampla do testículo.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 4. OTEM: testículo exposto, sendo retirado fragmento de parênquima em um dos pontos mapeados.

## MICROTESE

A microTESE, diferente da TESE, necessita de ampla abertura da túnica albugínea, em sentido transversal. Com isso, everte-se o parênquima testicular para exposição dos túbulos seminíferos. Com auxílio do microscópio cirúrgico, realiza-se a excisão dos túbulos mais dilatados, encaminhando o material para busca de espermatozoides (Figura 5). A sua desvantagem é tratar-se de um procedimento mais demorado e custoso, além de demandar equipamentos e materiais específicos.

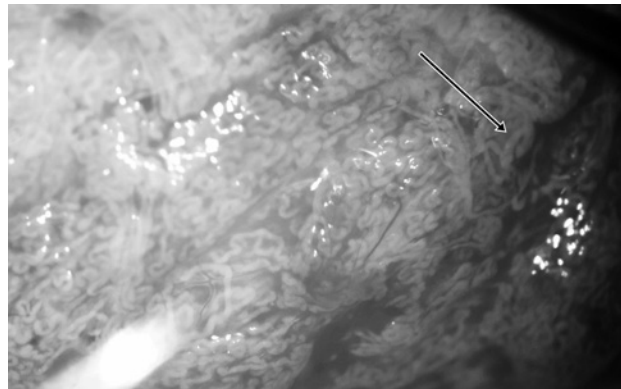
A microTESE, historicamente, é associada a maiores taxas de sucesso na recuperação espermática quando comparada a outras técnicas, com 1,5 vez mais chance do que a TESE.<sup>19</sup>

Contudo, uma revisão sistemática e metanálise recente analisaram 117 estudos, concluindo que não houve diferença entre as duas técnicas.<sup>20</sup>

## Referências

1. Baazeem A, Belize E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011;60:796.
2. Kohn TP, Ohlander SJ, Jacob JS, Griffin TM, Liphultz LI, Pastuszak AW. The effect of subclinical varicocele on pregnancy rates and semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Curr Urol Rep*. 2018;19(7):53.
3. Baek SR, Park HJ, Park NC. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. *Andrologia*. 2019;51:e13187.
4. Soetandar A, Noegroho BS, Siregar S, Adriansjah R, Mustafa A. Microsurgical varicocelectomy effects on sperm DNA fragmentation and sperm parameters in infertile male patients: A systematic review and meta-analysis of more recent evidence. *Arch Ital Urol Androl*. 2022;94(3):360-5.
5. Yuan R, Zhuo H, Cao D, Wei Q. Efficacy and safety of varicocelectomies: A meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med*. 2017;63(2):120-9.
6. Machen GL, Johnson D, Nissen MA, Naber E, Sandlow JI. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility. *Andrologia*. 2020;52(2):e13500.
7. Sajadi H, Hosseini J, Farrahi F, Dadkha F, Sepidarkish M, Sabbaghian M, et al. Varicocelectomy may improve results for sperm retrieval and pregnancy rate in non-obstructive azoospermic men. *Int J Fertil Steril*. 2019;12:303.
8. Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, Crowell K, Coward RM. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1338-43.
9. Wang H, Ji ZG. Microsurgery Versus Laparoscopic Surgery for Varicocele: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Invest Surg*. 2020;33(1):40-48.
10. Elzanaty S, Dohle GR. Vasovasostomy and predictors of vasal patency: a systematic review. *Stand J Urol Nephrol*. 2012;46(4):241-6.

Apesar das divergências na literatura, os *guidelines* da EAU e AUA consideram a microTESE como método de escolha para obtenção de espermatozoides na azoospermia não obstrutiva.



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 5.** MicroTESE: imagem microscópica do perênquima testicular, observa-se ducto dilatado indicado na seta.

11. Herrel LA, Goodman M, Goldstein M, Hsiao W. Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: a meta-analysis and systematic review. *Urology*. 2015;85(4):819-25.
12. Garceau L, Henderson J, Davis LJ, Petrou S, Henderson LR, McVeigh E, et al. Economic implications of assisted reproductive techniques: a systematic review. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3090-109.
13. Belker AM, Thomas Jr AJ, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991;145:505.
14. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 11th edition. Elsevier;2020.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. The management of obstructive azoospermia: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;111:873.
16. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol*. 2011;37:570.
17. Jensen CFS, Ohl DA, Hiner MR, Fode M, Shah T, Smith GD, et al. Multiple needle-pass percutaneous testicular sperm aspiration as first-line treatment in azoospermic men. *Andrology*. 2016;4(2):257-62.
18. Rosenlund B, Kvist U, Plöen L, Rozell BL, Sjöblom P, Hillensjö T. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Reprod*. 1998;13(5):1266-71.
19. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;104:1099.
20. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25:733.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 40

#### SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

## Priapismo: fisiopatologia, avaliação e tratamento

Dr. Maurício Jacomini Verotti

Dr. Guilherme Ricardo Nunes Silva

Dr. Pedro Henrique Martins de Oliveira

## Definição e epidemiologia

Define-se priapismo como a ereção completa ou parcial contínua, com duração > 4 horas, não relacionada a desejo ou estímulo sexual.<sup>1</sup> Embora sua incidência seja relativamente baixa, a gravidade potencial torna o seu conhecimento e manejo fundamentais para todo urologista.<sup>2</sup> Em populações específicas, como portadores de anemia falciforme, ocorre em 29%-42% dos homens ao longo da vida, sendo essa a causa mais comum de priapismo na infância (63%).<sup>3-5</sup>

## Classificação

### Priapismo isquêmico (de baixo fluxo ou veno-oclusivo)

Emergência urológica, marcado por ereção geralmente dolorosa com veno-oclusão, fluxo arterial baixo ou ausente, hipoxemia, hiper carbica e acidose tecidual. Responde por 95% dos casos.

### Priapismo não isquêmico (de alto fluxo ou arterial)

Quase sempre indolor, 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. Por não haver isquemia, não é emergência.

## Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e informações de exames físico, laboratorial e de imagem ajudarão a diferenciar seus tipos. Deve-se questionar histórico sexual, anemia falciforme, anormalidades hematológicas, trauma pélvico, genital ou perineal, tempo de ereção, presença e grau de dor, episódios anteriores, função erétil prévia, uso de medicações intracavernosas e orais, drogas lícitas e ilícitas (exemplo: 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.<sup>6-10</sup>

O exame físico do priapismo isquêmico evidencia ereção completa dos corpos cavernosos, mas não da glândula e corpo esponjoso. A anemia falciforme estará presente em cerca de 30% dos casos. A investigação de malignidades, hematológicas ou não, deve ser atentada em crianças. Em relação a medicamentos, destacam-se injetáveis intracavernosos, onde a ocorrência varia de 0,4%-35%, sendo mais frequente com papaverina e menos com prostaglandina.<sup>3,11</sup>

No priapismo não isquêmico, a ereção é em geral menos intensa, com menos dor e pode ser incrementada com desejo sexual. A existência de um intervalo de tempo entre o trauma e o priapismo é frequente, podendo ser de duas a três semanas, tempo necessário, por vezes, para estabelecimento da fístula após lesão arterial.<sup>1</sup>

A principal etiologia são traumatismos em região do períneo ou pênis, fraturas pélvicas, laceração vascular por agulha e erosões vasculares decorrentes de infiltração metastática do corpo cavernoso. Casos após lesão iatrogênica em uretrotomia interna, corporoplastia de Nesbit, são relatados.<sup>1</sup>

## Exames laboratoriais

Na avaliação laboratorial destacamos o hemograma, coagulograma e eletroforese de hemoglobina. Avaliações toxicológicas em amostras de urina podem ser solicitadas diante de suspeita clínica.

A gasometria dos corpos cavernosos, coletada de modo asséptico após bloqueio peniano, é fundamental na avaliação do tipo de priapismo em questão: no padrão isquêmico, teremos hipóxia, acidose e hiper carbica. Na doença de alto fluxo, padrão arterial com altos níveis de PaO<sub>2</sub>, ausência de acidose ou hiper carbica, enquanto o padrão normal é misto (Tabela 1).

Tabela 1. Gasometria sanguínea esperada

Origem	pO <sub>2</sub> (mmHg)	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH
Priapismo isquêmico	< 30	> 60	< 7,25
Sangue arterial normal	> 90	< 40	7,40
Sangue venoso normal	40	50	7,35

Adaptada de Bivalacqua et al., 2022.<sup>2</sup>

## Exames de imagem

- Ultrassonografia (US) *doppler*: pode ser útil na diferenciação do tipo de priapismo, não devendo atrasar o atendimento inicial. Sua maior utilidade está no controle de bom resultado ao documentar a perfusão tecidual.
- Ressonância nuclear magnética (RNM): documenta fibrose em casos isquêmicos de maior duração, com até 100% de sensibilidade na identificação de musculatura lisa invariável, predizendo prognóstico de função erétil. 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 12 horas edema intersticial, destruição do endotélio sinusoidal e exposição da membrana basal. Em 24 horas há intensa adesão plaquetária, com trombos no espaço sinusoidal e área de necrose decorridas 48 horas. Após a reperfusão por vias naturais ou terapêuticas, haverá ainda lesão celular adicional por estresse oxidativo.<sup>12-14</sup>

Intervenções após 48-72 horas do início podem ajudar a aliviar a ereção e a dor, mas terão pouco benefício na prevenção da disfunção erétil.<sup>6</sup>

### 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 da óxido nítrico sintase endotelial, pelo fluxo sanguíneo em turbilhonamento.

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 rápida, persistência de ereção com rigidez peniana parcial ou priapismo intermitente não associado a dor.<sup>6</sup>

## Tratamento

### Priapismo isquêmico, baixo fluxo ou veno-oclusivo

Caracteriza emergência médica, requerendo intervenções assertivas, rápidas e sequenciais, visando restabelecer detumescência peniana, controle da dor e prevenção de dano do corpo cavernoso. Não há espaço para observação, medicamentos orais, compressas frias, que sem utilidade não devem atrasar as terapias definitivas.<sup>2,3</sup> Deve-se

alertar os pacientes da possibilidade de disfunção erétil, principalmente quando a duração for > 36 horas.<sup>2,7</sup>

### Tratamento não cirúrgico

Deve ser iniciado rapidamente, seguindo fluxo de manobras, caso haja falha no estágio anterior. Sob técnica asséptica, realiza-se o bloqueio do nervo dorsal do pênis e em seguida efetua-se aspiração dos corpos cavernosos, com coleta de gasometria, através de punção corporal transglandar ou em base peniana “às 3 e/ou 9 horas”, topografia em que torna improvável a 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%, por vezes com bons resultados.<sup>13,14</sup>

Todavia, evidências apontam que terapias com instilação de soluções simpaticomiméticas são mais resolutivas e devem ser a primeira escolha quando o priapismo for induzido por injeção intracavernosa.<sup>2</sup> Nesse caso, a droga mais utilizada é a fenilefrina. Alíquotas de 200 mcg podem ser injetadas a cada 3-5 minutos, não ultrapassando 1 mg por hora, com resolução em até 80% dos casos.<sup>7</sup> Também podem ser utilizados como tratamento a etilefrina, azul de metileno, adrenalina e terbutalina.<sup>2</sup>

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

Se na causa couber terapia sistêmica (exemplo: anemia falciforme), fazê-la em conjunto, com hidratação, oxigenoterapia, alcalinização com bicarbonato e transfusão sanguínea eventualmente. Tais medidas não devem retardar o tratamento e a participação de outros especialistas (exemplo: hematologista) pode ser útil em momento oportuno.<sup>2</sup>

Não havendo resposta em relação às manobras supracitadas, após uma hora ou na gênese de efeito colateral cardiovascular significativo, a próxima etapa se fará necessária.

### Tratamento cirúrgico

Os *shunts* são comunicações entre corpo cavernoso e glândula, corpo esponjoso ou veia para drenagem, objetivando a saída do sangue isquêmico, evacuação de trombos, redução de pressão local e restabelecimento da circulação. Devem ser considerados preferência e experiência do cirurgião, sendo preferíveis no sentido distal para proximal, pela facilidade e menor risco de complicações.<sup>14</sup>

O sucesso deverá ser clínico e gasométrico, documentado por *doppler*, sendo tempo-dependente. Biópsia do corpo cavernoso deve ser realizada, com finalidade prognóstica e documentação médico-legal. Caso seja indicado método de imagem, a RNM apresenta melhor acurácia e correlação com status histopatológico peniano.<sup>2</sup>

## Shunt distais percutâneos

- Punção de Winter: insere-se uma agulha tipo Tru-cut através da glândula no corpo cavernoso, objetivando a criação de fístula corporoglandar.
- 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.

## Shunt distais abertos (desvio corporoglandar)

- Al-Ghorab: incisão transversa no dorso glandar, com secção 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. Estudos relatam maior sucesso imediato no alívio do priapismo, porém com mais risco de degradação da função erétil, comparando-se com o *shunt* distal isolado.<sup>15,16</sup>

Dentre as complicações não eréteis das derivações distais, com ou sem tunelização, temos lesão uretral, cavernosite, persistência de fístula, infecção e necrose da pele peniana.<sup>2</sup>

## Shunt proximal aberto (desvio corpo esponjoso aberto)

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

## Shunt na veia safena ou veia dorsal

- Grayhack: veia safena é mobilizada abaixo da veia femoral e anastomosada com o 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 e não a fístula confeccionada. O tempo é o principal fator para resposta aos tratamentos estabelecidos. Estudos que utilizaram ponto de corte de 72 horas evidenciaram que todos os homens com boa resposta terapêutica antes desse período experimentaram algum grau de preservação da

função erétil, número que caiu para 40% após. Assim, os benefícios são decrescentes após esse período.<sup>2,7</sup>

Dentre as complicações destacam-se edema peniano, hematoma, infecção, fístula uretral, necrose do pênis e fenômenos tromboembólicos nos *shunts* vasculares.<sup>1</sup>

## 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 horas, além de evidência de fibrose cavernosa por estudo histológico ou RNM.<sup>2</sup>

Na fase tardia, o implante de prótese peniana pode tratar a disfunção erétil e outras sequelas do priapismo, sendo por vezes de difícil implantação.<sup>16,17</sup>

## Priapismo não isquêmico, alto fluxo ou arterial

Em razão de não haver isquemia, não é emergência, havendo resolução espontânea da fístula em até 62% dos casos,<sup>18</sup> evitando riscos da intervenção vascular como disfunção erétil, gangrena peniana, isquemia do glúteo, abscesso e cavernosite. A aspiração do corpo cavernoso tem 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, 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, onde recorrências podem se apresentar em 7%-27% dos casos, com necessidade de nova intervenção.<sup>8,19-23</sup>

A cirurgia é destinada à falha ou indisponibilidade da angioembolização, como o recurso final, por via transcorpórea, utilização de US *doppler* intraoperatório, com objetivo



de ligadura cirúrgica da fístula e maiores riscos relacionados à disfunção erétil, sendo conduta de exceção.<sup>2,16,24</sup>

## Ereção prolongada/priapismo após uso de injeção intracavernosa

Ereções com duração < 1 hora não exigem intervenção, enquanto rigidez com tempo > 4 horas deve seguir a abordagem do priapismo isquêmico. Entre 1-4 horas, considerar:

- Extensão da rigidez peniana: quando leve (insuficiente para penetrar) geralmente é autorresolutiva, mas plena merece atenção, com risco de evolução para priapismo.
- Tipo de medicação utilizado e dose: alprostadil em monoterapia associa-se a ereções de menor duração, com risco em comparação com terapias combinadas, que incluem papaverina e/ou fentolamina e quanto maior a dose, maior o risco potencial. Mandatório orientar os pacientes em uso de injeção intracavernosa (ICI) a retornarem ao consultório ou procurarem serviço referenciado caso apresentem ereção com duração > 4 horas.<sup>2</sup>

## Priapismo recorrente ou intermitente

A abordagem deve ser semelhante à do priapismo isquêmico, quando duração > 4 horas. Em relação a medicamentos com vistas à prevenção, há várias drogas disponíveis, porém, escassez de estudos robustos e muitos efeitos adversos para uma população por vezes jovem e sem prole constituída.<sup>16</sup>

## Referências

1. Broderick GA; Priapismo. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Craig AP. Campbell-Walsh Urologia. 11ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
2. Bivalacqua TJ, Allen BK, Brock GB, Broderick GA, Chou R, Kohler TS, et al. The diagnosis and management of recurrent ischemic priapism, priapism in sickle cell patients and non-ischemic priapism: an AUA/SMSNA guideline. J Urol. 2022;208(1):43-52.
3. Nelson JH 3rd, Winter CC. Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series. J Urol. 1977;117(4):455-8.
4. Ateyah A, Rahman El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. J Sex Med. 2005;2(2):248-53.
5. 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.
6. Zacharakis E, Garaffa G, Raheem AA, Christopher AN, Muneer A, Ralph DJ. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. BJU Int. 2014;114(4):576-81.
7. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. J Sex Med. 2010;7(1 Pt 2):476-500.
8. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. Urol Clin North Am. 2011;38(2):185-94.
9. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. J Sex Med. 2012;9(1):88-103.
10. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. Arch Intern Med. 1980;140(11):1434-7.
11. 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.
12. El-Bahnasawy MS, Dawood A, Farouk A. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. BJU Int. 2002;89(3):285-90.
13. Costa WS, Felix B, Cavalcanti AG, Medeiros J Jr, Sampaio FJ. Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. BJU Int. 2010;105(6):838-41; discussion 841.
14. Ateyah A, Rahman El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. J Sex Med. 2005;2(2):248-53.
15. Ralph DJ, Borley NC, Allen C, Kirkham A, Freeman A, Minhas S, et al. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. BJU Int. 2010;106(11):1714-8.

Manipulações hormonais antiandrogênicas: estrogênios, cetoconazol, agonistas/antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), para supressão da ereção peniana. Tais medicações são proscritas em jovens sem maturação sexual e estatura definida. Alterações da libido, fertilidade e saúde óssea são outros efeitos deletérios e o emprego de estrogênios se associa a riscos cardiovasculares.

A auto-ICI de simpaticomiméticos pode ser útil em casos e pacientes específicos, como na doença falciforme, onde a hidroxiureia constitui tratamento da doença em si.

A terbutalina é um agente 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, inibindo ereções reflexas, com maior plausibilidade em neuropatas, porém pouco usada.

A gabapentina é anticonvulsivante, ansiolítico e redutor de nocicepção via inibição do canal de Ca<sup>++</sup>, podendo diminuir a testosterona através de redução do hormônio luteinizante (LH). Assim como a digoxina, embora postulado, há baixa evidência e efetividade para justificar sua utilização.

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”. Deve ser utilizado fora da crise, com pênis em flacidez.<sup>25-27</sup>

16. EAU Guidelines Office. Sexual and Reproductive Health - Limited Update 2022. Disponível em: <<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>>. Acesso em: mar. 2023.
17. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Le Bret T, Levine L, et al. Priapism. *J Sex Med.* 2004;1(1):116-20.
18. 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.
19. Cakan M, Altu Gcaron U, 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.
20. Numan F, Cantasdemir M, Ozbayrak M, Sanli O, Kadioglu A, Hasanefendioglu A, et al. Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. *J Sex Med.* 2008;5(1):173-9.
21. Kim KR, Shin JH, Song HY, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, et al. Treatment of high-flow priapism with superselective transcatheter embolization in 27 patients: a multicenter study. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(10):1222-6.
22. Görich J, Ermis C, Krämer SC, Fleiter T, Wisianowsky C, Basche S, et al. Interventional treatment of traumatic priapism. *J Endovasc Ther.* 2002;9(5):614-7.
23. 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 followup. *J Urol.* 2004;172(2):644-7.
24. Tønseth KA, 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.
25. 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.
26. 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.
27. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med.* 2006;3(6):1077-84.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 41

**SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA**

# Doença de Peyronie: epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico

Dr. David Jacques Cohen

Dr. Alcides Mosconi Neto

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek

## Introdução e epidemiologia

A doença de Peyronie (DP) foi descrita pela primeira vez em 1743 por François Gigot de La Peyronie<sup>1</sup> e caracteriza-se pelo acometimento do tecido conjuntivo, com formação de placas de fibrose na túnica albugínea (TA) dos corpos cavernosos penianos, ocasionando dor, curvatura peniana, disfunção erétil (DE) e impacto na qualidade de vida.

Sua prevalência varia entre 0,4%-9%.<sup>2</sup> Sua incidência é maior entre a 6.<sup>a</sup> e a 7.<sup>a</sup> década de vida, mas pode ocorrer também em pacientes jovens. Alguns fatores de risco e comorbidades associadas são: diabetes, hipertensão arterial, DE, tabagismo, alcoolismo, miocardiopatia isquêmica, hipogonadismo e pós-operatório de prostatectomia radical. A DP possui semelhanças genéticas e fisiopatológicas com a doença de Dupuytren (fibrose palmar), sendo que 8% a 39% dos pacientes com DP possuem contratura palmar e de 4%-26% dos pacientes com doença de Dupuytren possuem DP.<sup>3,4</sup>

Efeitos psicológicos associados à doença foram relatados por 81% dos pacientes, estes, 54% relataram problemas de relacionamento e 48% algum grau de depressão significativa.<sup>5,6</sup>

## 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.<sup>3,5,7</sup> A hipótese mais difundida seria que lesões microvasculares repetitivas ou traumas durante a relação sexual, em indivíduos geneticamente predispostos, poderiam

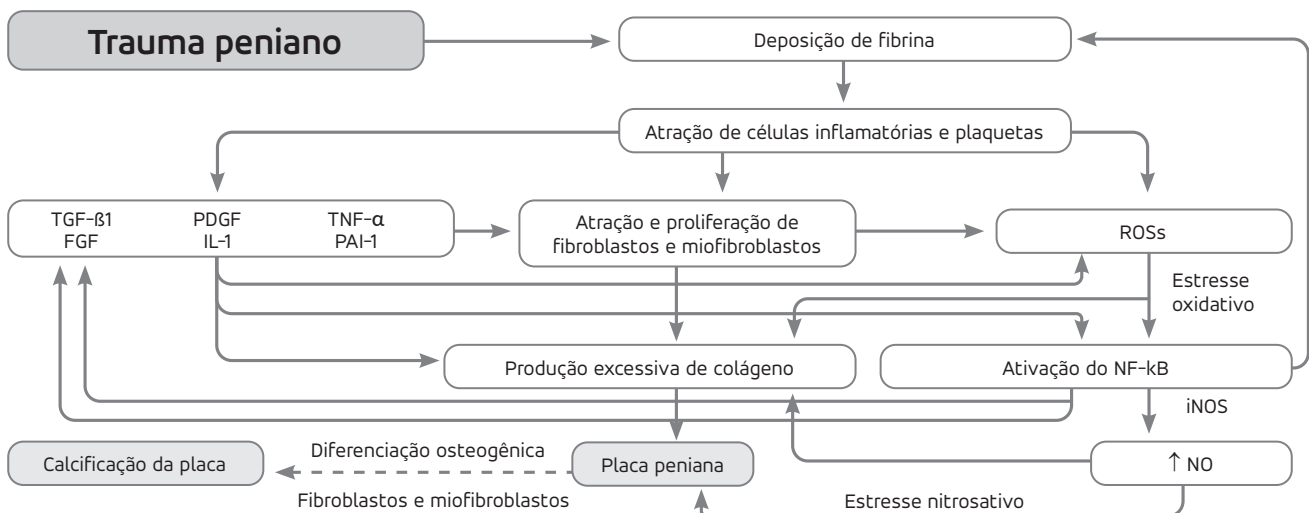
desencadear uma cascata de cicatrização anômala e contínua. É importante destacar o papel da predisposição genética associado ao trauma, conforme mostrou o estudo de 2004 de Zargooshi,<sup>8</sup> em que foram estudados 193 pacientes com fratura de pênis e nenhum deles desenvolveu DP.

A produção anômala de citocinas fibrogênicas (fator de crescimento transformador beta [TGF-β]; fator de necrose tumoral e radicais livres) leva a uma maior deposição de colágeno tipo III com desorganização arquitetural, e por fim ao aparecimento de placa fibrosa na TA do pênis, reduzindo a elasticidade local e levando à curvatura peniana durante a ereção (Figura 1).<sup>1,3,5</sup>

A evolução natural da doença pode variar desde resolução espontânea até piora progressiva da deformidade 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;
2. Fase estável (crônica ou fibrótica), quando já existe um processo de cicatrização e fibrose, com estabilização da placa e conseqüentemente da curvatura e melhora da dor.<sup>1,4,6</sup>

De maneira geral, durante a fase aguda, que dura entre 6 e 18 meses, a curvatura peniana tende a piorar em 30% a 50% dos casos ou se estabilizar em 47% a 67%.<sup>5,6</sup> Melhora espontânea é reportada apenas em 3% a 20% dos pacientes.<sup>1,5</sup> Na DP, geralmente a placa fibrótica encontra-se na porção lateral do pênis (57%), seguida de placa dorsal (39%) e menos frequentemente placa ventral.<sup>5</sup> Já na maioria dos



FGF, fator de crescimento de fibroblastos; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa; NF-κB, fator nuclear kappa B; PAI-1, inibidor 1 do ativador do plasminogênio; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; ROSs, reactive oxygen species; TGF-β1, fator de crescimento transformador beta 1. Adaptada de Wei et al., 2020.<sup>9</sup>

casos congênitos, a curvatura é ventral, mas pode ser lateral e raramente dorsal.<sup>6</sup>

## Avaliação diagnóstica

O diagnóstico da DP é eminentemente clínico e se dá através da história clínica e exame físico. A clínica costuma ser representada por dor e deformidade peniana, podendo levar a dificuldade para o coito e DE.<sup>5</sup> O objetivo da avaliação inicial é obter informações sobre os sintomas apresentados e sua duração (por exemplo, dor na ereção, nódulos palpáveis, deformidade, comprimento, circunferência e função erétil). A dor é sintoma comum e geralmente se limita à fase aguda. Ocorre em até 70% dos pacientes, tendendo a resolução espontânea em 90% dos casos durante os primeiros 12 meses do início dos sintomas.<sup>1,6</sup> A curvatura peniana é o mais impactante sintoma da doença e está presente em 94% dos homens afetados.<sup>5</sup> Um questionário validado e específico da doença de Peyronie [PDQ] foi desenvolvido e inclui a avaliação de três domínios: psicológico, físico e impacto na qualidade de vida.<sup>10</sup> Atualmente é pouco utilizado na prática clínica, sendo mais reservado para utilização em ensaios clínicos.

Os médicos devem obter uma história focada para distinguir entre doença ativa e estável, pois isso influenciará no tratamento a ser seguido. Resolução da dor e estabilidade da curvatura por pelo menos três meses são critérios bem aceitos de estabilização da doença.

No exame físico geral deve-se procurar por contraturas fibróticas palmares (doença de Dupuytren) e contraturas fibróticas plantares (doença de Ledderhose). O exame genital inicia-se com a medida do diâmetro peniano e de seu comprimento, esticado desde sua inserção até a ponta da

glande. O comprimento e o diâmetro peniano, juntamente com o grau de curvatura, são importantes na definição do tipo de tratamento cirúrgico, além disso, funcionam como forma de comparação no pós-operatório e também para resguardo legal. Durante a fase aguda não há sinais evidentes com o pênis flácido, por outro lado, na fase crônica pode-se palpar placas/nódulos na TA (calcificadas ou não) que se localizam com maior frequência na região lateral do pênis. É importante ressaltar que o tamanho da placa não é diretamente proporcional ao grau de curvatura.<sup>11</sup>

Quando se indica algum tipo de tratamento intraleisional ou cirúrgico é de fundamental importância o teste de ereção peniana, associado ou não ao ultrassom (US) *doppler* para definir a melhor estratégia terapêutica. O US *doppler* é operador-dependente e possui baixa especificidade para determinar o tamanho da placa na TA.<sup>12</sup> Habitualmente, quando disponível, deve ser realizado somente para uma avaliação detalhada da hemodinâmica peniana em casos *borderlines* de DE, no qual o exame pode alterar a conduta cirúrgica.

Pode-se utilizar também fotos obtidas pelo paciente de pelo menos quatro ângulos (frontal, superior, lateral esquerdo, lateral direito). A finalidade de qualquer um desses testes é definir de forma adequada a curvatura peniana (medida em graus pelo ângulo formado entre a convexidade e a concavidade no ponto de curvatura máxima); localização da placa peniana (dorsal/ventral/lateral); tipo de curvatura (uniplanar/biplanar) e presença ou não de curvaturas complexas, como lesão em ampolheta, por exemplo. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm um papel limitado no diagnóstico da curvatura e não são recomendadas de forma rotineira.

## Referências

- 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;188-96.
- 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.
- Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebre T, Levine L, et al. Peyronie's disease. The Journal of Sexual Medicine. 2004;1(1):110-5.
- 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;1599-626.
- Nardozza Jr A, Facio Jr FN, Faria GEd, Andrada Ncd. Peyronie diseases: diagnostic and clinical treatment. In: Nardi AC, Nardozza Jr A, Fonseca CEC, Bretas FFH, Truzzi JCCI, Bernardo WM (editors). Diretrizes Urologia - AMB. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2014;169-82.
- Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneeer A, Salonia A, Verze P. EAU Guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism. In: Urology EAU (editor). European Association of Urology Guidelines 2019.
- Tsambarlis P, Levine L. Nonsurgical management of Peyronie's disease. Nature Reviews Urology. 2019;16(3):172-86.
- Zargooshi J. Trauma as the cause of Peyronie's disease: penile fracture as a model of trauma. J Urol. 2004;172(1):186-8.
- Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh Urology. 12th edition. 2020.
- Hellstrom WJ, Feldman R, Rosen RC, Smith T, Kaufman G, Tursi J. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. J Urol. 2013;190:627.
- Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, Moysidis K, Tzortzis V, Hatzichristou D. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. Eur Urol. 2008;53:644.
- Kadioğlu A, Tefekli A, Erol H, Cayan S, Kandirali E. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2000;12:263.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 42

**SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA**

# Distúrbios da ejaculação

Dr. Arthur Cardoso Del Papa

## Fisiologia da ejaculação

A ejaculação é um processo coordenado que envolve os sistemas nervosos central e periférico. Esse processo é dividido em três fases: emissão, ejeção e orgasmo.

A emissão corresponde à primeira fase da ejaculação. Nessa fase, ocorre contração da musculatura lisa das vesículas seminais e da próstata, o que ocasiona a saída de líquido seminal para a uretra posterior. A segunda fase, chamada ejeção, é a expulsão do sêmen pelo pênis, na qual há contração dos músculos do assoalho pélvico (bulbocavernoso, bulboesponjoso e outros), associada ao relaxamento do esfíncter urinário externo e fechamento do colo vesical. Já na última fase da ejaculação, o orgasmo, há a percepção cerebral dos estímulos sexuais, o que resulta da pressão na uretra posterior, estímulos sexuais ao nível do verumontano e contração do bulbo uretral.<sup>1</sup>

Dessa forma, alterações nesse mecanismo coordenado podem levar às desordens da ejaculação, com falhas na emissão e na ejeção do sêmen, bem como problemas relacionados ao orgasmo.

## Ejaculação precoce

Os distúrbios ejaculatórios são considerados um dos distúrbios sexuais mais frequentes na população masculina. As alterações ejaculatórias têm como seu principal representante a ejaculação precoce (EP), porém outros distúrbios, como a ejaculação retardada, a anejaculação e a ejaculação dolorosa também são descritos.<sup>2</sup>

O estudo da EP varia de acordo com diferentes definições, populações estudadas e métodos diagnósticos. Para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.<sup>a</sup> edição (DSM-5), a EP ou rápida é “um padrão persistente ou recorrente de ejaculação que ocorre durante a atividade sexual em parceria em aproximadamente 1 minuto após a penetração vaginal e antes que o indivíduo deseje”.<sup>3</sup>

Durante a atividade sexual, a latência ejaculatória é o tempo entre o início da estimulação peniana até o momento da ejaculação, parâmetro esse que está diminuído nos pacientes com EP. Além disso, a Sociedade Internacional de Medicina Sexual (ISSM) propõe a subdivisão da EP em EP primária, desde o início da atividade sexual do indivíduo ou EP adquirida, quando o paciente desenvolve o distúrbio ao longo do tempo.<sup>4</sup>

A prevalência de EP na literatura varia de 4,0% a 77,6%.<sup>2</sup> Essa grande discrepância nos dados encontrados advém do fato de os pesquisadores usarem diferentes definições de EP no desenvolvimento dos trabalhos científicos.<sup>5</sup>

## Causas

Por se tratar de um distúrbio biopsicológico, diversas teorias surgem para explicar as causas da EP. Alterações moleculares em receptores bioquímicos serotoninérgicos 5-HT, como a hipossensibilidade a 5-HT<sub>2C</sub> e/ou hipersensibilidade ao receptor de 5-HT<sub>1A</sub>, foram descritas em pacientes com EP. Distúrbios da ansiedade são relatados como uma causa prevalente de EP por diversos estudiosos em medicina sexual. O racional por trás disso seria o de que a ansiedade ativa o sistema nervoso simpático e reduz o limiar ejaculatório como resultado de uma fase de emissão da EP.<sup>6,7</sup>

Além disso, há outras causas relacionadas à EP adquirida: problemas psicológicos e sociais, disfunção erétil, desmame ou retirada de medicações psicotrópicas de uso contínuo do paciente (especialmente os inibidores da recaptção de serotonina), uso de drogas recreacionais e, ocasionalmente, prostatite ou hipertireoidismo.

## Diagnóstico

História clínica e sexual completas, exame físico dirigido e avaliação da função erétil devem ser pontos fundamentais no atendimento desses pacientes. A avaliação padronizada das medidas, tais como questionários validados, pode ser utilizada como métodos auxiliares às histórias clínica e sexual.<sup>8</sup>

Existem também ferramentas de diagnóstico de EP, sendo a *premature ejaculation diagnostic tool* (PEDT) (com versão validada em português do Brasil) um dos principais questionários utilizados nos trabalhos científicos.<sup>9</sup>

## Tratamento

Por ser uma condição biopsicológica, o tratamento da EP deve ser multidisciplinar, englobando terapias farmacológicas, terapia psicosssexual e métodos comportamentais alternativos. Ainda que não haja eficácia comprovada, a terapia psicosssexual visa esclarecer para o homem as causas de EP, bem como diagnosticar distúrbios de ansiedade, prevalentes nessa população, fazendo com que o indivíduo consiga ter mais controle durante o ato sexual e aumentar o tempo de latência ejaculatória intravaginal (TLEI).<sup>10</sup> Embora possa ser empregada em associação, não é recomendada a terapia comportamental exclusiva para ejaculação precoce primária. Nesses casos, a farmacoterapia deve ser considerada como a base do tratamento.

O tratamento farmacológico dessa condição é fortemente recomendado. Inicialmente, outros possíveis distúrbios sexuais devem ser tratados, como a disfunção erétil ou

infecções do trato geniturinário, caso o paciente os apresente. A primeira linha de tratamento medicamentoso é a dapoxetina ou o *spray* de lidocaína/prilocaína. A dapoxetina deve ser tomada sob demanda, cerca de 1 a 2 horas antes da relação sexual. Sua dose é 30 ou 60 mg, porém ainda não há a medicação comercializada no Brasil, sendo obtida somente através de farmácias de manipulação. O *spray* de lidocaína (150 mg/mL) e prilocaína (50 mg/mL) deve ser aplicado na região glandar cerca de 5 minutos antes do ato sexual, com dose habitual de três *puffs*. Como uso *off-label* com resultados positivos, temos os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como a paroxetina, o tramadol e a clomipramina. A associação de inibidores da fosfodiesterase 5 (IPDE5) à dapoxetina tem bons resultados em comparação a um dos medicamentos isoladamente.<sup>11</sup>

## Ejaculação retardada

Segundo o DSM-5, a ejaculação retardada é definida como o atraso acentuado da ejaculação, infrequência ou ausência de ejaculação, com duração de pelo menos seis meses, que leva a prejuízo emocional ao paciente e que ocorre em 75%-100% das atividades sexuais.<sup>12</sup>

## Causas

A ejaculação retardada pode ser ocasionada por alterações psicológicas, doenças clínicas ou cirurgias que interferem em receptores do sistema nervoso central ou de nervos periféricos que inervam o colo vesical e assoalho pélvico.<sup>8</sup> Dessa forma, as principais causas e fatores de risco para essa condição são problemas psicológicos (estresse emocional, déficit psicosssexual, estilo masturbatório), alterações anatômicas/orgânicas (cirurgias como ressecção transuretral [RTU] de próstata e incisão de colo vesical; neuropatia diabética; hipotireoidismo etc.) e uso de medicamentos (anti-hipertensivos, antipsicóticos, diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores etc.).<sup>13,14</sup> Em estudo retrospectivo com 988 pacientes, Morgentaler et al. concluíram que não há associação entre o tempo de ejaculação e os níveis séricos de testosterona, refutando a ideia inicial de que tal hormônio poderia se correlacionar com a ejaculação retardada.<sup>15</sup>

## Referências

1. Althof SE, McMahon CG. Contemporary management of disorders of male orgasm and ejaculation. *Urology*. 2016;93:9.
2. Reis MMF, Barros EAC, Monteiro L, Pazeto CL, Baccaglioni W, Glina S. Premature ejaculation among internet users living in the metropolitan region of São Paulo, Brazil: a cross-sectional comparison between the Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) and patient-reported latency time and perception. *Sex Med*. 2022;10:100463.

## Diagnóstico

Segundo Waldinger et al., não existem estudos bem controlados que determinam qual o tempo normal para a ejaculação durante estímulo sexual.<sup>16</sup> Dessa forma, a definição do retardo da ejaculação depende fundamentalmente da percepção do paciente, bem como da análise do contexto de vida sexual em que ele está inserido.

O diagnóstico da ejaculação retardada é difícil, cabendo ao urologista coletar uma história médica e sexual pormenorizada, bem como realizar exame físico minucioso. Identificar fatores de risco é fundamental nesse contexto, o que exige alto nível de detalhamento nas informações coletadas durante a consulta médica.

A história sexual do paciente deve ser investigada de modo profundo. Isso exige compreender os desejos sexuais do paciente, a sua frequência de relações, o contexto cultural em que está inserido, a qualidade da resposta sexual (orgasmos, ejaculação etc.), a relação com a parceria, dentre vários outros aspectos. Além disso, deve-se investigar extensamente sobre condição médica geral, uso de medicamentos, comorbidades, cirurgias prévias e alterações hormonais.<sup>17</sup>

## Tratamento

O tratamento da ejaculação retardada deve ser direcionado à etiologia sempre que possível, e pode incluir terapia psicosssexual e/ou farmacoterapia.

A terapia psicosssexual envolve terapeutas sexuais (geralmente psicólogos), que atuarão na reeducação sexual do paciente, na redução da ansiedade de ejaculação, retreinamento das práticas masturbatórias e controle das fantasias sexuais, dentre outras técnicas.<sup>17</sup>

Não existe medicamento padrão-ouro para tratamento da ejaculação retardada. Em recente revisão de literatura publicada em 2020,<sup>18</sup> várias são as medicações descritas para o tratamento *off-label* (cabergolina, bupropiona, agonistas alfa-adrenérgicos, testosterona, entre outras) que podem apresentar algum benefício, porém os dados dos estudos incluídos na análise são limitados.

3. American Psychiatric Association. DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5ª Edition. 2013, Arlington, VA.
4. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *Sex Med*. 2014;2(2):41-59.



5. Saitz TR, Serefoglu EC. The epidemiology of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016;5(4):409-15.
6. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*. 2002;168(6):2359-67.
7. Khan HL, Bhatti S, Abbas S, Khan YL, Gonzalez RMM, Aslamkhan M, et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation. *Andrology*. 2018;6(6):916-926.
8. El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology. *Asian J Androl*. 2019;21(5):425-32.
9. Mafra RSCP, Alberti LR, Veloso DFM, Oliveira RSCPM, Carneiro PS, Batista CAO, et al. Tradução e adaptação cultural do Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) para o idioma português. *Urominas*. 2018.
10. Gray M, Zillioux J, Khourdaji I, Smith R. Contemporary management of ejaculatory dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2018;7(4):686-702.
11. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2004;1(1):6-23.
12. DSM V. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. 2013, Arlington, VA.
13. Shin DH, Spitz A. The evaluation and treatment of delayed ejaculation. *Sexual Medicine Reviews*. 2014;2:121.
14. Abdel-Hamid IA, Ali OI. Delayed ejaculation: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *World J Mens Health*. 2018;36(1):22-40.
15. Morgentaler A, Polzer P, Althof S, Bolyakov A, Donatucci C, Ni X, et al. Delayed ejaculation and associated complaints: relationship to ejaculation times and serum testosterone levels. *J Sex Med*. 2017;14(9):1116-24.
16. Waldinger MD, Schweitzer DH. Retarded ejaculation in men: an overview of psychological and neurobiological insights. *World J Urol*. 2005;23:76-81.
17. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 2):1668-86.
18. Martin-Tuite P, Shindel AW. Management options for premature ejaculation and delayed ejaculation in men. *Sex Med Rev*. 2020;8(3):473-85.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **43**

#### **SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA**

# Infertilidade masculina: fisiologia, fisiopatologia e avaliação do homem infértil

Dra. Marina Correa Viana

Dr. Henrique C. Vieira

Dr. Arnold P. P. Achermann

## Introdução

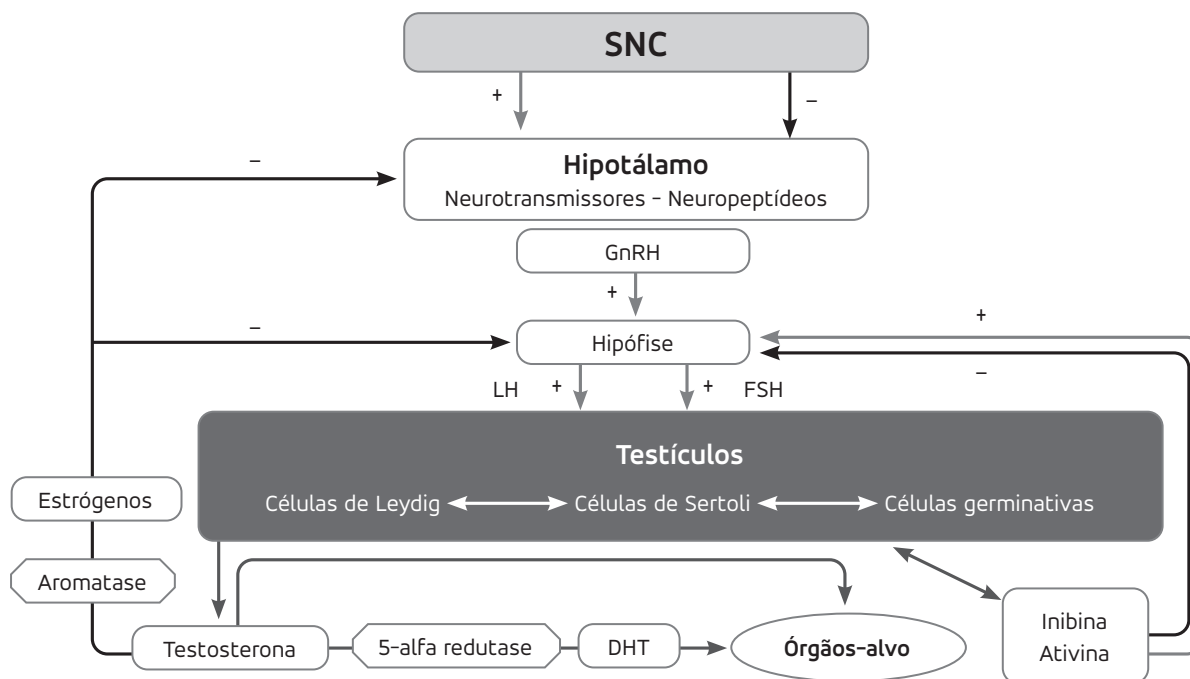
A infertilidade conjugal é definida como a incapacidade de alcançar a gravidez após 12 meses de relações sexuais regulares e sem métodos contraceptivos. Estima-se que a infertilidade acomete aproximadamente 15% dos casais no mundo, sendo o fator masculino em isolado responsável por 20% dos casos, enquanto se associado com o fator feminino essa porcentagem chega a 40%.<sup>1</sup> Diante desses dados, é fundamental que a avaliação masculina seja feita de maneira concomitante com a feminina na investigação do casal infértil.<sup>2</sup>

O principal objetivo da avaliação masculina é identificar as múltiplas condições tratáveis para ajudar o casal a conceber de forma natural ou pelo menos aumentar as chances de sucesso (na captação de espermatozoides; fertilização; nascidos vivos) quando necessário tratamento de reprodução assistida (TRA). Na presença de fatores irreversíveis (exemplo: alterações genéticas), o urologista deve discutir com o casal as chances de sucesso na captação espermática, além da reflexão quanto à possibilidade de transmissão dessas alterações para a prole.<sup>1,3</sup>

## Fisiopatologia: eixo hormonal masculino e sua relação com a espermatogênese

O eixo hipotálamo-hipófise-testicular (HHT) se caracteriza pela produção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, que estimula a secreção de gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante [FSH] e hormônio luteinizante [LH]) pela hipófise. A secreção de gonadotrofinas é determinada pela frequência, amplitude e duração dos pulsos de GnRH, que impactam diretamente na regulação da espermatogênese.<sup>4</sup>

No testículo, as células de Leydig se localizam no espaço intersticial entre os túbulos seminíferos, e sob o estímulo de LH produzem testosterona. A testosterona, por sua vez, regula a secreção de LH pela ação de *feedback* negativo. Na presença de excesso de testosterona circulante, como no uso de anabolizantes, o eixo HHT é comprometido, diminuindo a produção endógena de testosterona pelas células de Leydig. Já as células de Sertoli são estimuladas diretamente pelo FSH para iniciar e manter a espermatogênese, sendo essa diretamente dependente dos níveis de testosterona intratesticular (TIT).<sup>4</sup> O mecanismo de regulação do eixo HHT por *feedback* negativo depende também dos níveis de estradiol e da inibina B, como evidenciado na figura 1.



DHT, di-hidrotestosterona; FSH, hormônio folículo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante; SNC, sistema nervoso central.

Elaborada a partir de Wein et al., 2011.<sup>4</sup>

Figura 1. Representação esquemática do eixo HHT.

Os níveis de LH e FSH começam a se elevar entre os 6 e 8 anos de idade, seguidos posteriormente pela elevação da testosterona em torno dos 12 anos de idade, quando se inicia a espermatogênese. O processo é composto por três fases,<sup>4</sup> como demonstrado na figura 2.

1. Fase espermatogoneal ou proliferativa: espermatogônias claras e escuras que originam os espermátocitos.
2. Fase espermatocitária ou meiótica: espermátocitos primários e secundários se dividem e originam as espermátides arredondadas, que são as primeiras células haploides.
3. Fase de espermiação ou diferenciação: espermátides alongadas são liberadas para o lúmen tubular, originando os espermatozoides.

O processo completo da espermatogênese leva em média 74 dias. Estima-se que aproximadamente 75% das células germinativas são perdidas por apoptose ou degeneração, enquanto dos 25% restantes, metade apresenta más-formações. Ao fim, apenas 12% dos espermatozoides formados são viáveis para fertilização, demonstrando que a espermatogênese humana é longa e pouco eficiente quando comparada à de outras espécies.<sup>5</sup>

## Causas de infertilidade masculina

Dentre as causas existem a varicocele, malignidades, infecções urogenitais, anormalidades urogenitais

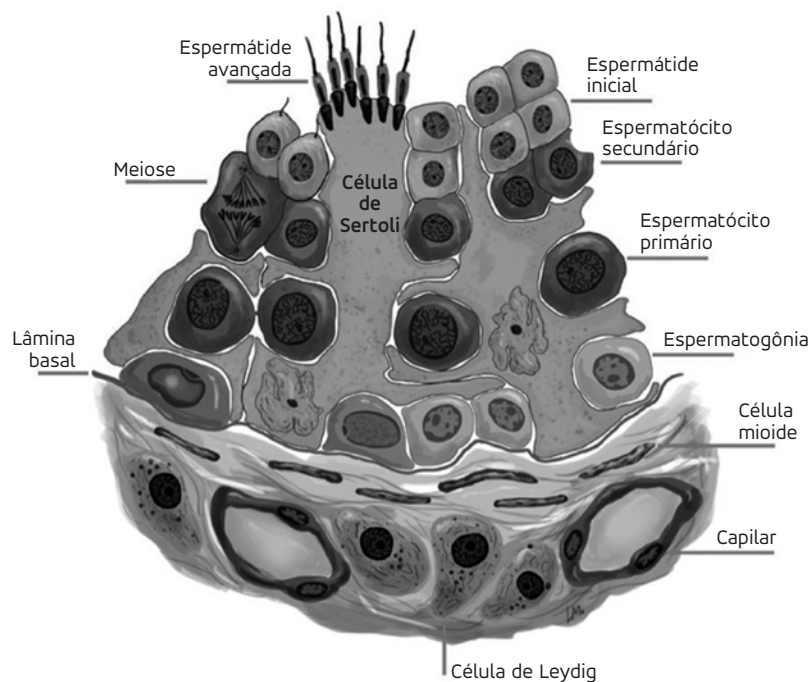
congenitas ou adquiridas, distúrbios genéticos, endócrinos e imunológicos; que estão listados na tabela 1.<sup>7</sup>

Fatores de risco incluem tabagismo, obesidade, síndrome metabólica, exposição a substâncias tóxicas (drogas recreacionais, anabolizantes), radioterapia (RTX) e quimioterapia (QTX), além de idade paterna avançada. Em contrapartida, as mudanças de estilo de vida (alimentação saudável, atividade física regular, suspensão de vícios, manutenção de peso adequado) influenciam de maneira positiva na saúde reprodutiva do masculino.<sup>7</sup>

**Tabela 1.** Principais causas para infertilidade masculina

Causa	Proporção (%)
Varicocele	40
Idiopática	25
Infecção	15
Obstrução	10
Criptorquidia	10
Hormonal	5
Genético	5
Imunológico	5

Adaptada a partir de Wein et al., 2011.<sup>4</sup>



Adaptada de Martello et al., 2015.<sup>6</sup>  
Figura 2. Espermatogênese.

## Espermatogênese

## Avaliação do homem infértil

A avaliação inicial deve ser composta por uma anamnese detalhada, exame físico cuidadoso e espermograma.<sup>5</sup> Em caso de espermograma alterado, uma segunda amostra deve ser coletada com intervalo mínimo de duas semanas, assim como outros exames complementares (laboratório e imagem), conforme dados clínicos indicarem.

### Anamnese

Existem oito tópicos primordiais que devem ser abordados de maneira ativa:<sup>3</sup>

1. História da infertilidade: idade do casal, tempo de tentativa, métodos contraceptivos, gravidez e tratamento prévios e avaliação do fator feminino.
2. Histórico sexual: alterações de ereção, ejaculação e libido, uso de lubrificantes, tempo e frequência de relações e masturbação.
3. Infância: criptorquidia, hérnias inguinais, trauma e torção testicular, desenvolvimento sexual e puberdade.
4. Antecedente pessoal: doenças sistêmicas, infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), caxumba com orquite.
5. Cirurgias prévias: orquidopexia, herniorrafia, abordagens pélvicas e retroperitoneais, cirurgias de colo vesical.
6. Exposição a gonadotoxinas: álcool, tabaco, maconha, esteroides, medicamentos (QTX, alfabloqueador, bloqueador de canal de cálcio, entre outros), RTX e altas temperaturas.
7. Antecedente familiar: infertilidade, fibrose cística e endocrinopatias.
8. Estilo de vida e saúde atual.

### Exame físico

Avaliar o desenvolvimento sexual e de caracteres secundários, seguidos da avaliação genital e inguinal:<sup>3</sup>

- Cordão testicular: presença e classificação da varicocele (paciente em ortostase), deferentes palpáveis, se cistos ou granulomas.
- Testículos: volume, consistência e posição - pode ser superestimado pelo orquidômetro de Prader, mas que funciona como ferramenta útil para uso no consultório.
- Epidídimos: se palpáveis ou ingurgitados.
- Pênis: presença de lesões, posição do meato, se curvatura, fimose ou frênulo curto.

### Análise seminal

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estipula que para uma avaliação mais precisa, são necessárias pelo menos duas amostras seminais, com abstinência de dois a sete dias. Na tabela 2 temos os valores de referência ajustados de 2010 para 2021.<sup>7</sup>

É importante ressaltar que o espermograma normal não é atestado de fertilidade, uma vez que estamos diante de uma avaliação quantitativa e não qualitativa da amostra. E que apesar de, se alterado, predizer subfertilidade, não determina a causa da alteração.

### Outros testes específicos e fragmentação de DNA espermático

Não existe recomendação dos *guidelines* americano e europeu para realizar testes como o da penetração espermática, medida de espécies reativas de oxigênio e pesquisa de anticorpos-antiespermatozoides de maneira rotineira. Porém, a fragmentação de DNA espermático tem ganhado espaço na prática clínica como método de

**Tabela 2.** Valores de referências para análise seminal

Parâmetro	2010	2021	Se alterado
Volume (mL)	1,5	1,4	Hipospermia
pH	> 7,2	> 7,2	-
Concentração (10 <sup>6</sup> /mL)	15	16	Oligozoospermia*
Motilidade progressiva (%)	32	30	Astenozoospermia
Vitalidade (%)	58	54	Necrozoospermia
Morfologia (%)	4	4	Teratozoospermia

\*Caso sejam encontrados espermatozoides no ejaculado apenas após a centrifugação, denominamos de criptozoospermia. O termo azoospermia fica restrito para casos em que após duas amostras de sêmen não foram encontrados espermatozoides mesmo após centrifugação.

Adaptada de Salonia et al., 2022.<sup>7</sup>

análise qualitativa da função espermática, tanto que já existe recomendação formal do seu uso pela European Association of Urology (EAU) em casos de perdas gestacionais recorrentes e homens com infertilidade sem causa aparente.<sup>7</sup>

## Painel hormonal

Segundo os *guidelines*, na presença de oligospermia, azoospermia, disfunção sexual ou sinais de endocrinopatia deve-se avaliar o perfil hormonal por meio dos níveis de FSH e testosterona total (TT). Enquanto o FSH é considerado um biomarcador da espermatogênese, a TT reflete a função das células de Leydig.<sup>3</sup> Se TT < 300 ng/mL, deve-se repetir a TT, assim como solicitar LH, prolactina e estradiol. A inibina B é um marcador importante da deficiência na espermatogênese quando em níveis baixos, porém seu elevado custo torna esse exame pouco acessível, mantendo-se o FSH como exame de escolha para tal propósito.<sup>1</sup>

A tabela 3 traz os principais cenários hormonais encontrados.

## Análise genética

Alterações cromossômicas acometem 6% dos homens inférteis e sua pesquisa está indicada em homens com oligozoospermia severa (< 10 milhões, segundo a EAU, < 5 milhões pela American Urological Association [AUA]), através do cariótipo de bandas G e da pesquisa da microdeleção do cromossomo Y, especialmente em homens com concentração < 1 milhão/mL.<sup>1,7</sup> Dentre as causas genéticas, a síndrome de Klinefelter (47,XXY) é a aneuploidia mais comum.<sup>3</sup>

Já a microdeleção ocorre no braço longo do cromossomo Y, em sua área AZF, relacionada com a espermatogênese e é encontrada em 10% a 15% dos azoospermicos. Definir qual região está ausente (se AZFa/b ou c) está diretamente ligada ao prognóstico do paciente, uma vez que microdeleções de AZFa e AZFb estão relacionadas

com chances praticamente nulas de captação espermática por meio de *testicular sperm extraction* [TESE] ou *microdissection testicular sperm extraction* [mTESE].<sup>3</sup> Dessa forma, não se incentiva exploração cirúrgica para captação espermática em casos de homens com deleções nessas regiões específicas.

Outra mutação que deve ser pesquisada é a do gene *CFTR* (fibrose cística) em pacientes azoospermicos com ductos deferentes não palpáveis, principalmente quando ausentes bilateralmente. Por ser uma doença autossômica recessiva fatal, pacientes portadores (heterozigotos) não desenvolvem a doença, mas podem apresentar agenesia congênita bilateral de ductos deferentes (CBAVD). Nesses casos, a espermatogênese está preservada, com altas taxas de recuperação espermática, porém, a parceira deve ser rastreada para mutação do *CFTR*, evitando a doença na prole.<sup>1,7</sup>

## Imagem

Ultrassonografia (USG) escrotal: em casos de exame físico duvidoso (paciente obeso, presença de hidrocele) ou na presença de massas palpáveis.

USG transretal: casos de hipospermia (volume ejaculado < 1,5 mL), pH ácido e alterações ejaculatórias (dor ao ejacular, hemospermia), suspeitando-se de obstrução dos ductos ejaculatórios como cistos de linha média, calcificações em ductos entre outros. A ressonância nuclear magnética (RNM) de pelve também pode ser usada como método equivalente.<sup>7</sup>

## Biópsia testicular

Apesar de ter relação direta com o prognóstico da recuperação espermática, está indicada apenas para casos selecionados de azoospermia ou oligozoospermia severa, com dúvida diagnóstica quanto a origem obstrutiva ou não. Em menos de 10% dos casos de azoospermia não se consegue diagnosticar a causa como obstrutiva ou não obstrutiva de forma clínica (por meio de anam-

**Tabela 3.** Principais cenários hormonais

Clínica	Testosterona	FSH	LH	Prolactina
Hipogonadismo hipogonadotrófico	Baixa	Baixo	Baixo	Normal
Hipogonadismo hipergonadotrófico	Baixa/normal	Elevado	Elevado	Normal
Hiperprolactinemia	Baixa	Normal	Normal	Elevada

Adaptada de Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2015.<sup>1</sup>

nese, exame físico e exames complementares), sendo nesses casos dúbios indicada a biópsia. Uma vez que pacientes com azoospermia não obstrutiva podem ter áreas focais de espermatogênese, o procedimento deve ser preferencialmente realizado em centros de reprodução

assistida capazes de realizar criopreservação.<sup>3</sup> A retirada de pequenos fragmentos do parênquima testicular pode apresentar os únicos espermatozoides ainda presentes no paciente, sendo então desperdiçados se não criopreservados.

## Referências

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(3):e18-25.
2. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol.* 2021;205(1):36-43.
3. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clin Sao Paulo Braz.* 2011;66(4):691-700.
4. Wein AJ, Kavoussi KM. *Campbell-Walsh Urology.* 11th. ed. Elsevier; 2016.
5. Johnson L, Varner DD, Roberts ME, Smith TL, Keillor GE, Scrutchfield WL. Efficiency of spermatogenesis: a comparative approach. *Anim Reprod Sci.* 2000;60-61:471-80.
6. Martello R, Lorenzini F, Reis AB, Chiarini-Garcia H, Fonseca CEC. *Manual Ilustrado de Infertilidade Masculina.* 1. Edição. Rio de Janeiro. SBU. 2015
7. 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. 2022.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **44**

#### **SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA**

## **Doença Peyronie: fisiopatologia, avaliação e tratamento**

Dr. Raphael Henrique Ferreira

Dr. Gilberto Saber

Dr. Lucas Zenni Salomão



## Introdução

A doença de Peyronie (DP) é uma condição clínica que afeta o tecido conjuntivo e promove deformidade peniana através da diminuição da elasticidade da albugínea causada por placas fibrosas de colágeno depositadas na túnica albugínea (TA).<sup>1</sup> Os primeiros relatos desta afecção são do século 13, porém somente em 1743 o cirurgião francês François Gigot de la Peyronie definiu essa condição de modo científico. A prevalência estimada da DP é muito variável e está entre 0,5% e 20% dos adultos, dependendo da população estudada e fatores como raça e comorbidades.<sup>2</sup> No Brasil, os dados da literatura mostram uma prevalência de 0,9% em adultos acima de 40 anos, porém essa estatística aumenta consideravelmente quando seleciona-se paciente acima de 60 anos e com diabetes, fatores de risco independentes para a DP.<sup>3</sup>

## Fisiopatologia

A etiopatogenia da DP tem origem multifatorial, porém suas bases ainda não são bem elucidadas.<sup>4</sup> Acredita-se que as fibroses se desenvolvem após microtraumas ou um trauma agudo que gera delaminação da TA.<sup>5</sup> A partir desse fenômeno, ocorre uma cascata de eventos inflamatórios que resulta na deposição de colágeno, fibrina, fibras elásticas desorganizadas e miofibroblasto.<sup>6</sup>

Os fatores de risco que mais impactam no surgimento da DP são disfunção erétil (DE), tabagismo, consumo excessivo de álcool, baixos níveis de testosterona e prostatectomia radical.<sup>7</sup> As comorbidades mais associadas a DP são hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemias, cardiopatia isquêmica e doenças autoimunes.<sup>8</sup> A DP também possui associação com distúrbios do colágeno, como a doença de Dupuytren.<sup>9</sup>

A história natural da doença envolve um curso bastante variável, mas geralmente, com dois desfechos distintos: a resolução espontânea ou a progressão (mais comum), que pode gerar dor, deformidade e DE. Caso haja evolução da doença, dividimos essa condição em duas fases distintas: uma fase ativa (aguda ou inflamatória), com ereções dolorosas, associado a nódulos ou a placa fibrótica, em que normalmente há crescimento da placa e formação de uma curvatura; e uma fase estável (crônica ou fibrótica), com placas duras e calcificadas, em que há processo de reação desmoplásica e fibrose, com estabilização da DP.<sup>10,11</sup> Nesse momento, o paciente relata melhora da dor e estabilidade da curvatura peniana. A duração da fase inflamatória (aguda) é de seis a 18 meses, porém menos de 20% dos casos refere melhora espontânea do quadro. A maioria, portanto, refere

piora ou estabilização da DP.<sup>12</sup> Normalmente, a placa fibrótica fica anatomicamente presente na região lateral do pênis (57%) ou dorsal (39%). Os casos de placa ventral são mais incomuns. Diferentemente dos casos de curvatura peniana congênita, quando a maioria dos casos são de curvatura ventral, com *chordee* ou desproporção corporal.<sup>13</sup> Além desses sintomas orgânicos funcionais na relação sexual, os pacientes podem sofrer impacto psicossocial significativo devido a essa condição, com prejuízo grave na qualidade de vida.<sup>14</sup>

## Avaliação

O diagnóstico da DP é clínico, essencialmente com história clínica e exame físico.<sup>13</sup> O paciente se apresenta com dor e deformidade peniana que podem resultar em DE. O sintoma mais comum da doença na fase aguda é a dor (mais de 70% dos casos) e a curvatura é o principal sinal clínico identificado.<sup>2</sup> O pênis em ampulheta e o efeito dobradiça são outras formas de deformidade peniana menos comuns, porém exigem tratamento ainda mais complexos. Alguns questionários foram desenvolvidos para avaliar domínios de dor, qualidade de vida, evolução e tratamento, como Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ).<sup>15</sup> Porém, essas ferramentas são de pouco uso na prática clínica, mas muito aplicados em estudos científicos. O exame físico deve ser direcionado ao aparelho genital masculino, mas sem deixar de observar as demais características individuais do paciente, como as contraturas de Dupuytren e cicatrizes de Ledderhose, tanto em mãos quanto nos pés, respectivamente. Na avaliação genital, deve-se identificar a dor na palpação da placa fibrótica e a medida do comprimento peniano flácido esticado (púbis até o meato uretral).<sup>16</sup> A documentação da curvatura peniana pode ser realizada através de câmeras com alto grau de nitidez disponível atualmente pelo próprio paciente, sob diferentes ângulos. Entretanto, a medida mais específica acontece no consultório, após teste de ereção fármaco induzido com uso de goniômetro.<sup>17</sup> O emprego da ultrassonografia com *doppler*, principalmente nos casos duvidosos, tem sido cada vez mais utilizado pelos andrologistas, podendo avaliar a hemodinâmica e a anatomia vascular do pênis.<sup>18</sup>

## Diagnóstico diferencial

Há uma limitação no diagnóstico diferencial, uma vez que as curvaturas indolores, sem placas, em jovens e, geralmente, ventrais são relacionadas a curvatura peniana congênita. Já uma trombose de veia dorsal nota-se equimose peniana aguda com edema. Ou até mesmo uma

fratura peniana, em que há um evento súbito com som de estalido após atividade sexual. Um tumor de pênis ou lesão metastática raramente pode gerar dúvida diagnóstica.

## Tratamento

O tratamento da DP é dividido em conservador e cirúrgico, mas isso depende, principalmente, da gravidade e do estágio que a doença se encontra. O manejo desses pacientes é desafiador, uma vez que a fisiopatologia não está bem conhecida. Os pacientes na fase inflamatória normalmente são candidatos a conduta conservadora, enquanto aqueles na fase estável da DP podem exigir um tratamento cirúrgico.

### Tratamento oral

As diretrizes da European Association of Urology (EAU) e American Urological Association (AUA) não recomendam o uso de drogas orais, por não haver evidências convincentes que suportam o benefício destas medicações. Porém, recentemente, algumas pesquisas com terapia combinada têm demonstrado resultados promissores, como a L-arginina associado a pentoxifilina.<sup>19</sup> Nos casos de DE associada, o uso de inibidores da fosfodiesterase 5 (iPDE5), como sildenafil e tadalafila, em um contexto multimodal pode ser utilizado. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também são utilizados especificadamente para controle de dor na fase aguda da DP.<sup>11</sup>

### Tratamento intralesional

São vários os agentes que foram testados para a DP, como antagonistas do canal de cálcio, interferon (IFN), colagenase de *Clostridium histolyticum* (CCH), esteroides, ácido hialurônico e até mesmo plasma rico em plaquetas (PRP).

Os antagonistas dos canais de cálcio (verapamil e nicardipina) não são recomendados pelas diretrizes da EAU, apesar da AUA relatar, com base em novos estudos, que o verapamil intralesional como opção terapêutica para pacientes devidamente selecionados em casos específicos (fase aguda, curvaturas dorsais/laterais, dor e calcificação mínima).<sup>11</sup>

O uso do IFN alfa-2b (IFN $\alpha$ -2b) reduz a proliferação de fibroblastos, a produção de matriz extracelular e de colágeno, com melhora no processo de cicatrização. Com efeitos colaterais leves, como sintomas gripais (bem controlados com uso de AINEs), o uso do IFN $\alpha$ -2b demonstrou redução da curvatura peniana, da densidade da placa e da dor dos pacientes. Portanto, tem seu uso recomendado na fase estável da DP em placas de qualquer localização.<sup>20</sup>

A CCH é outro agente intralesional com recomendação para uso, principalmente aos candidatos não cirúrgicos, apesar de alto custo, tratamento prolongado e risco acima de 30% de rotura da TA. Na fase estável da DP, essa substância também reduz a curvatura peniana e novos estudos têm sido publicado na indicação de evitar a progressão da doença na fase inflamatória.<sup>21</sup>

### Terapia mecânica

O uso de aparelhos de vácuo e tração peniana durante a fase aguda da doença podem gerar recuperação da curvatura peniana e evitar perda do comprimento, com vantagem de ser um dispositivo pouco invasivo e com baixo potencial de complicações.<sup>2</sup> Além disso, suas indicações vêm ganhando espaço até no pós-operatório de plicaturas ou enxertos. A barreira para difundir essa prática está no uso de pelo menos seis meses, sendo três horas diárias, o que perde adesão por parte dos pacientes, até mesmo os mais dedicados.<sup>11</sup> Na busca de transpor esses obstáculos, alguns trabalhos esperançosos com extensores penianos biplanares por 30 minutos diários tem demonstrado resultados positivos.

### Outros

A radioterapia não é recomendada pelas diretrizes da EAU e AUA, principalmente pelos pequenos ganhos na curvatura e grandes efeitos colaterais teciduais com DE.<sup>11</sup> A terapia por ondas de choque (TOCE) tem recomendação fraca na fase aguda, após falha dos AINEs e não tem evidência de reduzir a curvatura e tamanho da placa fibrótica.<sup>21</sup> Os agentes externos como verapamil tópico e H-100 Gel também não apresentam benefícios de uso na haste peniana.

### Tratamento cirúrgico

A finalidade do tratamento cirúrgico é a correção da curvatura peniana e propiciar atividade sexual com penetração. A indicação contempla deformidades significativas com desconforto ao paciente e dificuldade de relação sexual com penetração. É essencial uma estabilidade da DP em ao menos três a seis meses para a indicação de cirurgia.<sup>22</sup> O alinhamento de expectativas com o paciente é fundamental, senão a parte mais importante da consulta médica pré-operatória.<sup>22</sup> O esclarecimento de que não se trata de um procedimento com finalidade estética e sim funcional facilita o manejo pós-operatório, bem como possíveis inconvenientes relacionados a perda de comprimento peniano de até 2 cm, recorrência da curvatura, redução da sensibilidade (normalmente transitória) e até mesmo risco de DE.

Diante de qualquer cirurgia reconstrutiva, recomenda-se que o urologista documente a localização e tamanho da placa fibrótica, o grau de curvatura (aplicativos em celulares), deformidades complexas (pênis em ampulheta), o comprimento do pênis e a presença ou ausência de DE associada.

A decisão da técnica cirúrgica mais indicada deve ser baseada, principalmente, em três fatores: comprimento peniano, função erétil do paciente (presença ou não de resposta fármaco induzida) e complexidade da curvatura.<sup>23</sup> São três os principais tipos de reconstrução na DP (Figura 1):

- a) procedimentos de encurtamento da túnica;
- b) procedimentos de alongamento da túnica;
- c) implantação de prótese peniana, com ou sem técnicas de endireitamento adjuntas na presença de DE concomitante e curvatura residual.

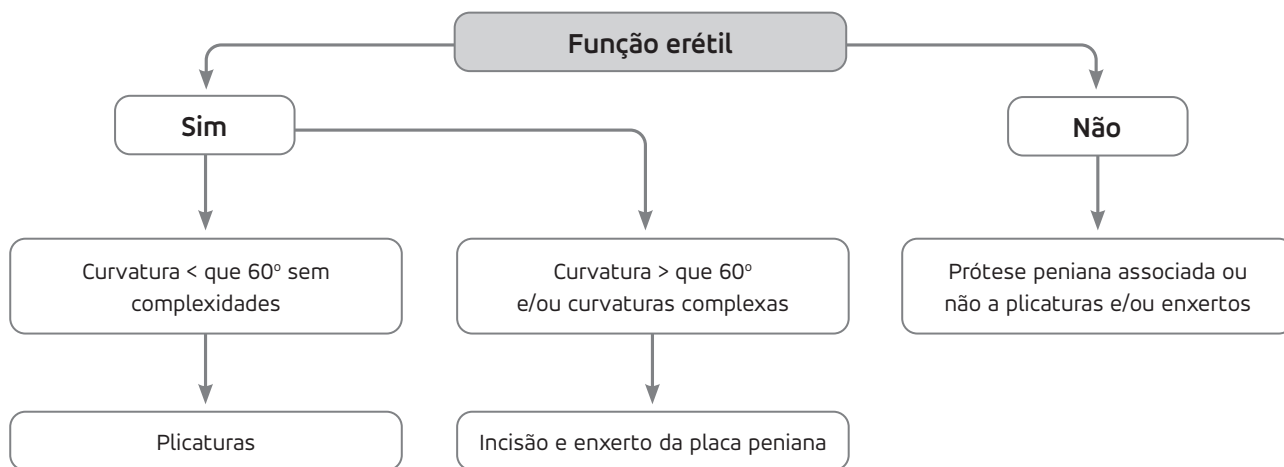
Em tese, os pacientes que não apresentam DE, tem curvaturas menores de 60°, sem deformidade complexa e bom comprimento peniano, há uma preferência pelas plicaturas/excisão de túnica e sutura (Nesbit), enquanto aqueles que apresentam curvaturas maiores ou deformidades complexas (ampulheta) é mais apropriado incisão e enxerto das placas.<sup>24</sup> Já nos casos em que há DE associada, deve-se fazer uso de alguma técnica com prótese peniana.

- a) Os métodos de plicatura provocam retificação peniana por meio de pontos com ou sem incisão da TA, diametralmente oposta a convexidade. Trata-se de um recurso que normalmente provoca encurtamento peniano. Hoje a técnica de Nesbit é a mais popular e consiste em uma excisão elíptica transversal na TA em sua totalidade, com sutura do defeito gerado.

Já a técnica de Yachia são realizadas diversas incisões transversas de 5-10 mm da TA com sutura no sentido horizontal sem a ressecção. Até o momento não existe estudo comparativo com evidência de superioridade entre essas opções de técnicas apresentadas.

- b) Os procedimentos de alongamento da túnica são preferíveis em pacientes com encurtamento peniano significativo, curvatura grave e/ou deformidades complexas (ampulheta ou dobradiça), mas sem DE subjacente. A definição de curvatura grave foi proposta como > 60°. As cirurgias de incisão e enxertia no início eram realizadas com excisão total da placa e colocação de enxerto, porém, estava associado ao aumento da incidência de DE, por comprometimento do sistema veno-oclusivo do sistema sinusoidal nos corpos cavernosos. Atualmente, as técnicas mais modernas propõem incisão parcial da placa em H ou Y invertido, com revestimento e enxerto da área exposta, facilitando a expansibilidade da TA.

Há basicamente quatro tipos de enxertos: autólogos (retirados do próprio indivíduo, que compreendem a derme, veia, fásia temporal, fásia lata, túnica vaginal, TA e mucosa bucal), aloenxertos (doador falecido, incluindo pericárdio, fásia lata e dura-máter), xenoenxertos (extraídos de diferentes espécies e tecidos animais, incluindo pericárdio bovino e submucosa intestinal suína) e sintéticos (Dacron® e Gore-Tex®). Os mais empregados na prática clínica são o pericárdio bovino e a submucosa intestinal suína. Nos últimos anos, um enxerto com placa de colágeno adesiva (TachoSil®) tem sido utilizado na DP com algumas vantagens importantes, como tempo de operação reduzido, fácil aplicação e um efeito hemostático adicional.<sup>25</sup>



Elaborada a partir de Chung et al., 2016.<sup>23</sup>

Figura 1. Algoritmo de tratamento baseado na função erétil e curvatura dos pacientes com DP.

Como o principal efeito colateral desses procedimentos é a DE, uma avaliação satisfatória pré-operatória é essencial. Informar o paciente de uma provável perda de sensibilidade transitória peniana por seis a 12 meses, devido a manipulação com isolamento do feixe vasculho-nerroso dorsal.<sup>11</sup>

Os primeiros seis meses do pós-operatório são definidores, principalmente no comprimento peniano. Nesse momento, há um cuidado excepcional para que haja ambiente favorável para o processo de cicatrização saudável. Assim que o paciente tenha diminuição da dor pós-operatória, está recomendado o uso de tração peniana. Estudos comparativos demonstraram benefícios em manter esse procedimento de duas a três vezes por dia, com duração de dez minutos cada sessão, e manter a terapia por pelo menos três meses.<sup>26</sup>

Algumas medidas podem otimizar os resultados finais, como o uso de iPDE5 contínuo por três meses após

o procedimento, com efeito vasodilatador local que permite acomodação do enxerto, com redução da fibrose e aumento do aporte de oxigênio corporal, reduzindo as chances de DE.<sup>27</sup>

c) Para os pacientes com DP e DE associada, a prótese peniana é recomendada pelas diretrizes da EUA e da AUA, inclusive com apoio da Sociedade Europeia de Medicina Sexual (ESSM). Atualmente, a prótese inflável é a mais indicada pois permite maior pressão e provoca melhora da curvatura, que deve ser lenta e progressiva. Essa modalidade é muito praticada em alguns países da Europa e dos EUA. A realidade do Brasil é um pouco diferente, com prevalência do uso das próteses maleáveis. Curvaturas residuais ou originais de até 30 graus podem ser corrigidas com a manobra de Wilson, com a clampagem da tubagem entre os cilindros e a bomba de preenchimento.

## Referências

- Sharma K L, Alom M, Trost L. The Etiology of Peyronie's Disease: Pathogenesis and Genetic Contributions, *Sexual Medicine Reviews*, Volume 8, Issue 2, Pages 314-323;2020.
- Korkes F, Barbosa AR, 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.
- Romero FR, Romero AW, de Almeida RM, de Oliveira FC Jr, Tambara R Filho. Prevalence and risk factors for penile lesions/anomalies in a cohort of Brazilian men ≥ 40 years of age. *Int Braz J Urol* 2013;39:55-62.
- Devine, C.J., Jr., et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol*. 1997. 157:285.
- Haag SM, Hauck EW, Eickelberg O, et al: Investigation of the antifibrotic effect of IFN-gamma on fibroblasts in a cell culture model of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2008; 53: 425.
- Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol*. 2005;2(6):291-7
- Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, Engelmann U. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2002;14(5):379-83.
- Ventimiglia E, Capogrosso P, Colicchia M, Boeri L, Serino A, La Croce G, et al. Peyronie's disease and autoimmunity—a real-life clinical study and comprehensive review. *J Sex Med*. 2015;12(4):1062-9.
- Gelbard, Martin K., Joel Rosenbloom. "Fibroproliferative disorders and diabetes: Understanding the pathophysiologic relationship between Peyronie's disease, Dupuytren disease and diabetes." *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 4.2 (2021): e00195.
- Seftel AD, Yang H. Diagnosis and management of Peyronie's disease. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kvooussi LR, Peters CA, editors. *Campbell Walsh-Wein Urology*. 12<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1599-626.
- 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.
- Kadioğlu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol*. 2002;168(3):1075-9.
- 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 FFF, Truzzi JCCI, Bernardo WM, editors. *Diretrizes Urologia - AMB*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2014. p. 169-82.
- Rosen R, Catania J, Lue T, et al: Impact of Peyronie's disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls. *J Sex Med* 2008;5:1977.
- Coyne K, Currie B, Thompson C, Smith T. Responsiveness of the Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ). *The Journal of Sexual Medicine*. 2015;12(4).
- Liguori G, Salonia A, Garaffa G, Chiriaco G, Pavan N, Cavallini G, et al. Objective measurements of the penile angulation are significantly different than self-estimated magnitude among patients with penile curvature. *Int Braz J Urol*. 2018;44(3):555-62.
- Özmez A, Ortac M, Cevik G, Akdere H, Bakır B, Kadioğlu A. The Effectiveness of 3-D Computed Tomography in the Evaluation of Penile Deformities in Patients with Peyronie's Disease: A Pilot Study. *Sex Med*. 2019;7(3):311-7.
- Kadioğlu A, Tefekli A, Erol H, Cayan S, Kandirali E. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2000;12(5):263-7.
- 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.
- 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.
- Nehra A, Alterowitz R, Cullkin D, Faraday M, Hakim L, Heidelbaugh J, et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. *The Journal of Urology*. 2015;194(3):745-53.
- Matsushita K, Stember DS, Nelson CJ, Mulhall JP. Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. *J Sex Med*. 2014;11(1):205-10.
- Chung E, Ralph D, Kagioglu A, Garaffa G, Shamsodini A, Bivalacqua T, et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. *J Sex Med*. 2016;13(6):905-23.
- Langston JP, Carson CC 3rd. Peyronie disease: plication or grafting. *Urol Clin North Am*. 2011;38(2):207-16.
- 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.
- 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.
- 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 45

#### SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

## Disfunção erétil: tratamento da disfunção erétil

Dr. André Lazzarin Marani

Dr. Archimedes Nardozza Junior

Dr. Matheus Brandão Vasco

O tratamento da disfunção erétil (DE) tem como objetivo fundamental restabelecer relações sexuais satisfatórias para o paciente e sua parceria.

Importante ressaltar que, antes determinada em primeira, segunda e terceira linha, a escolha do tratamento atualmente leva em consideração todo o contexto do paciente, suas contraindicações médicas e psicossociais. Para tal, é importante ter uma boa avaliação inicial, avaliação do risco cardiovascular e mapeamento de prováveis causas da disfunção, buscando uma detecção precoce do problema.

Neste contexto, a literatura mostra que ter a parceria presente nas avaliações e na escolha do tratamento apresenta melhor resposta na terapia, tanto no início quanto na aderência ao tratamento. Além disso, preconiza-se compartilhar a decisão, explicando os tratamentos disponíveis, vantagens, desvantagens, as expectativas e necessidades do paciente e parceria.<sup>1</sup>

Sendo assim, apresentaremos as alternativas de tratamento.

## Mudança no estilo de vida

O risco da disfunção erétil está associado com comorbidades; sendo assim, fatores de risco modificáveis podem melhorar a função erétil. Dessa forma, recomenda-se descontinuar cigarro, praticar atividade física e estimular a perda de peso.<sup>1</sup> Importante salientar ao paciente que a disfunção erétil vasculogênica, quando diagnosticada, pode indicar doença aterosclerótica oculta, sendo fator importante para procurar um cardiologista para seguimento.

## Terapia psicosssexual

No contexto de possível disfunção erétil psicogênica à avaliação inicial, por exemplo, o paciente que demonstra ansiedade de desempenho, considere a avaliação psicológica com profissional habilitado. Tratamentos que combinam intervenções psicosssexuais com terapias médicas como a oral, injeção intracavernosa ou dispositivo a vácuo tiveram sucesso no tratamento da DE, principalmente quando associados a obstáculos motivacionais.<sup>1</sup>

## Tratamento oral

Os inibidores da 5-fosfodiesterase (PDE5) são vasodilatadores que agem impedindo que a PDE5, presente no corpo cavernoso, transforma o monofosfato cíclico de guanossina (GMPc) em monofosfato de guanosina (GMP), levando

assim a manutenção do estado de ereção por manutenção do estímulo do relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso.

Os inibidores da PDE5 são indicados na terapia oral sob demanda em homens portadores de DE, de causa orgânica, psicogênica ou mista. Tais medicações são consideradas facilitadoras da ereção, e não indutoras, sendo então dependentes da libido e estímulos sexuais.<sup>2</sup>

Tais drogas se apresentam em várias formulações que possuem o mesmo mecanismo de ação, mas diferem em suas atividades bioquímicas e farmacocinéticas, traduzindo em algumas diferenças no seu uso clínico. Respeitando as orientações de uso, possuem alta eficácia e satisfação do paciente e sua parceria.<sup>3</sup>

Seus maiores efeitos colaterais observados são cefaleia, dispepsia, rubores, mialgia, congestão nasal, fotofobia. Tais sintomas são pouco comuns, podendo afetar no máximo 15% dos pacientes, com pouca taxa de descontinuidade do tratamento.<sup>3</sup> Possuem segurança bastante comprovada, apesar de serem associadas erroneamente no imaginário comum com eventos cardiovasculares severos. A única contraindicação absoluta é com o uso de nitratos.<sup>1</sup> Ademais, possuem precauções que devem ser respeitadas, a fim de que sejam evitados eventos cardiovasculares graves:

- Infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) ou arritmia que ameace a vida nos últimos seis meses;
- Angina instável ou insuficiência cardíaca classe II (New York Heart Association [NYHA]) ou superior;
- Hipotensão ao repouso (< 90/50 mmHg) ou hipertensão (> 170/100 mmHg);
- Doença degenerativa da retina conhecida, incluindo retinite pigmentosa;
- Insuficiência hepática grave Child C ou doença renal crônica terminal dialítica.

Existe uma vertente de uso dos inibidores de PDE5 na recuperação da função erétil em condições patológicas/clínicas relacionadas à disfunção erétil, sendo a mais conhecida o contexto do pós-operatório de prostatectomias radicais, chamada de terapia de reabilitação peniana.<sup>4</sup>

As drogas mais conhecidas são a sildenafil (50-100 mg sob demanda), tadalafila (5 mg no uso diário e 20 mg sob demanda) e vardenafila (10-20 mg sob demanda), sendo ainda também disponíveis a lodenafila e avanafila. As principais características das drogas mais conhecidas quanto à farmacocinética e efeitos colaterais estão descritas nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** European Association of Urology (EAU) *guidelines*

	sildenafil	tadalafila	vardenafila
Tempo para início de ação	0,8-1 hora	2 horas	0,9 hora
Mediana para concentração máxima	2,6-3,7 horas	17,5 horas	3,9 horas

Elaborada a partir de EAU.<sup>5</sup>**Tabela 2.** European Association of Urology (EAU) *guidelines*

	sildenafil	tadalafila	vardenafila
Cefaleia	12,8%	14,5%	16%
Rubor facial	10,4%	4,1%	12%
Dispepsia	4,6%	12,3%	4%
Congestão nasal	1,1%	4,3%	10%
Tontura	1,2%	2,3%	2%
Dor lombar	-	6,5%	-

Elaborada a partir de EAU.<sup>5</sup>

## Injeção intracavernosa

Com ação local, essa forma de tratamento pode ser utilizada como terapia isolada ou utilizando drogas em combinação (por exemplo: bimix, trimix), levando a uma resposta sinérgica com maior eficácia. No entanto, apresenta risco de priapismo, não podendo ser utilizada em pacientes com história de coagulopatia ou doença cardiovascular instável e uso de inibidores da monoamina oxidase.<sup>6</sup>

Deve ser utilizada com titulação de dose, com testes de fármaco-indução assistidos em um primeiro momento. Devido à necessidade de manuseio da medicação, o paciente deve ter mínima destreza manual para a aplicação, bem como ser devidamente orientado por profissional capacitado. Caso haja priapismo, ele deve ser revertido prontamente com alfa-adrenérgicos intracavernosos e o paciente mantido em observação.<sup>6</sup>

### A - alprostadil

Única droga aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para uso. Induz relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso de forma passiva, independente de estímulo sexual. Tem metabolização

local e pode estar relacionada a dor local. Produz boas ereções em até 80% dos pacientes, mas tem necessidade de condicionamento em baixas temperaturas.<sup>3</sup> No Brasil, é a única droga liberada para o comércio nas farmácias como monoterapia.

### B - papaverina

Inibidor não específico da fosfodiesterase local, impede a degradação do GMPc, promovendo relaxamento da musculatura lisa, além de bloquear canais de cálcio locais. Tem metabolização hepática e eficácia aproximada de 60%. Não requer baixas temperaturas para armazenamento, é barata, mas é a mais relacionada com casos de priapismo, em até 35%, raramente utilizada como monoterapia devido a esse problema.<sup>7</sup>

### C - fentolamina

Bloqueador de receptores adrenérgicos, impede a reabsorção de norepinefrina e impede a descarga simpática inibitória sobre a ereção. Pode levar a hipotensão sistêmica e possui baixa eficácia quando utilizada em monoterapia. No entanto, otimiza bastante o efeito da papaverina e do alprostadil.<sup>8</sup>

## Dispositivo a vácuo

O dispositivo a vácuo está indicado para pacientes que não respondem ou que não desejam medicações orais ou agentes vasoativos locais, bem como preservar a elasticidade do tecido peniano após priapismo, retirada de prótese peniana, correção de Peyronie e em pós-operatórios de prostatectomia radical, com o intuito de manter oxigenação de corpo cavernoso durante o período de reabilitação peniana. Apresenta taxa de satisfação variável entre 30%-70%. Pode ter como efeitos adversos dor, parestesia, equimose, petéquias e dificuldade ejaculatória.<sup>1</sup>

## Terapias de ondas de choque

Modalidade de tratamento ainda não bem estabelecida, consiste na ideia de neoangiogênese na irrigação dos corpos cavernosos com uso de ondas de choque. Ainda não possui comprovação devidamente estabelecida, além de não ter protocolo de aplicação definido dentro da sociedade urológica, com diversas sugestões de periodicidade e intensidade ainda heterogêneas.<sup>5</sup>

## Outras terapias

- Terapia com células-tronco: modalidade de tratamento que tem como orientação para uso em protocolos de pesquisa clínica.<sup>5</sup>
- Plasma rico em plaquetas: modalidade de tratamento ainda em investigação e portanto, sem evidências científicas robustas para a sua efetividade e segurança. Deve ser utilizado em pesquisas para validação como método terapêutico da disfunção erétil.<sup>5</sup>

## Implante de prótese peniana

As primeiras próteses penianas utilizadas surgiram em meados de 1970, e atualmente mais de 20 mil próteses são implantadas anualmente nos Estados Unidos.<sup>9</sup> Classicamente estão indicadas em pacientes refratários com as outras terapias ou que não se adaptaram a elas, requerendo algum tipo de tratamento definitivo e também para pacientes com doença de Peyronie associada a disfunção erétil severa medicamentosa.<sup>1</sup>

Classicamente se dividem em próteses semirrígidas (ou maleáveis) e infláveis, que podem ter de dois ou três volumes. A decisão do tipo de prótese a ser utilizado em cada paciente deve ser baseada nas doenças prévias do paciente, na experiência do cirurgião com tais próteses, nos hábitos do paciente e no custo das próteses/poder aquisitivo do paciente.

## A - Prótese semirrígida

Composta de duas hastes de polietileno com apoio central de metal maleável, permitindo um suporte para a manutenção da força axial. Suas claras vantagens: são baratas, tecnicamente fáceis de implantar e de manusear, com baixa taxa de falha mecânica. No entanto, têm a desvantagem estética de simular uma ereção constantemente, com certa dificuldade de esconder e não possuem efeito no calibre peniano.<sup>10</sup>

## B - Prótese inflável

Composta de dois cilindros ocios, cada um dos quais preenche um corpo cavernoso. Tais cilindros são inflados com água durante a atividade sexual e esvaziados após o intercuro, sendo tais comandos guiados digitalmente através da bomba colocada no escroto. A diferença entre as próteses de dois e três volumes consiste na posição do reservatório de água, sendo que na prótese de dois volumes se encontra na porção proximal das hastes, enquanto na de três volumes se encontra em um reservatório externo a elas.

Suas claras vantagens consistem na estética e discrição. No entanto, têm custo bem mais elevado que as próteses semirrígidas, além de serem tecnicamente mais difíceis de ser implantadas e manuseadas pelo paciente, o qual deve ter certo nível cognitivo para tal. O risco de falha mecânica tem diminuído cada vez mais, impactando em maior confiabilidade do método.<sup>11</sup>

## C - Complicações

**Infecção:** mais grave e mais temida das complicações. Está relacionada a aproximadamente 4% dos implantes, sendo causada principalmente por bactérias da flora da pele. Seus principais sintomas são dor e sinais flogísticos exuberantes no pênis e na região da ferida operatória e classicamente o tratamento com antibióticos não surte efeito esperado, sendo necessária a remoção completa de todos os componentes da prótese.<sup>12</sup>

**Mau funcionamento:** cada vez menos comum, podem decorrer de falhas na bomba, vazamento das hastes ou do reservatório, bem como das conexões entre eles. Pode ser considerada a troca apenas do componente afetado. No entanto, caso o dispositivo tenha mais de dois anos de instalação, a substituição completa está indicada.<sup>13</sup>

**Outras complicações:** podem também ocorrer erosão da prótese, deformidade em S, desabamento glandar e hematoma escrotal.



## Referências

1. Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh Urology. 12th edition. 2020.
2. Burnett AL. Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *Am J Cardiol.* 2005;96(12B):29M-31M.
3. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(1):130-71.
4. Mulhall JP, Bivalacqua TJ, Becher EF. Standard operating procedure for the preservation of erectile function outcomes after radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2013;10(1):195-203.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. Disponível em: <<https://uroweb.org/news/new-eau-guidelines-are-now-available>>. Acesso em: mar.2023
6. Sharlip ID. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 1998;25(4):647-59, ix.
7. Moemen MN, Hamed HA, Kamel II, Shamloul RM, Ghanem HM. Clinical and sonographic assessment of the side effects of intracavernous injection of vasoactive substances. *Int J Impot Res.* 2004;16(2):143-5.
8. Dinsmore WW, Wyllie MG. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. *BJU Int.* 2008 Sep;102(8):933-7.
9. Garber BB. Inflatable penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction: an update. *Expert Rev Med Devices.* 2008;5(2):133-44.
10. Montague DK. Penile prosthesis implantation: size matters. *Eur Urol.* 2007;51(4):887-8.
11. Mulcahy JJ, Wilson SK. Current use of penile implants in erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2006;7(6):485-9.
12. Mulcahy JJ. Current approach to the treatment of penile implant infections. *Ther Adv Urol.* 2010;2(2):69-75.
13. Jain S, Terry TR. Penile prosthetic surgery and its role in the treatment of end-stage erectile dysfunction - an update. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(4):343-8.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 46

#### SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

## Disfunção erétil: epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico da disfunção erétil

Dr. Rafael F. Ambar

Dr. Estevão C. Amin

Dr. Raphael Henrique F. Santos

## Introdução

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de obter e/ou manter uma ereção peniana suficiente para penetração e um desempenho sexual satisfatório.<sup>1,2</sup>

Dados epidemiológicos mostram uma alta prevalência e incidência de DE, sendo que cerca de 150 milhões de homens ao redor do mundo são acometidos por essa afecção, que pode comprometer mais de 50% dos homens após os 40 anos de idade.<sup>3</sup>

Um estudo longitudinal (Massachusetts Male Aging Study [MMAS] - 2000)<sup>4</sup> descreveu uma prevalência de 52% de DE em homens com idade entre 40 e 70 anos, na região de Boston.<sup>5</sup>

Em um estudo semelhante no Brasil, a DE moderada foi observada em 8,8% e grave em 1,1% dos homens abaixo dos 40 anos de idade. Acima dos 70 anos de idade, a prevalência foi de 27,8% e 11,1% para casos moderados e graves, respectivamente.<sup>2,6</sup>

## Fisiologia da ereção

A ereção peniana é um processo fisiológico complexo, que envolve a integração de eventos neurais e vasculares, juntamente com um perfil endócrino adequado. Envolve dilatação arterial, relaxamento da musculatura lisa trabecular e ativação do mecanismo veno-oclusivo corporal.<sup>7</sup>

O tecido erétil peniano, especificamente a musculatura lisa cavernosa e os músculos lisos das paredes arteriolas e arteriais, desempenham um papel fundamental no processo de ereção. No estado flácido, esses músculos lisos são tonicamente contraídos, permitindo apenas uma pequena quantidade de fluxo arterial para fins nutricionais.<sup>8</sup>

O estímulo sexual desencadeia a liberação de neurotransmissores dos terminais nervosos cavernosos, assim como do próprio endotélio, sendo o principal neurotransmissor nesse processo o óxido nítrico, que atua promovendo aumento da concentração intracelular de guanosina monofosfato (GMP) cíclico, desencadeando a diminuição da concentração intracelular de cálcio. Isso resulta no relaxamento desses músculos lisos e nos seguintes eventos:

1. Dilatação das arteríolas e artérias pelo aumento do fluxo sanguíneo nas fases diastólica e sistólica;
2. Aprisionamento do sangue que entra pelos sinusóides em expansão;
3. Compressão dos plexos venosos subtunicais entre túnica albugínea e os sinusóides periféricos, reduzindo o fluxo venoso;

4. Alongamento da túnica albugínea até sua capacidade máxima – resulta em oclusão das veias das camadas circular interna e longitudinal externa, consequentemente diminuindo ainda mais o fluxo venoso;

5. Aumento da pO<sub>2</sub> (cerca de 90 mmHg) e pressão intracavernosa (cerca de 100 mmHg), juntamente com a contração da musculatura isquiocavernosa, que eleva o pênis em seu estado ereto completo.<sup>8</sup>

A detumescência peniana é o resultado de vários mecanismos celulares que em última instância levam a uma diminuição do cálcio intracelular e contração da musculatura lisa, a saber: parada ou diminuição da liberação de neurotransmissores (exemplo: óxido nítrico); inativação do GMP cíclico pela enzima fosfodiesterase; ação do simpático e acredita-se, inclusive, da ação do sistema renina angiotensina. Esses eventos contraem os corpos cavernosos e o efeito compressivo nas veias subtunicais se desfaz e o sangue é drenado dos corpos cavernosos levando a flacidez peniana.<sup>9</sup>

## Fatores de risco

A DE está associada a diversos fatores de risco, sendo alguns modificáveis e outros não modificáveis. Podemos ressaltar alguns como: idade, diabetes melito, dislipidemia, hipertensão, doenças cardiovasculares, obesidade, sedentarismo, tabagismo, uso de medicações, drogas psicotrópicas, depressão, transtornos de ansiedade, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, dentre outros.<sup>10,11</sup>

Em contrapartida, existem outros estudos que mostram que a mudança no estilo de vida, incluindo atividade física, perda de peso, farmacoterapia para fatores de risco de doenças cardiovasculares, podem melhorar a função sexual em homens com DE.<sup>12</sup>

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da DE vai estar ligada à sua origem, podendo essa ser multifatorial. Normalmente, as causas de DE são divididas da seguinte forma: orgânica (vasculogênica, neurogênica, anatômica e hormonal); psicogênica (ansiedade de desempenho, decorrente de traumas na infância e/ou desinformação); e mista, sendo a etiologia mais comum.<sup>13</sup>

Dois mecanismos possíveis foram propostos para explicar a inibição da ereção na DE psicogênica: inibição direta do centro de ereção espinal pelo cérebro como uma exacerbação da inibição suprossacral normal e ativação

excessiva do sistema nervoso simpático e/ou níveis elevados de catecolaminas periféricas, que podem aumentar o tônus do músculo liso peniano e evitar o relaxamento.<sup>14</sup>

A ereção é um evento neurovascular, qualquer doença, disfunção ou lesão que afete o cérebro, a medula espinhal ou os nervos periféricos (pudendo e cavernoso) pode induzir a DE, isso inclui lesões cirúrgicas e exposição à radioterapia. Além do mais a DE neurogênica também pode coexistir com outras doenças que prejudicam a ereção, como no caso das doenças de origem arteriogênicas.<sup>15</sup>

A doença arterial oclusiva aterosclerótica ou traumática da árvore arterial hipogástrica-cavernosa pode diminuir a pressão de perfusão e o fluxo arterial para os espaços sinusoidais, desta forma o tempo para a ereção máxima é aumentado e a rigidez do pênis ereto é menor.<sup>16</sup>

Já a incapacidade de restringir o fluxo venoso do pênis durante a ereção é uma das causas mais comuns de DE vasculogênica. Alterações degenerativas da túnica, relaxamento insuficiente do músculo liso trabecular, *shunts* venosos ou lesão traumática da túnica albugínea (por exemplo: fratura peniana) podem prejudicar a compressão das veias subtunicais e emissária, gerando uma disfunção veno-oclusiva.<sup>17</sup>

As causas endocrinológicas podem gerar diminuição da libido, diminuir a frequência de ereções noturnas e impactar negativamente os mecanismos periféricos responsáveis pela ereção, presentes nos casos de hipogonadismo. Outras causas como hipertireoidismo, hipotireoidismo e hiperprolactinemia também podem contribuir para a DE.<sup>18,19</sup>

Outro fator que pode influenciar a ereção peniana é o uso de drogas, dentre elas anti-hipertensivos (diuréticos tiazídicos, betabloqueadores), antidepressivos (inibidores seletivos da recaptção da serotonina, tricíclicos), antipsicóticos, antiandrogênicos e drogas recreativas como heroína, cocaína, maconha, drogas sintéticas, esteroides anabolizantes, ingestão excessiva de álcool.<sup>19</sup>

## Diagnóstico, classificação e exames complementares

O correto diagnóstico da DE depende de anamnese detalhada do caso, preferencialmente obtida com o paciente e com a parceria, exame físico e testes laboratoriais adequados.<sup>19</sup>

A gravidade da DE pode ser definida como leve, moderada ou grave/completa, de acordo com graus crescentes de perda de rigidez peniana e a interferência associada com a atividade sexual.<sup>7</sup> Os questionários validados

autoaplicáveis são complementos extremamente úteis para o histórico do caso e concordam com o autorrelato do paciente para estabelecer o diagnóstico. Eles quantificam a gravidade da DE e as suas consequências: incômodo, satisfação sexual e impacto no relacionamento. Esses instrumentos, ou a incorporação de seu conteúdo como parte da história e entrevistas de acompanhamento, são úteis para medir a eficácia do tratamento e ajustar os planos de manejo com base nos resultados ao longo do tempo. Alguns exemplos de questionários validados são International Index of Erectile Function (IIEF), Erection Hardness Score (EHS) e Sexual Health Inventory for Men (SHIM).<sup>19</sup>

O exame físico é um componente altamente recomendado para a avaliação das disfunções sexuais e complementa o histórico do caso clínico.<sup>7</sup> Essa avaliação consiste em antropometria básica (ou seja, altura, peso, circunferência da cintura), avaliação de características sexuais secundárias e exame de partes relevantes do corpo pertencentes aos sistemas cardiovascular, neurológico e genital, com um particular foco na genitália externa.<sup>7</sup>

Os exames laboratoriais recomendados para homens com distúrbios sexuais geralmente incluem bioquímica sérica, glicemia de jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c), hemograma completo, perfil lipídico e testosterona total sérica. A testosterona total, medida a partir de uma coleta de sangue matinal, rastreia o status androgênico e, se anormalmente baixa, a testosterona livre de soro (ou biodisponível) e o hormônio luteinizante (LH) devem ser medidos. A medição de prolactina e estradiol também pode ser feita para avaliação hormonal. Os testes de função tireoidiana podem ser realizados a critério do médico. O teste sérico do antígeno específico da próstata (PSA) é realizado conforme necessário se houver suspeita de patologia da próstata.<sup>20</sup>

Para alguns homens com DE que apresentam histórico médico complexo, testes e avaliações especializadas podem ser necessários para orientar o tratamento. Situações que podem exigir uma avaliação mais detalhada incluem homens com DE que são: jovens, forte histórico familiar de doença cardíaca, histórico de trauma pélvico, falhas em tratamentos anteriores, forte probabilidade de etiologia psicogênica primária e a presença de doença de Peyronie concomitante.<sup>21</sup>

O teste de ereção fármaco-induzida (TEFI) avalia a função veno-oclusiva do pênis. Nesse exame, um agente eretogênico (por exemplo, prostaglandina E1, papaverina e/ou fentolamina) é injetado nos corpos cavernosos do pênis. A resposta erétil é avaliada 5 a 10 minutos após a injeção e estimulação sexual (masturbação e/ou exposição a

estimulação sexual audiovisual). Para alguns homens, a resposta do sistema nervoso simpático e a ansiedade envolvidos com a injeção peniana no consultório podem anular a atividade do agente injetado, levando a um diagnóstico falso-positivo de DE.<sup>7</sup> Recomenda-se a repetição da dosagem em tais casos. Além de fornecer informações sobre status vascular peniano, testes de função erétil em consultório podem ser úteis para avaliar deformidades penianas, como doença de Peyronie.<sup>21</sup>

A ultrassonografia *doppler* peniana pode ser combinada com o TEFI para produzir uma avaliação mais detalhada e quantitativa da resposta vascular peniana, incluindo a capacidade arterial. Esse exame também permite a observação de placas e/ou fibrose da túnica e corpos cavernosos.

Atualmente é o padrão-ouro na avaliação vascular peniana, pois é minimamente invasivo e fornece informações robustas sobre o fluxo arterial cavernoso e a capacidade veno-oclusiva do pênis.<sup>21</sup>

A avaliação ultrassonográfica com *doppler* pode ser utilizada especialmente nas seguintes situações:<sup>21</sup>

- diferenciação de etiologia primária psicogênica versus orgânica para DE;
- avaliação da função arterial em homens, que pode justificar avaliação por um cardiologista (homens com DE predominantemente vascular);
- identificação de homens com disfunção veno-oclusiva grave, resultando em DE, que provavelmente não responderão à terapia médica.

## Referências

1. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* [Internet]. 2010 [citado 2023 jan 19];7(11):3572-88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040491/>. Acesso em: mar. 2023.
2. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* [Internet]. 2016 fev 1 [citado 2023 jan 19];13(2):135-43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953828/>. Acesso em: mar. 2023.
3. Eardley I. The incidence, prevalence, and natural history of erectile dysfunction. *Sex Med Rev* [Internet]. 2013 maio 1 [citado 2023 jan 19];1(1):3-16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784558/>. Acesso em: mar. 2023.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* [Internet]. 1994 [citado 2023 jan 19];151(1):54-61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254833/>. Acesso em: mar. 2023.
5. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *Journal of Urology* [Internet]. 2000 [citado 2023 jan 19];163(2):460-3. Disponível em: <https://einstein.pure.elsevier.com/en/publications/incidence-of-erectile-dysfunction-in-men-40-to-69-years-old-longi-2>. Acesso em: mar. 2023.
6. Modesto AAD, Couto MT. Erectile Dysfunction in Brazilian Primary Health Care: Dealing with Medicalization. *Am J Mens Health* [Internet]. 2018 mar 1 [citado 2023 jan 19];12(2):431-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076407/>. Acesso em: mar. 2023.
7. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
8. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2005 nov [citado 2023 jan 19];32(4):379. Disponível em: <pmc/articles/PMC1351051/>. Acesso em: mar. 2023.
9. Lue TF. Erectile dysfunction. *Wood AJJ, organizador. N Engl J Med* [Internet]. 2000 jun 15 [citado 2023 jan 19];342(24):1802-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10853004/>. Acesso em: mar. 2023.
10. Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* [Internet]. 2015 jun 1 [citado 2023 jan 23];12(6):1309-18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872648/>. Acesso em: mar. 2023.
11. Duran MB, Yildirim O, Kizilkcan Y, Tosun C, Cirakoglu A, Gultekin MH, et al. Variations in the number of patients presenting with andrological problems during the coronavirus disease 2019 pandemic and the possible reasons for these variations: a multicenter study. *Sex Med* [Internet]. 2021 fev 1 [citado 2023 jan 23];9(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33318798/>. Acesso em: mar. 2023.
12. Gerbilid H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoung Josefsson K. Physical activity to improve erectile function: a systematic review of intervention studies. *Sex Med* [Internet]. 2018 jun 1 [citado 2023 jan 23];6(2):75-89. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661646/>. Acesso em: mar. 2023.
13. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* [Internet]. 2010 [citado 2023 jan 23];7(1 Pt 2):445-75. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092448/>. Acesso em: mar. 2023.
14. Steers WD. Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2000 [citado 2023 jan 23];24(5):507-16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880817/>. Acesso em: mar. 2023.
15. Jeon SW, Yoo KH, Kim TH, Kim J il, Lee CH. Correlation of the erectile dysfunction with lesions of cerebrovascular accidents. *J Sex Med* [Internet]. 2009 [citado 2023 jan 23];6(1):251-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18624960/>. Acesso em: mar. 2023.
16. Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2010 jan [citado 2023 jan 23];50(1-2):19-25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19944117/>. Acesso em: mar. 2023.
17. Gonzalez-Cadavid NF. Mechanisms of Penile Fibrosis. *J Sex Med* [Internet]. 2009 mar 1 [citado 2023 jan 23];6(S3):353-62. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1743-6109.2008.01195.x>. Acesso em: mar. 2023.
18. Rosen RC, Wu F, Behre HM, Porst H, Meuleman EJH, Maggi M, et al. Quality of life and sexual function benefits of long-term testosterone treatment: longitudinal results from the registry of hypogonadism in men (RHYME). *J Sex Med* [Internet]. 2017 set 1 [citado 2023 jan 23];14(9):1104-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781213/>. Acesso em: mar. 2023.
19. Partin AW, Peters CA, Kavoussi LR, Dmochowski RR, Wein AJ. *Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition*. 2021. 4096 p.
20. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres LO. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med* [Internet]. 2013 [citado 2023 jan 27];10(3):661-77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524444/>. Acesso em: mar. 2023.
21. Burnett AL, Nehra A, Breaux RH et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200:633.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 47

### SEÇÃO V | ANDROLOGIA E MEDICINA REPRODUTIVA

## DAEM: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

Dr. Rubens Pedrenho Neto  
Dr. Bruno C. G. Nascimento  
Dr. Eduardo P. Miranda

## Introdução

A testosterona é produzida principalmente nos testículos e participa do metabolismo masculino. Níveis fisiológicos adequados são fundamentais para regular a resposta sexual, desenvolvimento muscular, saúde óssea e cognição.<sup>1-3</sup> Embora haja dados conflitantes, é amplamente aceito que os níveis de testosterona tendem a diminuir com a idade, atingindo uma prevalência significativa em homens mais velhos. Cerca de um quarto dos homens acima de 50 anos apresenta hipogonadismo leve a moderado, e mais de dois terços após os 70 anos de idade.<sup>4,6</sup>

Este capítulo tem como objetivo introduzir o tema denominado disúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM), assim como a abordagem inicial do paciente em consultório.

## Etiologia, quadro clínico e diagnóstico

A redução dos níveis de testosterona 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-hipófise-gonadal (HHG) e elevação de *sex hormone binding globulin* (SHBG) – deixando menos testosterona biodisponível.<sup>6-8</sup>

O DAEM, também conhecido como hipogonadismo de início tardio, é uma síndrome clínico laboratorial que requer a presença de sintomas característicos e a confirmação laboratorial de baixos níveis séricos de testosterona total para o diagnóstico. Isso significa que é necessário ter tanto os sintomas quanto a confirmação laboratorial para estabelecer o diagnóstico.<sup>9,11</sup>

## Níveis baixos de testosterona

Existem divergências na literatura sobre os níveis para caracterizar o diagnóstico, segundo diferentes associações nacionais e internacionais de renome, como fica claro na tabela 1.<sup>11-13</sup>

Motivos para a divergência na aferição dos valores de testosterona:

a) **Variação pela técnica de imunoensaio:** 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.<sup>11</sup> A técnica com maior precisão (cromatografia líquida-espectrometria de massa) é menos disponível comercialmente no Brasil.<sup>14</sup>

b) **Variabilidade individual:** em um estudo com 121 pacientes com exames de testosterona total seriados, de 15 pacientes com a primeira medida deficitária (< 250 ng/dL), apenas seis (40%) tiveram todas as medidas alteradas.<sup>15</sup> Parte dessa variabilidade também é influenciada pelo ciclo circadiano, com medidas mais precisas pela manhã. Essa variação é mais pronunciada em homens jovens do que nos idosos.<sup>16</sup>

c) **Polimorfismo dos receptores de androgênios (repetições citosina-adenina-guanina [CAG]):** apesar de não impactar diretamente nos valores medidos, o polimorfismo de receptores de testosterona 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 transcricional dos receptores, podendo gerar-se um efeito biológico mais ou menos proeminente para o mesmo nível de testosterona em diferentes homens.<sup>17</sup>

## Sintomas

A sintomatologia atribuída ao DAEM é bem variada 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 indivíduos com níveis séricos baixos de testosterona.<sup>18,19</sup> 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.

**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.<sup>12</sup>

Esse fato reforça o conceito de síndrome clínico-laboratorial, uma vez que mesmo que um paciente tenha um quadro clínico muito sugestivo, ele não é um candidato à terapia de reposição de testosterona (TRT) se os níveis de testosterona total estiverem normais.<sup>20-24</sup>

## 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.<sup>11</sup>

## Diagnóstico

Portanto, para o diagnóstico de hipogonadismo, é necessário a presença de sintomas e a confirmação laboratorial de baixos níveis de testosterona total. Além disso, para a realização do exame laboratorial, é recomendado que seja coletado pela manhã (< 11 horas), repetido e confirmado antes de tomar qualquer decisão terapêutica. Isso garantirá maior precisão no diagnóstico.<sup>11,12,14</sup>

## Em quem dosar e o que dosar?

Homens que apresentam sintomas compatíveis com DAEM devem ter sua testosterona total matinal aferida. Indivíduos com síndrome metabólica, obesidade, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), diabetes melito, anemia, histórico de quimioterapia, entre outros, são considerados de alto risco e podem ser rastreados mesmo assintomáticos.<sup>11,14,19,21</sup>

Mesmo sabendo que a fração livre da testosterona é mais biologicamente ativa, sua avaliação não é recomendada de rotina pela maioria das diretrizes, sendo reservada para casos limítrofes. Um dos fatores que mais contribuem para isso é o de sua dosagem requerer um método conhecido como diálise de equilíbrio, que é pouco acessível, fazendo com que a testosterona livre seja calculada a partir de uma equação matemática que leva em consideração testosterona, SHBG e albumina.

Por outro lado, são recomendadas as dosagens de alguns exames complementares no paciente com suspeita de DAEM como hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e prolactina nos casos de testosterona total baixa com LH e FSH normais ou baixos, e estradiol em homens com sinais de ginecomastia.<sup>11,14,19</sup>

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.<sup>11,20</sup> A coleta de hemograma e antígeno prostático específico (PSA total) também se torna recomendado em candidatos a TRT. Caso o PSA total esteja acima de 2,5 ng/ml, se faz necessário prosseguir a investigação prostática com os derivativos do PSA, como por exemplo a relação do PSA livre sobre o total, densidade do PSA e outros.

## Precauções antes do início da TRT

A fim de propiciar uma decisão compartilhada adequada com os pacientes, é importante uma ampla discussão dos seguintes tópicos antes do início da TRT: o desejo reprodutivo, os níveis de hematócrito (Ht), a saúde da próstata e o risco cardiovascular (RCV).

## Infertilidade

O uso de testosterona exógena reduz o estímulo testicular para produção de testosterona endógena, através de feedback negativo sobre o eixo HHG, diminuindo os níveis de FSH e LH. Isso pode levar à diminuição da espermatogênese e, conseqüentemente, à atrofia testicular e infertilidade irreversível. Por isso, é importante estar ciente dos riscos associados ao uso de testosterona exógena.<sup>11,14</sup>

Em pacientes com desejo de manter a fertilidade, mas com indicação de TRT, podemos oferecer terapias que estimulam a produção endógena de testosterona, 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.<sup>25</sup> 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.<sup>11,25</sup>

## Elevação de hematócrito

A TRT tem efeito positivo na hematopoiese, aumentando os níveis de hemoglobina circulantes. Logo, é recomendada a coleta dos níveis de Ht antes do início e durante a TRT. Em pacientes com Ht basal acima de 50%, é recomendado que se investigue a causa desta elevação antes do início da TRT, referenciando o paciente a um hematologista.<sup>11,14</sup>

Homens que passam a apresentar uma elevação expressiva do Ht (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.<sup>26-30</sup>

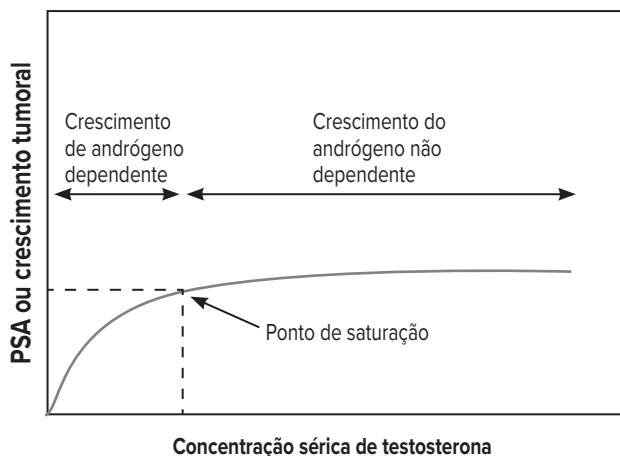


## Risco de câncer de próstata

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 fundamental antes do início da TRT.<sup>11,19</sup> Sendo assim, a medida do PSA sérico e a realização de toque retal são recomendadas.<sup>11,19</sup>

A preocupação quanto à relação entre níveis de testosterona total e o risco de CaP vem desde a década de 1940, quando foi demonstrada a dependência androgênica do CaP.<sup>31</sup> Nos últimos 15 anos observamos uma mudança no pensamento sobre o risco prostático da TRT, com teorias discutindo até se a normalização dos níveis de testosterona total poderia ser um fator protetor para o CaP.<sup>32-34</sup>

Atualmente, a teoria de saturação é a mais aceita, em que se postula que após um certo nível de testosterona total (150 ng/dL), os receptores de androgênio se saturam e não há um acréscimo linear no estímulo prostático, como demonstrado na figura 1.<sup>31,35</sup>



Adaptada de Morgentaler et al., 2009;<sup>36</sup> Khera et al., 2014.<sup>37</sup>  
Figura 1. Modelo de saturação.

Ensaios 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.<sup>32,38,39</sup> 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.<sup>40,41</sup>

De maneira similar, cresce o número de trabalhos mostrando a segurança da TRT em homens com CaP pós-tratamento definitivo com prostatectomia radical<sup>38,42</sup> ou radioterapia.<sup>38,42</sup> 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.<sup>11,14,19,43,44</sup>

## Risco cardiovascular

Já é bem estabelecido que níveis baixos de testosterona são um fator de risco para mortalidade geral e cardiovascular.<sup>11,14,19</sup> No entanto, não é bem definido se a TRT é capaz de reverter esse risco.<sup>23,24,43,45</sup> 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).<sup>46</sup> 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.<sup>20</sup>

Por décadas, nenhum estudo sugeria um aumento de RCV associado a TRT, mas no fim de 2013 e no início de 2014, três estudos descreveram tal achado.<sup>18,19,47</sup> Esses estudos apresentam uma série de limitações metodológicas.<sup>19</sup> 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 do índice de eventos cardiovasculares no grupo que recebeu TRT, mas observou-se um aumento estatisticamente significativo no volume de placas não calcificadas.<sup>22</sup> Assim, apesar de não haver uma conclusão definitiva, algumas sociedades médicas já sugerem que a TRT visando ao eugonadismo não está associada a aumento de RCV.<sup>11,14,19,48,49</sup>

## Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico e afastando-se as contraindicações absolutas (CaP metastático ou avançado, câncer de mama em homens, desejo de manter fertilidade, hematócrito  $\geq$  54%, insuficiência cardíaca descontrolada), assim como atenção para as contraindicações relativas (escore IPSS  $>$  19, hematócrito entre 48-50%, histórico familiar de tromboembolismo venoso) para iniciar a TRT segundo o *guideline* europeu da European Association of Urology (EAU), diversas alternativas estão disponíveis. Inicialmente, é recomendado destacar que o estímulo para a perda de peso e a adesão à prática de atividade física pode por si só melhorar os níveis de T e dos sintomas.<sup>11,19,50</sup> A TRT está contraindicada em pacientes com desejo reprodutivo, restando opções que visem aumentar a testosterona endógena, como clomifeno, hCG e anastrozol.

Para os demais casos, há diversas preparações de testosterona (cipionato de testosterona, propionato de testosterona, undecilato de testosterona, testosterona gel, entre outros), com diferentes vantagens e desvantagens no que diz respeito a sua forma de aplicação, periodicidade, chance de picos suprafisiológicos, reversibilidade e custos. A escolha deve ser compartilhada, levando-se em consideração as individualidades do paciente, objetivando a obtenção de níveis no terço médio de normalidade (testosterona total entre 450-600 ng/dL).<sup>11,19,51</sup>

## 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). A primeira avaliação da melhora clínica com a TRT pode ser feita com três meses, sendo grande a chance de melhora dos sintomas nesse período se níveis fisiológicos forem atingidos.<sup>11,19</sup> O monitoramento laboratorial de pacientes em TRT, de maneira

geral, deve incluir avaliação de testosterona total, PSA, Ht, estradiol, mas sua periodicidade depende diretamente da forma de reposição escolhida.<sup>11,52,53</sup>

Elevações de PSA após o início da TRT, sobretudo aquelas acima de 1-1,5 ng/mL, costumam exigir uma investigação mais ativa, com ressonância de próstata ou biópsia.<sup>54</sup> Em casos de elevação sintomática de estradiol, seu controle pode ser conquistado com ajuste de dose ou com a associação de AIs.<sup>11</sup>

## Considerações finais

O DAEM é uma síndrome clínico laboratorial reconhecida e com grande impacto na qualidade de vida dos homens. A TRT tem como objetivo manter um estado de eugonadismo e está associada a diversos benefícios. Ela pode ser realizada através de diferentes estratégias, dependendo de cada caso, e não aumenta o risco de câncer de próstata. Apesar do hipogonadismo ser um fator de risco cardiovascular, não há evidência definitiva da sua associação com a TRT.

## Referências

- Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. 2010, Heidelberg. ISBN 978-3-540-78354-1.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26(6):833-76.
- 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(10):3870-7.
- Fregonesi A, Nardoza Junior A, Jardim CR, Guilhermino DA. Definição e epidemiologia do distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM). *Bras J Urol*. 2006;32(s1):1-4.
- 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.
- 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. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.2398>>. Acesso em: jan. 2023.
- Gromatzky C, De Goes PM, Graziottin T. Fisiologia da testosterona e fisiopatologia da DAEM. *Bras J Urol*. 2006;32(s1):5-9.
- Khera M, Adaikan 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.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):253.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre 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.
- 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(2):423-432.
- 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.
- Vesper HW, Bhasin S, Wang C, Tai SS, Dodge LA, Singh RJ, et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids*. 2009;74(6):498-503.
- Berna Bertero E, Nardoza Junior A. *Recomendações em Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino (DAEM) 2017*. Sociedade Brasileira de Urologia, 2017. ISBN: 978-85-89727-07-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Disponível em: <<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>>. Acesso em: jan. 2023.
- Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4335-43. doi:10.1210/jc.2006-0401. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16926258.
- 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;363(2):123-35.

22. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, Mohler ER 3rd, Wenger NK, Bhasin S, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-16.
23. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA, et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(3):315-21.
24. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas*. 2006;53(4):424-9.
25. Krzastek SC, Smith RP. Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature. *Transl Androl Urol*. 2020;9(Suppl 2):S160-S170.
26. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P. Testosterone therapy, thrombophilia, venous thromboembolism, and thrombotic events. *J Clin Med*. 2018;8(1):11.
27. Houghton DE, Alsawas M, Barrionuevo 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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: jan. 2023.
31. 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.
32. Miranda EP, Torres LO. Late-onset hypogonadism: Prostate safety. *Andrology*. 2020;8(6):1606-13.
33. Markowski MC, Wang H, Sullivan R, Rifkind I, Sinibaldi V, Schweizer MT, et al. A multicohort open-label phase ii trial of bipolar androgen therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (RESTORE): A comparison of post-abiraterone versus post-enzalutamide cohorts. *Eur Urol*. 2020;S0302-2838(20)30471-1.
34. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N, Morgentaler A, Hult M, Connors WP, et al. Testosterone Therapy after Radiation Therapy for Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2015;194(5):1271-6.
35. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: An historical perspective on a modern myth. *Eur Urol*. 2006;50:935-9.
36. 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.
37. Khera M, Crawford D, Morales A, Salonia A, Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol*. 2014;65(1):115-23.
38. Kaplan AL, Lenis AT, Shah A, et al. Testosterone replacement therapy in men with prostate cancer: A time-varying analysis. *J Sexual Med*. 2015;12:374-380.
39. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;69:894-903.
40. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol*. 2011;185:1256-60.
41. Kacker R, Hult M, San Francisco I, et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl*. 2016;18:16-20.
42. Ory J, Flannigan R, Lundeen C, et al. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: Impact on oncologic outcomes. *J Urol*. 2016;196:1082-9.
43. 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;9(1):e85805.
44. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004;350(5):482-92.
45. Zarotsky V, Huang MY, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2(6):819-34.
46. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER 3rd. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):545-57.
47. 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.
48. Killick R, Wang D, Hoyos CM, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo controlled trial. *J Sleep Res*. 2013;22(3):331-6.
49. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1327-51.
50. Armamento-Villareal R, Aguirre LE, Qualls C, Villareal DT. Effect of Lifestyle Intervention on the Hormonal Profile of Frail, Obese Older Men. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(3):334-40.
51. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology*. 2020;8(6):1551-66.
52. Bonaccorsi AC. Reposição hormonal na andropausa, a insuficiência androgênica parcial do homem idoso. *Rev Bras Med*. 2001;81(4):f42-59.
53. Tirabassi G, Cutini M, Beltrami B, Delli Muti N, Lenzi A, Balercia G. Androgen receptor GGC repeat might be more involved than CAG repeat in the regulation of the metabolic profile in men. *Intern Emerg Med*. 2016;11(8):1067-75.
54. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):907-13.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **48**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

# Fundamentos da urodinâmica

Dr. Bruno Rodrigues Lebani

## Introdução

O trato urinário inferior (TUI) possui duas funções essenciais: armazenar urina em baixa pressão e eliminar a urina de forma voluntária. No âmbito de possíveis disfunções desse trato, as consequências resvalam desde sintomas de urgência e incontinência, fluxo lento ou interrompido e até condições mais graves, como deterioração do trato urinário superior (TUS) e infecção. Nesse contexto, o estudo urodinâmico (EUD) fornece dados urodinâmicos e observacionais que auxiliarão no diagnóstico e definição de conduta. Apesar de amplamente difundido, há poucas indicações absolutas para esse exame. Com base em Hosker et al.,<sup>1</sup> atualizado por Rosier,<sup>2</sup> podemos considerar as seguintes indicações mais relevantes:

1. Identificar ou descartar fatores que interferem no TUI;
2. Obter informações sobre a função do TUI;
3. Prever as implicações do TUI sobre o TUS;
4. Confirmar efeitos da intervenção ou entender o modo de ação de um determinado tratamento;<sup>3</sup>
5. Entender as razões de falha de tratamentos prévios.<sup>3</sup>

## Preparando o estudo urodinâmico

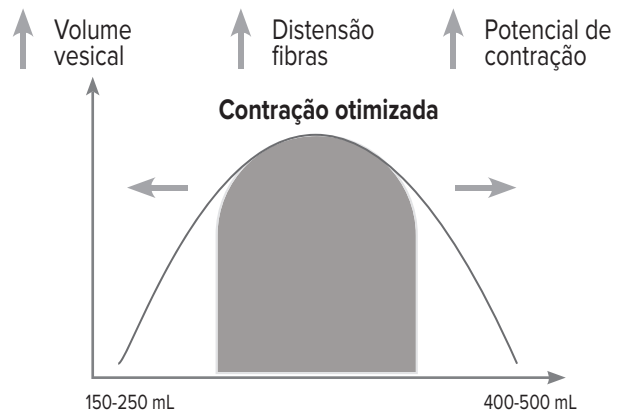
Os termos preconizados pela International Continence Society (ICS)<sup>4</sup> são de suma relevância nesta etapa. Além de garantir todas as medidas de conforto e privacidade, o examinador deve conhecer a história clínica do paciente, incluindo comorbidades e medicamentos em uso. Acrescentam-se exames complementares, exame físico abdominal, genital e neurológico, em casos selecionados. Apenas assim o EUD será customizado individualmente para o paciente, podendo responder com mais precisão aos questionamentos previamente estabelecidos.

## Urofluxometria

Consiste na primeira fase do exame. É a avaliação não invasiva do jato urinário através de um gráfico da curva de

fluxo. Os parâmetros aferidos são o volume, fluxo máximo ( $Q_{máx}$ , em mL/segundo), fluxo médio ( $Q_{méd}$ , em mL/segundo), tempo de esvaziamento, tempo para o fluxo máximo. O paciente deve realizar micção em sua posição habitual e idealmente com volumes entre 150 mL e 400 mL, sendo que abaixo do limite inferior o fluxo pode não ser representativo e acima do limite superior a eficiência de contração detrusora pode reduzir, diminuindo o  $Q_{máx}$  (Figura 1).

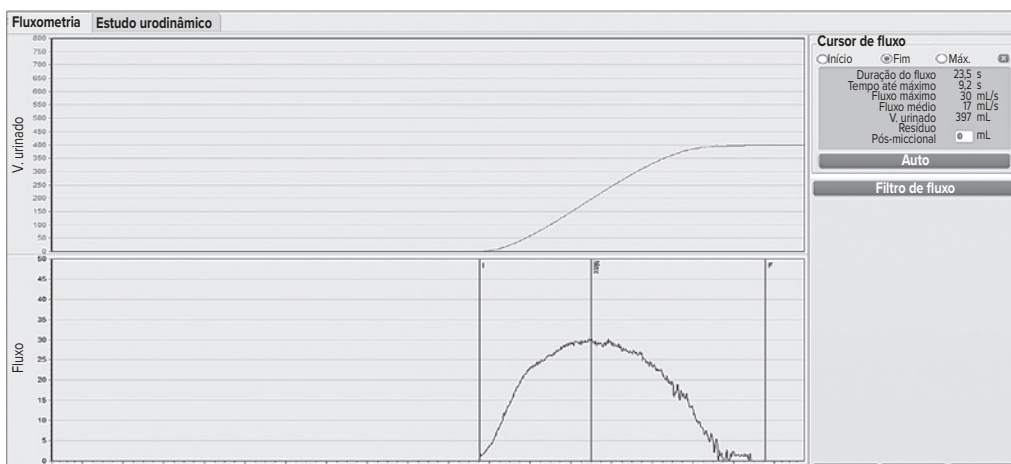
A taxa de fluxo máximo ( $Q_{máx}$ ) em homens jovens é normal acima de 15 mL/s e anormal abaixo de 10 mL/s; entre 10-15 mL/s considera-se zona equívoca. Nas mulheres, por possuírem menor comprimento e resistência uretrais, espera-se taxa de fluxo máximo em valores maiores.<sup>5</sup> O resíduo pós-miccional deve ser aferido após a urofluxometria, e é realizado por cateterismo ou ultrassonografia.



Elaborada a partir de Comiter, 2019.<sup>5</sup>

Figura 1. Faixa de volume ideal para avaliação satisfatória de fluxometria.

Além dos valores numéricos, é de suma importância observar o aspecto da curva da fluxometria livre. O padrão considerado normal é de curva “em sino” (Figura 2). Padrão intermitente e irregular sugere micção por prensa



Arquivo pessoal do autor. Figura 2. Padrão de micção em “sino”.

abdominal, típico de hipoatividade detrusora; padrão em platô, com fluxo achatado e prolongado, sugere obstrução infravesical.<sup>6</sup> Entretanto, vale ressaltar que o diagnóstico final dessas condições ocorre apenas após o estudo fluxo-pressão.

## Cistometria

Permite a avaliação da função vesical durante o armazenamento (enchimento). A pressão vesical (Pves) é registrada por meio de um cateter intravesical duplo lúmen 6-7 Fr (uretral ou suprapúbico), enquanto a pressão abdominal (Pabd) é aferida por meio de balão na ampola retal (ou, alternativamente, por via vaginal ou em estomia), ambas em cmH<sub>2</sub>O. Subtraindo-se a Pabd da vesical, encontra-se a pressão detrusora. Preconiza-se zerar as pressões com transdutores abertos para a pressão atmosférica, na altura da borda superior da sínfise púbica e com o equipamento devidamente calibrado. A cistometria fornece informações a respeito dos seguintes tópicos:

### A. Capacidade cistométrica máxima

A capacidade cistométrica máxima (CCM) é o volume em que o paciente ou a paciente já não pode demorar mais para urinar e tem forte desejo de fazê-lo. A ICS define o enchimento fisiológico como aquele realizado em velocidade calculada da seguinte forma: peso do paciente ÷ por quatro, expresso em mL/min.<sup>4</sup> Na prática, a velocidade varia entre 50 a 100 mL/min. Em crianças, a infusão deve ser de 10% da capacidade vesical esperada para a idade, em mL/min.

O cálculo da CCM em crianças é baseado nas seguintes fórmulas entre outras: (idade em anos + 2) x 30 (Koff et al.);<sup>7</sup> e, para crianças < 1 ano de idade:<sup>8</sup> Capacidade (mL) = (idade em meses x 2,5) + 38.<sup>8</sup>

A CCM pode ser reduzida quando há hiperatividade do detrusor ou quando ocorrem perdas urinárias, ou ainda por queda da complacência. A capacidade normal varia de 300 a 500 mL, podendo estar diminuída ou aumentada.

### B. Sensibilidade

É aferida através do registro das sensações durante o enchimento vesical. Espera-se que a primeira sensação miccional se manifeste entre 20%-30% da CCM.<sup>9</sup> Em seguida, são registrados o primeiro desejo miccional e o forte desejo, que consiste na vontade acentuada de urinar que não é acompanhado de dor, mas que não pode ser postergado.

A sensibilidade pode ser aumentada (precocidade no desejo miccional, por exemplo), normal ou reduzida (observado em neuropatas e estados obstrutivos infravesicais de longa data, por exemplo).

### C. Complacência

É a capacidade vesical de manter baixas pressões durante seu enchimento, devido suas propriedades viscoelásticas. É calculada pela relação entre a variação de volume intravesical e a variação na pressão detrusora do início ao final do enchimento.

Fórmula:  $\Delta\text{Vol. (mL)}/\Delta\text{Pressão (cmH}_2\text{O)}$ .

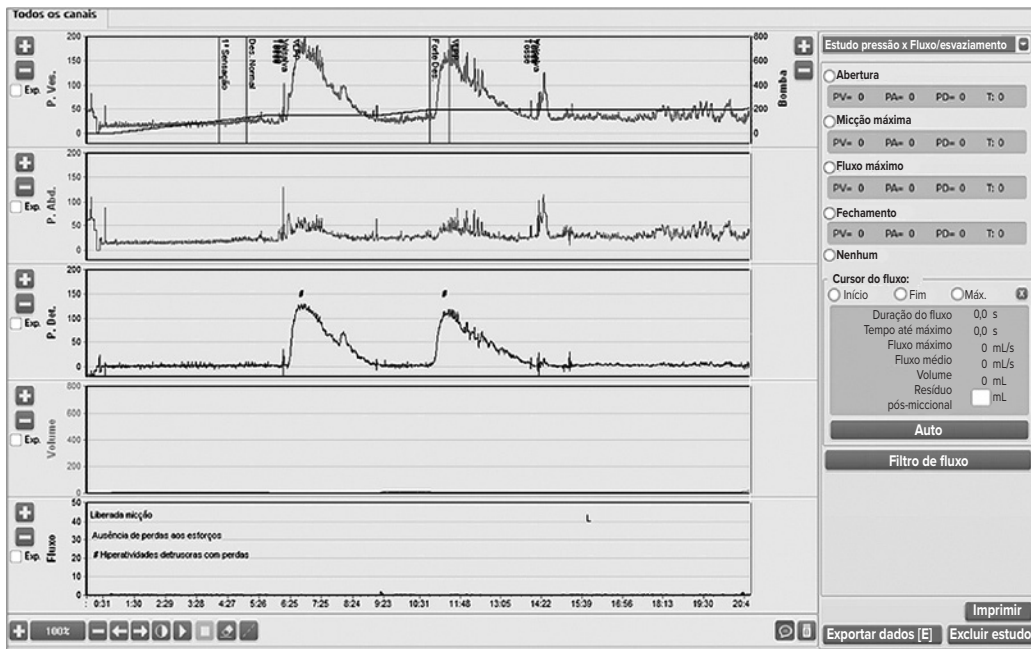
A ICS preconiza dois pontos de aferição: o início de enchimento (pressão usualmente em zero) e a CCM, ou alternativamente, o ponto imediatamente antes de iniciar uma contração detrusora que resulte em perda urinária. A complacência é muito variável e trabalhos mostram que assumir um valor específico é temerário. Van Waalwijk van Doorn et al.<sup>10</sup> mostraram uma variação de complacência de 11-150 mL/cmH<sub>2</sub>O em indivíduos saudáveis. Stöhrer et al.<sup>11</sup> sugeriram valores menores que 20 mL/cmH<sub>2</sub>O como perda de complacência. Vale destacar que Pdet mantida > 40 cmH<sub>2</sub>O mostrou-se potencialmente lesiva ao TUS.<sup>12</sup>

São causas de perda de complacência: lesões neurológicas como trauma medular ou espinha bífida, que causam aumento da resistência uretral (exemplo dissinergismo vesico-esfincteriano ou descentralização em lesões do neurônio motor inferior). Ainda podem ser causadas por obstruções de longa data na hiperplasia prostática benigna (HPB) ou cistites por radioterapia ou tuberculose.

A *detrusor leak point pressure* (DLPP) é definida como a menor pressão em que ocorre perda urinária por déficit de complacência, na ausência de contração detrusora.

### D. 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 (Figura 3). Ela pode ser classificada em espontânea ou provocada, idiopática ou neurogênica, fásica ou sustentada, esporádica ou terminal. Cerca de 50% das pacientes com diagnóstico clínico de urgência miccional podem não apresentar hiperatividades detrusoras ao exame.<sup>3</sup>



Arquivo pessoal do autor.  
**Figura 3.** Notam-se hiperatividades detrusoras esporádicas (#) durante o enchimento vesical.

## E. Pressões de perda urinária

*Abdominal leak point pressure (ALPP)* avalia a “força” do esfíncter e sua habilidade em resistir a elevações de Pabd. É definida pela Pabd com a qual há perda urinária, na ausência de contração detrusora. O teste deve ser iniciado aos 150 mL e repetido a cada 50 mL de enchimento por meio de tosse (CLPP) ou valsalva (VLPP), até que haja perda urinária. Se não ocorrer, retira-se o cateter uretral e realiza-se novo teste; 15% das mulheres com incontinência urinária de esforço (IUE) e 35% dos homens com IUE pós-prostatectomia apresentaram perdas urinárias após remoção do cateter uretral.<sup>13,14</sup>

O valor da pressão de perda não é parâmetro para estimar gravidade ou mesmo etiologia da incontinência urinária.

Na vigência de prolapso vaginais importantes, pode ocorrer o quadro de incontinência oculta. É sugerido que a angulação uretral decorrente do prolapso resultaria em ausência de perdas urinárias na vigência de esforço abdominal.<sup>3</sup> Realizada a correção do prolapso (com o uso de redutor vaginal, por exemplo) e alinhamento uretral, o mesmo esforço resultaria em incontinência urinária. Deve-se ainda ter cautela ao avaliar-se possíveis hiperatividades secundárias ou induzidas, de modo que a realização de esforço pode ser o gatilho para contração detrusora.

## Estudo fluxo-pressão

Consiste na avaliação da contratilidade detrusora e resistência de saída da bexiga. O esvaziamento vesical é realizado pela ativação do reflexo da micção, que envolve:

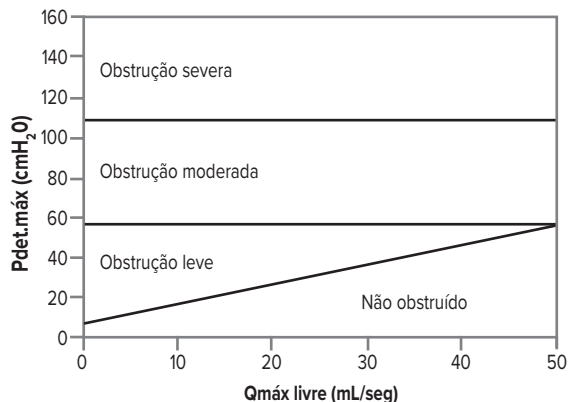
1. Relaxamento do esfíncter uretral estriado;
  2. Contração do músculo detrusor;
  3. Abertura do colo vesical e da uretra;
  4. Início do fluxo urinário.
- Em resumo, anormalidades são causadas por aumento de resistência e/ou hipoatividade do detrusor (força de contração reduzida, duração reduzida ou velocidade de contração prejudicada).

O estudo fluxo-pressão avalia sumariamente três padrões: Pdet normal ou baixa + fluxo urinário normal: esvaziamento não obstruído; Pdet baixa + fluxo urinário baixo: detrusor hipoativo; Pdet elevada + fluxo urinário baixo: obstrução infravesical.

Nomogramas e fórmulas baseados nos estudos fluxo-pressão foram descritos e servem de ferramentas auxiliares no estudo.<sup>15</sup> Destaca-se o *bladder outlet obstruction index (BOOI)*:  $PdetQ_{máx} - (2x Q_{máx})$ . Os homens são considerados obstruídos se  $BOOI \geq 40$ , sem obstrução se  $\leq 20$  e indeterminado entre 20 e 40. Para estimativa da normalidade da contração detrusora há o *bladder contractility index (BCI)* =  $PdetQ_{máx} + (5x Q_{máx})$ . Há três padrões de contratilidade: forte -  $BCI \geq 150$ ; normal - BCI entre 100 e 150; fraca -  $BCI \leq 100$ . O nomograma de Schafer,<sup>16</sup> baseado no grau de resistência uretral, classifica a força do detrusor (de forte a muito fraca) e divide a obstrução em sete zonas - grau 0 (sem obstrução) a grau 6 (obstrução grave).

Já em mulheres não há consenso no diagnóstico de obstrução, por ser pouco prevalente e envolver dinâmica de esvaziamento vesical e anatomia diferentes. Blaivas e Groutz<sup>17</sup> apresentaram um nomograma para definir obstrução

urinária feminina (Figura 4). Foram utilizados o  $Q_{\text{máx}}$  não invasivo e a  $P_{\text{detmáx}}$  como parâmetros de pressão. Importante destacar que esse nomograma hiperestima a obstrução infravesical, realizando um sobrediagnóstico.<sup>18</sup>



$P_{\text{det.máx}}$ , pressão máxima do detrusor;  $Q_{\text{máx livre}}$ , máxima taxa de fluxo livre.

Adaptada de Blaivas et al., 2000.<sup>17</sup>

Figura 4. Nomograma de Blaivas e Groutz.

Como forma de otimizar o diagnóstico de obstrução infravesical na mulher, foi desenvolvido o nomograma de Solomon e Greenwell<sup>19</sup> através de achados do estudo urodinâmico com a videourodinâmica (VUD). Podemos estimar o risco de obstrução através do resultado determinado pela fórmula a seguir:  $BOOI_{\text{female}} (BOOIf) = P_{\text{det}}Q_{\text{máx}} - 2,2x Q_{\text{máx}}$ .

## Referências

- Hosker G, Rosier P, Gajewski J, Sands P, Szabo L, Capewell A. Dynamic testing. In: Abrams P, Cardoza L, Khoury S, et al. (editors). Incontinence: 4th International Consultation on Incontinence. Plymouth, UK: Health Publication. 2009. p. 413-552.
- Rosier PFWM, Kuo HC, De Gennaro M, et al. Urodynamic testing. In: Abrams P, Cardoza L, Khoury S, et al. (editors). Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence. Plymouth, UK: Health Publication; 2013. p. 429-506
- Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell Walsh Wein Urology. 12 edição. Elsevier.
- Abrams P, Cardoza 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.
- Comiter CV. Urodynamics – Indications & Interpretation: A case-based approach. AUA 2019.
- Sussett JG, Picker P, Krez M, Jorest R. Critical evaluation of uroflowmeters and analysis of normal curves. *J Urol.* 1973;109(5):874-9.
- Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology.* 1983;21(3):248.
- Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjälmås K, Sillén U. Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol.* 1996;156(5):1809-12.
- Dancona, et al. Manual de Urodinâmica. 1ª ed. Planmark. 2007.
- van Waalwijk van Doorn ES, Remmers A, Janknegt RA. Conventional and extramural ambulatory urodynamic testing of the lower urinary tract in female volunteers. *J Urol.* 1992;147(5):1319-26.

- $BOOIf < 0$ : < 10% de obstrução.
- $BOOIf 5-18$ :  $\geq 50\%$  de chance de obstrução.
- $BOOIf > 18$ : 90% de chance de obstrução.

## Eletromiografia e videourodinâmico

A eletromiografia (EMG) permite avaliar, através de eletrodos, o esfíncter estriado e a atividade do assoalho pélvico durante as fases da micção. Tem sua utilidade especial para avaliar coordenação vesicoesfincteriana, achado relevante em casos de doenças neurológicas.

A VUD utiliza imagem fluoroscópica do TUI simultaneamente à realização da urodinâmica. Tem sua maior utilidade nos seguintes cenários: obstrução infravesical em mulheres; obstrução primária de colo vesical; alterações morfológicas decorrentes de disfunção neurogênica do TUI; e dissinergia detrusor-esfíncter.

## Urodinâmica ambulatorial

A urodinâmica ambulatorial é um teste utilizado quando as alterações esperadas suspeitas pela história clínica, não são comprovadas pelo EUD. Consiste na avaliação pressória durante o enchimento fisiológico vesical.<sup>19</sup> Trata-se de teste pouco utilizado na prática clínica, em virtude de sua dificuldade de realização

- Stöhrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, et al. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction with suggestions for diagnostic procedures. *Neurourol Urodyn.* 1999;18(2):139-58.
- Osman T. Stress incontinence surgery for patients presenting with mixed incontinence and a normal cystometrogram. *BJU Int.* 2003;92(9):964-8.
- Türker P, Kilic G, Tarcan T. The presence of transurethral cystometry catheter and type of stress test affect the measurement of abdominal leak point pressure (ALPP) in women with stress urinary incontinence (SUI). *Neurourol Urodyn.* 2010;29(4):536-9
- Huckabay C, Twiss C, Berger A, Nitti VW. A urodynamics protocol to optimally assess men with post-prostatectomy incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2005;24(7):622-6.
- Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int.* 1999;84(1):14-5.
- 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.470-96.
- Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(5):553-64.
- Akikwala TV, Fleischman N, Nitti VW. Comparison of diagnostic criteria for female bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006;176(6):2093-7.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.





## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **49**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

## Disfunções neurogênicas da bexiga e detrusor hipoativo

Dr. Eduardo Remaile da Silveira Pinto

Considerando serem dois assuntos distintos, por motivo didático os temas serão divididos em dois subcapítulos. Existe uma interface entre os dois assuntos, que é o paciente portador de detrusor hipoativo (DHA) secundário à doença de topografia sacral e as neuropatias periféricas, mas o principal universo do tema é o paciente que evolui com sintomas do trato urinário inferior (LUTS, do inglês *lower urinary tract symptom*) de esvaziamento, sem óbvia diferença com obstrução infravesical (OIV).

As disfunções neurogênicas da bexiga (DNB) podem ser causadas por uma grande variedade de doenças e eventos que acometem o sistema nervoso, podendo-se correlacionar os quadros existentes de acordo com a localização anatômica, resultando em sintomas de armazenamento, esvaziamento ou mistos.<sup>1</sup>

Os sintomas decorrentes estão relacionados a alguns fatores, entre eles: a região do sistema nervoso acometida, a função fisiológica de tal área e, por fim, a natureza do processo patológico (inflamatório, degenerativo ou irritativo).<sup>1</sup> É importante ressaltar também que o tempo de evolução das doenças muda o padrão de comprometimento, diferindo os quadros agudos dos crônicos. Para compreensão dos quadros descritos a seguir, é de suma importância o estudo da fisiologia da micção, abordado oportunamente em outro capítulo desta edição.

Segundo Abrams et al., conforme padronização publicada da International Continence Society (ICS) - 2003,<sup>2</sup> os quadros devem se pautar no status de sensibilidade vesical, atividade do detrusor, complacência vesical, sinergia do esfíncter uretral externo e interno.

Em virtude da enorme variabilidade das patologias, dados epidemiológicos descritos em literatura são também, por vezes, bastante abrangentes e serão abordados mais adiante.

## Avaliação

**1. História clínica:** irá ajudar na investigação diagnóstica e tratamento. O esclarecimento se o quadro é agudo ou crônico, questionamento sobre sintomas miccionais e não miccionais (constipação,<sup>3</sup> qualidade de vida sexual, ereção<sup>4</sup>) e sintomas na infância, fatores hereditários ou familiares, história obstétrica, investigação

de comorbidades como diabetes, esclerose múltipla, parkinsonismo, medicações em uso.

**2. Diário miccional:** fornece dados relevantes como número de micções, volume de micção, uso de PADs, urgência e incontinência. É uma ferramenta validada para mulheres com incontinência urinária (IU), embora seja ferramenta útil em pacientes neurológicos.<sup>5</sup>

**3. Exame físico:** deve ser pormenorizado, sendo testados todos os reflexos e dermatomos urogenitais, conforme esmiuçado a seguir. Além disso, avaliação do esfíncter anal, volume prostático através do toque retal e função do assoalho pélvico são extremamente úteis no manejo desses pacientes.

- S4 e S5: sensibilidade perianal + grandes lábios/escroto;
- S3: glúteo;
- S2: face posterior da coxa superior;
- L3: face interna da coxa;
- L2: região lombar + face lateral e anterior da coxa;
- L1: lombar alta + cintura pélvica;
- Reflexo bulbocavernoso (integridade S2-S4), perianal (integridade S2-S5), reflexo patelar (integridade L2-L4) e Aquileu (integridade S1-S2), reflexo plantar (Babinski) e reflexo cremastérico (integridade L1-L2).

**4. Realizar:** urinálise, avaliação bioquímica, diário miccional, fluxometria livre e resíduo pós-miccional (RPM), com avaliação do trato urinário por imagem.<sup>6</sup>

## Estudo urodinâmico em pacientes neurológicos

É o exame que avalia objetivamente a função e disfunção do trato urinário inferior. Sugere-se realizar o exame segundo recomendações da ICS. É importante reforçar o cuidado ao realizar exame em pacientes com risco de disreflexia autonômica, principalmente naqueles pacientes com lesão medular acima do nível T6, cujo gatilho pode ser a própria realização do exame.<sup>6</sup> Define-se por elevação acima de 20 mmHg acima da linha de base e pode ter riscos iminentes à saúde do paciente.<sup>7</sup>

O exame deve ser padronizado, a partir da fluxometria livre, a qual eventualmente é executada 2-3 vezes, se

possível para informação confiável. Os possíveis achados na cistometria são hiperatividade detrusora, bexiga de baixa complacência (DLPP), sensibilidade alterada, incontinência/esfíncter uretral incompetente. Evidências sugerem que bexiga com < 200 mL de capacidade e pressão detrusora > 75 cmH<sub>2</sub>O são fatores de risco independentes para lesão de trato urinário superior.<sup>8</sup> Outro dado relevante obtido na cistometria é pressão de perda, com DLPP > 40 cmH<sub>2</sub>O, havendo maior risco de deterioração de trato urinário superior.<sup>9,10</sup>

O estudo fluxo-pressão reflete a coordenação entre contração detrusora e relaxamento do assoalho pélvico/uretra na fase de esvaziamento. Os achados incluem hi-pocontratibilidade detrusora, OIV, incoordenação vesico-esfíncteriana, alta resistência uretral e RPM elevado. Os achados obstrutivos geralmente se enquadram em dissinergia detrusor esfíncteriana, ausência de relaxamento uretral ou do colo vesical.

A eletromiografia reflete a atividade do esfíncter uretral externo, da musculatura estriada periuretral, do esfíncter anal e da musculatura estriada do assoalho pélvico, porém de difícil interpretação, ocasionalmente por artefatos no exame, por exemplo. Reflete grosseiramente a habilidade do paciente em controlar o assoalho pélvico.

O estudo videourodinâmico consiste no padrão-ouro para investigação de distúrbios neurológicos, permitindo o diagnóstico de dissinergia vesicoesfíncteriana e refluxo vesicoureteral associado e alterações anatômicas existentes.<sup>11</sup>

## Classificação dos padrões de lesão

O conhecimento da neuroanatomia e neurofisiologia envolvidas no controle do ciclo normal da micção pode auxiliar a previsão do tipo de alteração do trato urinário inferior que pode surgir a partir de lesões do sistema nervoso.<sup>1</sup> Nesse contexto, a localização das estruturas afetadas pela doença ou lesão neurológica e a função fisiológica das áreas afetadas são críticas. Na classificação esquemática que se segue, a disfunção vesicoesfíncteriana associada a lesões em diferentes níveis do sistema nervoso tem como base a lesão neurológica completa após uma fase inicial de choque medular ou cerebral,

após lesões da medula espinhal ou após acidentes cerebrovasculares. De forma didática, os padrões de lesão são classificados sumariamente em lesões suprapontinas, infrapontinas até suprassacrais e infrassacrais, conforme esquema em tabela 1.<sup>1,7</sup>

**Tabela 1.** Padrões de lesão do trato urinário inferior

Acima do tronco cerebral (suprapontina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão das vias corticais supressoras da micção, resultando em hiperatividade detrusora com ou sem IU.</li> <li>• Sinergia preservada.</li> <li>• Sintomas de armazenamento sem RPM significante.</li> </ul>
Infrapontina-suprassacral Evoluem com choque medular que pode durar até seis meses, com arreflexia vesical no período	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contração involuntária insensível do detrusor, sinergia do colo vesical e dissinergia vesicoesfíncteriana do esfíncter estriado se lesão entre T6-S2.</li> <li>• Contração involuntária insensível do detrusor, dissinergia do colo vesical e dissinergia do esfíncter estriado se lesão acima de T6.</li> <li>• Sintomas de esvaziamento e armazenamento com RPM elevado.</li> </ul>
Infrassacral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arreflexia do detrusor. Se lesão de <b>todo</b> segmento S2-S4, evolui com hipotonia do esfíncter.</li> <li>• Predominam sintomas de esvaziamento com RPM elevado (se não houver lesão de todo segmento S2-S4).</li> </ul>

A seguir, temos uma descrição sucinta das etiologias/ patologias mais prevalentes e seus dados epidemiológicos/sintomas associados.

## Lesões suprapontinas e pontinas

- 1. Acidente vascular cerebral:** prevalência estimada de 450 casos/100 mil habitantes-anos. Os pacientes se apresentam com noctúria e IU de urgência (IUU) ou hiperatividade detrusora. Estão presentes em 57%-80% dos casos em até um mês, com remissão espontânea em até seis meses em 80% dos casos. A manutenção de quadro de incontinência está associada a prognóstico ruim, uma vez que pode haver prejuízo do controle do esfíncter uretral interno.
- 2. Demências** (80% alzheimer; 10% vascular; 10% outras): 6,4% dos adultos são acometidos. O quadro mais comum é de IUU, sendo três vezes mais frequente que em idosos não acometidos por qualquer demência.

- Síndrome de Parkinson:** (80% corresponde a doença de Parkinson; atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal e demência por corpúsculos de Levy correspondem aos outros 20%): trata-se da segunda doença neurodegenerativa mais comum após o Alzheimer. Os sintomas mais comuns são a urgência e a noctúria, sendo que se presentes no início da doença, correspondem a patologia de pior prognóstico. Hipoatividade detrusora com RPM > 150 mL parece estar associada a atrofia multissistêmica (AMS).
- Paralisia cerebral:** incidência estimada em 3,1 a 3,6/1.000 crianças até 8 anos de idade. Aproximadamente 46% dos pacientes sofrem de IU; o comprometimento e deterioração do trato urinário superior são raros.
- Hidrocefalia de pressão normal:** acomete 0,5% da população > 60 anos de idade, causando alteração de marcha, alteração cognitiva e IU. Esta última acomete cerca de 100% dos pacientes.

## Lesões entre tronco cerebral e medula sacral

- Lesão de medula espinhal:** predomina o quadro de hiperatividade detrusora e dissinergia vesicoesfincteriana (95%), além de hipoatividade detrusora, a depender do nível da lesão (cerca de 85%). Vale salientar que lesões acima de T6 cursam com dissinergia do esfíncter interno e externo.

## Referências

- Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition. Elsevier. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology in LUT function: report from the Standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61(1):37-49.
- Cameron AP, Rodriguez GM, Gursky A, He C, Clemens JQ, Stoffel JT. The Severity of Bowel Dysfunction in Patients with Neurogenic Bladder. *J Urol*. 2015;194(5):1336-41.
- Vodusek DB. Lower urinary tract and sexual dysfunction in neurological patients. *Eur Neurol*. 2014;72(1-2):109-15.
- Honjo H, Kawauchi A, Nakao M, Ukimura O, Kitakoji H, Miki T. Impact of convenience void in a bladder diary with urinary perception grade to assess overactive bladder symptoms: a community-based study. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(7):1286-9.

- Espinha bífida:** acometimento lombar e lombosacral são os mais comuns. A função vesical está comprometida em 96% dos casos.

## Lesões que acometem o sistema nervoso periférico

- Doença degenerativa, estenose de canal medular, prolapso de disco:** cerca de 5% dos adultos > 35 anos de idade terão episódio de sintoma lombociático; 26% podem ter aconstritibilidade detrusora e até 83% terão hipoatividade detrusora.
- Lesão iatrogênica dos nervos pélvicos (cirurgia retal, endometriose, RT):** após ressecção abdominoperineal do reto, 50% cursa com retenção urinária aguda (RUA). Após excisão total do mesorreto, 10%-30% cursa com disfunção de esvaziamento.
- Polineuropatia periférica, diabetes melito (DM), abuso de álcool, herpes genital em dermatomo lombossacral, Guillain-Barré:** cursa com urgência e polaciúria, além de hipossensibilidade e hipoatividade detrusora (em fase tardia do DM).

## Doença disseminada central

- Esclerose múltipla:** 10% dos pacientes cursam com disfunção de esvaziamento no início da doença; 75% irão desenvolver tais sintomas ao longo de dez anos; 85% irão desenvolver hiperatividade detrusora; 35% irão desenvolver dissinergia vesicoesfincteriana; 25% evoluirão com hipoconstritibilidade detrusora.

- Liu N, Fougere R, Zhou MW, Nigro MK, Krassioukov AV. Autonomic dysreflexia severity during urodynamics and cystoscopy in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51(11):863-7.
- Krassioukov A, Biering-Sørensen F, Donovan W, Kennelly M, Kirshblum S, Krogh K, et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2012;35(4):201-10.
- Çetinel B, Önal B, Can G, Talat Z, Erhan B, Gündüz B. Risk factors predicting upper urinary tract deterioration in patients with spinal cord injury: A retrospective study. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(3):653-658.
- McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*. 1981;126(9):205-9.
- Wang QW, Wen JG, Song DK, Su J, Che YY, Zhang P, et al. Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction? *BJU Int*. 2006;98(6):1295-300.
- Marks BK, Goldman HB. Videourodynamics: indications and technique. *Urol Clin North Am*. 2014;41(3):383.

## Hipoatividade detrusora

A incapacidade de esvaziamento vesical está associada à obstrução do trato urinário inferior e/ou ao déficit de contração do detrusor, termo este descrito pela International Continence Society (ICS) como hipoatividade detrusora.<sup>1</sup>

Pela padronização da ICS (2002), através de achados urodinâmicos, a hipoatividade detrusora se define por força de contração e/ou duração reduzida, resultando em esvaziamento vesical com período prolongado e/ou falha em atingir esvaziamento completo dentro de um determinado período.<sup>2</sup> Entretanto, os parâmetros determinantes dos fenômenos descritos não são padronizados até o momento, e essas definições inconsistentes causam limitações nos estudos.

Quando presentes sintomas oriundos da patologia, tais como jato urinário fraco, hesitação miccional, esforço para micção, sensação de esvaziamento incompleto ou gotejamento terminal, ou mesmo sintomas de armazenamento, denomina-se o quadro como hipoatividade vesical.<sup>3</sup> Entretanto, pode-se notar que mesmo a definição da síndrome é controversa, uma vez que não existem sintomas patognomônicos da doença, sobrepondo-se aos achados presentes na síndrome da bexiga hiperativa e na obstrução infravesical (OIV). Apesar dos recentes estudos, a hipoatividade detrusora ainda é um tópico das disfunções miccionais pouco compreendido quanto a sua etiologia e fisiopatologia.

## Epidemiologia

Os sintomas do trato urinário inferior (LUTS, do inglês *lower urinary tract symptoms*) são bastante prevalentes na população geral, mas o porcentual atribuído à hipoatividade detrusora ainda não é conhecido. Segundo o estudo EPILUTS, sintomas de armazenamento estão presentes em 45,7% dos homens e em 66,8% das mulheres > 40 anos de idade, enquanto sintomas de esvaziamento ocorrem em 57,1% dos homens e em 48% das mulheres da mesma faixa etária.<sup>4</sup>

Apesar dos LUTS serem classicamente atribuídos à hiperplasia prostática benigna, disfunções vesicais podem estar presentes em até 40% dos casos, principalmente na faixa etária após os 50 anos de idade.<sup>5</sup> Entre 9%-28% em homens de até 50 anos de idade e 48% em homens acima de 70 anos de idade e de 12%-45% em mulheres idosas, geralmente associada a hiperatividade detrusora, termo

esse conhecido como (*detrusor hyperactivity with impaired contractility* [DHIC] – *Co-existing Overactive-Underactive Bladder Syndrome* [COUB]).

## História natural e etiopatogenia

Sabe-se pouco da história natural da hipoatividade detrusora. Em estudo de Thomas et al., 69 homens foram seguidos durante dez anos, com diagnóstico de hipoatividade, tendo como parâmetros Qmáx < 15 mL/se pressão detrusora no Qmáx < 40 cmH<sub>2</sub>O, 16% foram submetidos a intervenção endoscópica.<sup>6</sup>

Não é conhecida nenhuma causa específica para hipoatividade detrusora, levando a crer que se trata de doença multifatorial, por vezes associada a fatores relacionados à idade do paciente e suas morbidades. A etiopatogenia pode ser classificada didaticamente em causas miogênicas (com afecção dos miócitos ou da matriz extracelular vesical) e/ou neurogênicas (seja por afecção das vias aferentes – e término precoce da contração detrusora antes do esvaziamento vesical completo –, seja por afecção das vias eferentes ou centrais envolvendo o reflexo da micção). Quando se investigam os fatores etiológicos específicos causadores da hipoatividade vesical, surge a hipótese de que a OIV crônica ao longo dos anos leva a perda da capacidade de contração detrusora compensatória, evoluindo com substituição do tecido muscular por tecido conectivo,<sup>7</sup> em virtude de ciclos de isquemia-reperusão vesical repetitivos,<sup>8</sup> entretanto, os estudos realizados são experimentais e podem não refletir o cenário clínico encontrado nos pacientes com OIV.

Outra doença estudada no contexto da hipoatividade detrusora é o diabetes melito (DM), através de um mecanismo misto de acometimento da função vesical, tanto miogênico quanto neurogênico, dando origem à disfunção vesical induzida pelo diabetes, conhecida como cistopatia diabética.<sup>9</sup>

Sabe-se ainda que doenças neurológicas, como Parkinson, podem cursar em cerca de 20% dos casos com hipoatividade.<sup>10</sup> Acidente vascular cerebral, no período precoce conhecido como “choque cerebral”, pode também evoluir com hipoatividade, embora o achado urodinâmico de hiperatividade detrusora seja mais comum.<sup>11</sup>

Segue a tabela 1 com as diversas etiologias que podem culminar com hipoatividade.

**Tabela 1.** Fatores etiológicos específicos

Idiopática	Miogênica
Idade	OIV DM
Neurogênica	Iatrogênica/medicamentosa
Vascular Fase precoce do AVC Doenças degenerativas Doença de Parkinson Atrofia de múltiplos sistemas Doenças desmielinizantes Esclerose múltipla Neuropatias periféricas Guillain-Barré Neurossifilis Herpes-zóster DM Aids Síndrome da cauda equina Prolapso discal intervertebral Lesões de cauda equina Tumor de canal medular Estenose de canal medular Fratura sacral Fratura pélvica	Cirurgia pélvica radical Prostatectomia radical Histerectomia radical Amputação abdominoperineal Radioterapia Detrusorectomia Drogas com efeito anticolinérgico Antimuscarínicos Anti-histamínicos Antipsicóticos Antiparkinsonianos Antiespasmódicos Tricíclicos Opióides

Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida; AVC, acidente vascular cerebral.

## Quadro clínico

É difícil a diferenciação clínica com outras disfunções do trato urinário inferior, particularmente com sintomas de esvaziamento como jato fraco, hesitação miccional e intermitência vistos na OIV. O fluxo urinário ou o resíduo pós-miccional (RPM) são alternativas possíveis de triagem, porém não distinguem essas duas entidades e eventualmente elas podem coexistir. Mesmo sintomas de armazenamento observados na síndrome da bexiga hiperativa podem ser vistos em pacientes com hipoatividade detrusora.

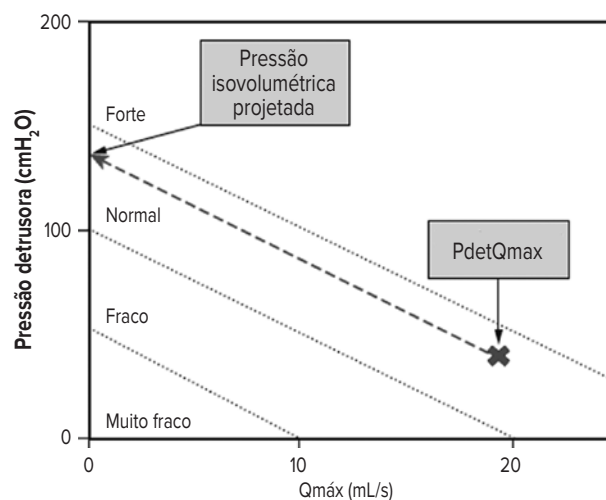
## Diagnóstico

O diagnóstico é pautado em achados do estudo fluxo-pressão, entretanto não há parâmetros padronizados para tal, havendo grande variação entre os valores de pressão e fluxo urinário utilizados. Índices e fórmulas, por exemplo, focam apenas na força de contração detrusora, independente do tempo de duração e velocidade de contração. A premissa de considerar a força de contração é que isso resultará em elevação da pressão, revertendo-se em fluxo urinário.<sup>12</sup>

Métodos que tentam estimar a pressão detrusora isovolumétrica durante a micção foram desenvolvidos, e assim, vale a citação desses, apesar de alguns serem confusos e

de pouca utilidade na prática clínica. A maioria se baseia na relação de esvaziamento vesical, uma relação inversa entre fluxo e pressão, seguindo o raciocínio: se o fluxo urinário é interrompido, a pressão detrusora se eleva ao seu maior valor (pressão isovolumétrica). Quando o fluxo é liberado, a pressão gradativamente declina, atingindo o maior fluxo urinário. Assim, entende-se que aferir a pressão detrusora no fluxo máximo não corresponde ao pico de contração detrusora, originando então equações matemáticas que tentam aferir pressão isovolumétrica baseada na análise dos dados urodinâmicos.<sup>13</sup>

- **Watts factor (WF):** estima a força do detrusor por unidade de área de superfície vesical ( $W/m^2$ ), levando em consideração a velocidade de encurtamento das fibras do detrusor. Como a pressão e a velocidade variam durante o ciclo de esvaziamento, o WF também varia. Dois pontos foram propostos como representativos da contratilidade detrusora – o  $WF_{máx}$  e o WF no fluxo máximo. As principais vantagens desse índice é que ele não varia com o volume vesical e nem é afetado pela OIV. Entretanto, seu cálculo é difícil e não avalia a sustentabilidade da contração. Embora não haja valores de referência estabelecidos, sugere-se que  $> 7 W/m^2$  possa ser considerado normal.
- **Schaffer:** o autor propôs dentro do clássico nomograma, a confecção de linhas que representam a relação de resistência uretral, projetando-se assim a pressão isovolumétrica no eixo Y, conforme a figura 1.



PdetQmax, pressão detrusora no Fluxo máximo; Qmáx, Fluxo máximo. Figura 1. Determinação da pressão isovolumétrica projetada.

- **Índice de contratilidade vesical (BCI):** desenvolvido e de fácil aplicabilidade clínica, baseado na fórmula

da pressão isovolumétrica ( $PIP = PDQ_{máx} + 5Q_{máx}$ ), estratifica os pacientes em três grupos (detrusor forte =  $PIP > 150$ ; detrusor normal =  $PIP 100-150$ ; detrusor fraco =  $PIP < 100$ ). Apesar de boa reprodutibilidade, não leva em consideração a coexistência de OIV.

- **Interrupção voluntária/mecânica do fluxo urinário:** as interrupções voluntárias se correlacionam com a pressão isovolumétrica vesical, entretanto se perde em torno de 20% da força contrátil por reflexo inibitório associado, além de ser de difícil factibilidade em pacientes neurológicos ou com algum déficit cognitivo. Já as interrupções involuntárias são dolorosas e de pouca reprodutibilidade na prática clínica.

Por último, é necessário citar a importância da sensibilidade vesical, que reflete a patência das vias aferentes do trato urinário inferior, desempenhando papel importante no desencadeamento da micção e na manutenção da contração até o completo esvaziamento vesical. A sensibilidade é avaliada pela primeira sensação de repleção, primeiro desejo, desejo normal, desejo imperioso e capacidade cistométrica máxima, entretanto, não há consenso em relação a esses valores em virtude de variabilidade relevante.<sup>14</sup>

## Tratamento

Os objetivos do tratamento são melhorar a qualidade de vida do paciente, melhorando sintomas e prevenindo complicações secundárias ao esvaziamento inadequado da bexiga, entre elas infecções do trato urinário (ITUs), refluxo, cálculos vesicais, perda de função renal e incontinência por transbordamento.

A adequada avaliação com diário miccional, exame digital do reto, avaliação neurológica, bem como tratamento de constipação associada é essencial no manejo desses doentes.

## Tratamento conservador

Em pacientes com déficit sensitivo da bexiga, pode-se lançar mão da micção programada ou mesmo dupla micção, a fim de otimizar o esvaziamento vesical. Manobras de elevação de pressão abdominal, como Credé ou prensa abdominal, são reservadas apenas para condições neurológicas específicas e não são recomendadas de rotina, em virtude do risco de elevação de pressão vesical e repercussão no trato urinário superior ou refluxo para próstata e vesículas seminais.

A fisioterapia do assoalho pélvico com *biofeedback* é uma ferramenta útil para crianças e adultos com disfunção do assoalho pélvico, uma vez que a contração exacerbada da musculatura pélvica leva a reflexo inibitório da contração detrusora.<sup>15</sup>

O cateterismo intermitente limpo (CIL) é o principal método para pacientes com RPM elevado, embora os riscos de lesão uretral e falso trajeto devam ser considerados. Apesar disso, é seguro e eficaz. Na impossibilidade de CIL, o urologista deve considerar a drenagem por via suprapúbica em detrimento da sondagem vesical de demora.

## Tratamento medicamentoso

A acetilcolina é o principal neurotransmissor mediador da contração vesical, pela ação nos receptores muscarínicos M2 e principalmente nos M3. Fármacos parassimpaticomiméticos ou anticolinesterásicos como carbacol e betanecol atuam, dessa forma, aumentando a contração detrusora. Entretanto, o cerne da patologia não parece ser a falta de estímulo bioquímico, mas sim o detrimento da qualidade da musculatura vesical, bem como das vias sensoriais do trato urinário inferior, colocando em cheque a eficácia dessas medicações para o tratamento da hipoatividade detrusora. Além disso, os efeitos colaterais oriundos dessa classe de medicações são dose-dependentes, e em raros casos, letais.

Outra classe de medicações a ser citada são os bloqueadores alfa-adrenérgicos, com a finalidade de reduzir a resistência ao esvaziamento vesical. Estudo de Chang et al.<sup>16</sup> avaliou o uso de tansulosina 0,2 mg em 52 mulheres com hipoatividade detrusora, mostrando que cerca de 40% dessas pacientes apresentaram uma melhora de 50% dos LUTS.

Diversos outros medicamentos, como prostaglandinas, moduladores pós-sinápticos dos receptores muscarínicos e inotrópicos cardíacos permanecem em estudo e carecem de mais dados a respeito de sua aplicabilidade clínica.

## Eletroestimulação

Diversas formas de eletroestimulação são empregadas no tratamento das disfunções miccionais. Um dos métodos estudados foi o uso do dispositivo de Brindley:<sup>17</sup> consiste em um controle externo digital que gera sinais para o receptor interno locado sob as costelas, transmitindo os impulsos até os eletrodos nas raízes sacrais anteriores, resultando em contração muscular. Utiliza o princípio de micção pós-estímulo (relaxamento do esfíncter estriado é mais rápido que o

relaxamento do músculo liso do detrusor, dessa forma, após o impulso elétrico, a pressão intravesical sustentada do detrusor gerará o fluxo urinário). As principais indicações são pacientes com micção ineficiente ou bexiga arreflexa após lesão medular. Os pré-requisitos para uso do dispositivo são vias eferentes neurais intactas e capacidade miogênica de contração detrusora preservada. A rizotomia sacral posterior geralmente é realizada, para eliminar incontinência reflexa e melhorar a baixa complacência.

Em 1982, Tanagho e Schmidt et al. introduziram o neuromodulador sacral, sendo que estudos posteriores evidenciaram bons resultados em pacientes com retenção urinária não obstrutiva e hipoatividade detrusora, possivelmente por restabelecer a normalidade dos impulsos aferentes para os centros pontinos de micção.<sup>18</sup>

## Cirurgia desobstrutiva para o tratamento da hipoatividade detrusora

O papel da cirurgia em homens com hipoatividade detrusora não neurogênica é controverso e ainda faltam

dados que reiterem ou refutem sua indicação. É importante diferenciar os pacientes com RPM elevado dependente de cateter ou RPM discreto: nos pacientes submetidos a cirurgia por sintomas exuberantes, a cirurgia não aparenta trazer grandes melhoras subjetivas (escores) ou objetivas (urodinâmicas/fluxométricas).<sup>19</sup> Já nos pacientes com RPM elevado submetidos a cirurgia, o grau de descompensação detrusora dificilmente é reversível e podem remeter a preditores de mau prognóstico, pressão detrusora de esvaziamento < 45 cmH<sub>2</sub>O, RPM > 1.500 mL, entre outros.<sup>20</sup>

Na ausência de outros tratamentos eficazes, pode-se realizar a cirurgia desobstrutiva, desde que a decisão seja compartilhada com o paciente, expondo riscos e desfechos, tanto positivos quanto negativos.

A hipoatividade detrusora é uma patologia urológica desafiadora, desde seu diagnóstico até seu tratamento, sendo que inúmeros esclarecimentos têm sido obtidos nos últimos anos, porém com um grande caminho ainda a ser percorrido.

## Referências

- Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. Campbell-Walsh Urology. Eleventh edition. Elsevier. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*. 2002;21(2):167-78.
- Mancini V, Tarcan T, Serati M, Wyndaele M, Carrieri G, Abrams P. Is coexistent overactive- underactive bladder (with or without detrusor overactivity and underactivity) a real clinical syndrome? *ICI-RS*. 2020;39(3):1-10.
- Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden. *EpiLUTS*. *BJU Int*. 2009;103(3):12-23.
- Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*. 2008;54(3):563-9.
- Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2005a;96(9):1301-6.
- Saito M, Yokoi K, Ohmura M, Kondo A. Effects of partial outflow obstruction on bladder contractility and blood flow to the detrusor: comparison between mild and severe obstruction. *Urol Int*. 1997;59(4):226-30.
- Erdem E, Leggett R, Dicks B, Kogan BA, Levin RM. Effect of bladder ischaemia/ reperfusion on superoxide dismutase activity and contraction. *BJU Int*. 2005;96(1):169-74.
- Lee WC, Wu HP, Tai TY, Liu SP, Chen J, Yu HJ. Effects of diabetes on female voiding behavior. *J Urol*. 2004;172(3):989-92.
- Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol*. 2000;164(5):1640-3.
- Burney TL, Senapati M, Desai S, Choudhary ST, Badlani GH. Acute cerebrovascular accident and lower urinary tract dysfunction: a prospective correlation of the site of brain injury with urodynamic findings. *J Urol*. 1996;156(5):1748-50.
- Griffiths DJ. Bladder failure: a condition to reckon with [editorial]. *J Urol*. 2003;169:1011-2.
- Osman NI, Chapple CR, Abrams P, Dmochowski R, Haab F, Nitti V, et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? a review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol*. 2014;65(2):389-98.
- De Wachter S, Van Meel TD, Wyndaele JJ. Can a faked cystometry deceive patients in their perception of filling sensations? A study on the reliability of spontaneously reported cystometric filling sensations in patients with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(5):395-8.
- van Koeveering GA, Rahnama'i MS, Berghmans BC. The additional value of ambulatory urodynamic measurements compared with conventional urodynamic measurements. *BJU Int*. 2010;105(4):508-13.
- Chang SJ, Chiang IN, Yu HJ. The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty. *Int J Urol*. 2008;15(11):981-5.
- Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN, Cardozo L. Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia: the first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(10):1104-14.
- Swinn MJ, Kitchen ND, Goodwin RJ, Fowler CJ. Sacral neuromodulation for women with Fowler's syndrome. *Eur Urol*. 2000;38(4):439-43.
- Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int*. 2004;93(6):745-50.
- Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Pickard RS. A prospective randomized trial comparing transurethral prostatic resection and clean intermittent self-catheterization in men with chronic urinary retention. *BJU Int*. 2005;96(1):93-7.





## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **50**

**SEÇÃO VI | 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

## Introdução, terminologia e definições

A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) foi 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 e noctúria, na ausência de infecção do trato urinário comprovada ou outra patologia óbvia (Abrams et al., 2002).<sup>1</sup>

As definições dos sintomas urinários de armazenamento incluídos na SBH também foram caracterizados pela ICS, sendo a urgência definida como desejo súbito e compulsivo de micção o qual é difícil adiar, sendo esse o sintoma que leva ao maior impacto na qualidade de vida dos pacientes.<sup>2</sup> 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. Importante salientar que são condições distintas, uma vez que pacientes com bexiga hiperativa podem não apresentar hiperatividade detrusora ao exame urodinâmico. 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 1/3 dos casos apresenta urgeincontinência associada (SBH úmida) e aproximadamente 2/3 não apresentam perda urinária involuntária (SBH seca).

## Epidemiologia

Um estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos, 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 de idade, com uma distribuição semelhante entre homens (16%) e mulheres (16,9%). Um dado relevante é que os homens mostraram uma prevalência maior de bexiga hiperativa seca comparados às mulheres (13,4% vs. 7,6%, respectivamente) e as mulheres tiveram uma prevalência maior de bexiga hiperativa úmida (9,3% vs. 2,6% nos homens).<sup>3</sup>

O estudo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) avaliou 19.165 pessoas em

cinco países, sendo quatro europeus e o Canadá, e demonstrou uma prevalência de 11,8% de SBH nessa população, sendo 13% das mulheres e 11% dos homens, com um aumento da prevalência nas faixas etárias mais elevadas.<sup>4</sup>

Em 2018 foi publicado o estudo Brasil sintomas do trato urinário inferior (LUTS, do inglês *lower urinary tract symptoms*), o qual avaliou um total de 5.184 indivíduos em cinco capitais brasileiras, demonstrando uma prevalência similar de bexiga hiperativa em homens e mulheres (25% e 24%, respectivamente).<sup>5</sup>

Em relação à incontinência urinária de urgência, Milson et al. publicaram um estudo que avaliou a prevalência dessa, em três continentes, sendo demonstradas taxas de urgeincontinência estimadas em 1,7%-36,4% na população dos Estados Unidos, 1,8%-30,5% na população europeia e 1,5%-15,2% na população asiática, com acometimento maior do sexo feminino e uma prevalência que aumenta com o avançar da idade.<sup>6</sup>

## Etiologia e fisiopatologia

Conforme descrito no capítulo sobre a fisiologia da micção, 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 LUTS.

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 acima, 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 beta-3 adrenérgicos<sup>7</sup> ou inibindo os gânglios parassimpáticos, para inibir a contração detrusora,<sup>8</sup> uma afecção neurológica pode comprometer essa capacidade de inibição da contração do detrusor, prejudicando o armazenamento urinário e levando, em alguns casos, ao surgimento de hiperatividade detrusora.

Idade é também considerada um fator de risco para o desenvolvimento de STUI, inclusive de SBH. Acredita-se que tais sintomas estejam, em parte, relacionados a alterações no funcionamento celular local e do sistema nervoso central e periférico decorrentes do envelhecimento.

Além disso, a sobreposição com outras síndromes funcionais não é incomum, sendo necessário reconhecer a possibilidade de que outros fatores possam contribuir no desenvolvimento da SBH, por exemplo: síndrome metabólica,<sup>9</sup> síndrome do cólon irritable,<sup>10</sup> desordens hormonais, entre outras.<sup>11</sup>

Em modelos animais, a obstrução infravesical (OIV) demonstrou estar associada a contração não inibida do detrusor, entretanto, a mesma relação ainda não está bem estabelecida em humanos. Inclusive nota-se que os estudos epidemiológicos mostram uma 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:

**Teoria neurogênica:** leva em consideração que existe um aumento da atividade sensorial das terminações nervosas aferentes junto a bexiga. Acredita-se que fibras nervosas delta (sensíveis a distensão vesical) e as fibras C desmielinizadas (sensíveis a estímulo térmico ou irritação química da mucosa) exerçam um papel importante na fisiopatologia, uma vez que podem aumentar os estímulos sensoriais aferentes, principalmente mediados pelas fibras C anormalmente sensibilizadas.<sup>12</sup>

**Teoria miogênica:** a 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 contração espontânea dela, podendo estimular outras células musculares, gerando sensação de enchimento da bexiga sem alteração da pressão detrusora, como na SBH. Caso os estímulos passem a ser excessivos, multifocais e coordenados, o indivíduo pode apresentar contração não inibida do detrusor.<sup>13</sup>

**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.<sup>14</sup>

## Diagnóstico

A avaliação inicial deve ser baseada na anamnese e 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 através, inicialmente, da observação da marcha, coordenação e alteração de fala. Realiza-se também avaliação de massas pélvicas (tumores ou globo vesical), prolapsos, volume prostático, testes 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 e perdas, permitindo também análise e acompanhamento da resposta ao tratamento. Os questionários validados de sintomas para SBH também auxiliam na avaliação e condução desses casos, como International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder (ICIQ-OAB) e *8-item overactive bladder questionnaire* (OAB-V8).<sup>15</sup>

Quanto aos exames complementares, vale sempre destacar o papel da análise de urina e ultrassonografia, que fazem a avaliação inicial desses pacientes. O exame padrão-ouro para diagnóstico da SBH é o urodinâmico, entretanto, por ser um exame invasivo, sua indicação é preconizada apenas quando há refratariedade às medidas iniciais do tratamento.<sup>16</sup>

## Tratamento

### Primeira linha

Consiste em medidas comportamentais, baseadas na orientação quanto a micções em intervalos programados, adequação da ingesta hídrica, redução de bebidas cafeinadas, bem como fisioterapia do assoalho pélvico e eletroestimulação.<sup>17</sup>

### Segunda linha

Consiste na terapia oral, sendo os antimuscarínicos a primeira opção no tratamento farmacológico e agem promovendo a inibição da ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos. Existem diversas opções disponíveis no mercado brasileiro, entre elas, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, tolterodina e o recentemente introduzido, tróspio. Tais fármacos diferem entre si quanto ao grau de seletividade aos receptores M2 e M3 e em relação a farmacocinética, entretanto, segundo os estudos, a eficácia das drogas é muito semelhante, diferindo apenas em relação aos efeitos adversos.<sup>18</sup>

Os receptores muscarínicos também estão presentes no trato gastrointestinal, coração, sistema nervoso central e nas glândulas salivares e lacrimais. O que justifica os efeitos colaterais relacionados a esses fármacos, sendo a xerostomia o mais comum. Atenção especial deve ser dada a idosos, pelo aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e o risco de efeitos cognitivos, bem como pelo uso de polifarmácia e a probabilidade de interação medicamentosa, potencializando os efeitos anticolinérgicos.

A utilização dos antimuscarínicos é contraindicada em portadores de glaucoma de ângulo fechado e hipersensibilidade aos agentes.

Outra classe de medicações inclui os beta-3 agonistas (mirabegron – disponível no Brasil. E o vibegron – liberado pelo Food and Drug Administration [FDA] em dezembro de 2020, ainda não disponível em nosso país). Atuam promovendo o relaxamento detrusor e melhorando o armazenamento urinário, sendo indicados na presença de intolerância aos antimuscarínicos e como primeira opção em pacientes acima de 65 anos de idade, bem como portadores de glaucoma de ângulo fechado.<sup>19</sup>

## 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, bem como melhora na qualidade de vida, entretanto com considerável perda de seguimento no longo prazo.<sup>20</sup>

### Toxina botulínica do tipo A

Neurotoxina que inibe a liberação da acetilcolina na fenda sináptica através da fragmentação das proteínas do

complexo SNARE, levando a diminuição da atividade neuronal no local. A aplicação é feita por cistoscopia em 30 pontos do detrusor, com doses variando de 100-150 unidades para SBH idiopática e 300 unidades para SBH neurogênica. O efeito dura de 3-12 meses, com uma média de seis meses, sendo necessárias reaplicações após a recidiva. Os principais efeitos adversos são infecção do trato urinário e retenção urinária.<sup>21</sup>

### Neuromodulação sacral

Essa técnica 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 é realizado em dois tempos, sendo primeiro uma fase de testes, que dura cerca de 7-14 dias com um gerador temporário, os pacientes que apresentam melhora dos sintomas  $\geq 50\%$  são candidatos à colocação do gerador definitivo.

Um estudo publicado recentemente mostrou uma taxa de sucesso (melhora  $> 50\%$  dos sintomas de urgência e urgeincontinência) de 69,3% nos pacientes com gerador definitivo, em um seguimento de até 23 anos. Houve uma taxa de revisão cirúrgica de 69% no período, sendo a troca do gerador o motivo mais comum.<sup>22</sup> Os pacientes devem ser orientados quanto à duração da bateria do gerador, que tem uma duração variável, a depender dos parâmetros utilizados para estimulação.

### Ampliação vesical

Indicada para casos selecionados, refratários às outras terapias, especialmente em neurogênicos com bexiga de capacidade reduzida por perda de complacência e alto risco para lesão do trato urinário superior.

A técnica visa criar um reservatório de baixa pressão utilizando-se de um segmento detubulizado de 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 portadores de doença renal crônica, Crohn e com baixa destreza manual.

## Referências

1. 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. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
2. Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS, et al. 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.
3. 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. doi: 10.1007/s00345-002-0301-4. Epub 2002 Nov 15.
4. 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):1306-14; discussion 1314-5.

5. Soler R, Gomes CM, Averbek 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.
6. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, et al. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;65(1):79-95.
7. Sadananda P, Drake MJ, Paton JF, et al. A functional analysis of the influence of (3-adrenoceptors on the rat micturition cycle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;347(2):506-15.
8. Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology.* 1997;50(6A Suppl.):36-52, discussion 53-6.
9. Kirby MG, Wagg A, Cardozo L, et al. Overactive bladder: is there a link to the metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn.* 2010;29(8):1360-4.
10. 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.
11. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int.* 2013;19(4):155-62.
12. Avelino A, Charrua A, Frias B, et al. Transient receptor potential channels in bladder function. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(1):110-22.
13. Haferkamp A, Dorsam J, Elbadawi A. Ultrastructural diagnosis of neuro-pathic detrusor overactivity: validation of a common myogenic mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 2003a;539(Pt. A):281-91.
14. Andersson KE, McCloskey KD. Lamina propria: the functional center of the bladder? *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):9-16.
15. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology.* 2003;61(4):802-9.
16. Reproduce clinical findings of urinary frequency, urge urinary incontinence, and/or stress urinary incontinence? *Int Urogynecol J.* 2010;21(10):1205-9.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al.; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA 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.
22. 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.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **51**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

# Incontinência urinária de esforço feminina

Dr. José Fabiano Dócusse

Dr. Guilherme Oliveira Franco

Dr. Jorge Duarte Ribeiro

## Definição

A incontinência urinária de esforço (IUE) 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.<sup>1</sup>

## 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, 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,<sup>2</sup> sendo que 50% deste total costuma ser devido a IUE, sendo considerada como o subtipo mais comum nas mulheres.<sup>3</sup>

## 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 urgeincontinência.
- **Gestação e pós-parto:** a prevalência aumenta durante a gravidez e com a idade gestacional, sendo que 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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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 rabdo-mioesfíncter (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 dessas estruturas participa ativamente do mecanismo de continência urinária.<sup>6</sup>

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 dessa forma é recomendada pela literatura.<sup>7</sup>

Dados como idade, paridade, realização de cirurgias pélvicas prévias, presença de obesidade, diabetes e uso de farmacoterápicos devem ser coletados.<sup>8</sup>

A história clínica visa ainda diferenciar a 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 miccional, além de doenças neurológicas, merecem investigação adicional.<sup>9</sup>

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.<sup>10</sup>

## Exames complementares

Pacientes com IUE, na ausência de outros sintomas miccionais, sem tratamento cirúrgico prévio e sem doenças neurológicas, neoplásicas ou prolapsos de alto grau (casos *índex*), 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.<sup>11</sup>

O EUD tem sido fonte de polêmica quanto a sua utilização de rotina em pacientes com IUE. Não tem sido recomendado nos casos *índex*, desde que a perda urinária possa ser confiavelmente constatada ao exame físico. Isso se deve ao fato do EUD pré-operatório não proporcionar melhores resultados obtidos com a cirurgia nesse 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.<sup>12</sup>

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.<sup>13</sup>

## 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, objetivos e expectativa do paciente e requer aconselhamento adequado por parte do médico em relação à eficácia e segurança de cada modalidade terapêutica.<sup>14</sup>

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.<sup>15</sup>

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).<sup>13</sup>

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.<sup>16</sup>

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.<sup>17</sup>

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).<sup>13</sup>

### 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: colpossuspensão 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 colpossuspensão 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.<sup>4</sup> 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).<sup>18</sup>

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 First Edition. Nova York. Marcel Dekker. 2005;1-13.7.
- 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;11:530-72.
- Tseng LH, Liang CC, Chang YL, Lee SJ, Lloyd LK, 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.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **52**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

# Prolapsos de órgãos pélvicos

Dr. Raphael de Jesus Moreira

Dra. Rayssa Azevedo Hummel Mendonça

## 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).<sup>1,2</sup> Estima-se que em 40% a 60% dos casos é identificado em múltiparas. Com o aumento da expectativa de vida, há um aumento da incidência, principalmente na faixa etária entre 60 e 69 anos.<sup>3,4</sup> Entre os possíveis fatores de risco podemos citar raça branca, gestações, partos, idade, anormalidades do tecido conjuntivo congênicas ou adquiridas, menopausa, tabagismo, histerectomia e situações de aumento da pressão intra-abdominal (obesidade, doenças pulmonares obstrutivas crônicas e obstipação crônica).<sup>4,5</sup>

## Quadro clínico

O sintoma mais frequente é 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.<sup>1,6,7</sup>

Muitas mulheres com POP se queixam concomitantemente de incontinência urinária aos esforços (IUE). Cerca de 55% das pacientes que se enquadram no estágio II do POP apresentam IUE. A IUE pode ser demonstrada com a redução do prolapso, principalmente em estádios mais avançados.<sup>8,9</sup> 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

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 feito seu tratamento, principalmente nos estádios iniciais. 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 o Pelvic Organ Quantification System (POP-Q). É representado 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. Essa avaliação deve ser realizada durante a manobra de Valsalva.<sup>2</sup>

Os pontos da parede vaginal anterior são:

**Ponto Aa:** localizado na linha média da parede vaginal anterior, a 3 cm do meato uretral externo;

**Ponto Ba:** representa o ponto de maior prolapso da parede vaginal anterior. Os pontos apicais são:

**Ponto C:** representa o ponto mais distal do colo uterino ou a posição da cicatriz de cúpula vaginal (em mulheres histerectomizadas);

**Ponto D:** representa a localização do fórnice vaginal posterior nas mulheres com colo uterino. Esse ponto é ausente nas mulheres histerectomizadas 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;

**Ponto Bp:** representa o ponto de maior prolapso da parede vaginal posterior. Demais pontos são mensurados sem valsalva e considerados pontos estáticos:

**Hiato genital (HG):** distância do meio do meato uretral externo à fúrcula vaginal;

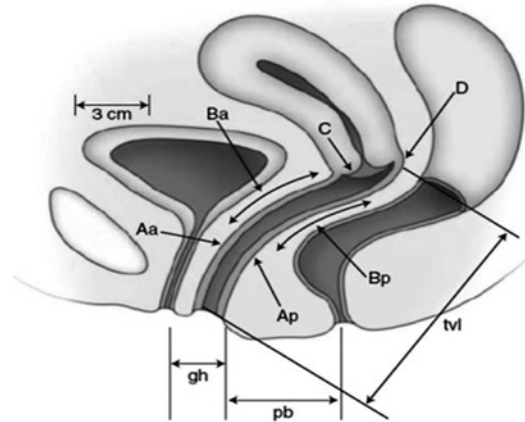
**Corpo perineal (CP):** distância do meio do ânus à fúrcula vaginal;

**Comprimento vaginal total (CVT):** 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, juntamente com as manobras de esforço, evitando a compressão da uretra para não prejudicar o exame físico na busca da incontinência oculta.<sup>6</sup> O estudo urodinâmico (EUD)

Parede anterior Aa	Parede anterior Ap	Cérvix C
Hiato genital Hg	Corpo perineal Cp	Comprimento vaginal total CVT
Parede posterior Ba	Parede posterior Bp	Fórnix posterior D



Adaptada de Haylen et al., 2016.<sup>1</sup>

Figura 1. Diagrama padronizado do tipo "jogo da velha" para o registro das medidas do POP-Q.

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.<sup>1</sup>

## Classificação

Para melhor entendimento do POP é necessário o conhecimento da teoria de DeLancey,<sup>1,10</sup> que divide as 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 ou de cúpula vaginal, 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 conhecida como cistocele, e/ou posterior (PPVP), também conhecida 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,<sup>1,2,11</sup> descrito a seguir:

- **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.

## Tratamento

### Medidas conservadoras

- 1) Controle do peso, cessar tabagismo e tratamento de patologias de base que aumentam a pressão intra-abdominal, a fim de evitar a exacerbação do prolapso.
- 2) Fisioterapia pélvica.
- 3) Estrogênio vaginal.
- 4) Pessários.

### Tratamento cirúrgico

#### Via vaginal

**Correção sítio-específica com tecido nativo:** para correção de PPVA (cistoceles) e parede posterior (retoceles).

**Histeropexia sacroespinal:** técnica utilizada para lesões no nível I de DeLancey, realiza-se a correção do prolapso com fixação do útero ao ligamento sacroespinal.

**Cirurgia de Manchester ou amputação do colo:** essa técnica combina a amputação do colo uterino e suspensão do ligamento uterossacro.

**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 colpocitologia oncótica. Após a retirada do útero avalia-se a melhor opção para a correção do defeito apical, podendo ser realizados 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.

Colpocleise de Le Fort: técnica em que se realiza a plicatura entre as fâscias 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.

## Referências

- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, 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(4):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.
- Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;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 y Cirurgia Vaginal*; 1995.
- 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. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):326-33; discussion 333-5.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD004014.
- Sultan A, Monga A, Haylen BT, Lee J, Emmanuel A, Norton C, 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.
- 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. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 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].
- Culligan PJ. Surgical repair of the posterior compartment. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(3):704-12.
- Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988;114:5-19.

## 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.



## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 53**

**SEÇÃO VI | 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

## 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).<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup> 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.<sup>1</sup>

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 excisão 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 remanescer 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, sintomas do trato urinário inferior (LUTS, do inglês, *lower urinary tract symptoms*) ou sensação de massa vaginal.<sup>3</sup>

Uma avaliação completa é indicada antes de prosseguir com a intervenção cirúrgica, pois há com frequência uma associação a más-formações congênitas do trato urinário, como ureter ectópico, agenesia renal unilateral e hipoplasia renal.<sup>4</sup>

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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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, cautério por calor, uso de produtos químicos e fulguração. A cistoureoscopia 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 (*bulking 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.<sup>6,7</sup> 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.<sup>8</sup>

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 cistoureoscopia 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 cirurgia 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 fáschia 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.<sup>8</sup>

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 Gartner	Parede anterolateral da vagina	RNM de abdome e pelve	Exérese cirúrgica. (fluoresceína auxilia na cirurgia)	Associação com má-formações 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	1.ª linha – estrogênio tópico + AINES 2.ª linha – exérese cirúrgica	Diferenciar de neoplasia de uretra
Prolapso de uretra	Circunferencial da mucosa uretral distal	Não	1.ª linha – estrogênio tópico + AINES 2.ª linha – exérese cirúrgica	-

AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; RNM, ressonância nuclear magnética. 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.
- Inocência 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, Wiczorek 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.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **54**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

# Anatomia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento clínico

Dr. Davidson Bezerra da Silva

## Introdução

A próstata, uma glândula sexual acessória, proporciona um meio líquido favorável ao transporte de espermatozoides, enquanto uma de suas principais funções.<sup>1</sup> Surge na 12.<sup>a</sup> semana da embriogênese<sup>1</sup> e tem, após estímulos hormonais púberes, progressivo crescimento. No adulto, atinge peso entre 20 e 30 g.<sup>1</sup> O aumento volumétrico pode estar associado a significativos sintomas do trato urinário inferior (STUI), principalmente a partir dos 40 anos de idade. O objetivo da avaliação do paciente com STUI é estabelecer se os referidos sintomas estão associados à hiperplasia prostática benigna (HPB).<sup>1</sup>

A HPB é uma denominação histológica caracterizada pelo aumento do número de células do estroma e do epitélio, que possuem íntima relação com a uretra.<sup>2</sup> A etiologia do acúmulo celular nessa região uretral é incerta. Interações entre estroma e epitélio, a ação de andrógenos e estrógenos, bem como de fatores de crescimento e neurotransmissores, parecem estar envolvidas individualmente ou em conjunto com o processo de hiperplasia.<sup>2</sup> Além disso, diferenças fisiopatogenéticas interpessoais e intrapessoais proporcionam diferentes características morfo-histológicas da próstata, com consequentes implicações clínicas e respostas terapêuticas variáveis.<sup>3</sup>

Devido à localização do esfíncter periuretral na porção distal, a zona de transição é a região prostática envolvida diretamente na sintomatologia que advém do aumento do volume glandular.<sup>1</sup> A HPB, um diagnóstico etiológico, pode culminar com o aumento prostático benigno (APB). Eventualmente, esse crescimento progressivo da glândula constringe a uretra, promove obstrução infravesical (OIV) e, à medida que interfere no fluxo urinário, proporciona o surgimento de STUI, com consequente prejuízo na qualidade de vida, o que leva à procura do paciente por tratamento.<sup>1,4</sup> Alterações funcionais do trato urinário inferior também podem ser decorrentes da hipertonia do componente prostático estromal e do colo vesical.<sup>2</sup>

## Anatomia

A composição estrutural prostática é musculoglandular, com cerca de 4 cm de largura, 3 cm de altura e 2 cm de profundidade.<sup>1,5</sup> Ocupa posição caudal, em relação à bexiga, anteriormente ao reto (é separada deste pela aponeurose prostatoperitoneal) e posteriormente à sínfise púbica.<sup>1,5</sup> Circunda, aproximadamente, 2,5 cm da porção prostática da uretra e é perfurada, posteriormente, pelos ductos ejaculatórios, os quais se abrem no verumontano.<sup>1,5</sup>

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.<sup>1</sup> No adulto, o tecido glandular da próstata é constituído, principalmente, por duas glândulas fundidas, denominadas zona periférica, que correspondem a 70% do volume glandular, e zona central, que se encaixa em cunha na periférica, representando aproximadamente 20% a 25% do volume.<sup>1</sup> Existe, ainda, uma outra pequena região denominada zona de transição, que representa 5% a 10% do volume normal da glândula e tem composição predominante de tecido acinar.<sup>1</sup>

## Epidemiologia

A incidência da HPB está relacionada com a idade. É o tumor benigno mais comuns nos homens.<sup>6</sup> 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 < 30 anos; porém, há aumento progressivo da prevalência com o avançar da idade, principalmente após os 40 anos de idade, acometendo quase 90% dos homens na oitava década de vida.<sup>7</sup>

Devido a essa correlação entre idade e crescimento prostático, os STUIs tendem a se tornar mais proeminentes com o envelhecimento.<sup>8</sup> Na quinta década de vida, cerca de 1/4 dos homens apresenta sintomas moderados a severos e, por volta dos 70 anos de idade, os STUIs acometem, aproximadamente, 40% dos indivíduos do sexo masculino.<sup>9</sup> Em estudo realizado no Brasil, a prevalência de STUI em homens com idade ≥ 40 anos variou de 40% a 69% e também foi maior conforme maior o estrato etário.<sup>10</sup>

## Diagnóstico

Para o adequado diagnóstico de HPB, além da história clínica, pode-se incluir um questionário de escore de STUI, autoaplicável, além de exames complementares, tais como dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) e urinálise. A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) sugere, também, a inclusão de ultrassonografia (USG) do aparelho urinário e da próstata, uretrocistoscopia, fluxometria livre e, em casos específicos, o estudo urodinâmico (EUD) pode ser considerado.<sup>4</sup> O intuito é a avaliação de diagnósticos diferenciais, risco de progressão da doença, monitoramento, planejamento e prognóstico do tratamento.<sup>11</sup>

Na avaliação inicial do paciente com suspeita de HPB, deve-se identificar os fatores que influenciam no padrão miccional, tais como comorbidades, medicações de uso contínuo, hábitos de vida e fatores emocionais.<sup>12,13</sup> Pode-se

realizar, além da aplicação do questionário de sintomas, em casos selecionados, o diário miccional.<sup>14,15</sup> No exame físico, excluir presença de corrimento uretral, estenose meatal, fimose e câncer de pênis.<sup>11</sup> A maneira mais simples de avaliar o volume prostático é através do exame digital retal.<sup>16,17</sup>

O PSA tem forte associação com volume da próstata, porém a intensidade dos sintomas independe de seu valor.<sup>18</sup> Em homens para os quais a investigação seja pertinente, a sua dosagem sérica auxilia na suspeita de processo neoplásico maligno e em possível mudança de conduta.<sup>19</sup>

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, essa informação é importante, à medida que auxilia na definição das possíveis técnicas a serem utilizadas.<sup>20</sup>

Através da USG, também é possível medir resíduo pós-miccional (RPM). Não há um limiar de RPM estabelecido para decisão de tratamento.<sup>11</sup> Nos estudos MTOPS e ALTESS, um RPM basal alto associa-se a maior risco de progressão clínica da doença.<sup>21,22</sup> Em compensação, em indivíduos que usam alfa-bloqueadores adrenérgicos ou fazem tratamento conservador, o RPM tem baixo valor na definição de risco de terapia invasiva para OIV.<sup>23</sup>

A fluxometria livre no diagnóstico da HPB tem limitações, pois um fluxo máximo (Q<sub>máx</sub>) maior que 15 mL/s não exclui OIV, visto que existem processos compensatórios que influenciam no resultado do exame.<sup>20</sup> Em contrapartida, além da OIV, o Q<sub>máx</sub> pode encontrar-se reduzido na hipoatividade detrusora ou em uma bexiga com volume inadequado no momento do exame.<sup>20</sup>

O EUD pode auxiliar no diagnóstico e na mensuração da gravidade da OIV e sua associação com a hiperatividade e/ou hipoatividade detrusora.<sup>7,24,25</sup>

## Tratamento

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 a intensidade de sintomas e/ou desfechos secundários ao aumento benigno da próstata.

### Terapia comportamental

Pode-se propor terapia comportamental aos pacientes com sintomas leves (estratificados pelo International Prostate Symptom Score (IPSS), sem fatores de progressão da HPB (próstata  $\geq$  31 mL, PSA  $\geq$  1,6 ng/mL, idade  $\geq$  62 anos, Q<sub>máx</sub>  $<$  10,6 mL/s, RPM  $\geq$  39 mL), de acordo com o

estudo MTOPS,<sup>11</sup> com estabilização clínica em um ano, em 85% dos casos. A terapia comportamental inclui: mudança do estilo de vida; tratamento de comorbidades, como diabetes e síndrome metabólica (os quais parecem trazer repercussões relevantes à HPB);<sup>2</sup> dar preferência a fármacos com menos efeitos urinários; reduzir o consumo de derivados de cafeína e álcool; tratamento de constipação e treinamento vesical.

### Tratamento medicamentoso

Os alfa-bloqueadores (doxazosina, tansulosina), atuam inibindo a contração da musculatura lisa prostática por meio da ação sobre os receptores alfa1-adrenérgicos, reduzindo assim o tônus prostático e a resistência do trato urinário inferior.<sup>4</sup> Todavia, não estabelecem efeito urodinâmico importante, tampouco atuam na redução do volume prostático.<sup>5,6</sup> O uso dessa classe de fármacos é recomendado para pacientes com sintomas moderados a graves de esvaziamento e/ou de armazenamento, principalmente para aqueles com próstatas  $<$  40 mL, em cujos estudos de longo prazo se verificaram melhores resultados.<sup>7</sup> Os principais eventos adversos são hipotensão, mais pronunciada com o uso de doxazosina, disfunção ejaculatória e a síndrome da íris flácida - essas duas últimas mais intensas com o uso da tansulosina (recomenda-se interrupção da medicação a pacientes que serão submetidos a cirurgia de catarata).<sup>8</sup>

Outra classe de medicação a ser citada é a dos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase (5AR). Dois exemplos dessa classe são a finasterida e a dutasterida,<sup>7</sup> não sendo observada diferença de eficácia entre as medicações. Os inibidores da 5AR levam à apoptose das células epiteliais prostáticas, culminando com redução do tamanho do órgão em até 30% e redução dos níveis de PSA em aproximadamente 50%, após uso da medicação por 6-12 meses. Já o Q<sub>máx</sub> eleva-se em 1,5-2 mL/s.<sup>9,26</sup>

Ensaio clínico mostram que o uso dessas medicações reduz o risco de retenção urinária e a necessidade de cirurgia em cerca de 55%-70%.<sup>8-10</sup> Sendo assim, seu uso é recomendado principalmente para homens com STUI moderados/graves, com fatores clínicos de progressão da HPB.<sup>11</sup> Os principais eventos adversos dessa classe de medicação são disfunções da libido e ejaculatória e, menos frequentemente, ginecomastia.

A terapia combinada com alfa-bloqueadores e inibidores da 5AR é indicada em pacientes com STUI moderados/graves e alto risco de progressão clínica (próstata de volume  $>$  40 mL, idade avançada, PSA elevado, alto RPM, baixo Q<sub>máx</sub>), 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 precocemente, de preferência dentro de seis meses do diagnóstico, à medida que os resultados parecem ser melhores no seguimento desses pacientes.<sup>27-29</sup>

Em pacientes que apresentam STUI moderados/graves, os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (i-5PDE) são uma opção de tratamento.<sup>4</sup> Vale salientar que, para a introdução dessa classe de medicação, a presença de disfunção erétil não é uma condição indispensável.<sup>4</sup> Apesar do uso dos i-5PDE melhorarem o IPSS e o escore International Index Erectile Function (IIEF-5), não se observou a melhora do Qmáx.<sup>4</sup>

Os antagonistas dos receptores muscarínicos têm seu espaço no tratamento da HPB, principalmente naqueles pacientes com predomínio de sintomas de armazenamento.<sup>8</sup> Apesar de, eventualmente, aumentarem o RPM, essas medicações não elevam a chance de retenção urinária aguda (RUA).<sup>30</sup>

No estudo Neptune II, concluiu-se boa tolerância e eficácia do tratamento de longo prazo com solifenacina e tansulosina formulada com sistema de absorção oral controlada, com baixa incidência de RUA, em homens com STUI de armazenamento e esvaziamento.<sup>30</sup>

As principais diretrizes recomendam a introdução cautelosa da medicação naqueles pacientes com RPM > 150 mL,<sup>7,8</sup> com hesitação miccional importante, devendo-se monitorizar elevações de RPM no seguimento.<sup>8</sup> Os principais efeitos colaterais são: boca seca (16%), constipação (4%), piora das queixas de esvaziamento (2%), faringite (3%). São drogas proscritas em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. Como alternativa aos antagonistas dos receptores muscarínicos, os agonistas beta-3-adrenérgicos atuam nos receptores beta-adrenérgicos, induzindo o relaxamento detrusor.<sup>4</sup>

## Tratamento cirúrgico

Apesar do crescente número de alternativas cirúrgicas, a ressecção transuretral (RTU) de próstata permanece como a principal opção e com excelentes resultados a

longo prazo. As outras opções ainda carecem de mais estudos, bem como maior tempo de seguimento pautados em estudos clínicos randomizados. O urologista deve tomar cuidado com a comparação desses novos tratamentos com a clássica RTU monopolar, uma vez que ocasionalmente os resultados fornecidos se baseiam em estudos antigos desse método. É importante salientar que o cirurgião deve sempre oferecer o tratamento mais seguro e eficaz para cada paciente, não adequando o paciente ao método proposto. Entre outros fatores, para se escolher a melhor terapia, é mandatório considerar: condições clínicas e anestésicas do doente, material disponível, uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, tamanho da próstata. A médio e a longo prazo, a RTU bipolar tem resultados semelhantes à monopolar, com melhor perfil de segurança.<sup>13</sup>

A enucleação do adenoma, por via aberta, endoscópica, laparoscópica ou robótica, constitui a principal forma de tratamento para glândulas de grande volume (próstatas > 80 mL). Deve-se salientar, no entanto, que há evidências robustas na indicação das técnicas endoscópicas a laser como o *holmium laser enucleation of the prostate* (Hplep) para pacientes em uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, com excelente controle hemostático durante a cirurgia, bem como menor período de sondagem e internação hospitalar.<sup>15</sup>

Em pacientes não elegíveis para procedimentos cirúrgicos, técnicas minimamente invasivas, como as que utilizam os alargadores de uretra prostática com dispositivo implantável (iTIND e *Urolift*) podem ser uma opção. O objetivo principal é causar a abertura da luz uretral do colo vesical até o verumontano. Em relação ao *Urolift*, posicionam-se os implantes anterolateralmente, a fim de se evitar o plexo posterolateral e veias prostáticas anteriores. Constitui ferramenta válida para homens com próstatas < 80 mL e que desejam preservar a função sexual fisiológica.<sup>16</sup> O iTIND consiste em dispositivo com alças de nítinol posicionadas do colo vesical ao verumontano às 5, 7 e 12 horas, permanecendo por cinco a sete dias e promovendo incisão do colo e uretra por isquemia nesses locais.

## Referências

1. Porto CC. *Semiologia Médica*. 8. Ed. Guanabara Koogan 2019; p. 824-26.
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 11 edição. 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. Gravas, S. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam. 2022.
5. Tortora GJ, Nielsen MT. *Princípios de Anatomia Humana*. 14 edição. Guanabara Koogan 2019; p. 898-901.
6. 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):S83-9.
7. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-9.

8. 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.
9. 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.
10. Soler, R. 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.
11. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part I - Initial Work-up and Medical Management. *J Urol*. 2021;206(4):806-17.
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, Gard M, Ficarra V, Boccon-Gidob L, Artibani W. Critical review of guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. *Eur Urol Suppl*. 2006;4:418-429.
14. Young JM, Muscatello DJ, 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; Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial project team. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*. 2000;21(6):390S-399S.
18. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JL. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*. 2007;51(6):1645-52.
19. Averbek MA, Blayan R, Seben RRN. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev AMRIGS*. 2010;54(4):471-7.
20. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol*. 1979;122(2):665-8.
21. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-98.
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, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM, Laguna MP, Debruyne FM, de la Rosette JJ. 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 JJ, 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. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Amer Urol Assoc*. 2010. Disponível em: <<https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/Benign-Prostatic-Hyperplasia-2010.pdf>>. Acesso em: mar. 2023.
27. 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.
28. D'Agate S, Wilson T, Chavan C, Adalig B, Manyak M, Pacalios-Moreno JM, et al. Development of a drug-disease model describing individual IPSS trajectories in BPH patients: implication of disease progression and covariate factors on long term treatment response. Apresentado em: Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe (PAGE). 2018:8794.
29. D'Agate S, Wilson T, Adalig B, Manyak M, Palacios-Moreno JM, 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.
30. Drake M.J, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*. 2015;67(2):262-70.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **55**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

# Anatomia e neurofisiologia da micção

Dr. Daniel Charret Diegues

Dr. Francisco Henrique Cavalli Marconato

Dr. Lucas Perini Guerra

## Introdução

Entender a estrutura e o adequado funcionamento do trato urinário inferior é a base para toda sorte de tratamentos das condições que acometem esta porção do sistema geniturinário. Após a complexa etapa de produção da urina, ela é transportada até a bexiga, onde permanece armazenada até o momento ideal de sua eliminação.<sup>1</sup>

Embora o processo pareça simples, quando comparado às funções do trato urinário superior, sua regulação depende de um complexo relacionamento entre órgãos urológicos, musculatura esquelética e todos os segmentos do sistema nervoso. Somente com perfeita harmonia entre esses componentes podemos administrar esse ciclo, garantindo o desempenho ideal do trato inferior, bem como protegendo o trato urinário superior.<sup>1</sup>

## Anatomia

Classicamente, o trato urinário inferior é composto pela bexiga e uretra, em ambos os sexos, e pela próstata no sexo masculino. Sua função é armazenar a urina sob baixas pressões, sem que haja perdas, e esvaziá-la quando desejado pelo indivíduo, sem resíduo acumulado significativo. A fim de entender essas funções, devemos ver a anatomia destes órgãos de forma funcional, como um sistema próprio.<sup>1</sup>

A bexiga é um órgão oco, composto histologicamente por quatro camadas: mucosa, lâmina própria, músculo detrusor e adventícia. Funcionalmente, podemos, no entanto, dividi-la em duas partes: corpo e base.

O corpo vesical é a porção responsável pelo armazenamento e toda a fase de enchimento depende de sua correta homeostasia. Sua mucosa é composta por tecido epitelial de transição, o urotélio,<sup>1</sup> que possui funções sensoriais, através de suas terminações nervosas aferentes; moduladoras da contração detrusora e de defesa contra uropatógenos, sendo, portanto, muito mais que uma mera barreira.<sup>1</sup>

Histologicamente, o urotélio é composto por células apicais (guarda-chuva), intermediárias e basais. As células apicais secretam proteínas denominadas uroplaquinas, que se fundem e formam as unidades de placas assimétricas. Essas têm por função impermeabilizar a bexiga, evitando que substâncias nocivas alcancem camadas profundas. Além disso, há um revestimento de glicosaminoglicanos que desempenha função antiaderência de uropatógenos, prevenindo infecções. O urotélio ainda conta com função homeostática, através de permeabilidade da água, ureia, sódio, potássio e cloro.

Abaixo do urotélio, há um rico estroma suburotelial, composto por tecido conjuntivo rico em colágeno, tipos

I e III, e elastina, que é responsável pelas propriedades viscoelásticas da bexiga. Nesse estroma, também há terminações nervosas de fibras A-delta (pouco mielinizadas, mecanossensíveis) e C (amielinizadas, nociceptivas), que dialogam diretamente com o sistema nervoso central. Esse plexo, denominado miovesical, responde a estímulos químicos, como adenosina trifosfato (ATP) e óxido nítrico, com efeito neuromodulador sobre a contração detrusora.

Profundamente ao urotélio, temos a musculatura detrusora, responsável pela contração da bexiga. Ela é disposta de forma desordenada, em feixes, sem compor uma cobertura homogênea ao urotélio. A isso, em condições de obstrução infravesical, se deve a formação dos pseudodivertículos vesicais.

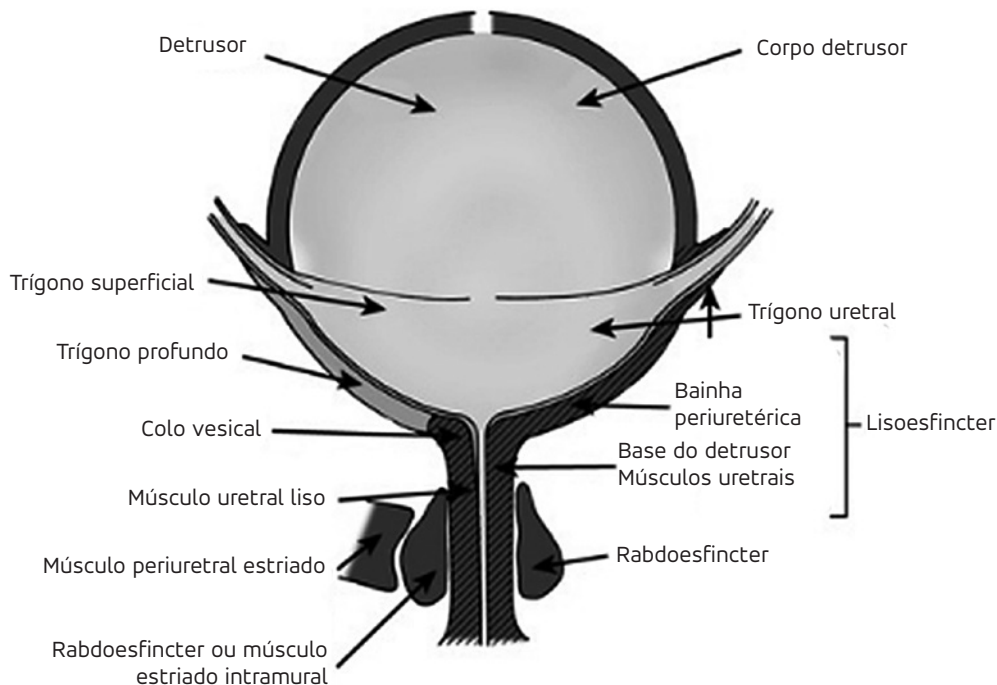
A musculatura detrusora é ativada após estímulo colinérgico atuando em receptores muscarínicos, M3 e M2, e, após liberação do cálcio intracelular, difunde seu potencial de ação. Isso permite um comportamento de sincício, gerando uma contração contínua e ordenada ao redor de toda a bexiga, independentemente de onde surja o estímulo. Essa musculatura ainda recebe inervação adrenérgica, através de receptores beta-3, que garantem o relaxamento e inibem contrações durante o enchimento.<sup>1</sup>

A base da bexiga, compreendida da barra intertrigonal até o colo vesical, apresenta uma histologia semelhante ao corpo. Sua função, no entanto, é responder aos estímulos adrenérgicos, contraindo e auxiliando na continência urinária. Ao nível do colo vesical, encontramos uma grande densidade de receptores alfa-1 adrenérgicos, responsáveis por contrair o colo, formando um esfíncter interno, comum aos dois gêneros (Figura 1).

Ao nível do colo vesical, inicia-se a uretra. No homem, é dividida em anterior e posterior, ao nível da membrana perineal. A uretra posterior é composta por suas porções prostática e membranosa, sendo esta a mais delicada. É no segmento membranoso, também, que observamos a organização em ferradura do esfíncter urinário externo (rabdoesfíncter). A uretra anterior se inicia ao nível do bulbo uretral, indo até a glândula, na fossa navicular. É dividida entre fossa navicular, uretra peniana e bulbar.<sup>1</sup>

Na mulher, ela é acompanhada de fibras musculares longitudinais lisas até seu terço distal, que junto com a musculatura esquelética do assoalho pélvico, forma um complexo esfíncteriano análogo ao esfíncter externo masculino. Além disso, o plexo vascular submucoso também contribui para a continência, e, sendo hormônio-responsível, a insuficiência desse selo mucoso é uma causa proposta para a incontinência e infecção urinária na menopausa.<sup>1</sup>





Adaptada de de Groat et al., 2015.<sup>2</sup>

Figura 1. Anatomia esquemática da bexiga, dividida em corpo e base.

## Inervação vesical

A inervação da bexiga é composta por três principais nervos: o nervo hipogástrico (T11-L2), o nervo pélvico (S2-S4) e o nervo pudendo (porção anterior de S2-S4, no núcleo de Onuf). Os três nervos são mistos, ou seja, carregam informações de aferência para o sistema nervoso central, bem como de eferência, levando a resposta dos estímulos para a bexiga.

A inervação parassimpática (colinérgica) é realizada através do nervo pélvico, sendo responsável pela contração detrusora. Por meio de receptores muscarínicos, principalmente M2 e M3, há a ativação do detrusor e contração vesical após liberação de acetilcolina na placa motora.<sup>1</sup>

A inervação simpática (adrenérgica) se dá pelo nervo hipogástrico. É responsável pelo relaxamento da musculatura vesical, por meio de ativação dos receptores beta-3, e da contração do colo vesical (esfíncter interno), via receptor alfa-1, atuando, portanto, na continência urinária e se opondo ao nervo pélvico.

O nervo pudendo, ao contrário dos dois nervos anteriores, é um nervo somático. Atua na musculatura esquelética do assoalho pélvico e esfíncter externo, também por ativação colinérgica, porém de receptores nicotínicos. Sua ação permite tanto a contração

voluntária da musculatura envolvida na continência urinária, quanto o recrutamento inconsciente e adaptativo de unidades motoras durante o enchimento vesical (reflexo de guarda).<sup>1</sup>

Todos os nervos levam informações referentes ao estado do enchimento vesical para a medula que, por sua vez, transmite a informação para os centros superiores. A inervação de todo o trato urinário inferior carrega informações fisiológicas sobre distensão vesical através do trajeto do corno dorsal, ascendendo via fascículo grácil. Já os estímulos patológicos alcançam os centros suprapontinos por meio do trato espinotalâmico lateral. Ao alcançar o mesencéfalo, ao nível do tegumento, todas as informações são recebidas e distribuídas pela grisea periaquedutal (PAG), passando às áreas corticais responsáveis.

No encéfalo, a aferência vesical é processada tanto por níveis corticais (aspecto consciente) quanto por níveis subcorticais (cerebelo, gânglios da base, hipotálamo). Uma vez que o processamento se conclui, a informação é enviada ao córtex pré-frontal que, quando volitivamente adequado, emite a ordem de urinar (Figura 2).<sup>1</sup> Após esse processamento, as ordens descem novamente para a PAG, de onde são encaminhadas para os centros pontinos de continência e/ou micção (CPC e CPM respectivamente), a depender do momento do ciclo vesical.<sup>1,3</sup>

## Controle neural da micção

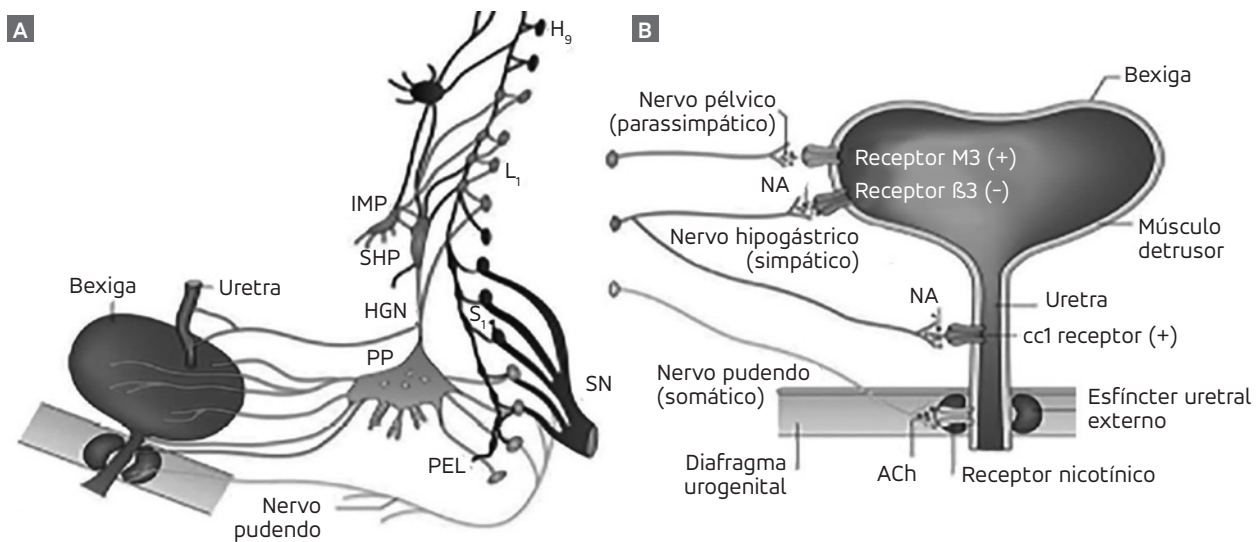
A resposta básica da bexiga ao enchimento é, uma vez alcançada capacidade percebida como gatilho, esvaziar. A isso, chamamos de micção reflexa, e é como um sistema nervoso imaturo maneja a micção. Fisiologicamente, após o amadurecimento dos centros encefálicos superiores, passamos a ter o controle da micção por meio da percepção da repleção vesical e da capacidade de gerenciar os estímulos do corpo.<sup>1</sup>

Durante a maior parte do tempo, o corpo permanece na fase de armazenamento vesical. Esta etapa do ciclo vesical é inconsciente e ocorre com inibição do nervo pélvico e ativação dos nervos hipogástrico e pudendo. Aqui, a ativação adrenérgica mantém a bexiga relaxada, com baixa pressão luminal, e o enchimento gradativo leva ao

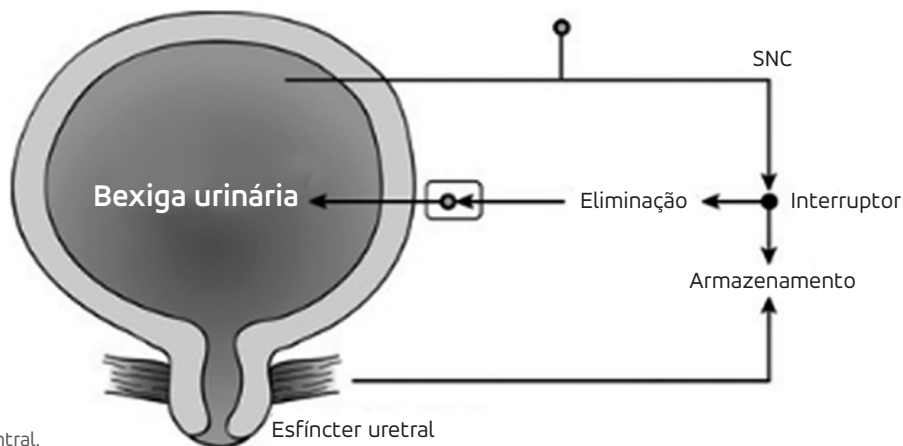
deflagramento de inúmeros reflexos.<sup>1</sup> Dentre eles, os dois principais são: o reflexo de guarda, que recruta unidades motoras do assoalho pélvico, aumentando o tônus muscular de forma adaptativa ao enchimento da bexiga, e o reflexo simpático, que mantém o nervo pélvico inibido e garante um enchimento sem contrações detrusoras.

Uma vez atingido o limiar mecânico de distensão da bexiga, há um circuito tipo liga-desliga, que muda o padrão dos disparos, passando a inibir a atividade adrenérgica e estimular a atividade noradrenérgica (Figura 3).<sup>1</sup>

Alcançando a capacidade vesical, as aferências vesicais sinalizam para o encéfalo, gerando a percepção da necessidade miccional. Após o processamento e julgamento, a informação é enviada à bexiga e ao assoalho pélvico.



Adaptada de Fowler et al., 2008.<sup>4</sup>  
**Figura 2.** Representação esquemática da estrutura neural para o trato urinário inferior.



SNC, sistema nervoso central.  
 Adaptada de de Groat et al., 2015.<sup>2</sup>  
**Figura 3.** Representação do "interruptor" alternando os reflexos entre armazenamento e esvaziamento após enchimento adequado.

O início da micção ocorre com o relaxamento do assoalho e abertura do esfíncter urinário. Após essa etapa, inicia-se a contração detrusora e, finalmente, o fluxo urinário. Este mecanismo mantém-se ativo até o esvaziamento completo, retornando ao estado de inibição parassimpática quando concluída a micção.<sup>1</sup> O momento de esvaziar depende da saúde do córtex pré-frontal, que libera as inibições na PAG e CPM (núcleo de Barrington). Assim, através da inibição da cadeia simpática (T10 – L2) ocorre o relaxamento

do esfíncter liso pela inibição do nervo hipogastro (por bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos). Ao mesmo tempo, o esfíncter estriado recebe ordens de relaxamento pelas fibras somáticas que vem do núcleo de Onuf (medula sacral). Simultaneamente, ocorrem estímulos excitatórios em neurônios pré-ganglionares da medula sacral (nervo pélvico) e gânglios do plexo pélvico, para os neurônios pós-ganglionares e ocorre a contração detrusora e micção.<sup>1,3,5</sup>

## Referências

1. Chai TC, Birder LA. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Campbell-Walsh-Wein Urology, 12ª edição.
2. de Groat W, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. In: Handbook of Clinical Neurology. 3ª edição:Vol. 130. Neurology of Sexual and Bladder Disorders. Vodusek DB and Boller F. (Eds). Elsevier. 2015:61-108.
3. Anderson KEW, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004;56:82-7.
4. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(6):453-66.
5. Anderson KE, Chapple C, Cardozo L. et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. *Incontinence 5th edition. ICUD – EAU 2013.* p 623-728.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **56**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

## **HPB: tratamento cirúrgico**

Prof. Dr. Daniel Moser

Dr. Antônio Antunes Rodrigues Junior

## 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.<sup>1</sup> A HPB, por si só, não requer nenhum tipo de tratamento, no entanto, essa condição pode causar obstrução infravesical e sintomas do trato urinário inferior (STUIs).<sup>1</sup>

As indicações clássicas do tratamento cirúrgico do aumento da próstata (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).<sup>2</sup>

Essas indicações podem ser decorrentes da evolução natural do processo obstrutivo não tratado ou da falha do tratamento clínico em melhorar os STUIs, moderados ou severos.<sup>3</sup> Além da falha, pacientes que não aderem ou não desejam tratamento clínico podem ser candidatos ao tratamento cirúrgico.<sup>4</sup> Pode-se utilizar a idade, severidade dos sintomas, volume prostático para orientar os pacientes sobre o risco de progressão dos sintomas e necessidade de cirurgia, ou risco de retenção urinária aguda.<sup>3,4</sup>

## A escolha do procedimento

O procedimento a ser escolhido depende de muitos fatores, como tamanho da próstata, condição geral do paciente e suas comorbidades, risco anestésico, efeitos adversos, equipamento disponível e treinamento do cirurgião na técnica.<sup>2,4</sup> As recentes diretrizes se baseiam 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.<sup>2</sup>

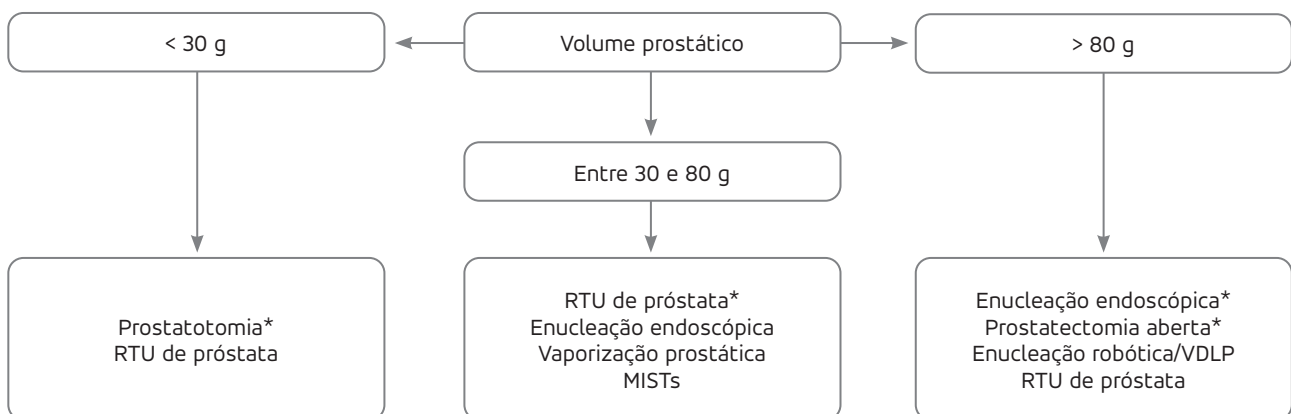
Seria tarefa bastante simples discorrer sobre o tema se os procedimentos existentes se limitassem aos que encontramos como primeira escolha nas diretrizes. Enumerar os riscos, benefícios e vantagens de uma técnica em relação à outra não é tarefa fácil, visto a heterogeneidade das variáveis (mesmo nas 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.<sup>2,4</sup> Enquanto a RTU é majoritariamente utilizada para próstatas de tamanhos pequenos e médios (até 80 g), adenomas maiores são enucleados por cirurgia aberta. Em próstatas > 60 g, dados da literatura revelam taxas relativamente altas de transfusão e reabordagem (9,5% e 9,8%, respectivamente).<sup>5</sup>

Para próstatas < 30 g sem lobo mediano, a prostatectomia é uma alternativa. Melhora os sintomas decorrentes da obstrução com menor risco de ejaculação retrógrada e síndrome pós-RTU quando comparada à RTU, porém apresenta maior frequência de retratamento (18,4% vs. 7,2%).<sup>6,7</sup>

A RTU bipolar é a técnica mais utilizada e estudada como alternativa à RTU monopolar de próstata e apresenta-se como uma excelente alternativa. *Guidelines* atualizados já a colocam como primeira escolha em próstatas entre 30-80 g, junto com a RTU monopolar. Apresenta segurança e eficácia de longo prazo comparáveis, com



\*Padrão atual/primeira escolha.

MISTs, *minimally invasive surgical therapies*; RTU, ressecção transuretral; VLDP, videolaparoscopia.

Adaptada de European Association of Urology, 2022.<sup>2</sup>

**Figura 1.** Recomendações para tratamento cirúrgico da obstrução devido aumento benigno da próstata, segundo a diretriz da European Association of Urology (EAU).

potenciais benefícios em relação à síndrome da RTU (uma vez que utiliza soro fisiológico para irrigação).<sup>1,3</sup>

Na prostatectomia aberta, para próstatas > 60 g, as taxas de transfusão também costumam ser relativamente altas (7,5%) e o tempo de internação prolongado (11,9 dias).<sup>8</sup> Suas indicações incluem a necessidade de tratamento concomitante de divertículos e cálculos vesicais, ou a impossibilidade de posicionamento do paciente em litotomia para a realização de outros procedimentos. Como complicações, pode apresentar incontinência transitória (8%-10%), contração do colo vesical e estenose uretral (5%-6%).<sup>2,3</sup> A prostatectomia aberta tem sido cada vez menos usada devido à disseminação de técnicas como a enucleação endoscópica de próstata (EEP), videolaparoscópica e robô-assistida.<sup>2,3</sup>

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-operatórios. 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 W, fato que a tornou referência do mercado para vaporização prostática. Outras alternativas são a vaporização com *diodo laser*, plasma e bipolar.<sup>2</sup>

A enucleação endoscópica apresenta perfil de segurança maior que a prostatectomia aberta e a RTU para próstatas volumosas, com melhora funcional e de sintomas comparáveis.<sup>9,10</sup> Independente do tipo de energia utilizada (enucleação endoscópica prostática com laser de hólmio/[HoLEP], enucleação da próstata com laser de túlio/[ThuLEP] ou enucleação endoscópica da próstata/[BipoleP]) é, juntamente com a prostatectomia aberta, o tratamento de escolha para próstatas > 80 g.<sup>2,3</sup> Sua curva de aprendizado encontra-se entre 25 a 50 procedimentos, e suas indicações têm aumentado em relação aos métodos cirúrgicos tradicionais em diversos países.<sup>11,12</sup>

A prostatectomia videolaparoscópica e robô-assistida são elencadas como técnicas minimamente invasivas, consideradas uma evolução natural da cirurgia aberta e com indicações similares, incluindo a possibilidade do tratamento concomitante de cálculos vesicais e divertículos.<sup>2</sup> A técnica laparoscópica foi descrita inicialmente por Mariano et al. (2002) e encontra-se amplamente disseminada em nosso país.<sup>13</sup>

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 (> 80 g), apresentando resultados funcionais e complicações semelhantes, no entanto, mais estudos clínicos randomizados são necessários.<sup>2,14</sup>

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 > 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.<sup>2</sup>

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 inferior à RTU de próstata, mas com benefícios especialmente para homens que desejam manter a ejaculação e que não desejam um procedimento transuretral. Também pode ser indicada em tratamento de hematuria secundária à HPB. Em geral, é realizado por equipe multiprofissional, incluindo radiologia intervencionista e urologia.<sup>2,3</sup>

Técnicas menos invasivas, 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.<sup>2,3</sup> Dentre as técnicas não ablativas há ainda o *Urolift* e o dispositivo de nitinol implantável temporário de segunda geração (*iTIND*, do inglês *second-generation temporary implantable nitinol device*). O primeiro promove um ancoramento dos lobos laterais e consequente abertura da loja prostática. O lobo mediano, quando presente, pode ser uma limitação do método, mas já existem trabalhos que utilizam o *Urolift* também nesse tipo de situação. 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.<sup>2</sup>

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
Enucleação endoscópica	30-80/> 80
Vaporização <i>green light</i>	30-80/> 80
Vaporização laser 120 W	30-80/> 80
Vaporização túlio	30-80/> 80
Aquablação	30-80/> 80
Enucleação VDLP/robótica	> 80
Prostatectomia aberta	> 80
MIST	-
<i>Urolift</i>	30-80
<i>iTIND</i>	30-80
<i>Rezum</i>	30-80
Embolização	30-80/> 80

*iTIND*, temporarily implanted nitinol device; MIST, minimally invasive surgical therapies; VDL, videolaparoscopia.

Elaborada a partir de European Association of Urology, 2022;<sup>2</sup> Ahyai et al., 2010;<sup>9</sup> Zhang et al., 2019;<sup>10</sup> Mariano et al., 2002.<sup>13</sup>

## Referências

- Foster HE, Dahm P, Kohler TS, Lerner LB, Parsons JK, Wilt TJ, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline Amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):592-8.
- European Association of Urology. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2022. Disponível em: <<https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2023.pdf>>. Acesso em: mar. 2023.
- Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, Elmansy H, Meskawi M, Zorn KC, et al. UPDATE - Canadian Urological Association guideline: Male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J.* 2022;16(8):245-56.
- Miernik A. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:843-54.
- Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol.* 2008;180(1):246-9.
- Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol.* 2010;28(1):23-32.
- Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol.* 2016;34(9):1207-19.
- 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(4):1419-22.
- Ahyai SA, Gillig P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2010;58(3):384-97.
- 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(4):493-508.
- Kampantais S, 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.
- Jo JK, Shinn SH, Kim KS, Moon HS. Changes in Prevalence and Treatment Pattern of Benign Prostatic Hyperplasia in Korea. *Int Neurourol J.* 2021;25(4):347-54.
- Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002;167(6):2528-9.
- Scarcella S, Castellani D, Gauhar V, Teoh JY, Giullioni C, Piazza P, et al. Robotic-assisted versus open simple prostatectomy: Results from a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Investig Clin Urol.* 2021;62(6):631-40.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **57**

## **SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL (UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

### **Fístulas urinárias**

Dra. Julyana Kanate Mazzoni Moromizato

Dr. Fábio Baracat

Prof. Dr. Cristiano Mendes Gomes



## Introdução

Fístula é uma comunicação anormal entre uma cavidade ou órgão e a superfície do corpo ou entre dois órgãos. As fístulas urinárias mais comuns comunicam a bexiga à vagina (fístula vesicovaginal [FVV]), os ureteres à vagina (ureterovaginais), a bexiga ao intestino (vesicoentéricas) ou a uretra ao reto (uretrorretais). Podem ocorrer como resultado de iatrogenia, trabalho de parto, anomalias congênitas, neoplasias malignas, infecção, radioterapia e outros. Alguns tipos de fístulas podem ser tratados com manejo conservador, porém a cirurgia geralmente é necessária para o tratamento definitivo. A abordagem deve ser individualizada e o cirurgião deve estar familiarizado com várias técnicas cirúrgicas e de reconstrução.<sup>1</sup>

Nos países desenvolvidos, as fístulas do trato urinário são causadas principalmente por cirurgia ginecológica e radioterapia.<sup>2</sup> Por outro lado, a má assistência de saúde perinatal durante a gestação e trabalho de parto prolongado são as principais causas nos países em desenvolvimento.<sup>3</sup> A persistência de fístula após o tratamento deve ser investigada, podendo sugerir fatores agravantes ou causais, como neoplasia, desnutrição, corpos estranhos não reconhecidos, isquemia tecidual, obstrução na drenagem urinária e outros.<sup>4,5</sup>

## Fístula vesicovaginal

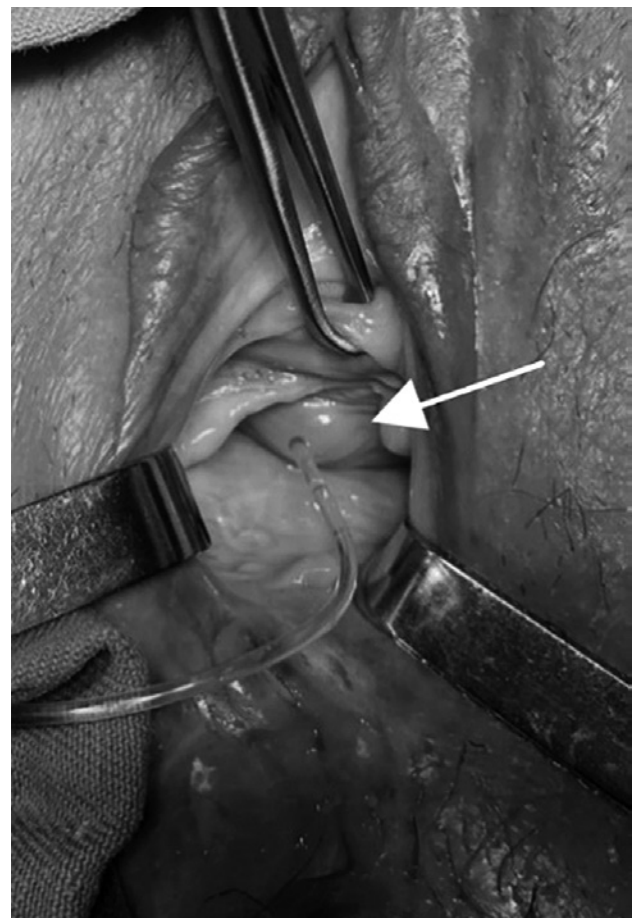
A FVV é a fístula adquirida mais comum do trato urinário.<sup>1</sup> As causas são diferentes em várias partes do mundo. Nos países em desenvolvimento, a FVV é a fístula mais comum (> 75%), sendo principalmente decorrente de complicações obstétricas,<sup>1</sup> devido ao trabalho de parto prolongado com desproporção cefalopélvica, resultando em pressão e necrose da parede vaginal anterior, bexiga, colo vesical e uretra proximal.<sup>6</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as fístulas obstétricas afetam mais de 2 milhões de mulheres, especialmente na África subsaariana e países asiáticos, com prevalência de 0,29/1.000 gestações.<sup>7</sup>

Nos países desenvolvidos, a causa mais comum de FVV (> 75%) é o trauma na bexiga durante cirurgia pélvica, ginecológica ou urológica.<sup>8,9</sup> As principais causas de lesão ao trato urinário ocorrem durante histerectomia para condições benignas (60%-75%), histerectomia para patologias malignas (30%) e cesárea (6%).<sup>10</sup>

Após histerectomia, o risco de fístula de órgãos pélvicos varia de 0,1% a 4%.<sup>11</sup> As lesões de bexiga são pelo menos três vezes mais comuns durante histerectomia abdominal em comparação com histerectomia vaginal.<sup>12</sup>

O sintoma mais comum em pacientes com FVV é a perda urinária contínua pela vagina, podendo variar de acordo com a posição e tamanho da fístula. O quadro pode ser acompanhado de cistites recorrentes, dermatite perineal, infecções fúngicas e dor pélvica.<sup>1</sup> Após histerectomia ou outros procedimentos cirúrgicos, as FVVs podem se manifestar após a retirada do cateter uretral ou até 1 a 3 semanas após. Nos casos após radioterapia, o quadro pode surgir meses ou até anos após o tratamento com radiação.

O exame físico deve ser realizado com auxílio de espéculo vaginal para avaliar a localização, tamanho, número e aspecto inflamatório das fístulas (Figura 1), além disso, deve ser avaliada presença de atrofia vaginal, prolapso e outras condições locais. Atrofia vaginal pós-menopausa pode ser tratada com estrogênios tópicos pré-operatórios para melhorar a vascularização de tecidos potencialmente usados como retalhos. O uso de corantes (como o azul de metileno) na bexiga pode auxiliar no diagnóstico de FVV, observando-se a drenagem vaginal.<sup>13</sup>



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 1.** Exame ginecológico demonstrando FVV (seta branca: orifício fistuloso cateterizado) em paciente de 56 anos de idade submetida à histerectomia abdominal prévia.

A cistoscopia deve ser realizada e permite a identificação da FVV, tamanho e localização em relação aos meatos ureterais. Pacientes com história prévia de malignidade pélvica devem ser biopsiados para avaliar recorrência. Na suspeita de FVV, geralmente é importante realizar exames de imagem (uretrocistografia miccional) e avaliação do trato urinário superior (tomografia computadorizada [TC] com contraste e/ou ressonância magnética).

As FVVs podem estar associadas com lesão ureteral ou fístula ureterovaginal (FUV) e os exames de imagem combinados (urografia excretora e/ou ressonância) permitem uma avaliação mais completa.<sup>14,15</sup> Em pacientes com suspeita de FVV, deve-se fazer também o diferencial de perda de líquido peritoneal nas deiscências vaginais pós-histerectomia, em geral por videolaparoscopia.

Os níveis de creatinina e potássio do líquido extravasado geralmente são maiores do que os níveis séricos, porém não permitem a localização da fístula. Em caso de infecção, cobertura antibiótica adequada deve ser realizada. O estudo urodinâmico não é utilizado rotineiramente na avaliação de pacientes com FVV, porém pode ser útil nos casos que evoluem com disfunção miccional e necessidade de avaliação da complacência vesical.<sup>16</sup>

O tratamento da FVV tem como objetivo cessar a perda urinária e retomada da normalidade das funções urinária e genital. O uso de cateter vesical de demora temporariamente (duas a seis semanas) pode ser uma alternativa até o tratamento definitivo em casos selecionados.<sup>1</sup> Em algumas séries, as taxas de fechamento espontâneo relatadas foram de 13% a 23% dos casos,<sup>1,9,17-19</sup> principalmente para fístulas de pequeno tamanho (< 1 cm).<sup>5,20</sup> Contudo, o reparo cirúrgico pode ser considerado já nas primeiras duas semanas após o aparecimento da fístula.

O tratamento minimamente invasivo envolvendo a fulguração endoscópica transvesical pode ser uma alternativa para FVVs pequenas (2-3 mm de diâmetro), com menor tempo de internação e morbidade, mas as taxas de sucesso são menores.<sup>21</sup>

A primeira abordagem cirúrgica oferece a maior chance de sucesso na correção de FVV, uma vez que a qualidade dos tecidos adjacentes é melhor.<sup>22</sup> Não há consenso sobre o melhor momento do tratamento para pacientes com FVV. Quando indicado, o reparo cirúrgico de FVV deve ocorrer levando-se em consideração as condições clínicas e cirúrgicas locais.<sup>1</sup> Sabe-se que nos primeiros meses a partir do evento que levou ao aparecimento da fístula pode haver inflamação e edema. Nesse cenário, aguardar alguns meses (três ou mais) para proporcionar tecidos em melhores condições, por diminuir o edema e

inflamação. Entretanto, achados de séries de casos sugerem não haver diferença nas taxas de sucesso para fechamento precoce (dentro de três semanas) ou tardio (após três meses).<sup>9</sup>

Não há consenso na literatura sobre a definição de “precoce” neste contexto, com diferentes estudos não especificando o tempo ou usando definições diferentes.<sup>1</sup> Em alguns casos, o tratamento cirúrgico pode ser feito assim que feito o diagnóstico, – como nas fístulas urinárias pós-cirúrgicas não complicadas, – diminuindo a angústia e a ansiedade da paciente.<sup>1</sup> Reparo precoce pode ser considerado de duas a três semanas após a ocorrência da fístula. Se esse intervalo passou, um período de aguardo de dois a três meses é considerado seguro. Mesmo assim, em alguns casos, o *timing* de reparo da FVV deve ser individualizado e pode ser ainda mais longo.<sup>1</sup>

A correção cirúrgica pode ser feita por via abdominal ou vaginal, levando-se em consideração alguns fatores, tais como: tamanho da FVV, localização, necessidade de outros procedimentos e habilidade do cirurgião. Cada via de abordagem tem suas particularidades, vantagens e desvantagens. A via abdominal pode ser indicada em algumas situações, como a necessidade de cirurgia para outras patologias (fístulas complexas; lesões ureterais; fístulas ureterovaginais; capacidade vesical reduzida); contudo, essa via possui maior morbidade (22% vs. 7%), tempo maior de internação (3,5 dias  $\pm$  2,3 vs. 1,6 dias  $\pm$  2), maior chance de sepse (4,3% vs. 0%), necessidade de transfusão sanguínea (7,1% vs. 0,8%) e taxa de readmissão (10,1% vs. 0,8%).<sup>23</sup>

O uso de retalhos e enxertos pode ser necessário, especialmente no cenário de fístulas grandes, falhas de reparos prévios, fístulas obstétricas, tecidos irradiados e tensão na sutura.<sup>1</sup> A drenagem urinária pós-operatória pode ser realizada por cateter transuretral e/ou suprapúbico, com duração variável, mas geralmente superior a dez dias.<sup>1</sup> As complicações a longo prazo de reparo transvaginal de FVV incluem encurtamento vaginal e estenose; a complicação mais importante é a recorrência da fístula.<sup>1</sup> Outras formas de abordagens são a laparoscópica e robótica, especialmente para as FVVs altas, nas quais a abordagem vaginal seria desafiadora.<sup>1</sup>

De modo geral, as taxas de sucesso relatadas para reparo de FVVs não complicadas são > 85% (por via vaginal ou abdominal).<sup>1</sup> Em revisão sistemática recente, pacientes submetidas a reparos cirúrgicos em países desenvolvidos tiveram taxa de fechamento média em torno de 94,6%, enquanto nos países em desenvolvimento as taxas foram de 87%.<sup>24</sup>

## Fístula ureterovaginal

A FUV é causada principalmente por lesão cirúrgica do ureter, na maioria das vezes durante cirurgia ginecológica, na qual o terço distal ou porção pélvica são acometidos.<sup>1</sup> Na pelve profunda, o ureter passa na borda lateral ao ligamento uterossacro, ventralmente à artéria uterina e lateralmente ao colo do útero e fórnice da vagina. Alguns fatores de risco podem predispor ao desenvolvimento destas fístulas, tais como: endometriose, obesidade, doença inflamatória pélvica, cirurgia pélvica prévia, radioterapia e malignidade pélvica.<sup>1,5</sup>

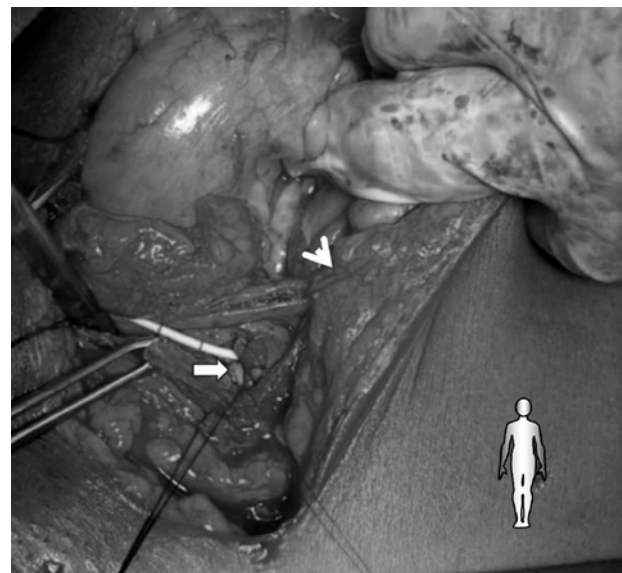
O quadro clínico pode incluir náuseas, febre baixa e dor abdominal ou no flanco como resultado de urinoma e/ou obstrução ureteral. O sintoma mais comum é o surgimento de incontinência urinária persistente após 1 a 4 semanas da cirurgia.<sup>25</sup> Ao contrário das FVVs, a paciente relata hábitos miccionais normais, porque o enchimento vesical é mantido pelo ureter contralateral (se estiver intacto).

Aproximadamente metade dos casos de lesões do trato geniturinário ou gastrointestinal que evoluem para fístulas ocorre no intraoperatório.<sup>26</sup> O diagnóstico é baseado na história clínica, exame físico, exames de imagem (urotomografia, urografia excretora, ureteropielografia retrógrada) (Figuras 2A, 2B e 2C); níveis de creatinina do líquido extravasado (maiores do que os séricos) confirmam a presença de urina, porém não a localização da fístula.<sup>25</sup>

A presença de algum grau de obstrução ureteral e caliectasia associadas à drenagem contínua de líquido vaginal sugere fortemente FUV. Cistoscopia e cistografia devem ser realizadas para excluir FVV associada.

O tratamento tem como objetivo a preservação da função renal e fechamento do orifício fistuloso.

A drenagem ureteral com implante de cateter ureteral (duplo J) ou até mesmo nefrostomia pode promover o fechamento da fístula. Nos casos de insucesso do uso de cateter ureteral, deve-se indicar cirurgia. O procedimento pode envolver anastomose terminoterminal nas lesões ureterais mais altas quando o segmento lesado é curto. Nos casos de lesão de ureter distal, é mais frequente a realização do reimplante ureteral na bexiga, podendo-se usar técnicas como o *psaos hitch* ou retalho de Boari (Figura 3).



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 3.** Aspecto intraoperatório em paciente do sexo feminino de 45 anos de idade com lesão ureteral à esquerda após histerectomia abdominal, submetida a reimplante ureteral esquerdo com *psaos hitch*. A seta branca indica local do reimplante e cateter duplo J (branco) e a cabeça de seta indica local onde a parede lateral esquerda da bexiga foi fixada no *psaos* (encoberto).



Arquivo pessoal dos autores.

**Figura 2.** A) TC de abdome com contraste endovenoso demonstrando dilatação do sistema coletor do rim esquerdo (seta branca) e retardo de esvaziamento em paciente do sexo feminino, 60 anos de idade, submetida à histerectomia abdominal e queixa de incontinência urinária persistente e dor em flanco esquerdo após quatro semanas da cirurgia. B) Urotomografia computadorizada de paciente do sexo feminino, 55 anos de idade, submetida à laparotomia exploradora e queixa de dor abdominal após uma semana. Nota-se a dilatação do ureter distal esquerdo (seta branca), sem progressão do contraste além desse ponto. C) Urotomografia com contraste endovenoso de paciente de 35 anos de idade submetida a cesárea e queixa de febre persistente três dias após o parto. Nota-se coleção com contraste retrovesical (seta preta) no trajeto do ureter esquerdo (seta branca).

Em casos com comprometimento de longo segmento ureteral, o uso de segmentos intestinais com ou sem reconfiguração, autotransplante renal ou até mesmo a nefrectomia podem ser realizados.

Assim como para as FVV, o melhor momento de reparo de FUV não é bem estabelecido. Pode ser indicado precocemente ou até mesmo após quatro a oito semanas.<sup>1,5,27</sup> A taxa de sucesso no reparo de FUV é geralmente > 90%.<sup>1</sup>

## Fístula vesicouterina

É o tipo menos comum de fístula uroginecológica, sendo causada principalmente por cesariana.<sup>1,28</sup> Outras causas da fístula vesicouterina (FVU) incluem ruptura uterina espontânea, placenta percreta, corpos estranhos (dispositivo intrauterino [DIU]), ablação endometrial, radioterapia e até mesmo cateterização vesical traumática.<sup>1</sup>

As FVUs podem se manifestar com incontinência urinária contínua, a depender da competência do colo uterino. Muito raramente, porém, um tipo diferente de fístula vesical pode surgir após cesárea e se caracteriza por não apresentar incontinência urinária. A paciente queixa-se de amenorreia e hematúria cíclica após algum tempo da cirurgia. O exame físico revela a presença de FVU, canal cervical patente e ausência de incontinência urinária. Portanto, em pacientes com antecedente de cesariana, menúria, hematúria cíclica, amenorreia aparente, infertilidade e continência urinária, deve-se pensar em síndrome de Youssef.<sup>29</sup>

O diagnóstico pode ser feito com cistoscopia e exames de imagem, incluindo histerossalpingografia, uretrocistografia e exames para excluir possíveis lesões associadas (urografia excretora, TC e ressonância magnética).

Em casos selecionados (fístulas pequenas, imaturas) pode ser optado por tratamento conservador, envolvendo fulguração do trajeto fistuloso seguido de cateterização vesical prolongada; outra opção é a indução hormonal da menopausa na tentativa de reduzir o volume uterino.<sup>30</sup>

O tratamento cirúrgico deve levar em consideração o desejo de reprodução da paciente, além do quadro clínico e condições locais. Nas pacientes com desejo de preservação do útero, pode-se realizar tratamento com excisão do trajeto fistuloso e se necessário uso de retalhos e enxertos. A histerectomia e sutura da bexiga são geralmente realizadas quando não há mais desejo de futuras gestações.

## Fístula uretrovaginal

Nos países em desenvolvimento são causadas principalmente como resultado de trabalho de parto prolongado (associado ou não à FVV), já nos países desenvolvidos, geralmente são causadas por iatrogenia (cirurgia).<sup>1,31</sup> Outras causas incluem trauma, corpos estranhos, diverticulotomia (uretra), cateterização inadequada e uso de pessários.

O quadro clínico depende do tamanho e da localização da fístula em relação ao lúmen uretral. Fístulas pequenas podem levar a mínima perda urinária; fístulas proximais podem estar associadas com incontinência urinária de esforço (IUE) ou incontinência contínua se localizadas próximo à bexiga (como as FVV). Fístulas distais (além do esfíncter) podem ser assintomáticas, estar associadas com jato espalhado ou até mesmo levar à micção vaginal ou “pseudo-incontinência” (após micção ocorre acúmulo de urina na vagina e ao levantar ocorre perda urinária).<sup>1</sup>

O diagnóstico pode ser feito por exame físico e uretrocistoscopia. A uretrocistografia e tomografia ou ressonância podem auxiliar.<sup>32</sup> FVV podem estar associadas em mais de 20% dos casos.<sup>1</sup>

O tratamento cirúrgico pode ser feito por via vaginal (preferencialmente) e várias técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas, incluindo fechamento por planos e uso de retalhos. A abordagem abdominal é indicada nos casos de fístulas mais altas com dificuldade no acesso vaginal.<sup>1</sup>

## Fístula uroentérica

### Fístula vesicoentérica

Fístulas não obstétricas envolvendo o trato gastrointestinal são causadas principalmente por doença diverticular, doença de Crohn e neoplasias malignas, outras causas menos comuns são radiação, infecção, trauma externo (penetrante) e iatrogenia (trauma cirúrgico).<sup>1,33</sup> A incidência de formação de fístulas nessas condições vai de 2% a 6% (doença de Crohn)<sup>34,35</sup> e 20% na doença diverticular.<sup>36</sup> As fístulas ileovesicais são mais comuns em pacientes com doença de Crohn do que com câncer, enquanto as fístulas colovesicais são geralmente resultantes de diverticulite em mais de 75% dos casos.<sup>37</sup>

O quadro clínico compreende sintomas do trato gastrointestinal e urinários (trato urinário baixo), sendo a pneumatúria o sintoma mais frequente (50%-70% dos casos).<sup>38,39</sup> Infecções do trato urinário, muitas vezes por múltiplos organismos, podem ocorrer. A apresentação clássica de fístula vesicoentérica é descrita como síndrome de Gouverneur e consiste em dor suprapúbica, aumento da frequência urinária, disúria e tenesmos.<sup>40</sup> A cistoscopia

pode auxiliar no diagnóstico e permite a realização de biópsia em alguns casos, porém seus achados são inespecíficos em quase 50% das vezes.<sup>41</sup>

A TC ou ressonância magnética são os exames de escolha, podendo evidenciar espessamento da parede vesical adjacente a uma alça de cólon espessado, presença de ar na bexiga (na ausência de manipulação do trato urinário prévia) e presença de divertículo colônico.

O tratamento conservador (nutrição parenteral total, antibióticos) pode ser uma opção em pacientes selecionados, especialmente os portadores de doença de Crohn.<sup>42</sup> O tratamento cirúrgico (um ou dois tempos) depende das condições gerais do paciente, presença de obstrução intestinal, abscesso pélvico e características da fístula (local e causa).<sup>43</sup>

### Fístula pieloentérica

Fístulas do sistema coletor renal (pelve renal, sistema coletor) e o trato gastrointestinal. A principal causa é a doença inflamatória crônica (pielonefrite granulomatosa).<sup>44</sup> Entretanto, trauma cirúrgico iatrogênico (como na cirurgia renal percutânea), cálculos complexos e corpos estranhos também podem levar ao desenvolvimento desse tipo de fístula.<sup>45</sup> Podem acometer o duodeno (quando presentes no lado direito) e cólon descendente (quando envolvem o lado esquerdo).<sup>1</sup>

### Fístula uretrorretal

Podem ocorrer após cirurgias prostáticas (causas benignas, malignas), crioterapia, radioterapia, cirurgia anorretal, trauma, infecção (tuberculose [TB]), abscesso e outros.<sup>1,46</sup> A lesão retal durante prostatectomia radical (retropúbica, laparoscópica, robótica) ocorre em 1% a 2% dos pacientes e é a principal causa de fístula retouretral.<sup>47,48</sup>

O quadro clínico é variável e os sintomas incluem fekalúria, hematúria, infecção urinária, náuseas, vômitos e febre. A cistoscopia e a sigmoidoscopia podem identificar a fístula, permitindo a realização de biópsia. A uretrocistografia miccional e retrógrada geralmente fazem o diagnóstico da fístula e a TC auxilia no diagnóstico de lesão ureteral associada.<sup>1,49</sup>

O tratamento conservador (uso de sonda vesical de demora, jejum e nutrição parenteral) pode ser indicado para casos selecionados, porém a maioria dos casos requer abordagem cirúrgica (um tempo ou cirurgia estagiada; transanal, transabdominal, transesfincteriana e transperineal).<sup>50</sup> A cirurgia de York-Mason é uma abordagem transretal, transesfincteriana, podendo ser feita em um tempo ou estagiada (derivação fecal antes da reconstrução) com bons resultados.<sup>51</sup>

## Fístula urovascular

Fístulas entre o trato urinário e o sistema vascular podem incluir comunicações entre o trato urinário superior (incluindo o sistema coletor e ureter) e artérias ou veias. São raras, possuem altas taxas de mortalidade, com diagnóstico e tratamento desafiadores, devido ao potencial de sangramento.<sup>1,52</sup> Fatores predisponentes incluem: radioterapia prévia, patologias vasculares e *stents* ureterais.

As fístulas renovasculares ou pielovasculares são causadas geralmente por procedimentos em que o acesso renal percutâneo é necessário, como na nefrolitotripsia percutânea.<sup>1,53</sup> TC, ressonância e/ou arteriografia são geralmente usadas para o diagnóstico. O tratamento depende da apresentação, causa e estabilidade hemodinâmica do paciente, podendo incluir recolocação de sonda de nefrostomia, embolização angiográfica e até mesmo nefrectomia.<sup>1</sup>

As fístulas ureterovasculares possuem diagnóstico desafiador, exigindo alto grau de suspeição em pacientes com hematúria. O tratamento envolve equipe multidisciplinar (urologia, cirurgia vascular e intervencionista) e se possível, o tratamento endovascular é preferível inicialmente.<sup>54</sup>

## Fístulas oncológicas/radiação

No contexto oncológico, as fístulas podem ocorrer como resultado de malignidade primária ou recorrente ou como consequência de tratamentos com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou combinação deles.<sup>1</sup> Deve-se tentar excluir recorrência tumoral com surgimento de fístula após radioterapia.<sup>1</sup> As lesões do trato gastrointestinal ou geniturinário podem ocorrer após radiação, especialmente quando a dose excede 50G,<sup>1</sup> podendo resultar em formação de fístulas muito tempo após o tratamento.<sup>1,5</sup> O tratamento geralmente é desafiador, podendo ser necessário realizar derivações urinárias e/ou intestinais.<sup>1,5</sup>

## Outras fístulas

Fístulas urinárias podem ocorrer entre os rins e a cavidade torácica, podendo ter diversas causas, como infecções, trauma e procedimentos cirúrgicos. Fístulas nefropleurais e nefrobrônquicas são incomuns. Fístulas urocúteas podem ocorrer no rim, ureter, bexiga e uretra, sendo importante avaliar a presença de obstrução urinária distal, nos casos refratários ao tratamento, deve-se investigar malignidade, corpos estranhos e avaliação nutricional. Pode ainda existir fístulas envolvendo a uretra, bexiga, intestino e os ossos da pelve, notadamente a sínfise púbica.<sup>1,55</sup>

A tabela 1 mostra as principais fístulas urogenitais e suas características.

Tabela 1. Principais fístulas urogenitais (causas, quadro clínico, diagnóstico e tratamento)

	Principais causas*	Características clínicas	Diagnóstico	Tratamento
Vesicovaginal	• Cirurgias pélvicas (ginecológicas/ urológicas/outras)	• Incontinência urinária (vaginal; volume depende tamanho fístula, posição paciente)	• Exame físico/cistoscopia • TC com contraste/UCM/ urografia excretora	• Conservador (SVD): recentes, pequenas • Cirurgia (vaginal/abdominal/ laparoscopia/robótica)
Ureterovaginal	• Trauma ureter (cirurgia: avulsão/ transecção/ligadura)	• Incontinência urinária constante (vaginal) e micção normal (se ureter contralateral preservado)	• Quadro clínico (obstrução ureteral e drenagem vaginal: sugestivo) • Creatinina fluido > sangue • TC com contraste/urografia/ pielografia retrógrada	• Imediato: duplo J/ reimplante ureteral/psaos hitch/retalho de Boari/ transureteroureteroanastomia/ nefrostomia
Vesicouterina	• Cesárea (mais comum); cirurgias	• Menúria • Hematúria cíclica • Continência urinária (se colo útero competente)	• Exame físico/cistoscopia • Imagem • Histerossalpingografia	Desejo reprodução: • Presente: endoscópico; fechamento fístula • Ausente: histerectomia
Uretrovaginal	• Trabalho parto (má assistência); cirurgias	• IUE (fístula proximal) • Micção vaginal (fístula distal)	• Exame físico/cistoscopia • UCM	• Cirurgia (vaginal/abdominal/ retalhos)

\*Excetuando países em desenvolvimento nos quais fístulas obstétricas são as mais comuns.

IUE, incontinência urinária de esforço; SVD, sonda vesical de demora; TC, tomografia computadorizada; UCM, uretrocistografia miccional. Arquivo pessoal dos autores.

## Referências

- De Ridder DJM., Greenwell T. Urinary Tract Fistulae. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editors. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Elsevier; 2021. p. 13500-682.
- Hampel C, Neisius A, Thomas C, Thüroff JW, Roos F. Vesicovaginal fistula: Incidence, etiology and phenomenology in Germany. Urol. 2015;54(3):349-58.
- Tebeu PM, Fomulu JN, Khaddaj S, De Bernis L, Delvaux T, Rochat CH. Risk factors for obstetric fistula: A clinical review. Int Urogynecol J. 2012;23(4):387-94.
- Malik MA, Sohail M, Malik MTB, Khalid N, Akram A. Changing trends in the etiology and management of vesicovaginal fistula. Int J Urol. 2018;25(1):25-9.
- De Ridder D, Browning A, Mourad S, Edward S, Loposso M, Muleta M, et al. Fistula. In: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, editors. Incontinence. 6th ed. International Consultation on Incontinence; 2016. p. 2159-218.
- Arrowsmith S, Hamlin EC, Wall LL. Obstructed labor injury complex: Obstetric fistula formation and the multifaceted morbidity of maternal birth trauma in the developing world. Obstet Gynecol Surv. 1996;51(9):568-74.
- de Bernis L. Obstetric fistula: Guiding principles for clinical management and programme development, a new WHO guideline. Int J Gynecol Obstet. 2007;99(suppl. 1).
- Ozdemir E, Ozturk U, Celen S, Sucak A, Gunel M, Guney G, et al. S29 Iatrogenic urinary tract system injuries in obstetrics and gynecology operations. Eur Urol Suppl [Internet]. 2010;9(6):566. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(10)61316-4>. Acesso em: fev. 2023.
- Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, Bo K, Costantini E, Groen J, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Eur Assoc Urol. 2021;1:144.
- Hadzi-Djokic J, Pejic TP, Acimovic M. Vesico-vaginal fistula: Report of 220 cases. Int Urol Nephrol. 2009;41(2):299-302.
- Forsgren C, Altman D. Risk of pelvic organ fistula in patients undergoing hysterectomy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010;22(5):404-7.
- Hilton P, Cromwell DA. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service—a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2012;119(12):1447-54.
- Hanash KA, Al Zahrani H, Mokhtar AA, Aslam M. Retrograde vaginal methylene blue injection for localization of complex urinary fistulas. J Endourol. 2003;17(10):941-3.
- Botsikas D, Caviezel A, Becker CD, Montet X. A new MDCT technique for the detection and anatomical exploration of urogenital fistulas. Am J Roentgenol. 2012;198(2):160-2.
- López C, Balogun M, Ganesan R, Olliff JF. MRI of vaginal conditions. Clin Radiol. 2005;60(6):648-62.
- Goh JTW, Krause H, Tessema AB, Abraha G. Urinary symptoms and urodynamics following obstetric genitourinary fistula repair. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2013;24(6):947-51.
- Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas. Am J Surg. 1942;58(2):211-28.
- Davits RJAM, Miranda SI. Conservative treatment of vesicovaginal fistulas by bladder drainage alone. Br J Urol. 1991;68(2):155-6.
- Hilton P. Urogenital fistula in the UK: A personal case series managed over 25 years. BJU Int. 2012;110(1):102-10.
- Rajaian S, Pragatheeswarane M, Panda A. Vesicovaginal fistula: Review and recent trends. Indian J Urol. 2019;35(4):250-8.
- Shah SJ. Role of day care vesicovaginal fistula fulguration in small vesicovaginal fistula. J Endourol. 2010;24(10):1659-60.
- Elkins TE. Surgery for the obstetric vesicovaginal fistula: A review of 100 operations in 82 patients. Int J Gynecol Obstet. 1995;48(2):246-246.
- Theofanides MC, Sui W, Sebesta EM, Onyeji I, Matulay JT, Chung DE. Vesicovaginal fistulas in the developed world: An analysis of disease characteristics, treatments, and complications of surgical repair using the ACS-NSQIP database. Neurourol Urodyn. 2017;36(6):1622-8.
- Hillary CJ, Osman NI, Hilton P, Chapple CR. The aetiology, treatment, and outcome of urogenital fistulae managed in well- and low-resourced countries: a systematic review. Eur Urol [Internet]. 2016;70(3):478-92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.015>. Acesso em: fev. 2023.
- Mandal AK, Sharma SK, Vaidyanathan S, Goswami AK. Ureterovaginal fistula: summary of 18 years' experience. Br J Urol. 1990;65(5):453-6.
- Ostrzenski A, Ostrzenska KM. Bladder injury during laparoscopic surgery. Obstet Gynecol Surv. 1998;53(3):175-80.
- Pal DK, Wats V, Ghosh B. Urologic complications following obstetrics and gynecological surgery: Our experience in a tertiary care hospital. Urol Ann. 2016;8(1):26-30.
- Tancer ML. Vesicouterine fistula 1986. pdf. Obstet Gynecol Surv. 1986;41(12).

29. Youssef AF. "Menouria" following lower segment cesarean section. A syndrome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1957;73(4):759-67. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(57\)90384-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(57)90384-8)>. Acesso em: fev. 2023.
30. Ravi B, Schiavello H, Abayev D, Kazimir M. Conservative management of vesicouterine fistula. A report of 2 cases. *J Reprod Med*. 2003;48(12):989-91.
31. Gomes CM, Carvalho FL, Bellucci CHS, Hemeryly TS, Baracat F, de Bessa J, et al. Update on complications of synthetic suburethral slings. *Int Braz J Urol*. 2017;43(5):822-34.
32. Quiroz LH, Shobeiri SA, Nihira MA. Three-dimensional ultrasound imaging for diagnosis of urethrovaginal fistula. *Int Urogynecol J*. 2010;21(8):1031-3.
33. Chadha R, Agarwal K, Choudhury SR, Debnath PR. The colovesical fistula in congenital pouch colon: a histologic study. *J Pediatr Surg*. 2008;43(11):2048-52.
34. Ben-Ami H, Ginesin Y, Behar DM, Fischer D, Edoute Y, Lavy A. Diagnosis and treatment of urinary tract complications in Crohn's disease: An experience over 15 years. *Can J Gastroenterol*. 2002;16(4):225-9.
35. Margolin ML, Korelitz BI. Management of bladder fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11(4):399-402.
36. Woods RJ, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Internal fistulas in diverticular disease. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(8):591-6.
37. Najjar SF, Jamal MK, Savas JF, Miller TA. The spectrum of colovesical fistula and diagnostic paradigm. *Am J Surg*. 2004;188(5):617-21.
38. Morse FP, Dretler SP. Diagnosis and treatment of colovesical fistula. *J Urol* [Internet]. 1974;111(1):22-4. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)59878-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)59878-X)>. Acesso em: fev. 2023.
39. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Sandborn WJ. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: Clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2300-5.
40. Chebli JMF, Figueiredo AA, Gaburri PD. Gouverneur's syndrome in a patient with abdominal pain: Mind Crohn's disease! *Rev Assoc Med Bras*. 2014;60(3):196-7.
41. Kavanagh D, Neary P, Dodd JD, Sheahan KM, O'Donoghue D, Hyland JMP. Diagnosis and treatment of enterovesical fistulae. *Color Dis*. 2005;7(3):286-91.
42. Evans LA, Ferguson KH, Foley JP, Rozanski TA, Morey AF. Fibrin sealant for the management of genitourinary injuries, fistulas and surgical complications. *J Urol*. 2003;169(4):1360-2.
43. Mileski WJ, Joehl RJ, Rege RV, Nahrwald DL. One-stage resection and anastomosis in the management of colovesical fistula. *Am J Surg*. 1987;153(1):75-9.
44. Wu JH, Xu Y, Xu ZQ, Yang K, Yang SQ, Ma HS. Severe anemia and melena caused by pyeloduodenal fistula due to renal stone-associated squamous cell carcinoma. *Pakistan J Med Sci*. 2014;30(2):443-5.
45. Atalla MA, Tajkarimi K, Vinh D, Guarnaccia SP. Pyeloduodenal fistula. *J Urol* [Internet]. 2009;181(6):2733-4. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.079>>. Acesso em: fev. 2023.
46. I.M. T, A.C. M. Conservative therapy of rectourethral fistula: Five-year follow-up. *Urology* [Internet]. 1990;35(6):533-6. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed2&NEWS=N&AN=1990220716>>. Acesso em: fev. 2023.
47. Borland RN, Walsh PC. The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy. *J Urol* [Internet]. 1992;147(3 II):905-7. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37418-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37418-9)>. Acesso em: fev. 2023.
48. Guillonneau B, Gupta R, El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Vallancien G. Laparoscopic management of rectal injury during laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;169(5):1694-6.
49. Nguyen BD, Collins JM. F-18 FDG PET/CT and MR imaging of rectourethral fistula. *Clin Nucl Med*. 2011;36(4):e8-10.
50. Harris CR, McAninch JW, Mundy AR, Zinman LN, Jordan GH, Andrich D, et al. Rectourethral fistulas secondary to prostate cancer treatment: management and outcomes from a multi-institutional combined experience. *J Urol*. 2017;197(1):191-4.
51. Renschler TD, Middleton RG. 30 years of experience with York-Mason repair of recto-urinary fistulas. *J Urol*. 2003;170(4 I):1222-5.
52. Melegari S, Paparella S, Follini ML, Cappellano F, Ciotti MG, Giollo A, et al. Bilateral ureteroarterial fistula: a case report and review of literature. *Urologia*. 2016;83(3):168-72.
53. Kyriazis I, Panagopoulos V, Kallidonis P, Özsoy M, Vasilas M, Liatsikos E. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol*. 2015;33(8):1069-77.
54. Lopes RI, Torricelli FCM, Gomes CM, Carnevale F, Bruschini H, Srougi M. Endovascular repair of a nearly fatal iliac artery injury after endoureterotomy. *Scand J Urol*. 2013;47(5):437-9.
55. Petrou SP, Gomes CM, O'Connor MI. Osteomyelitis secondary to an osteoenteric fistula. *Urology*. 1996;47(1):143-5.



## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 58**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

# Síndrome da bexiga dolorosa

Dr. Thúlio Bosi Vieira Brandão



## Introdução/definição

A Society for Urodynamics and Female Urology (SUFU) define a síndrome da bexiga dolorosa (SdBBD) como “uma sensação desagradável (dor, pressão, desconforto) relacionada à bexiga, associada a sintomas do trato urinário inferior, com duração superior a seis semanas, na ausência de infecção ou outras causas identificáveis.”<sup>1</sup>

## Epidemiologia

Existem diversos estudos de prevalência, mas eles apresentam grandes divergências nos resultados (Tabela 1). Isso se deve à ausência de definição única e de um marcador de doença validado. O estudo mais robusto, realizado por Berry et al.,<sup>2</sup> evidenciou uma maior prevalência dos casos de síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial (SdBBD/CI) em comparação aos estudos anteriores. Mostrou também que é subdiagnosticada, pois apenas 10% dos que tinham critérios diagnósticos positivos tinham o diagnóstico estabelecido. Antes de tal estudo, acreditava-se em uma prevalência de cinco mulheres para cada homem.<sup>3</sup> Os dados recentes, todavia, sugerem uma prevalência semelhante entre os sexos.

**Tabela 1.** Prevalência da SdBBD/CI por 100 mil mulheres

Oravisto, 1975 (Finlândia)	18
Jones e Nyberg, 1997 (Estados Unidos)	500
Held et al., 1990 (Estados Unidos)	30
Bade et al., 1995 (Holanda)	12
Curhan et al., 1999 (Estados Unidos)	60
Ito et al., 2000 (Japão)	4,5
Roberts et al., 2003 (Estados Unidos)	1,6
Leppilahti et al., 2005 (Finlândia)	300
Clemens et al., 2007 (Estados Unidos)	197
Temml et al., 2007 (Áustria)	306
Song et al., 2009 (China)	100
Berry et al., 2011 (Estados Unidos)	2.700

Adaptada de Wein et al., 2020.<sup>4</sup>

## Etiopatologia

A etiologia ainda não foi estabelecida. Acredita-se que seja multifatorial. Uma das hipóteses refere-se ao aumento da permeabilidade do urotélio, principalmente por defeitos na camada de glicosaminoglicanos (GAG), que tem

papel de barreira contra micro-organismos e compostos tóxicos na urina.<sup>5</sup> O contato desses componentes com a região subepitelial e muscular causa inflamação dos nervos aferentes subjacentes, o que ocasionaria os sintomas do trato urinário inferior e a dor. Também foi proposto que um fator antiproliferativo (APF), encontrado na urina de pacientes com SdBBD/CI, leve à inibição da proliferação do urotélio.<sup>6</sup> Outra teoria é de uma resposta imunológica aberrante desencadeada na parede vesical,<sup>7</sup> gerando ativação mastocitária e liberação histamínica, que causaria lesões locais e dor.

Acredita-se ainda que pacientes com distúrbios gastrointestinais e geniturinários compartilhem um quadro de sintomas e dor pélvica crônica semelhantes, devido a uma sensibilização cruzada dos órgãos pélvicos, pois esses órgãos têm uma inervação sensitiva sobreposta nos gânglios da raiz dorsal, na medula espinhal e no nível cerebral.<sup>8</sup>

## Quadro clínico e patologias associadas

A dor é o sintoma predominante da SdBBD/CI. Piora com o enchimento e melhora ao esvaziamento vesical. Ocorre principalmente na região suprapúbica, mas pode manifestar-se em outros locais (uretra, vulva, vagina, reto).<sup>9</sup> Polaciúria é muito comum (92% dos pacientes), assim como urgência miccional (84%).<sup>9</sup> A urgência desses pacientes está relacionada com necessidade de aliviar a dor, diferente dos pacientes com bexiga hiperativa, em que a urgência está relacionada com o receio da incontinência.<sup>10</sup>

Condições clínicas de dores crônicas, como fibromialgia, síndrome de fadiga crônica, síndrome de Sjögren, dores de cabeça crônicas e vulvodínia comumente coexistem com a SdBBD/CI.<sup>11</sup> Também é comum a associação de patologias psiquiátricas, como a depressão, pânico e ansiedade.<sup>12</sup>

## Impacto na qualidade de vida

A SdBBD/CI tem importante impacto negativo na qualidade de vida geral, no desempenho profissional e nas relações pessoais.<sup>3</sup> O sucesso do tratamento está diretamente relacionado à melhora da qualidade de vida dos pacientes.

## Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e de exclusão. A história clínica deve ser detalhada, a fim de verificar critérios clínicos da SdBBD/CI e afastar outros distúrbios que têm sintomas sobrepostos, por exemplo, cistite, cálculos urinários, prostatite, tuberculose, endometriose, neoplasias prostática e vesical.

O exame físico deve incluir um exame abdominal e pélvico. O toque retal deve ser realizado.

Urina 1 e urocultura são exames básicos. Outros exames laboratoriais e a urodinâmica podem ser solicitados conforme necessidade clínica. A ultrassonografia do aparelho urinário é habitualmente normal e pode trazer valiosas informações no diagnóstico diferencial (alterações anatômicas, litíase e processos neoplásicos). A cistoscopia é indicada na suspeita de outras causas diagnósticas. Segundo a American Urological Association (AUA),<sup>13</sup> não é recomendada de rotina, pois as glomerulações uroteliais não são específicas da SdBD/CI.<sup>14</sup> Elas podem ser encontradas em outras condições (cistite actínica, por exemplo) e até em pacientes assintomáticos.<sup>15</sup> A sua ausência não exclui a doença e pode ocasionar diagnóstico falso-negativo. A biópsia vesical, quando realizada, tem papel primário de afastar outras condições clínicas. Os achados histopatológicos podem auxiliar no diagnóstico, mas não há histologia patognomônica.

## Tratamento

A escolha do tratamento deve considerar o julgamento clínico, a gravidade do caso e atender às necessidades do paciente (decisão compartilhada) e não precisa seguir um algoritmo linear e hierarquizado (de primeira para sexta linha), conforme descrito em diretrizes anteriores (Tabela 2).

**Tabela 2.** Linhas de tratamento

<p><b>Primeira linha</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manejo do estresse e métodos de relaxamento;</li> <li>• Manejo psicológico;</li> <li>• Fisioterapia;</li> <li>• Modificação comportamental;</li> <li>• Educação do paciente.</li> </ul>
<p><b>Segunda linha</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia oral: analgésicos, AINEs, cimetidina, PPS, amitriptilina, pregabalina;</li> <li>• Terapia intravesical: DMSO, PPS, heparina, lidocaína.</li> </ul>
<p><b>Terceira linha</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistoscopia com anestesia para hidrodilatação vesical;</li> <li>• Tratamento das lesões de Hunner (eletrofulguração/triâncinolona).</li> </ul>
<p><b>Quarta linha</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicação toxina botulínica intravesical;</li> <li>• Neuromodulação.</li> </ul>
<p><b>Quinta linha</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciclosporina A.</li> </ul>
<p><b>Sexta linha</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grandes cirurgias (desvio urinário com ou sem cistectomia/ cistoplastia de substituição).</li> </ul>

PPS, *pentosan polysulfate*.

Elaborada a partir de Hanno et al., 2015.<sup>16</sup>

O tratamento é multimodal, pois terapias associadas podem ser necessárias. É multidisciplinar. A parceria com outros profissionais da saúde (fisioterapeuta, psicólogo) e outras especialidades médicas (psiquiatria, especialistas em dor, ginecologistas e gastroenterologistas) é fundamental para o controle da doença.

A educação do paciente faz parte do processo de melhora. Deve-se deixar claro que é uma condição crônica, com episódios de exacerbações e remissões e o objetivo principal é atenuar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, sendo que nem sempre é possível a remissão completa ou a cura da doença.

## Tratamento comportamental

Mudanças do comportamental podem ocasionar melhora dos sintomas<sup>17</sup> e isso inclui, por exemplo, evitar certos tipos de alimentos, restrição diária de líquidos e manejo do estresse (exercícios físicos e meditação).

## Tratamento medicamentoso

Não há uma medicação específica ou combinação de medicações melhor do que outra. Acertar o melhor esquema medicamentoso é um processo de tentativa e erro. As medicações disponíveis são: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), *pentosan polysulfate* (PPS), anti-histamínicos (cimetidina e hidroxizina), opioides, ciclosporina e drogas usadas para dor crônica, como amitriptilina, gabapentina e pregabalina.

O PPS é a única terapia oral específica aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA). Seu uso pode causar lesões oftalmológicas. A ciclosporina tem boa eficácia, principalmente para pacientes que apresentam lesões de Hunner.<sup>18</sup> Deve-se, porém, considerar o risco-benefício do uso dessa droga, devido aos seus potenciais efeitos colaterais. É usada após insucesso no tratamento das lesões de Hunner com eletrocauterização ou injeção de triâncinolona.

## Instilações intravesicais

O dimetilsulfóxido (DMSO) parece dessensibilizar as vias nociceptivas vesicais. Pode ser utilizado como parte de um coquetel, mas com cautela, pois pode aumentar a taxa de absorção das outras substâncias. É sugerido que a heparina e o PPS restabelecem o GAG, mas melhores estudos são necessários para estabelecer o real benefício dessas substâncias.<sup>19</sup>

Outra alternativa é a instilação de lidocaína, mas que tem um tempo de ação limitado (média de até duas semanas).

## Procedimentos

À cistoscopia, se lesões de Hunner forem identificadas, elas devem ser tratadas com eletrocauterização ou injeção de triancinolona.<sup>20</sup> Tratamentos periódicos podem ser necessários. Se as lesões não forem identificadas, pode-se realizar hidrodistensão vesical. Outro procedimento descrito é a aplicação de toxina botulínica. A sua eficácia diminuiu ao longo do tempo e reaplicações são necessárias. Kuo et al.<sup>21</sup> mostraram melhor eficácia quando sua aplicação é

associada à hidrodistensão vesical. O paciente deve estar ciente da possibilidade de retenção urinária e necessidade de cateterismo. Há poucos estudos com neuromodulação sacral, por isso é levada em consideração quando todas as alternativas falharem.

## Cirurgias de grande porte (cistoplastia de substituição, derivação urinária com ou sem cistectomia)

São irreversíveis e mórbidas. Por isso, devem ser limitadas para pacientes muito bem selecionados, com doença centrada na bexiga ou bexiga fibrótica e disfuncionalizada, que não obtiveram sucesso com todas as outras modalidades terapêuticas.

## Referências

- Hanno P, Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(4):274-86.
- Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *Journal of Urology.* 2011;186(2):540-4.
- Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM, McKinlay JB. Prevalence of Painful Bladder Symptoms and Effect on Quality of Life in Black, Hispanic and White Men and Women. *Journal of Urology.* 2007;177(4):1390-4.
- Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. *Campbell-Walsh Urology.* 12th edition. 2020.
- Parsons L, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder Surface Glycosaminoglycans: An Epithelial Permeability Barrier. *Journal of Urology.* 1990;143(1):139-42.
- Keay S, Zhang CO, Shoenfelt JL, Chai TC. Decreased in vitro proliferation of bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2003;61(6):1278-84.
- Liebert M, Wedemeyer G, Stein JA, Washington R, Faerber G, Flint A, et al. Evidence for Urothelial Cell Activation in Interstitial Cystitis. *Journal of Urology.* 1993;149(3):470-5.
- Furuta A, Suzuki Y, Hayashi N, Egawa S, Yoshimura N. Transient receptor potential A1 receptor-mediated neural cross-talk and afferent sensitization induced by oxidative stress: Implication for the pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International Journal of Urology.* 2012;19(5):429-36.
- Tincello DG, Walker ACH. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2005;118(1):91-5.
- Lai HH, Krieger JN, Pontari MA, Buchwald D, Hou X, Landis JR. Painful Bladder Filling and Painful Urgency are Distinct Characteristics in Men and Women with Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes: A MAPP Research Network Study. *Journal of Urology.* 2015;194(6):1634-41.
- Tony Buffington CA. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *Journal of Urology.* 2004;172(4 Part 1):1242-8.
- Watkins KE, Eberhart N, Hilton L, Suttrop MJ, Hepner KA, Clemens JQ, et al. Depressive disorders and panic attacks in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(2):143-9.
- Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Journal of Urology.* 2022;208(1):34-42.
- Shear S, Mayer R. Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis. *Urology.* 2006;68(2):253-6.
- Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol.* 1998;160(5):1663-7.
- Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015;193(5):1545-53.
- Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, et al. Treatments used in women with interstitial cystitis: the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) study experience. *Urology.* 2000;56(6):940-5.
- Forrest JB, Payne CK, Erickson DR. Cyclosporine A for Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: Experience of 3 Tertiary Centers. *Journal of Urology.* 2012;188(4):1186-91.
- Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PEVA. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans-A review. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(1):9-18.
- Lai HH, Pickersgill NA, Vetter JM. Hunner Lesion Phenotype in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology.* 2020;204(3):518-23.
- Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104(5):657-61.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **59**

**SEÇÃO VI | DISFUNÇÃO MICCIONAL  
(UROLOGIA FEMININA, NEUROUROLOGIA E HPB)**

# Incontinência urinária masculina

Dra. Akemi Miyahira Valois Barbosa

## Introdução

A incontinência urinária (IU) é definida pela International Continence Society (ICS) como toda e qualquer perda involuntária de urina durante a fase de armazenamento vesical<sup>1</sup> e possui, além de vários graus de manifestação, uma etiopatogenia multifatorial. Tem manifestação e comportamento distinto entre os sexos e conforme a idade, e por essa razão se converte em uma questão relevante para a clínica urológica e um problema social e higiênico. É causa de grande incômodo aos pacientes, com impacto negativo na percepção da qualidade de vida<sup>2</sup> e acaba por estar diretamente vinculada com o desencadeamento e/ou aumento de manifestação de transtornos de ansiedade e depressivo.<sup>3</sup>

A sua prevalência global varia de 1% a 39%, podendo chegar aos 34% entre os idosos, ao passo que entre os jovens e adultos, fica em torno de 3% a 5%.<sup>2</sup> Pode estar relacionada a sintomas de urgência, como no caso da síndrome da bexiga hiperativa, ou ser de ordem paradoxal, como no caso das disfunções obstrutivas em que a incontinência ocorre por transbordamento.<sup>3</sup> Pode se manifestar também como enurese noturna, que em crianças pode estar relacionada a alterações ou atrasos de maturação do sistema nervoso central e periférico. E ainda pode ser devido à deficiência esfinteriana intrínseca, como acontece nos casos de lesões diretas em intraoperatório (durante a prostatectomia radical [PR]). Outras causas diversas incluem a IU postural (no agachamento, por exemplo), funcional ou situacional, como no caso de perdas no último trimestre da gestação.

Por ter causas e manifestações tão diversas, o estudo da IU se converteu em uma das áreas mais relevantes de interesse da urologia. Com o propósito de dar foco a esse estudo, abordaremos neste capítulo a IU masculina, particularmente a incontinência urinária pós-tratamento prostático (IUPTP), especificamente a que se desenvolve após o tratamento do câncer de próstata por meio da PR (com maior enfoque nesta, dada a relevância e prevalência) ou radioterapia (RT) e em menor proporção nas situações após o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB).<sup>4</sup>

Nosso objetivo é apresentar os principais aspectos clínicos e terapêuticos desta modalidade de IU masculina, tendo como base as referências científicas de maior consistência.

## Etiopatogenia

Pacientes submetidos à PR e/ou RT para tratamento de neoplasias e aqueles submetidos ao tratamento para HPB

têm risco elevado de desenvolver IUPTP.<sup>5</sup> A incontinência urinária de esforço (IUE) é o principal tipo de IUPTP, sendo a PR o procedimento que mais contribui para esse fato.<sup>5,6</sup> A prevalência da IUPTP varia de 8% a 60%,<sup>2</sup> a depender do conceito adotado e da forma de se avaliar a continência urinária utilizada em cada estudo.

Alguns critérios são considerados fatores de risco e de pior prognóstico para a IUPTP, como idade avançada, obesidade, doenças neurológicas, próstata volumosa, menor comprimento da uretra membranosa, sintomas do trato urinário inferior preexistentes, alterações de complacência vesical, hipoatividade ou hiperatividade detrusora.<sup>6</sup> Cinco diferentes estudos envolvendo parâmetros da ressonância magnética (RM) mostraram que o maior comprimento da uretra membranosa (em média > 8 mm) foi fator de bom prognóstico para recuperação da continência urinária do primeiro mês de pós-operatório com efeito sustentável até 12 meses de observação.<sup>7</sup>

A deficiência esfinteriana intrínseca por lesão direta é a causa mais comum da IU pós-PR, contudo, a hiperatividade detrusora e o déficit de complacência desempenham um papel importante também nesses casos.<sup>6,7</sup>

Durante o procedimento de PR, o esfíncter uretral, os ligamentos suspensores e parte do esfíncter proximal são removidos. Fibras nervosas e ramo do nervo pudendo podem ser danificadas, além de lesões no suprimento nervoso.<sup>10</sup> O desenvolvimento de fibrose local também tem um impacto negativo substancial. Muitos homens submetidos a PR apresentam algum grau de incontinência no pós-operatório, porém a maioria recupera a continência no período de um ano de forma natural. Após esse período a recuperação espontânea é incomum.<sup>5</sup> A experiência do cirurgião possui grande relevância. É sabido que pacientes tratados em centros de alto volume e em mãos treinadas apresentam maiores índices de continência precoce.<sup>6</sup>

Os dados disponíveis sugerem uma melhor taxa de continência após abordagem robótica;<sup>11</sup> no entanto, essa evidência precisaria ser reforçada com mais ensaios clínicos randomizados. Outros fatores que devem ser considerados são as diferentes expertises de cada cirurgião e os diferentes procedimentos e estratégias adotados durante a cirurgia, que dificultam a conclusão sobre qual é a técnica padrão-ouro para realização de PR.<sup>2</sup>

O tratamento cirúrgico para HPB, como a ressecção transuretral da próstata, mono ou bipolar, ou a enucleação prostática com laser de hólmio (HoLEP), bem como outras técnicas menos invasivas, demonstram baixas taxas de IUE, quando comparadas às que ocorrem após PR, sendo em sua maioria transitórias, chegando próximo a 1% ou

menos em um intervalo de um ano.<sup>5</sup> Nesses casos prevalece como principal mecanismo etiológico a lesão térmica do rabdomyoesfincter.<sup>8</sup>

## Avaliação clínica

Essa etapa é fundamental para o diagnóstico e classificação da IUPTP. A anamnese deve detalhar a queixa e avaliar o impacto social e na qualidade de vida do paciente.<sup>4</sup> Informações sobre tipo (associada a esforço, urgência ou mista), frequência e severidade das perdas, assim como quantidade de *pads* usados por dia (PPD, do inglês *pads per day*), condição dos *pads* no momento das trocas (úmidos, molhados), sintomas de armazenamento e de esvaziamento são essenciais.<sup>2,4,5</sup>

Diário miccional de ao menos três dias (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Bladder Diary [ICIQ-BD]) e questionários validados como ICIQ-UI *short form* e o Michigan Incontinence Symptom Index (M-ISI) podem ser utilizados para complementar essa investigação.<sup>5,7,12</sup>

Uma ferramenta importante para a classificação da IUPTP é o *pad test*, que consiste em pesar o *pad* antes (seco) e após um determinado período (1, 24 ou 48 horas) para quantificar o total de perda, considerando que cada 1 g equivale a 1 mL de urina.<sup>12</sup> Fornece de maneira objetiva e não invasiva uma medida real da incontinência e possibilita estratificar o paciente em IUPTP leve, moderada ou severa.

É motivo de discussão o melhor intervalo de tempo para a sua realização, como também os valores para a classificação. Em diversos estudos e publicações tem sido utilizado o período de 24 horas e considera-se que tem melhor acurácia para diagnóstico e quantificação da perda.<sup>13-15</sup> Alguns autores consideram o conceito adotado pela ICS, que classifica como perda leve aquelas < 100 g, moderada entre 100 e 400 g e severa aquelas > 400 g em 24 horas.<sup>12</sup>

Segundo Campbell et al. (12.<sup>a</sup> edição), a IU pode ser considerada leve com perdas de até 200 g, moderada de 200 a 400 g e severa com perdas > 400 g em 24 horas, porém não há ainda a validação desses valores.<sup>2</sup>

O exame físico visa avaliar a condição clínica geral do paciente, condições do meato uretral, genitália, perineo e assoalho pélvico, sinais de doenças neurológicas e os indicadores de obesidade (por exemplo, índice de massa corpórea [IMC]).<sup>2</sup>

O *standing cough test* (SCT), validado por Allen Morey, é um teste clínico, realizado durante a consulta e consiste em solicitar que o paciente realize manobra de tosse em posição ortostática e observar as perdas urinárias.<sup>16</sup> É um

método bastante utilizado na prática clínica, pois possibilita a imediata visualização e classificação da IUPTP. A estratificação em graus de zero a quatro, utilizando a escala de graduação de incontinência de esforço masculina (MSIGS, do inglês *male stress incontinence grading scale*),<sup>16</sup> se dá conforme ocorre a perda, desde o grau zero em que há relato de perda, porém não é visualizada no exame, até grau quatro, em que há perda em jato de maneira mais precoce e persistente. Também visa auxiliar na escolha do método, quando indicado procedimento cirúrgico, sendo sugerido o *sling* nas graduações de zero a dois e esfíncter urinário artificial (EUA) nas graduações de três a quatro (Tabela 1).<sup>16,17</sup>

Tabela 1. MSIGS

Grau	Definição	Tratamento proposto
0	Perda referida na história, mas não demonstrada no exame	<i>Sling</i>
1	Apenas gotas tardias	<i>Sling</i>
2	Gotas precoces, sem jato	<i>Sling</i>
3	Gotas inicialmente, seguidas de jato	EUA
4	Jato precoce e persistente	EUA

EUA, esfíncter urinário artificial; MSIGS, *male stress incontinence grading scale*.

Adaptada de Morey et al., 2017<sup>7</sup>

Exames laboratoriais também podem ser solicitados como auxílio diagnóstico, como urina um e urocultura (avaliar infecção do trato urinário, hematúria), antígeno prostático específico (PSA) (seguimento da neoplasia de próstata), função renal e glicemia jejum (avaliar diabetes melito).<sup>2</sup>

A fluxometria livre e a aferição do resíduo pós-miccional (RPM) por ultrassonografia (US) podem dar informações importantes sobre o esvaziamento vesical.<sup>12</sup> Outros exames de imagem também podem ser solicitados, como US de rins e vias urinárias para avaliação do trato urinário superior e bexiga (espessamento de parede, massas vesicais etc.)<sup>2</sup> e a uretrocistografia miccional.

Previamente ao tratamento invasivo da IUPTP, recomenda-se a avaliação das condições da uretra e da bexiga. A uretrocistoscopia é considerada padrão-ouro,<sup>4</sup> podendo ser de maneira flexível ou rígida, ambulatorial ou imediatamente antes do implante do dispositivo. Na suspeita prévia de estenose de uretra, a uretrocistografia miccional também pode ser indicada. Caso confirmada a estenose de uretra ou da anastomose vesicouretral, ela deve ser

corrigida antes do tratamento cirúrgico da IUPP e recomenda-se o adiamento da cirurgia de incontinência até a completa resolução da estenose.

O exame de urodinâmica não é essencial para o diagnóstico da IUPTP, porém, pode ser realizado antes do procedimento cirúrgico para auxiliar no aconselhamento do paciente e na investigação de algumas condições que podem influenciar o sucesso da terapia escolhida.<sup>4</sup> Informações como hiperatividade detrusora, complacência e capacidade vesical, pressão de perda (*Valsalva leak point pressure* [VLPP]), pressão de perda abdominal [ALPP]), reserva detrusora e esvaziamento vesical podem contribuir para a decisão terapêutica.<sup>4</sup>

Uma limitação desse exame é o fato de que de 30% a 50% dos exames podem não demonstrar perdas (mesmo em pacientes que clinicamente possuem IU), isso pode ocorrer devido à presença do cateter uretral ou pela fibrose da uretra e da anastomose vesicouretral ou até por problema na sensibilidade e/ou calibração do aparelho. A urodinâmica, em especial a videourodinâmica, também está indicada em caso de falha de tratamento cirúrgico e reavaliação de novo procedimento invasivo.

## Tratamento conservador

O tratamento conservador da IUPTP visa à continência e melhoria da qualidade de vida e baseia-se principalmente no uso de dispositivos externos, mudanças do estilo de vida, medicamentos, estimulação elétrica e treinamento do assoalho pélvico, além de outros métodos que ainda estão em estudo.<sup>18</sup> Quando o paciente apresenta sintomas de incontinência associada a urgência, o tratamento deve ser baseado nas diretrizes de bexiga hiperativa.<sup>2,4</sup>

Mudanças do estilo de vida, com dieta balanceada, perda ponderal, exercícios contribuem para a melhora da IU.<sup>2</sup> Dispositivos como *uripen*, grampo peniano e *pads* visam auxiliar no controle das perdas e na higiene pessoal, porém não interferem na recuperação da continência.<sup>4</sup>

O tratamento farmacológico tem como uma das opções a duloxetina, ainda considerada de uso *off-label*.<sup>19</sup> Foi demonstrado que seu uso auxiliou na diminuição dos episódios de perdas<sup>20</sup> e recuperação mais rápida da continência, porém não demonstrou diminuição nas taxas após 12 meses do tratamento prostático.<sup>19</sup> Porém, muitos pacientes cessaram o uso devido a efeitos colaterais.

A fisioterapia com o treinamento do assoalho pélvico é considerada primeira linha de tratamento na IUPTP.<sup>2</sup> É uma terapia segura, com mínimos efeitos colaterais,<sup>4</sup> porém ainda existe discordância entre os autores em relação

aos protocolos de treinamento, quando iniciar a terapia e alguns outros aspectos.<sup>21</sup> Pode ser realizada logo após o período de pós-operatório imediato por pelo menos três meses e, inclusive, pode ser iniciada no pré-operatório da cirurgia prostática. Estudos têm demonstrado eficácia para acelerar a recuperação da IUPTP, contudo não foi demonstrada redução da taxa de incontinência após 12 meses da cirurgia.<sup>4,19</sup>

## Tratamento cirúrgico

Após um ano da cirurgia prostática, as taxas de recuperação espontânea da continência são baixas, chegando geralmente a um platô de melhora, a despeito do tratamento conservador.<sup>4,5</sup> Portanto, após o período de um ano sem tratamento ou após seis meses em tratamento conservador sem progressão da melhora, o tratamento invasivo pode ser indicado.<sup>4</sup>

Diversos procedimentos cirúrgicos e dispositivos foram desenvolvidos para o tratamento da IUPP, como injeção endoscópica de *bulking agents*, dispositivo com balão ajustável, *sling* masculino e EUA.<sup>2,4</sup> Os *bulking agents* demonstraram baixa eficácia a longo prazo, independente do material, sendo a cura um resultado raro.<sup>2,4</sup> Dispositivo com balões ajustáveis pode ser oferecido para IUE leve, porém ainda necessita de mais estudos,<sup>2,4</sup> pois a calibração da pressão uretral e complicações como retenção urinária e erosão uretral podem se fazer presentes nesses casos.

Os principais dispositivos utilizados são o *sling* masculino e o EUA. A escolha entre uma das opções pode ser uma decisão difícil e deve considerar diversos fatores, como classificação e severidade da IU, reserva detrusora, destreza manual e capacidade cognitiva do paciente para manipulação de dispositivo (como no caso do EUA). Fatores que também devem ser considerados são: histórico de radiação pélvica, estenose de uretra ou de anastomose vesicouretral, RPM elevado, necessidade de manipulação e introdução de aparelhos pela uretra (seguimento de neoplasia de bexiga, por exemplo).

Os *slings* possuem boa eficácia em IUE leve a moderada, podem ser fixos ou ajustáveis e podem ser realizados por via transobturatória ou retropúbica.<sup>2,4</sup> Algumas vantagens em relação ao EUA incluem não ter a necessidade de manipulação do dispositivo e menores taxas de reabordações por falha técnica.<sup>4</sup> Se houver falha do tratamento com o *sling*, o EUA pode ser implantado.<sup>4</sup>

O EUA é considerado o padrão-ouro para o tratamento de IUPTP,<sup>13</sup> com altas taxas de sucesso, por volta de 80%,<sup>2</sup>

e é indicado principalmente em casos de incontinência moderada e severa.<sup>4,19</sup> É constituído por um *cuff* uretral, bomba escrotal e reservatório, promovendo a coaptação da uretra pelo *cuff* quando ativado. Apesar dos bons resultados, deve-se considerar a perda de efetividade com o tempo (recalibrações podem ser necessárias) e as possíveis reabordagens, que não são raras<sup>4</sup> (intercorrências técnicas, erosões de uretra e extrusão).

Na manutenção da IUE após o EUA deve ser realizada a revisão do dispositivo e se houver falha do tratamento, tanto com o *sling* quanto com o EUA, deve ser realizada nova investigação da causa. Na IUPTP por IUE após RT, o esfíncter artificial é preferível ao *sling* ou balão ajustável, porém apresenta altas taxas de complicações.<sup>4</sup>

Em alguns casos selecionados, em que há falha ou contra-indicação do tratamento com os dispositivos

convencionais e a IUPTP causa importante piora na qualidade de vida, as derivações urinárias (Bricker, Mitrofanoff) podem ser consideradas.<sup>4</sup>

## Considerações finais

A IUPTP é uma condição que pode trazer grande impacto no dia a dia do paciente, causando desconforto, ansiedade e, inclusive, prejuízo financeiro. A avaliação minuciosa e o manejo adequado são essenciais para o melhor resultado. Existem diversas modalidades terapêuticas que podem ser oferecidas, tanto de maneira conservadora quanto cirúrgica. O objetivo do tratamento é a continência urinária e melhorar a qualidade de vida do paciente e a escolha do método e dispositivo deve ser compartilhada, com o esclarecimento dos riscos, benefícios e alinhamento das expectativas do médico e do paciente.<sup>2,4</sup>

## Referências

- 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.
- Urology*, Campbell-Walsh-Wein; 12th ed; 113; 11595-1163.
- 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.
- Sandhu JS, Breyer B, Comiter C, Eastham JA, Gomez C, Kirages DJ, et al. Incontinence after prostate treatment: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2019;202:369-78.
- Clark CB, Kucherov V, Kloneck E, Shenot PJ. Management of urinary incontinence following treatment of prostate disease. *Can J Urol*. 2021.
- Rahnama' MS, Marcelissen T, Geavlete B, Tutolo M, Hüsch T. Current management of post-radical prostatectomy urinary incontinence. *Front Surg*. 2021;8:647656.
- Soto-González M, Da Cuña-Carrera I, Gutiérrez-Nieto M, Lantarón-Caeiro EM. Assessment of male urinary incontinence postprostatectomy through the Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. *Prog Urol*. 2020;30(4):209-213.
- Matsukawa Y, Hattori R, Komatsu T, Funahashi Y, Sassa N, Gotoh M. De novo detrusor underactivity after laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2010;17(7):643-8.
- Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourol Urodyn*. 2006;25:2-7.
- Strasser H, Frauscher F, Helweg G, Colleselli K, Reissigl A, Bartsch G. Transurethral ultrasound: evaluation of anatomy and function of the rhabdosphincter of the male urethra. *J Urol*. 1998;159:100-4.
- 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.
- Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A. *Incontinence*. 6. ed. Tokyo: ICUD ICS; 2016.
- Das AK, Kucherov V, Glick L, Chung P. Male urinary incontinence after prostate disease treatment. *Can J Urol*. 2020;August:36-43.
- Malik RD, Cohn JA, Fedunok MMSPA, Chung DE, Bales GT. Assessing variability of the 24-hour pad weight test in men with post-prostatectomy incontinence. *Int Braz J Urol*. 2016;42:327-33.
- Averbeck MA, Woodhouse C, Comiter C, Bruschini H, Hanus T, Herschorn S, et al. Surgical treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence in adult men: Report from the 6th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):398-406.
- Khoury Jr RK, Yi YA, Ortiz NM, Baumgarten AS, Ward EE, VanDyke ME, et al. Standing cough test stratification of moderate male stress urinary incontinence. *Int Braz J Urol*. 2020;47:415-22.
- Morey AF, Singla N, Carmel M, Klein A, Tausch TJ, Siegel J, et al. Standing cough test for evaluation of post-prostatectomy incontinence: a pilot study. *Can J Urol*. 2017;24(1):8664-69.
- Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CMA. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD001843.
- Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. *Urinary Incontinence in Adults*. EAU Guidelines. 2020.
- Canning A, Raison N, Aydin A, Youssef SC, Khan S, Dasgupta P, et al. A systematic review of treatment options for post-prostatectomy incontinence. *World Journal of Urology*. 2022;40:2617-26.
- Ali M, Hutchison DD, Ortiz NM, Smith RP, Rapp DE. A narrative review of pelvic floor muscle training in the management of incontinence following prostate treatment. *Transl Androl Urol*. 2022;11(8):1200-9.





## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 60

#### SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

## Câncer de próstata: epidemiologia e fatores prognósticos

Dr. Éder Silveira Brazão Júnior  
Dr. Rafael Ribeiro Meduna

## Epidemiologia do câncer de próstata

### Incidência

O câncer de próstata (CP) é o tumor sólido mais frequente em homens no Brasil. Em todo o mundo, cerca de 1,4 milhão de homens são diagnosticados anualmente com essa neoplasia.<sup>1</sup> No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que cerca de 71 mil homens receberam esse diagnóstico no ano de 2022.<sup>2</sup> Ao longo da vida, estima-se que um em oito homens será diagnosticado com essa neoplasia.

Nos últimos 25 anos, vimos uma grande variabilidade da incidência do CP. Após a aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) do uso do antígeno prostático específico (PSA) como ferramenta de detecção precoce, observamos um pico de diagnósticos entre os anos de 1989 e 1992. Em seguida, houve um platô da incidência entre os anos de 1995 e 2010, seguido de uma queda da incidência entre 2011 e 2012, decorrente de mudanças nos protocolos de rastreamento. Desde então, a incidência parece tender a estabilidade (Figura 1).<sup>3</sup>

Existe também uma grande variabilidade geográfica na incidência do CP. As maiores incidências são encontradas na Europa Ocidental, Caribe, Austrália, Nova Zelândia e América do Norte, ao passo que as menores incidências ocorrem na Ásia Central e Oriental. Podemos atribuir essas diferenças tanto a fatores biológicos, genéticos, expectativa de vida, estilo de vida, mas também à influência das recomendações de rastreamento e diagnóstico de cada país.

Atualmente, cerca de 75% dos pacientes diagnosticados têm a doença em estádios localizados e menos de 10% têm metástase a distância. Desde a introdução do PSA, houve também um decréscimo nos pacientes com extensão extraprostática e invasão de vesículas seminais.

### Mortalidade

No Brasil, o CP é a segunda causa de morte por câncer em homens, atrás somente do câncer de pulmão. Estima-se que mais de 15 mil homens faleceram no ano de 2022 em decorrência do CP.<sup>2</sup>

A maioria dos óbitos por CP ocorre na faixa etária entre 75-84 anos de idade. Nos Estados Unidos, a mediana de idade dos pacientes que morrem por CP é de 79 anos de idade.<sup>3</sup> Felizmente, nos últimos anos as taxas de mortalidade por CP estão caindo cerca de 1,2% ao ano (Figura 1).<sup>3</sup> No Brasil, também observamos esse decréscimo, marcadamente a partir de 2006.<sup>4</sup>

Podemos atribuir essa queda a alguns fatores: detecção precoce do CP, aumento do emprego de tratamentos curativos, melhor manejo de pacientes com recidiva, melhoria dos tratamentos disponíveis para pacientes com doença avançada, aumento do risco de morte por outras causas em pacientes em tratamento de CP.

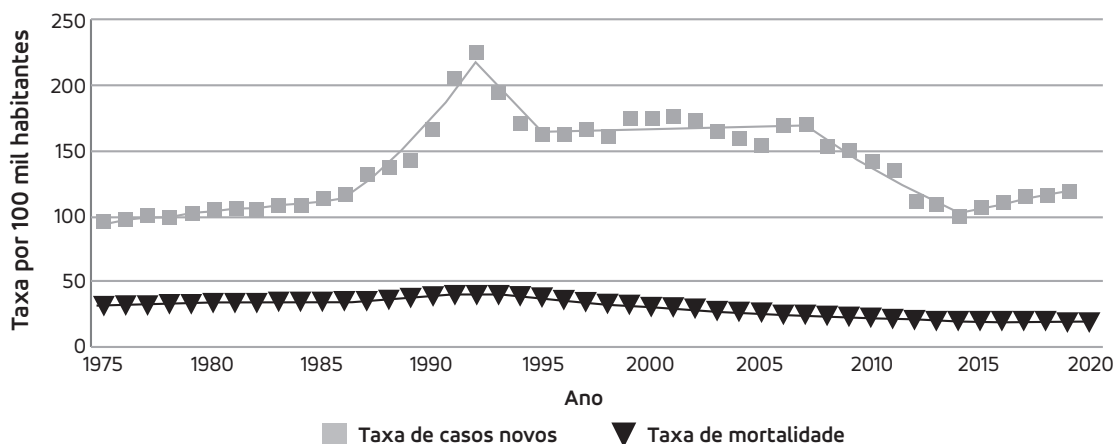
### Fatores de risco

#### Idade

A ocorrência do CP varia de acordo com a idade, sendo extremamente raro em homens abaixo dos 45 anos de idade, correspondendo a 0,3% de todos os casos. A maior incidência se dá entre 65 e 74 anos de idade, sendo a mediana de idade do diagnóstico aos 67 anos de idade.<sup>3</sup> Dessa maneira, o envelhecimento parece ser um dos principais fatores de risco para a ocorrência do CP.

#### Histórico familiar

Existe uma clara associação familiar do CP. O risco relativo aumenta de acordo com o número e a proximidade dos familiares acometidos. A título de exemplo, quando o



Adaptada de SEER.<sup>3</sup>

Figura 1. Tendência da incidência e mortalidade de CP nos Estados Unidos entre 1975 e 2020.

pai teve CP, o risco relativo é de 2,35. Já quando um dos irmãos teve o diagnóstico, o risco relativo é de 3,14. Já para dois ou mais familiares acometidos, o risco relativo salta para 4,39.<sup>5</sup>

### Raça/etnia

Os pacientes afro-americanos têm uma maior incidência de CP, assim como doença de maior agressividade. Essa ocorrência parece ser multifatorial – genética, estilo de vida, aspectos ambientais, menor acesso a serviços de saúde etc.<sup>5,6</sup>

### Genético

Acredita-se que 15% dos pacientes com CP tenham alguma mutação germinativa. Mais de 100 *loci* parecem estar associados a algum aumento do risco do CP, sendo a maioria com pequeno impacto. Entretanto, três genes merecem maior atenção, não por sua frequência, mas pelo grande impacto na ocorrência do CP: *BRCA1*, *BRCA2* e *HOXB13*.<sup>5,6</sup>

As mutações de *BRCA1* e 2, frequentemente associadas ao câncer de mama, apesar de raras, aumentam também o risco do CP. Acredita-se que a mutação de *BRCA1* aumente o risco em 1,8-3,5 vezes e de *BRCA2* em 4,6-8,6 vezes a ocorrência de CP. Além disso, a mutação no *BRCA1/2* é frequentemente associada a menor idade ao diagnóstico, International Society of Urological Pathology (ISUP) > 4, estágio T3/T4, acometimento linfonodal, metástase ao diagnóstico. Já a mutação do gene *HOXB13*, também rara, aumenta o risco de CP em 5-8 vezes.<sup>5</sup>

### Fatores ambientais<sup>5,6</sup>

- **Dieta:** não existe nenhuma medida dietética específica que se mostrou eficaz na prevenção do CP. Entretanto, algumas associações foram identificadas: sabemos que existe associação entre o aumento do consumo de alimentos fritos e maior incidência do CP; metanálises mostram um efeito favorável do consumo de tomates cozidos e licopenos na

incidência do CP (apesar de estudos controlados não demonstrarem redução na incidência quando comparados com placebo);

- **Selênio e vitamina E:** parece haver uma associação entre baixos níveis de selênio e vitamina E com a ocorrência de CP de alto risco. Entretanto, a suplementação desses compostos não influenciou na incidência do CP (*SELECT trial*).
- **Obesidade:** existe associação de obesidade com doença de alto risco.
- **Consumo de álcool:** existe associação do consumo de álcool com a incidência do CP, sendo sua relação dose-dependente.
- **Tabagismo:** está associado a tumores agressivos, de pior prognóstico, assim como com o aumento de mortalidade por CP.
- **Calvície:** há uma associação entre calvície e aumento da mortalidade por CP; talvez a calvície seja um marcador de alterações dos receptores de andrógenos.
- **Andrógenos:** o desenvolvimento da próstata é dependente da influência da testosterona. Sabemos também que a deprivação androgênica é eficaz no tratamento do CP. Entretanto, não existe correlação dos níveis séricos basais de andrógenos com maior risco de CP. Também é sabido que a reposição de testosterona em pacientes hipogonádicos não aumenta a incidência de CP.
- **Inibidores de 5-alfarredutase:** a utilização de finasterida e dutasterida na prevenção do CP foi estudada em dois grandes *trials* (PCPT e REDUCE). Ambos demonstraram que a utilização dessas medicações pode reduzir a incidência do CP de baixo risco. Entretanto, foi observada uma ocorrência de uma maior proporção de pacientes com CP de alto risco. Atualmente, o posicionamento do FDA é de que a utilização dessas medicações como quimioprevenção não tem um bom perfil de risco/benefício.

### 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* [Internet]. 2021 maio 1 [citado 2023 jan 28];71(3):209-49. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>>. Acesso em: fev. 2023.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
3. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. [Internet]. [citado 2023 jan 28]. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>>. Acesso em: fev. 2023.
4. Mourão TC, Curado MP, de Oliveira RAR, Santana TBM, Favaretto R de L, Guimarães GC. Epidemiology of urological cancers in Brazil: trends in mortality rates over more than two decades. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2022 set 1 [citado 2023 jan 28];12(3):239-47. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s44197-022-00042-8>>. Acesso em: fev. 2023.
5. Dmochowski R, Kavoussi L, Peters C, organizadores. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed. Elsevier; 2021.
6. EAU Guidelines. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2022.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **61**

#### **SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA**

## **Câncer de próstata: rastreamento e marcadores**

Dr. Ivan Borin Selegatto

Dr. Lucas Mira Gon

Dr. Wilmar Azal Neto

## Introdução

O câncer de próstata (CP) é a segunda neoplasia mais prevalente no homem, com incidência estimada de 1.400 mil casos em 2020, e corresponde à quinta maior letalidade – cerca de 375 mil no período.<sup>1</sup> No Brasil, no mesmo ano, aproximadamente 65 mil casos novos de CP foram diagnosticados.<sup>2</sup>

Na década de 1980 foi implementado o uso de biomarcadores no cotidiano médico, e é provável que o uso do antígeno próstático específico (PSA) no rastreamento do CP represente o caso de maior mudança na história natural de uma doença.<sup>3</sup> 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 CP a partir do uso do PSA, publicações mostram recomendações conflitantes quanto a sua recomendação,<sup>4,5</sup> já que apesar da comprovada diminuição na mortalidade câncer-específica desde então,<sup>6</sup> ainda há dúvida quanto à queda de mortalidade global.<sup>7</sup> 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 CP.

## 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 CP são tema controverso. Na era pré-PSA, apenas 27% dos casos diagnosticados eram tumores localizados. Após, embora resultados conflitantes na literatura, 76% a 98% se encaixam nessa classificação,<sup>4,5,8</sup> e a taxa de metástase ao diagnóstico caiu de 15 para 6,6 casos/100 mil.<sup>9</sup>

Por mais que permita o diagnóstico precoce de casos agressivos dessa neoplasia e aparentemente resultar na queda da mortalidade, o rastreamento aumenta o diagnóstico de tumores indolentes, que potencialmente não necessitariam de tratamento imediato, e consequentemente causa impacto na qualidade de vida (físico e emocional) e nos custos inerentes ao sistema de saúde.<sup>10</sup>

Desse modo, é unânime ser fundamental uma decisão compartilhada com cada homem – não “paciente”, até então

se ele deve ou não fazer o *screening* do CP. Nesse contexto, existem conteúdos próprios específicos para os pacientes, 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 CP?” Nele, explica que essa escolha é pessoal e “deve ser levada a sério”, e coloca os benefícios e riscos do *screening*. Afirma 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 viver 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”.<sup>11</sup>

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 CP 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 CP com PSA em menores 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 < 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.<sup>12</sup>

O mesmo *guideline* descreve que os homens entre 55-69 anos de idade 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 CP que não teria sido diagnosticado durante a vida se o homem não tivesse sido submetido ao *screening*.

Segundo tal *guideline*, homens > 70 anos de idade 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 CP já foram bem avaliados na literatura, 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 CP. Sim, a associação americana fala 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 CP se sobreponham ao fardo do superdiagnóstico e a morbidade do supertratamento.<sup>12</sup> 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)<sup>4</sup> e o *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian* (PLCO), podem elucidar algumas questões.<sup>5</sup> 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 CP atribuída ao *screening* com PSA”.<sup>13</sup>

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 bom *performance status* e expectativa de vida > 10-15 anos. Sugere que a testagem com PSA deve ser oferecida para homens > 45 anos de idade com história familiar de CP ou raça negra, e para todos os homens a partir de 50 anos de idade.

O *guideline* mais recente da EAU enfatiza mudanças no *screening* da CP: 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 CP, homens com familiar diagnosticado < 60 anos de idade ou que morreu em decorrência do CP.<sup>14</sup>

A EAU também descreve que homens com PSA > 1,0 ng/mL aos 40 anos de idade e > 2,0 ng/mL aos 60 anos de idade apresentam risco elevado de morte por CP, e desse modo, uma estratégia individual baseada no PSA inicial pode ser considerada, sugere coleta do exame de dois em dois anos. Para os com PSA fora dos valores considerados de risco e história familiar negativa, a periodicidade do exame pode ser de até oito em oito anos. Segundo a mesma entidade, homens com expectativa de vida < 15 anos não se beneficiam do *screening* do CP.<sup>14</sup>

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.<sup>15</sup>

### Screening no Brasil

Apesar de não existirem campanhas para rastreamento populacional do CP no sistema público de saúde, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda o *screening* entre 50 a 80 anos de idade, ou a partir de 45 anos de idade se presença de fatores de risco para o CP (raça negra ou antecedente familiar positivo).<sup>16</sup>

Publicação recente sobre o rastreamento no Brasil<sup>10</sup> 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;<sup>17,18</sup> e taxa menor de tumores indolentes (16,3% vs. 24%-25% de outras publicações).<sup>19</sup>

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.<sup>20,21</sup> Importante ressaltar que os próprios pacientes são os responsáveis por definirem a sua cor da 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.<sup>22</sup> Concluiu 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 saúde,<sup>22</sup> 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 CP 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 CP nos pacientes da raça negra.<sup>23</sup>

Para finalizar, temos que discutir a publicação brasileira intitulada “*Screening* do CP no Brasil: fazer ou não?”<sup>24</sup> Nela, os autores colocam dados que mostram grande variação dos índices de CP 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 com a raça. Para defender a

realização do *screening*, se baseiam em artigos que mostram que o PSA mais elevado é um melhor indicador para o desenvolvimento de CP que outros fatores de risco, como toque retal suspeito, raça e até história familiar,<sup>4,25</sup> e que o rastreamento diminuiu o índice de recidiva bioquímica pós-prostatectomia radical, associado consequentemente a menor necessidade de tratamento adjuvante de resgate.

Considera, sim, as desvantagens de tal processo. Para o diagnóstico, pondera a maior realização de biópsias de próstata, e os riscos inerentes ao procedimento: hemopermia, hematúria, hematoquezia, dor e infecções decorrentes (infecção do trato urinário [ITU], prostatite, sepse). Pesa, então, as consequências de um diagnóstico de um CP 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 CP no Brasil, e sugerem algumas ponderações para a elaboração de um *guideline*: PSA entre 45-50 anos de idade pode identificar grupos de risco e deve indicar o intervalo dos exames; que o rastreamento inteligente entre 50-69 anos de idade parece ser benéfico; reduzir a periodicidade do *screening* em homens > 60 anos de idade com PSA < 2,0 ng/mL; considerar se há ganho em se fazer o rastreio em > 70 anos de idade com PSA < 3,0 ng/mL com duas ou mais comorbidades; ter atenção para o histórico familiar de CP e nos homens negros; e por fim, que individualizar a necessidade e estratégia do *screening* em cada homem é o ideal.<sup>24</sup>

A tabela 1 resume as principais indicações de rastreio segundo as sociedades europeia, americana e brasileira de urologia.

Tabela 1. Resumo de recomendações de *screening*

Referência	Recomendações
EAU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não iniciar rastreio sem antes informar sobre seus potenciais riscos e benefícios;</li> <li>• Homens a partir dos 50 anos de idade;</li> <li>• Homens a partir dos 45 anos de idade, com histórico familiar de CP ou afrodescendentes;</li> <li>• Homens a partir dos 40 anos de idade com mutação <i>BRCA2</i>.</li> </ul>
AUA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não realizar rastreio antes dos 40 anos de idade;</li> <li>• Não realizar rastreio em homens de médio risco com menos de 55 anos de idade;</li> <li>• Rastreio pode ser realizado em homens &lt; 55 anos de idade, se alto risco para CP (afrodescendentes; história de adenocarcinoma metastático ou letal - próstata, câncer de mama, pâncreas; múltiplos parentes de 1.º grau);</li> <li>• Homens entre 55-69 anos de idade parecem ser os mais beneficiados pelo <i>screening</i>.</li> </ul>
SBU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rastreio entre 50 e 80 anos de idade;</li> <li>• A partir de 45 anos de idade, se presença de fatores de risco para CP (raça negra ou antecedente familiar positivo).</li> </ul>

AUA, American Urological Association; EAU, European Association of Urology; SBU, Sociedade Brasileira de Urologia. Elaborada a partir de Carter et al., 2013;<sup>13</sup> Motte et al., 2021;<sup>14</sup> Tourinho-Barbosa et al., 2016.<sup>15</sup>

## Biomarcadores

### PSA

O PSA é uma glicoproteína da família das calicreínas (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 utilizada como marcador de neoplasia da próstata desde a década de 1990; trata-se de um marcador órgão-específico, mas não câncer-específico,<sup>26</sup> apresentando elevação também em outras situações. A perda da barreira fornecida pela camada basal e membrana basal da glândula normal é provavelmente o mecanismo envolvido na elevação do PSA sérico; e pode ocorrer como consequência de doenças prostáticas (hiperplasia prostática benigna [HPB], prostatite, CP) ou de manipulação da glândula (biópsia, massagem prostática, ressecção transuretral [RTU] de próstata).<sup>27</sup>

Os níveis de PSA, bem como sua velocidade de elevação, estão ligados à extensão e ao potencial de agressividade do CP. 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.<sup>12</sup>

Inibidores da 5-alfaredutase como a finasterida e a dutasterida são usados com o objetivo de diminuir o volume da próstata nos casos de HPB, 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 CP.<sup>28,29</sup>

Alguns dados em torno desse biomarcador são utilizados no cenário no qual existe a hipótese de CP, 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 discutidos a seguir.

A **relação do PSA** é calculada dividindo-se o valor do PSA livre pelo PSA total.<sup>30</sup> O livre tende a se manter mais estável; por isso, baixas relações estão mais relacionadas a neoplasia; enquanto uma relação > 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 < 15% é suspeita e favorece a indicação de biópsia, enquanto uma relação > 18%-20% sugere HPB, e auxilia a evitar biópsia desnecessária.<sup>31,32</sup>

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.<sup>33</sup> É esperado que cada grama de próstata produza em torno de 0,12 ng/mL do marcador, e valores > 0,15 ng/mL/g são considerados suspeitos.

A **velocidade de crescimento do PSA** é observada ao longo do tempo e tem relação com o diagnóstico de CP, 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 CP. Dentre essas ferramentas na análise desse biomarcador, a velocidade de crescimento do mesmo aparenta ter maior importância.<sup>34,35</sup>

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 hemospermia, hematúria e infecção pós-procedimento. Assim, cada vez mais, novos biomarcadores entram no arsenal de testes para auxiliar na indicação da biópsia,<sup>36,37</sup> além da utilização de exames de imagem associados.

### Novos biomarcadores

O **Prostate Health Score Index (PHI score)** foi aprovado em 2012 pelo Food and Drug Administration (FDA) e já está disponível no Brasil. É um índice que utiliza o pró-PSA, medido pelo teste chamado p2PSA, juntamente com PSA total e livre usando a fórmula:  $(p2PSA/fPSA) * \sqrt{PSA \text{ total}}$ .<sup>38</sup> 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 zero a um e o valor acima de 0,35 está relacionado a alta probabilidade de CP. Em estudo populacional foi observada diminuição de biópsias desnecessárias em até 40%, além de o teste ter mostrado associação com a agressividade do tumor.<sup>39,40</sup>

O **painel de quatro calicreínas (4K score)** é um teste composto por PSA total e livre, PSA inicial (iPSA) e calicreína humana 2, uma glicoproteína com alta homologia com o PSA. Esses 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 CP 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  $\geq 7$ .<sup>41,42</sup>

O **SelectMDx**<sup>®</sup> (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 CP. O exame é coletado na diurese após toque retal associado a massagem prostática com três movimentos digitais em cada lobo prostático. Detecta a presença de dois genes através de RNA mensageiro (RNAm). O gene *homebox C6* (*HOXC6*) é um gene de proliferação celular e o gene *distal-less homebox 1* (*DLX1*), de progressão; ambos apresentam valor preditivo para neoplasia da próstata de forma independente dos níveis de PSA. Assim, o SelectMDx<sup>®</sup> agrega informações adicionais à rotina diagnóstica tradicional de investigação de CP. 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<sup>®</sup> diminuiu o índice de biópsias desnecessárias em 53%.<sup>43</sup>

O *prostate cancer antigen 3* (PCA3) é um gene superexpresso no tecido do CP e pode ser detectado através de um RNAm 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 Estados Unidos em 2012) e auxilia na indicação de uma rebiópsia de próstata em homens  $\geq 50$  anos de idade com biópsia(s) prévia(s) negativa(s).<sup>44-46</sup>

### 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 CP 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**<sup>®</sup> (MDxHealth, Irvine, CA – EUA) utiliza os fragmentos de biópsia de próstata para identificar risco de CP Gleason  $\geq 7$  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  $\geq 7$  em rebiópsia, com risco relativo de 15,8 para os pacientes classificados como alto risco.

O **ProMark**<sup>®</sup> (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 zero 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.<sup>43</sup>

O **Decipher**<sup>®</sup> (GenomeDx Biosciences, San Diego, CA – EUA) é um banco de dados genômico que pode ser utilizado através do teste **Decipher<sup>®</sup> Prostate Cancer Test** e visa complementar a estratificação de risco dos pacientes já diagnosticados com CP na biópsia ou ressecção cirúrgica.<sup>47</sup> 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.<sup>48</sup>

O **Prolaris**<sup>®</sup> (Myriad Genetic, Salt Lake City, Utah – EUA) trata-se de exame direcionado na 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 dez anos. Estudos iniciais mostraram auxílio na conduta em 65% dos casos, além de aumento no percentual de pacientes que se mantiveram em seguimento vigiado.<sup>49,50</sup>

O **OncotypeDX**<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> varia de zero a 100 e correlaciona-se com a agressividade, mortalidade câncer-específica e presença de metástases em dez anos. O escore é composto por um conjunto de 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.<sup>51</sup>

## Referências

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2018: Global Cancer Observatory-GCO. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr>>. Acesso em: mar. 2023.
2. Instituto Nacional de Câncer. 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: mar. 2023.
3. Sociedade Brasileira de Urologia, Carvalho L, Nogueira L. PROUROLOGIA. Biomarcadores no Câncer de Próstata. Ciclo 2. 2020. Artmed Panamericana.
4. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *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):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. Urologic Conditions. Disponível em: <<https://www.urologyhealth.org/>>. Acesso em: mar. 2023.
12. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):419-26.
13. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, 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, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, 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):243-262.
15. Tan GH, Nason G, Ajib K, Woon DTS, Herrera-Caceres J, Alhunaidi O, et al. Smarter screening for prostate cancer. *World J Urol*. 2019;37(6):991-999.
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 MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol*. 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. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2020 IBGE. Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/index.php>>. Acesso em: mar. 2023.
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(3):347-54.
26. Ross AE, Rodriguez R. Development, molecular biology, and physiology of the prostate. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia. 2016.
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 $\alpha$ -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, Fernández-Galan E, Fernández Bonifacio R, Foj L. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer., *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2018;11:83-94.
37. Szeliski K, Adamowicz J, Gastecka A, Drewna T, Pokrywczyńska M. Modern urology perspectives on prostate cancer biomarkers. *Cent European J Urol*. 2018;71(4):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(1):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, Perdonà S, Chiodini P, Perruolo G, 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, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, 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. 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(8):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(2):389-98.
47. Dalela D, Loppenberg B, Sood A, Sammon J, Abdollah F. Contemporary role of the decipher(r) 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 62

**SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA**

## Vigilância ativa e *watchful waiting*

Dr. Álvaro Alexandre Dias Bosco

## Introdução

O tratamento do câncer de próstata localizado segue evoluindo. Passamos da era pré-antígeno prostático específico (PSA), na qual o diagnóstico da doença era tardio para a atual, na qual são realizados diversos diagnósticos precoces (algumas vezes de doenças indolentes). Se naquela época o tratamento poderia não ser eficaz, hoje pode ser desnecessário e até mesmo prejudicial quando pensamos em qualidade de vida.

Para a indicação de tratamento ativo, a expectativa de vida de pelo menos dez anos é mandatória para que haja benefício ao paciente. Desta forma, é necessário que o urologista esteja familiarizado com instrumentos que estimam a expectativa de vida. Essa pode ser determinada para “grupos” e para “indivíduos”. No entanto, pode ser uma tarefa difícil extrapolar os dados para um paciente específico.

## Expectativa de vida

Tabelas de estimativa de vida do homem brasileiro estão disponíveis on-line no site do IBGE.<sup>1</sup> Apesar da expectativa de vida do homem brasileiro ao nascer ser de 73,6 anos de idade (dados de 2021), o homem que alcança os 60 anos de idade tem em média 21,0 anos de sobrevida. E a expectativa de vida muda ao atingirem os 65 anos de idade (17,4 anos de sobrevida), 70 anos (14,1 anos) e aos 75 anos (11,2 anos) de sobrevida média. No entanto, apesar de haver uma estimativa de sobrevida, existem homens com ótimas e aqueles com pobres condições de saúde. Caso estimemos que a saúde do homem esteja no quartil superior, pode-se adotar o acréscimo de 50% da expectativa de vida do indivíduo; caso esteja no quartil inferior, pode-se adotar a diminuição deles em 50%. Por exemplo, se um homem de 70 anos de idade estiver muito bem de saúde, acrescentaríamos sete anos à sua expectativa de vida, o que equivaleria a uma expectativa de vida de 21,1 anos; enquanto os do quartil inferior, teriam sete anos de sobrevida, apenas.<sup>2</sup>

Um teste simples que serve como um preditor de expectativa de vida é a velocidade usual da marcha de seis metros. No entanto, faltam estudos que possam definir o padrão nacional e há diferença das velocidades em comparação com populações de outros países.<sup>3</sup> Outra forma de avaliar o estado de saúde é o “*geriatric 8 score*”, no qual são analisadas oito condições clínicas podendo separar os pacientes que não necessitariam de uma avaliação geriátrica ampla (> 14 pontos) daqueles deveriam ser avaliados (≤ 14 pontos).<sup>4</sup> E para a avaliação de comorbidades, que são importantes causas de morte não relacionadas ao câncer, é possível a utilização do Índice de Comorbidade de Charlson.<sup>5</sup>

## Tratamento

Mesmo com o surgimento de técnicas minimamente invasivas (laparoscopia, robótica, crioterapia, ultrassonografia de alta intensidade focado [HIFU] e novas gerações de radioterapia (RDT) sempre há algum tipo de consequência para o paciente, seja ela funcional, econômica ou emocional.

Nesse contexto, a vigilância ativa (VA) foi descrita com o intuito de diminuir os “excessos de tratamento” de doenças pouco agressivas (adiando ou poupando os pacientes, dessa forma, dos efeitos indesejados dos diversos tratamentos). Ao mesmo tempo, continuam sendo monitorados de perto com consultas periódicas, exames de PSA, exame digital da próstata (toque retal [TR]), exames de imagem (ressonância magnética da próstata [RNMmp]) e repetição de biópsias prostáticas. Portanto, no caso de apresentarem progressão para uma doença clinicamente significativa enquanto ainda apresentem expectativa de vida elevada, possam ser submetidos ao tratamento ativo sem prejuízo nos índices de cura.

Já a “espera vigilante” (WW, do inglês “*watchful waiting*”) refere-se ao tratamento conservador de indivíduos não candidatos ao tratamento ativo se estiverem assintomáticos. Desta forma, caso apresentem sintomas locais ou sistêmicos da doença, deverão ser submetidos ao tratamento paliativo, cujo objetivo é manutenção da qualidade de vida do indivíduo.

A tabela 1 mostra as diferenças entre as duas modalidades.

## Espera vigilante

Em uma era pré-PSA, já foi demonstrado através de ensaios clínicos randomizados, como o SPCG-4 com seguimento de quase três décadas, que a sobrevida câncer-específica (SCC), a sobrevida livre de progressão (SLP), assim como a sobrevida global foram maiores no grupo submetido a prostatectomia radical (PTR) em comparação com a WW. No entanto, este benefício só foi aparente após um intervalo superior a dez anos.<sup>6</sup> Esses dados são conflitantes com os resultados do estudo PIVOT, no qual, apenas na análise de subgrupos, os pacientes submetidos a PTR de risco intermediário se beneficiariam do tratamento em vez da observação.<sup>7</sup>

Revisão sistemática da Cochrane<sup>8</sup> observou que aqueles submetidos a PTR apresentaram menor mortalidade (*hazard ratio* [HR]: 0,79, intervalo de confiança [IC] 95%: 0,70-0,90) e menor mortalidade câncer-específica (HR: 0,57, IC 95%: 0,35-0,54) em comparação com WW após 29 anos de seguimento. Apresentavam também menor risco

**Tabela 1.** Diretrizes da European Association of Urology

	VA	WW
Intenção do tratamento	Curativo	Paliativo
Seguimento	Consultas predeterminadas	Baseado no quadro do paciente
Avaliação/marcadores	TR, PSA, RNMmp, rebiópsia	Não predeterminado, mas dependente de sintomas de progressão
Expectativa de vida	> 10 anos de idade	< 10 anos de idade
Objetivo	Minimizar toxicidade relacionada ao tratamento sem comprometer a sobrevida	Minimizar a toxicidade relacionada ao tratamento
Elegibilidade dos pacientes	Pacientes de baixo risco	Qualquer estágio

Adaptada de European Association of Urology, 2022.<sup>9</sup>

de progressão (HR: 0,43, IC 95%: 0,35-0,54) e menor risco de metástase (HR: 0,56, IC 95%: 0,46-0,70). No entanto, estavam associados a maiores taxas de incontinência urinária (*risk ratio* [RR]: 3,97, IC 95%: 2,34-6,74) e disfunção erétil (RR: 2,67, IC 95%: 1,63-4,38).

Desta forma, tanto a American Urological Association (AUA)<sup>9</sup> quanto a European Association of Urology (EAU)<sup>6</sup> recomendam WW para pacientes com câncer de próstata localizado assintomático caso apresentem expectativa de vida ≤ 5 anos e ≤ 10 anos, respectivamente.

## Vigilância ativa

Vários estudos de coorte com muitos pacientes já demonstraram que a adoção da VA pode evitar tratamentos por longos períodos de tempo sem que este “atraso” cause prejuízo na taxa de cura. Metanálise com 26 coortes incluiu 7.627 pacientes e identificou apenas oito mortes por câncer de próstata e cinco casos de metástase.<sup>11</sup> Além disso, outro estudo (Protect T)<sup>12</sup> avaliou tratamento ativo em comparação com acompanhamento. Esse estudo randomizou 1.643 pacientes em três braços: PTR, RDT e monitoração ativa (MA). Diferentemente da VA, os pacientes não eram submetidos a rebiópsias sistemáticas; 56% possuíam tumores de baixo risco, enquanto os demais eram praticamente de risco intermediário. Após dez anos, a SCC foi idêntica nos grupos tratados ativamente e daqueles em MA (99% vs. 98,8%, respectivamente), assim como a sobrevida global. Apenas o desenvolvimento de metástases foi diferente: 2,6% vs. 6%. É importante ressaltar que o braço observação não foi submetido a esquemas rígidos de rebiópsias e exames de imagem. Além disso, 40% dos pacientes randomizados eram de risco intermediário.

Com o passar dos anos, tem sido observada uma adoção crescente da VA nos Estados Unidos para pacientes com câncer de próstata de baixo risco: aumentando de 14,5% em 2010 para 42,1% em 2015.<sup>13</sup>

## Crítérios de inclusão (≥ 10 anos de expectativa de vida)

Faltam estudos randomizados prospectivos que suportem os critérios de inclusão para VA. No entanto, consenso da EAU<sup>14</sup> sugere incluir para VA aqueles pacientes: Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) 1, estágio clínico cT1c ou cT2a, PSA < 10 ng/mL e PSA-densidade < 0,15 ng/mL/cc. Não houve consenso sobre o número de fragmentos positivos; no entanto, quando há imagem (RNMmp) que suporte tratar-se de doença mais extensa, o paciente deveria seguir para tratamento ativo.

As diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>15</sup> recomendam a VA para os pacientes de muito baixo risco. Para aqueles de baixo risco, por ser um grupo heterogêneo, pode haver reclassificação tanto pela densidade do PSA, número de fragmentos positivos na biópsia (≥ 3 fragmentos) assim como um alto risco genômico (através de análise molecular do tumor). Desta forma, poderiam indicar nesses casos tanto a VA quanto tratamento ativo (PTR ou RDT).

## Crítérios de exclusão

Pacientes que seriam candidatos a VA devem ser avaliados e possivelmente retirados desta forma de seguimento: carcinoma predominantemente ductal, histologia cribriforme, carcinoma sarcomatoide, carcinoma de pequenas células, extensão extraprostática, infiltração linfovascular ou invasão perineural (na biópsia).

## Monitoramento dos pacientes em VA

Também não há consenso sobre como deve ser realizado. Mas algumas sociedades recomendam:

PSA: a cada seis meses (reclassificação apenas se a alteração for seguida de alteração histológica); TR: a cada 12 meses.

Para os pacientes que foram submetidos a biópsia de próstata randômica, sem RNMmp, uma biópsia confirmatória (rebiópsia) deve ser realizada dentro de 6-12 meses. Para aqueles que foram submetidos a biópsia com fusão de imagem com a RNMmp não há necessidade de repetir a biópsia.<sup>14</sup>

Em 2017, após estudo com o objetivo de padronizar a progressão tumoral observada à RNMmp (PRECISE) observou-se que a alteração na imagem é forte preditor de progressão histológica (ISUP  $\geq$  2).<sup>16</sup>

## Mudança de tratamento

Os homens podem persistir em VA enquanto consentirem com o seguimento, tiverem expectativa de vida acima de dez anos e que a doença continue indolente.

Recente estudo de coorte observacional identificou que houve descontinuação da VA em 49,8%, 61,3% e 66,3% dos pacientes aos 5, 10 e 15 anos do seguimento, respectivamente.<sup>17</sup>

A elevação do PSA isoladamente não deve ser um critério para mudança de terapia. No entanto, pode ser indicativo de prosseguir na investigação diagnóstica. A maior parte dos pacientes que deixam a VA se deve à mudança histológica do tumor.

Não é consenso que as alterações encontradas em uma biópsia com fusão de imagem com a RNMmp (por exemplo: de ISUP 1  $\rightarrow$  ISUP 2) seja um critério para mudança de estratégia.

Mas se há essa mesma alteração (ISUP 1  $\rightarrow$  ISUP 2) em nova biópsia randômica associada ao aumento do número de fragmentos positivos (> 3 fragmentos) e maior comprometimento dos fragmentos (> 50% por fragmento) em uma biópsia randômica, há indicação de reclassificação.

## Ponderações

É fundamental cada urologista conhecer a realidade na qual está inserida. Além de saber quais recursos tem disponível (acesso e qualidade), deve avaliar a compreensão do paciente e familiares sobre a doença e necessidade/possibilidade de realizar novos exames (por vezes invasivos), além de retornos ambulatoriais frequentes.

A necessidade de suspensão da VA pode causar frustração ou incredulidade, já que muitas vezes permanecem assintomáticos e com suas atividades preservadas.

## Referências

- Governo do Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>>. Acesso em: mar.2023.
- Howard DH. Life expectancy and the value of early detection. *J Health Econ.* 2005;24(5):891-906. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129128/>>. Acesso em: fev. 2023.
- Novaes RD, Miranda AS, Dourado VZ. Usual gait speed assessment in middle-aged and elderly Brazilian subjects. *Rev Bras Fisioter.* 2011;15(2):117-22. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-35552011000200006&lng=en&nrm=iso&tling=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552011000200006&lng=en&nrm=iso&tling=en)>. Acesso em: fev. 2023.
- Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, et al. The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study. *PLoS One.* 2017;12(6):1-14.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>>. Acesso em: fev. 2023.
- 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.
- 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.
- Vernooij RWM, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KKH. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(6). Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006590.pub3/full>>. Acesso em: fev. 2023.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidel Off Arnhem, Netherlands. Disponível em: <<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>>. Acesso em: fev. 2023.
- Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, risk assessment, staging, and risk-based management. *J Urol.* 2022;208(1):10-8.
- Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(6):993-1005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616709/>>. Acesso em: fev. 2023.
- Bryant RJ, Oxley J, Young GJ, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int.* 2020;125(4):506-14. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900963/>>. Acesso em: fev. 2023.
- Mahal BA, Butler S, Franco I, Spratt DE, Rebbeck TR, D'Amico AV, et al. Use of active surveillance or watchful waiting for low-risk prostate cancer and management trends across risk groups in the United States, 2010-2015. *J Urol.* 2019;202(3):451-2. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30743264/>>. Acesso em: fev. 2023.
- Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PPM, 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. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587989/>>. Acesso em: fev. 2023.
- NCCN. Prostate Cancer Prostate Cancer. Version 1.2023. Abelloff's Clin Oncol 5/e. 2023;8(2):938-44. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>>. Acesso em: fev. 2023.
- Schoots IG, Moore CM, Rouvière O. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? *Curr Opin Urol.* 2017;27(3):238-45.
- Timilshina N, Alibhai SMH, Tomlinson G, Sander B, Cheung DC, Finelli A. Long-term outcomes following active surveillance of low-grade prostate cancer: a population-based study using a landmark approach. *J Urol.* 2022. Disponível em: <<https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000003097>>. Acesso em: fev. 2023.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 63

#### SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

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

Prof. Dr. Felipe Guimarães Pugliesi

Dr. Felipe do Carmo Moura

Dr. Bruno Cesar Dias



Após o diagnóstico da doença através da biópsia e do estadiamento não evidenciar metástases, definimos o câncer de próstata (CP) como localizado. Para pacientes com doença de risco intermediário e alto, as principais opções terapêuticas se mostraram semelhantes no controle oncológico de longo prazo,<sup>1</sup> sendo assim, individualizar os pacientes em relação ao risco oncológico e a suas comorbidades e expectativa de vida, além de alinhar as expectativas do paciente em relação ao possível comprometimento das funções urinárias, sexuais e intestinais que esses tratamentos possam trazer, é de fundamental importância para a decisão terapêutica.

## Doença localizada de risco intermediário

O primeiro tratamento a ser abordado será a prostatectomia radical (PR). Historicamente, a PR evoluiu da via perineal para a via retropúbica aberta, passando atualmente para as vias laparoscópicas e assistidas por robô. Por ordem de importância, o tratamento cirúrgico visa primeiramente à erradicação do câncer, seguido da preservação da continência urinária e, por fim, da função sexual.<sup>2</sup> Atualmente, sempre que disponíveis, as vias minimamente invasivas são preferidas, por permitirem menor sangramento, menor tempo de internação e um retorno mais precoce às atividades diárias.<sup>3</sup>

Apesar da impressão geral de que a cirurgia robótica apresente não só melhores resultados cirúrgicos, como também melhores resultados funcionais (principalmente em relação à continência precoce), os estudos que a compararam com a cirurgia aberta não conseguiram demonstrar melhores resultados nas funções urinária e sexual.<sup>3,4</sup> Buscando melhores resultados funcionais, foi desenvolvida a abordagem posterior por cirurgia robótica (*retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy* [RS-RARP]),<sup>5</sup> com o racional de tentar minimizar lesões nas estruturas de suporte ao redor da próstata. Mesmo que alguns estudos sugiram melhores resultados de continência, ainda não temos dados de alta qualidade para embasar a hipótese. Além disso, há uma possibilidade do aumento de margens positivas com técnica RS-RARP,<sup>6</sup> principalmente se considerarmos casos de próstatas volumosas, lobo mediano proeminente ou tumores anteriores.<sup>7</sup> Além da técnica a ser escolhida, outros fatores que podem contribuir para a melhora da continência no pós-operatório são a preservação do colo vesical<sup>8</sup> e do comprimento uretral.<sup>9</sup> Contudo, deve-se sempre se atentar para preservações de colo vesical com lesões na base da próstata, devido ao risco maior de margem positiva.<sup>10</sup>

Seguindo a ordem de prioridade, a preservação da função sexual também é uma meta no tratamento cirúrgico da próstata.<sup>11,12</sup> Deve-se sempre ser considerada a função erétil basal e sua priorização declarada pelo paciente.<sup>13</sup> A preservação dos feixes vasculonervosos pode ser uni ou bilateral, total ou parcial, podendo ocorrer através de dissecação extra, inter ou intrafascial, não comprometendo os resultados oncológicos em pacientes selecionados, a depender do tamanho, grau e localização do tumor.<sup>14-16</sup>

Além da PR em si, deve-se utilizar nomogramas para selecionar pacientes candidatos a linfadenectomia pélvica estendida (ePLND), visando adequado estadiamento da doença.<sup>13</sup> Contudo, a discussão mais ampla sobre a linfadenectomia no CP será tratada em capítulo específico.

Outra opção de tratamento para o CP localizado de risco intermediário é a radioterapia (RT), com diferentes técnicas possíveis de ser realizadas, conforme escolha e disponibilidade da tecnologia. As mais empregadas para tratamento do CP neste cenário são a RT de feixe externo conformada, de intensidade modulada (IMRT) e de arco volumétrico (VMAT). Na RT conformada, o planejamento do tratamento é realizado a partir da aquisição de exames de imagem e, conseqüentemente, possibilidade de visualização do órgão-alvo e dos tecidos normais. Apesar disso, a próstata, por estar coberta por órgãos adjacentes, faz com que essa técnica possa apresentar maior toxicidade.<sup>17</sup> A IMRT foi desenvolvida para superar essas limitações, utilizando uma espécie de filtro no feixe, o que permite uma distribuição de dose focalizada no órgão-alvo.<sup>18</sup> Já a VMAT possui uma característica semelhante a IMRT, com a vantagem de um tempo de tratamento mais curto, geralmente de dois a três minutos.<sup>19</sup> Em relação à dose de radiação, o escalonamento da dose entre 74 e 80G mostrou apresentar melhores resultados oncológicos, sem aumento da toxicidade do tratamento.<sup>20</sup> O hipofracionamento da dose, elevando a dose por sessão e diminuindo a dose total ao final do tratamento, também vem mostrando bons resultados, mas ainda aguarda estudos e seguimentos mais longos para avaliação dos desfechos oncológicos.<sup>21</sup> É importante discutir com o paciente sobre o risco de toxicidade genitúrinária e gastrointestinal do tratamento, além do risco de disfunção erétil.

Além da RT, a associação do tratamento com a terapia de deprivação androgênica (ADT) possui superioridade comprovada em comparação com RT isolada para todas as doenças de risco intermediário (favorável e desfavorável). Portanto, neste cenário, para pacientes aptos para receber ADT, recomenda-se IMRT ou VMAT combinado com ADT de curto prazo (quatro a seis meses).<sup>22,23</sup>

Contudo, o paciente deve ser informado sobre os efeitos colaterais (fogachos, fadiga, alterações cognitivas, disfunção sexual, descontrolo da síndrome metabólica e osteoporose). Além disso, é importante frisarmos que o conceito de risco intermediário favorável e desfavorável não foi utilizado nesses estudos e, portanto, a necessidade de ADT para todos os pacientes de risco intermediário ainda está sob investigação.<sup>13</sup> Pacientes inadequados para receber ADT devido a comorbidades ou que não aceitam os possíveis efeitos colaterais, podem receber IMRT/VMAT isolado (com possibilidade de escalonamento da dose) ou uma combinação de IMRT/VMAT com braquiterapia.<sup>19</sup>

A braquiterapia de baixa dose, apesar de não tão comum, utiliza sementes radioativas implantadas permanentemente na próstata, podendo ser recomendada como monoterapia na doença localizada de risco intermediário favorável em pacientes que possuam boa função urinária.<sup>24</sup> Na doença localizada de risco intermediário desfavorável no paciente com boa função urinária, pode-se indicar IMRT associada à braquiterapia e à ADT de curto prazo, porém existe risco aumentado de complicações urinárias, como estenose de uretra e incontinência urinária.<sup>25-27</sup>

## Doença localizada de alto risco

O paciente com doença de alto risco apresenta maior risco de recidiva bioquímica, progressão para metástases e mortalidade por CP. Sendo assim, esse paciente precisa estar ciente sobre a possibilidade de necessitarmos de mais de uma modalidade terapêutica durante seu tratamento.<sup>19</sup>

Uma vez indicada a PR, a ePLND sempre deve ser realizada em doença localizada de alto risco.<sup>28,29</sup> A PR é factível de ser realizada desde que o tumor não esteja fixo na parede pélvica ou invadindo o esfíncter uretral. Os estudos que avaliaram neoadjuvância antes da PR não conseguiram demonstrar benefício.<sup>30</sup> A mortalidade câncer específica em pacientes de alto risco submetidos a PR pode chegar a 28,8% em dez anos e 35,5% em 15 anos.<sup>31</sup>

Quando proposta a RT como opção terapêutica inicial, uma abordagem combinada com IMRT/VMAT com ADT de longo prazo (dois a três anos) deve ser realizada.<sup>32,33</sup> Nos pacientes com boa função urinária, pode-se considerar associar braquiterapia de baixa ou alta dose dentro de um contexto de trimodalidade.<sup>19</sup> Há discussão sobre a necessidade ou não da irradiação de toda a pelve, pensando em evitar a toxicidade do tratamento. Entretanto, um estudo recente mostrou redução significativa na sobrevida livre de recorrência, sobrevida livre de metástases e sobrevida livre de doença, associado a um aumento da toxicidade geniturinária grau II.<sup>34</sup> Sendo assim, apesar de estudos

anteriores não apresentarem esses resultados, o tratamento mais moderno e a estratificação de risco mais precisa deste estudo são pontos favoráveis para a irradiação de toda a pelve em pacientes de alto risco.<sup>13</sup> A discussão sobre os tratamentos instituídos na recidiva da doença serão abordados em capítulo específico.

Por fim, a monoterapia com ADT pode ser utilizada em pacientes sem condição de realizar tratamento cirúrgico ou RT, conferindo benefício apenas nos pacientes sintomáticos ou com antígeno prostático específico (PSA) > 50 e tempo de duplicação do PSA < 12 meses.<sup>35</sup>

## Terapia focal

A terapia focal foi desenvolvida visando diminuir as lesões nos órgãos e estruturas adjacentes à próstata e, conseqüentemente, tentar preservar a função urinária e sexual. Diversos estudos demonstram que a maioria dos CP são multifocais e sustentam a teoria de que a lesão index determina o curso da doença. Portanto, se a lesão index puder ser identificada e ablacionada com precisão, o componente mais agressivo e de maior volume seria tratado, podendo, desta forma, diminuir de forma significativa o número de metástases e mortes. Porém, outros estudos demonstraram que, apesar de proporcionalmente muito menor, há a possibilidade do componente de maior agressividade tumoral não estar presente na lesão index em tumores multifocais, nos remetendo a ideia de que variações biológicas podem contribuir para as falhas de tratamento na terapia focal.<sup>2</sup>

A ablação pode envolver apenas a lesão, o quadrante que envolve a lesão, a hemiglândula ou a glândula toda, podendo ser direcionada por imagem ou pelo sítio de biópsia positiva. O acesso se dá por via transretal, transperineal ou transuretral, sendo esta última a menos comum. A escolha da via de acesso depende do método de ablação disponível, localização do tumor e anatomia do paciente. Dentre os métodos de ablação disponíveis, podemos citar a crioterapia, o *high-intensity focused ultrasonography* (HIFU), a ablação a laser, a eletroporação irreversível e a terapia fotodinâmica vascular direcionada (VTP).<sup>2</sup>

A crioterapia é uma modalidade ablativa térmica que atinge a morte celular por meio da extração de calor, podendo ser realizada por via transperineal.<sup>36,37</sup> O HIFU é uma modalidade ablativa que atinge a morte celular por necrose de coagulação através da concentração de feixes de ultrassom em uma área predefinida, sendo realizada pela via transretal.<sup>38</sup> A ablação a laser também provoca morte celular por necrose de coagulação e pode ser realizada pela via transretal ou transperineal.<sup>39</sup> A eletroporação

irreversível é uma técnica ablativa não térmica que utiliza pulsos curtos de corrente elétrica contínua, levando a produção de poros irreversíveis na membrana plasmática e morte celular, sendo realizada por via transperineal.<sup>40</sup> Por fim, a VTP é uma modalidade de ablação através de laser infravermelho que provoca morte celular de tecidos-alvo que foram previamente fotossensibilizados por um agente intravascular captado pelo tumor, sendo realizado por via transperineal.<sup>41</sup>

Na terapia focal, marcadores tradicionais de sucesso terapêutico como o PSA são menos relevantes, tendo em vista a permanência de epitélio residual prostático. O toque retal também é afetado, tendo em vista as cicatrizes e contração capsular que podem ocorrer na área tratada. Devido a isso, através de consensos internacionais, foi definido o

sucesso terapêutico na terapia focal como a erradicação do foco tumoral em curto prazo e a ausência de CP clinicamente significativo em médio e longo prazo na área tratada. O seguimento sugerido é com biópsia de fusão na área tratada em três a seis meses após o tratamento e biópsias sistemáticas em um a dois anos e cinco anos para avaliação das zonas não tratadas.<sup>2</sup>

No que diz respeito à terapia focal, há uma escassez de dados de alta qualidade relacionadas ao cenário de doença localizada de risco intermediário quando comparada à cirurgia, RT e vigilância ativa, não podendo ser considerada como terapia padrão. Se for oferecida como modalidade terapêutica, deve ser apenas no cenário de ensaios clínicos. A terapia focal não é recomendada para doença localizada de alto risco.<sup>13,19</sup>

## Referências

- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:1415-24.
- Wein AJ, Kolon TF, Campbell MF, Walsh PC. *Campbell-Walsh Urology 12th Edition Review*. Elsevier; 2020.
- Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD009625.
- Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasinghe H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1051-60.
- Galfano A, Ascione A, Grimaldi S, Petralia G, Strada E, Bocciarelli AM. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *Eur Urol*. 2010;58:457-61.
- Rosenberg JE, Jung JH, Edgerton Z, Lee H, Lee S, Bakker CJ, et al. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013641.
- Chang KD, Abdel Raheem A, Choi YD, Chung BH, Rha KH. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy using the Revo-i robotic surgical system: surgical technique and results of the first human trial. *BJU Int*. 2018;122:441-8.
- Nyarangi-Dix JN, Tichy D, Hatiboglu G, Pahernik S, Tosev G, Hohenfellner M. Complete bladder neck preservation promotes long-term post-prostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. *World J Urol*. 2018;36:349-55.
- Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel MI. Preoperative membranous urethral length measurement and continence recovery following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;71:368-78.
- Bellangino M, Verrill C, Leslie T, Bell RW, Hamdy FC, Lamb AD. Systematic review of studies reporting positive surgical margins after bladder neck sparing radical prostatectomy. *Curr Urol Rep*. 2017;18:1-9.
- Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*. 1984;56:694-7.
- Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonnet B, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;57:179-92.
- Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of active surveillance, principles of surgery, and follow-up. *J Urol*. 2022;208:19-25.
- Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol*. 1990;143:538-43.
- Neill MG, Louie-Johnsun M, Chabert C, Eden C. Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise cancer control? *BJU Int*. 2009;104:1730-3.
- Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Myers RP, Blute ML. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;172:1328-32.
- Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: a meta-analysis of the literatures. *PLoS One*. 2016;11:e0154499.
- Sociedade Brasileira de Radioterapia. *Técnicas Radioterapia*. Disponível em: <<https://sbradioterapia.com.br/cientifico/tecnicas-de-radioterapia/>>. Acesso em: mar. 2023.
- European Association of Urology (EAU). *Prostate Cancer – TREATMENT*. Disponível em: <<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment/>>. Acesso em: mar. 2023.
- Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary J-P, et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180039–e180039.
- Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD011462.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:451-9.
- Bolla M, van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1066-73.
- King MT, Keyes M, Frank SJ, Crook JM, Butler WM, Rossi PJ, et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: A systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy*. 2021;20:1114-29.
- Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial

- comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high-and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98:275-85.
26. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high-and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98:286-95.
  27. Parry MG, Nossiter J, Sujenthiran A, Cowling TE, Patel RN, Morris M, et al. Impact of high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy boost on toxicity, functional and cancer outcomes in patients receiving external beam radiation therapy for prostate cancer: a national population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109:1219-29.
  28. 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;72:632-40.
  29. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61:480-7.
  30. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006019.
  31. Donohue JF, Bianco Jr FJ, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol.* 2006;176:991-5.
  32. D'Amico A v, Chen M-H, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299:289-95.
  33. Lawton CA, DeSilvio M, Roach III M, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys.* 2007;69:646-55.
  34. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39:1234-42.
  35. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0–4 N0–2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008;53:941-9.
  36. Baust JG, Bischof JC, Jiang-Hughes S, Polascik TJ, Rukstalis DB, Gage AA, et al. Re-purposing cryoablation: a combinatorial 'therapy' for the destruction of tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18:87-95.
  37. Baust JG, Gage AA, Johansen TEB, Baust JM. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology.* 2014;68:1-11.
  38. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol.* 2003;17:667-72.
  39. Bomers JGR, Cornel EB, Fütterer JJ, Jenniskens SFM, Schaafsma HE, Barentsz JO, et al. MRI-guided focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: correlation of treatment effects with imaging. *World J Urol.* 2017;35:703-11.
  40. van den Bos W, Scheltema MJ, Siriwardana AR, Kalsbeek AMF, Thompson JE, Ting F, et al. Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2018;121:716-24.
  41. Azzouzi A, Barret E, Moore CM, Villers A, Allen C, Scherz A, et al. **TOOKAD**® Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112:766-74.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO **64**

#### SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

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

Dr. Cristiano Linck Pazeto

Dr. Gustavo Santana de Lima

Dr. Oséas de Castro Neves Neto

## Definição

Com a realização sistemática do rastreio para o câncer de próstata (CP) nas últimas décadas, a maioria dos pacientes é diagnosticada em um estágio precoce da doença. Em 10% dos casos, no entanto, a neoplasia é classificada como localmente avançada. Segundo a definição da European Association of Urology (EAU), esses últimos compreenderiam 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.<sup>1</sup>

Assim, na elaboração das evidências disponíveis sobre o CP localmente avançado, percebe-se nos diversos estudos a inclusão de populações heterogêneas. A avaliação inicial do risco de qualquer caso de CP parte de uma combinação de variáveis englobando: PSA, estadiamento local, o grau de Gleason e a extensão do CP na biópsia de próstata. Seguindo a classificação do National Cancer Institute (NCI), em relação à presença de doença micrometastática, ela 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 multiparamétrica (mpMRI) tem sua indicação a partir de casos classificados como de risco intermediário e alto e sua aplicação permitiu um aprimoramento no estadiamento local (T), avaliando, por exemplo, a extensão extraprostática e a invasão das vesículas seminais com maior precisão que o exame convencional (toque retal). A mpMRI apresenta boa sensibilidade para a detecção e localização de tumores Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) > 2, principalmente quando o seu diâmetro é > 10 mm. 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 que aqueles com maior volume tumoral e doença macroscópica. Mesmo com o refinamento da ressonância

magnética, esse método ainda exibe limitada sensibilidade para lesões pequenas (< 1 mm), tendo um desempenho melhor para lesões > 3 mm. Destacamos que os métodos disponíveis para o estadiamento local não são considerados suficientemente sensíveis para uma avaliação precisa de microextensão extraprostática.<sup>2</sup>

Quando considerado o estadiamento do componente linfonodal, a tomografia e a ressonância magnética são os métodos tradicionalmente utilizados e baseiam-se no diâmetro e morfologia dos linfonodos. Normalmente, linfonodos > 8 mm na pelve e > 10 mm fora da pelve são considerados malignos.<sup>3</sup> Porém, alguns estudos sugerem que até 80% dos linfonodos acometidos apresentam diâmetros < 8 mm, comprometendo assim a sensibilidade desses métodos (de apenas 40%). 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, PSA e aspectos da biópsia de próstata.

Os nomogramas (MSKCC, Partin e Briganti) demonstram-se ferramentas importantes para a classificação acertada da doença, sendo que a incorporação dos dados da mpMRI aos nomogramas de Briganti e MSKCC culminou com um aumento da sensibilidade na determinação de envolvimento linfonodal.<sup>4,5</sup> Por outro lado, em estudo recente, a adição das informações obtidas com a mpMRI à versão original do nomograma de Partin pouco influenciou a acurácia diagnóstica na predição do CP localmente avançado.<sup>6</sup>

### O papel do PET-PSMA no estadiamento

Existe crescente evidência das vantagens do uso de tomografia por emissão de pósitrons – antígeno de membrana específico para próstata (PET-PSMA) no estadiamento primário dos casos de alto risco e localmente avançados. No estudo proPSMA, Hofman 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.<sup>7</sup> Em outro estudo, o PET-PSMA apresentou maior sensibilidade e especificidade similar para o estadiamento linfonodal em CP de risco intermediário e alto risco.<sup>8</sup>

No entanto, o manejo ideal dos pacientes com metástases exclusivamente ao PET-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.<sup>9</sup>

Em relação à questão de que se o PET-PSMA poderia substituir a linfadenectomia estendida, um estudo recente de Stabile et al.<sup>10</sup> mostra que, em homens com baixo risco de envolvimento linfonodal, o PET-PSMA pode ser útil em evitar linfadenectomias pélvicas desnecessárias. Porém, esse estudo revela que, em pacientes de alto risco, um resultado negativo do PET-PSMA não pode substituir a linfadenectomia estendida.

Em uma revisão sistemática de 2020<sup>9</sup> 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 > 50%. Já em um estudo de 2022, a sensibilidade do PET-PSMA apresentou sensibilidade e especificidade de 90% para detecção de extensão extra-prostática, enquanto para invasão de vesículas seminais, a sensibilidade foi de 75% e especificidade de 100%. Nesse estudo, o PET-PSMA mostrou detectar 20% mais metástases linfonodais e 10% mais metástases ósseas.<sup>11</sup>

### Tratamento na doença localmente avançada

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. A evidência mais relevante a este respeito é uma revisão sistemática de 2020. Nesse estudo, tanto a prostatectomia radical (RP) (como parte de um tratamento multimodal) quanto a RT (associada a terapia hormonal) podem ser recomendadas no tratamento da doença localmente avançada, não havendo um tratamento ótimo em relação a essas duas modalidades.<sup>12</sup> Em pacientes com acometimento linfonodal (N1 M0), o nível de evidência disponível ainda é baixo. Uma revisão sistemática que incluiu apenas cinco estudos mostra a superioridade do tratamento local (RT ou RP) associada a terapia hormonal de longo prazo.<sup>13</sup>

### Prostatectomia radical

Segundo o *guideline* da EAU, só deveríamos oferecer a RP em pacientes altamente selecionados (estádio cT3b-T4N0 ou TxN1) como parte de um tratamento multimodal, destacando também como sendo padrão a linfadenectomia estendida nesses casos.

A comparação entre RP e RT + ADT na doença localmente avançada, em termos de efetividade oncológica, ainda é incerta. O estudo SPCG-15 (iniciado em 2014) irá avaliar justamente essa comparação, porém ainda está em fase de recrutamento.

No estudo de Ward et al. (2004), avaliando o desfecho da RP especificamente nos casos de cT3: aos 5, 10 e 15

após a RP: 85%, 73% e 67% dos pacientes estavam livre de recorrência local ou sistêmica. A sobrevida câncer-específica (CSS) (95%, 90% e 79%) para pacientes com cT3 foi moderadamente menor do que aqueles classificados como T2 considerando um *follow-up* de 15 anos.<sup>14</sup>

Em um estudo retrospectivo da Mayo Clinic (2012), 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, 27% pN1+ e 56% pT3. Após 20 anos de seguimento, os pacientes atingiram uma CSS de 81%. Em outro estudo, Moschini et al., 2016, compararam os resultados de 50 pacientes com cN+ com os de 252 pacientes com pN1, mas cN0 no estadiamento pré-operatório; a presença de cN+ não foi um preditor significativo de CSS em pacientes submetidos a RP.<sup>15</sup>

No cenário N+, entre as opções incluindo cirurgia no tratamento local, foi demonstrado que a associação de RP e ADT adjuvante precoce demonstrou atingir uma taxa de CSS de dez anos de 80% e melhorou significativamente a CSS e a sobrevida global (SG), com a ressalva de seleção de casos com doença nodal de alto volume e múltiplas características tumorais adversas no estudo dado.<sup>16</sup>

Dentre os princípios da RP robótica no CP localmente avançado estão a ressecção ampla do espaço periprostático, a abertura de fáschia endopélvica, uma dissecação posterior no plano extrafascial com ligadura baixa dos pedículos vasculonervosos e finalmente a linfadenectomia pélvica estendida.<sup>17</sup>

### Radioterapia

A associação do binômio RT e terapia de longo prazo de deprivação hormonal (ADT durante dois a três anos) foi bem estabelecida por diversos *trials* como uma opção padrão de tratamento do câncer localmente avançado.<sup>12,18,19</sup> Mais especificamente, resultados superiores em relação à sobrevida livre de doença e mortalidade CSS foram obtidos com a adição da ADT em uma proposta de neoadjuvância pelo efeito sinérgico citotóxico com a RT.

Em revisão sistemática publicada em 2020, com a inclusão de 90 estudos, nove estudos avaliaram o tratamento com RT isolada versus RT associada a terapia hormonal. Em todos esses estudos, a associação entre RT e ADT foi superior à RT isolada em termos de sobrevida geral, mortalidade CSS e sobrevida livre de metástases. Tal revisão sistemática também mostrou que a terapia hormonal de longo prazo (24-36 meses) foi superior à de curto prazo (quatro a seis meses) quando associada à RT, no que se refere à mortalidade geral, recidiva bioquímica e mortalidade CSS.<sup>12</sup>

Os dados do grupo controle do estudo STAMPEDE corroboram essas evidências, demonstrando sobrevida livre de falha menor no grupo irradiado em relação ao grupo tratado com monoterapia com ADT (*hazard ratio* [HR] 0,33; intervalo de confiança [IC] 95% 0,18- 0,61).<sup>19</sup> Os resultados superiores da associação RT + ADT em relação à monoterapia vêm sendo demonstrados inclusive para pacientes com linfonodos positivos.<sup>13</sup> 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 74-78G. 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%.<sup>20</sup>

## Hormonioterapia isolada

A monoterapia com ADT na doença localmente avançada é considerada apenas em pacientes não elegíveis para cirurgia ou RT. Tendo se optado pela monoterapia com ADT nesses casos. O *trigger* para iniciar o tratamento se baseia nos seguintes critérios: PSA > 50; PSA *doubling time* < 12 meses ou presença de sintomas.<sup>21</sup>

## Recorrência bioquímica

A definição da *Phoenix Consensus Conference* para recorrência bioquímica (BCR) 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 BCR pós-RP, por sua vez, é definida como níveis de PSA acima de 0,2 a 0,4 ng/mL dependendo da literatura avaliada. Já para a BCR após modalidades mais modernas de tratamento (*high intensity focused ultrasound* [HIFU] e crioterapia), ainda não há parâmetros bem estabelecidos de pontos de corte.

Apesar de estudos advogarem que a BCR condiciona risco aumentado de metástases e mortalidade geral, ainda assim a variabilidade de efeito da BCR é alta, sugerindo que apenas certos subgrupos possam ter desfechos clínicos piores. Os casos de BCR de alto risco da EAU seriam aqueles com as seguintes características: tempo de duplicação de PSA < 12 meses ou classificação ISUP (4-5) após RP e o tempo para recorrência < 18 meses ou classificação ISUP (4-5) após RT.<sup>21</sup>

O *guideline* da EAU recomenda realização de mpMRI de próstata para localizar áreas suspeitas e guiar biópsias

em pacientes candidatos a terapia de salvamento, na recidiva após RT, quando o status da biópsia representa um importante preditor de resultado, principalmente se realizada 18-24 meses após o tratamento. O uso da cintilografia óssea e da TC de abdome/pelve apresenta baixa acurácia diagnóstica em pacientes assintomáticos, sendo que apenas 11%-14% dos pacientes com BCR após prostatectomia apresentam TC com achados positivos.<sup>22</sup>

De forma similar, o PET-PSMA também pode ajudar a selecionar os melhores pacientes para as terapias de salvamento após terapia local.<sup>20</sup> Na BCR pós-RP, o PET-PSMA consegue estratificar pacientes em grupos com alta resposta (resultados negativos ou recorrência confinada à próstata) e má resposta (nódulos positivos ou doença a distância) para RT de resgate. 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 CP residual em 15%-58% dos casos e para níveis entre 1-2 ng/mL a identificação de CP residual é de 69%-100% dos casos.<sup>23</sup>

Quando comparamos a mpMRI e o PET-PSMA na identificação de metástases ósseas, uma série prospectiva de 68 pacientes revelou que o PET é superior à ressonância.<sup>24</sup> O nível do PSA também pondera sobre a sensibilidade das biópsias em leito anastomótico, especialmente quando < 1 e, portanto, o tratamento de resgate é decidido na maior parte das vezes sem prova histológica de recorrência local, apenas com a BCR.<sup>25</sup> O fato é que, quando indicada RT no seguimento de tais pacientes, não foi demonstrado que o aumento da dose focal no local da recorrência melhora o resultado do tratamento.

Aos casos de BCR pós-RP pode se oferecer desde acompanhamento ativo (baixo risco da EAU, inaptos com expectativa de vida < 10 anos ou que não desejam se submeter a tratamento de resgate) 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 64G e iniciar idealmente antes do PSA atingir 0,5 ng/mL.<sup>26</sup> O ADT por um período de até dois anos pode ser associado a SRT com benefício mais evidente 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 > 10 anos, PSA < 10 ng/mL, ISUP 2-3 e sem evidência de linfonodos positivos.<sup>27</sup>



As complicações nesse tipo de procedimento não são desprezíveis, sendo reportadas lesões de reto por exemplo em 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 prostate cancer. *Abeloff's Clin Oncol*. 2015;938-44.
- Jager GJ, Ruijter Etg, Van De Kaa CA, De la JJMCH, Jager GJ. Local staging of prostate cancer with endorectal mr imaging: correlation with histopathology. *Vol. 166, AJR*. 1996.
- 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.
- Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, Visschere P, et al. External validation of the 2019 Briganti nomogram for the identification of prostate cancer patients who should be considered for an extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol*. 2020;78(2):138-42.
- Soeterik TFW, Hueting TA, Israel B, Melick HHE, Dijkman LM, Stomps S, et al. External validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Centre and Briganti nomograms for the prediction of lymph node involvement of prostate cancer using clinical stage assessed by magnetic resonance imaging. *BJU Int*. 2021.
- Jansen BHE, Nieuwenhuijzen JA, Oprea-Lager DE, Yska MJ, Lont AP, van Moorselaar RJA, et al. Adding multiparametric MRI to the MSKCC and Partin nomograms for primary 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 [Internet]*. 2020;395(10231):1208-16.
- Tulsyan S, Das CJ, Tripathi M, Seth A, Kumar R, Bal C. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2017;38:1094.
- 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.
- Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E, Cannoletta D, Angelis M, Barletta F, et al. Can negative prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography avoid the need for pelvic lymph node dissection in newly diagnosed prostate cancer patients? a systematic review and meta-analysis with backup histology as reference standard. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(1):1-17.
- Jiao J, Zhang J, Li Z, Wen W, Cui C, Zhang Q, et al. Prostate specific membrane antigen positron emission tomography in primary prostate cancer diagnosis: First-line imaging is afoot. *Cancer Lett*. 2022;548:215883.
- Moris L, Cumberbatch MG, Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol*. 2020;77(5):614-627.
- 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.
- 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. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472-9.
- Gandaglia G, De Lorenzis E, Novara G, Fossati N, De Groote 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 MV, 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, Molinie 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.
- 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.
- N. Mottet van den B, E. Briers PC, J. Grummet, Henry De Santis FG, H van der Kwast, H van der Poel T Lam M, Tilki TWOR, Guidelines Associates: T. Van den Broeck MC, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2019. *Eur Assoc Urol Guidel* 2019. 2019;53:1-161.
- Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:46.
- Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, Buyukkaya F, İribaş A, Alcın 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.
- Zacho HD, Nielsen JB, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, deSouza N, Pape K, et al. Prospective comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT, (18)F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1884.
- Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*. 2010;20(5):1254-66.
- Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3864-71.
- 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 65

#### SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

## Linfadenectomia em câncer de próstata: primária e de resgate

Dr. Jean Felipe Prodocimo Lestingi

Dr. Rafael Ferreira Coelho

Dr. William Carlos Nahas

## Introdução

Atualmente o câncer de próstata (CP) 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, atualmente são mais frequentes os casos de doença localizada, porém, 10% a 20% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metástase linfonodal ao diagnóstico.<sup>1</sup>

O CP 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.<sup>2</sup> 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%.<sup>3</sup>

## Linfadenectomia e estadiamento do câncer de próstata

Uma das mais novas e promissoras técnicas para o estadiamento do CP, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) [<sup>68</sup>Ga] antígeno prostático específico de membrana ([<sup>68</sup>Ga]PSMA) apresenta uma sensibilidade muito baixa na avaliação primária do acometimento linfonodal, mesmo em pacientes de alto risco. Portanto, atualmente, a PET [<sup>68</sup>Ga] PSMA ainda não pode substituir a linfadenectomia (LND) pélvica para excluir metástase linfonodal, isto é, a LND ainda é o padrão-ouro para o estadiamento linfonodal.<sup>4,6</sup>

Muitas séries retrospectivas demonstraram que o CP não segue um padrão de disseminação predeterminado e constante; cerca de 50% dessas metástases linfonodais localizam-se ao longo da artéria ilíaca interna;<sup>7</sup> a taxa de linfonodos pélvicos invadidos em pacientes com CP 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.<sup>8-12</sup>

Entretanto, estudos indicaram ser necessária a ressecção de pelo menos 20 linfonodos para que o estadiamento do CP seja adequado, algo similar ao demonstrado na LND do câncer vesical.<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup> Porém, mesmo na presença de dissecações nodais extensas, aproximadamente 25% dos linfonodos potencialmente portadores de metástases de CP não serão removidos por estarem em cadeias não abrangidas pela LND pélvica.<sup>15</sup>

A nomenclatura da extensão dessa dissecação foi padronizada pelo painel de especialistas para o *guideline* europeu de tratamento local com intenção curativa do CP de 2017 de acordo com a figura 1.<sup>16</sup>

## 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%.<sup>3</sup> Ao comparar a LND limitada/padrão versus estendida/superestendida em 176 estudos e 77.303 pacientes, a maior revisão da literatura demonstrou que as complicações intraoperatórias e pós-operatórias foram fortemente relacionadas à extensão da LND (*risk ratio* [RR]: 0,55; p = 0,01 e RR: 0,46; p < 0,00001, respectivamente). As principais complicações foram formação de linfocele (RR: 0,52; p = 0,0003) e eventos tromboembólicos (RR: 0,59; p = 0,008).<sup>17</sup>

Semelhantemente, Fossati et al. compararam a LND versus não LND e compararam também a dissecação estendida versus limitada. A LND e a dissecação estendida foram associadas a desfechos não oncológicos intraoperatórios e pós-operatórios significativamente piores, como sangramento, linfocele e aumento do tempo cirúrgico.<sup>16</sup>

## Papel oncológico da LND no tratamento primário do CP

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.<sup>18</sup>

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 de resultados oncológicos entre disseções limitada versus estendida (fenômeno Will Rogers).<sup>19</sup>

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 CP localizado de riscos intermediário e alto submetidos a prostatectomia radical (PR). No total, 300 pacientes foram randomizados e operados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) entre maio de 2012 e dezembro de 2016 (1:1, 150 LNDPL e 150 LNDPE). Ao mostrar cinco vezes mais metástase linfonodal na disseção estendida, confirmamos 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 Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) graus 3-5 submetidos à disseção estendida.<sup>20</sup>

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. compararam 21 estudos retrospectivos sem LND versus qualquer tipo de LND e não encontraram diferenças significativas em favor da LND para RBQ, metástases a distância ou sobrevida câncer-específica (SCE) e sobrevida global (SG).

Comparando LNDPL versus 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 mil pacientes, respectivamente) e operados por apenas dois cirurgiões em cada estudo.<sup>16</sup> 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. Em uma 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%,  $p < 0,001$ ).<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup> Recentemente, Sood et al. também demonstraram um benefício direto independente da LND na SG se o risco de ILN for  $> 20\%$ .<sup>23</sup>

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 submetidas a PR e LND, em comparação com aqueles que receberam tratamento posteriormente.<sup>24</sup>

Mais recentemente, Touijer et al., numa coorte retrospectiva e multicêntrica de 1.338 pacientes com linfonodos positivos (27% com mais de dez 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.<sup>25</sup> 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 European Association of Urology (EAU) e da American Urological Association (AUA) para a realização da LND estão resumidas na figura 2.<sup>26,27</sup>

## LND de resgate

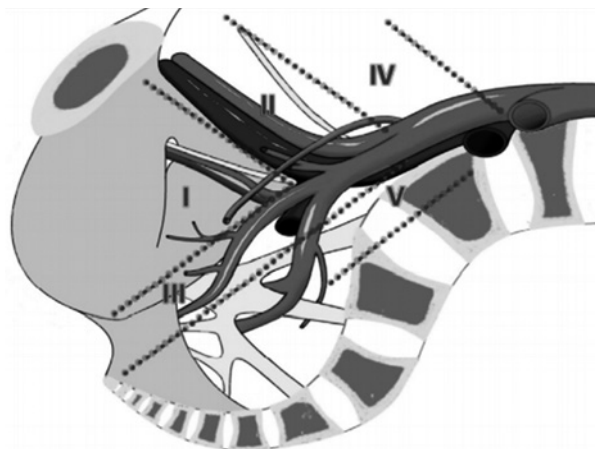
A LND de resgate é uma opção de tratamento oferecida em centros de alto volume por cirurgiões experientes para pacientes com RBQ pós-PR e critérios restritos: PSA < 4 ng/mL, Gleason ≤ 7 (ISUP 1-3), doença exclusivamente linfonodal de baixo volume limitada à pelve comprovada por PET-PSMA. As séries publicadas de LND de resgate mostram 9%-22% (em geral com média de 15%) dos pacientes livres de RBQ em cinco anos.<sup>28,29</sup> 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 multidisciplinar.<sup>30</sup>

## Considerações finais

A LND limitada não tem benefício de ser realizada. A LND estendida é reservada para os pacientes com risco intermediário com chance de ILN > 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.



I, obturadora; II, ilíaca externa; III, ilíaca interna; IV, ilíaca comum; V, pré-sacral.

Adaptada de Fossati et al., 2017<sup>16</sup>

Figura 1. Regiões anatômicas da LND pélvica.

Classificação da LND de acordo com suas respectivas cadeias:

- LND **limitada**: linfonodos obturadores;
- LND **padrão**: linfonodos obturadores e ilíacos externos;
- LND **estendida**: linfonodos obturadores, ilíacos externos e ilíacos internos;
- LND **superestendida**: linfonodos obturadores, ilíacos externos, ilíacos internos, ilíacos comuns e pré-sacral.<sup>16</sup>

Guidelines 2022 LND no câncer de próstata	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicada para os pacientes de alto risco/doença localmente avançada</li> <li>• Quando indicada, deve ser realizada LND <b>estendida</b></li> <li>• Pacientes de baixo risco: não deve ser realizada pelo baixo risco de ILN</li> <li>• Pacientes de risco intermediário: calcular o risco de ILN em nomogramas               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar LND se risco &gt; 5%</li> <li>• Caso nomogramas utilizem ressonância magnética multiparamétrica e biópsia guiada, realizar se risco &gt; 7%<sup>26</sup></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fornece informações de estadiamento que podem orientar o manejo futuro</li> <li>• Sem melhora nas sobrevidas livre de metástases, câncer-específica ou global</li> <li>• Usar nomogramas para selecionar pacientes               <ul style="list-style-type: none"> <li>• O benefício potencial de identificar a doença linfonodal positiva deve ser balanceado com o risco de complicações</li> </ul> </li> <li>• Dissecção estendida               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora a precisão do estadiamento em comparação com uma dissecção limitada</li> </ul> </li> <li>• Deve-se concluir uma prostatectomia radical se linfonodos regionais suspeitos forem encontrados no intraoperatório<sup>27</sup></li> </ul>
European Association of Urology	American Urological Association

Elaborada a partir de Eastham et al., 2022;<sup>26</sup> Mottet et al., 2021.<sup>27</sup>

Figura 2. Resumo das diretrizes da EAU e da AUA para a realização da LND pélvica.

## Referências

- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
- McLaughlin AP, Saltzstein SL, McCullough DL, Gittes RF. Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J Urol.* 1976;115(1):89-94.
- 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.
- 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.
- 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.
- Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E, Cannoletta D, de Angelis M, Barletta F, et al. Can negative prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography avoid the need for pelvic lymph node dissection in newly diagnosed prostate cancer patients? a systematic review and meta-analysis with backup histology as reference standard. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(1):1-17.
- 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.
- 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.
- Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;52(1):29-37.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Prasad SM, Shalhav AL. Comparative effectiveness of minimally invasive versus open lymphadenectomy in urological cancers. *Curr Opin Urol.* 2013;23(1):57-64.
- 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.
- Fossati N, Willemsse 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.
- Cacciamani GE, Maas M, Nassiri N, Ortega D, Gill K, Dell'Oglio P, et al. Impact of pelvic lymph node dissection and its extent on perioperative morbidity in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(2):134-49.
- 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.
- Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. *J Urol.* 2008;179(1):28-33.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, risk assessment, staging, and risk-based management. *J Urol.* 2022;208(1):10-8.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, 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.
- 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.
- 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.
- 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO **66**

#### SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

## Câncer de próstata metastático sensível à castração

Dr. Paulo Priante Kayano

Dr. Guilherme Miranda

Dr. Antonio Flavio

## Introdução e diagnóstico

Consideram-se pacientes com câncer de próstata metastático (CPm) aqueles que apresentam metástases por métodos convencionais (tomografia computadorizada e cintilografia óssea).<sup>1</sup> Os novos métodos diagnósticos como tomografia por emissão de pósitrons – antígeno de membrana específico para próstata (PET-PSMA) não foram incluídos nos estudos e não são considerados nos “guidelines”.

O conceito de CPm sensível à castração se refere a pacientes que nunca receberam bloqueio androgênico (BA) ou aqueles que estão em bloqueio e ainda são responsivos. Estão incluídos nesse conceito os pacientes diagnosticados já com doença metastática (*de novo*) e os pacientes que progridem com metástases após o tratamento local (prostatectomia radical ou radioterapia).

## Histórico

A urologia tem dois prêmios Nobel, um deles dado aos Drs. Huggins e Hodges, que demonstraram o efeito da castração no CPm, em 1966.<sup>2</sup> Através de sua pesquisa hoje sabemos que os receptores de andrógenos são altamente expressados em células de CP e estimulam diretamente o crescimento e sobrevivência celular. Através da pesquisa o BA tornou-se a terapia primária para o CPm e a castração deve ser considerada adequada quando os valores de testosterona estão < 50.

## Estratégias terapêuticas

Existem três principais mecanismos para alcançar o BA:

1. Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal: a liberação pulsátil do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) do hipotálamo resulta na liberação do hormônio luteinizante (LH) pela hipófise, este estimula os receptores nas células de Leydig no testículo a produzir a testosterona. Então, a quebra da liberação pulsátil de LHRH, seja por circulação exógena contínua do LHRH (agonistas, por exemplo: leuprolida, goserrelina) ou pelo bloqueio dos receptores do LHRH na hipófise (antagonista, por exemplo: degarelix) resulta em queda na produção de testosterona.
2. Inibição de enzimas envolvidas na síntese androgênica: a síntese da testosterona começa com o colesterol e envolve diversas enzimas, incluindo a 17-alfa-hidroxilase, C17,20-liase (CYP17). Essas duas

enzimas são alvos da abiraterona (inibidor do citocromo p450).

3. Inibição competitiva com o receptor de androgênio: a atividade da testosterona é mediada através da ativação dos receptores de androgênio (RAs). Esses receptores ficam no citoplasma e podem ser ativados por diversos ligantes, sendo a principal di-hidrotestosterona (DHT). Uma vez ativado, o RA transloca-se para o núcleo, onde se liga ao elemento de resposta androgênica no DNA para promover a transcrição dos genes envolvidos no crescimento celular e sobrevivência das células de câncer de próstata. Os agentes de primeira geração competem com o androgênio no sítio de ligação do receptor de androgênio (por exemplo: bicalutamida). Os agentes de segunda geração, como a enzalutamida e apalutamida também inibem a translocação nuclear do RA e inibem a ligação com o DNA do RA e sua coativação.

## Fatores prognósticos

O volume de doença metastática é importante e sabidamente relacionado com o prognóstico da doença. O estudo CHARTED<sup>3</sup> introduziu o conceito de volume de doença e o estudo LATITUDE<sup>4</sup> o conceito de risco da doença, sendo importantes parâmetros para definir melhor resposta a determinado tratamento.

Tabela 1. Definição de alto volume/risco

<b>CHAARTED</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 4 metástases ósseas incluindo ≥ 1 fora da coluna vertebral ou pelve;</li> <li>OU</li> <li>• Presença de metástase visceral.</li> </ul>
<b>LATITUDE</b>	Presença de ≥ 2 fatores, sendo eles: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 3 metástases ósseas;</li> <li>• Metástase visceral;</li> <li>• ISUP ≥ 4.</li> </ul>

Outro fator prognóstico importante é a resposta inicial ao BA. O estudo SWOG 9346 demonstrou que a queda do antígeno prostático específico (PSA) para valores ≤ 4 ng/mL após sete meses do BA é associada a maior sobrevivência global.<sup>5</sup> Sendo a mediana de sobrevivência global de 75 meses quando a queda do PSA para < 0,2 ng/mL, contra 13 meses quando a queda não foi < 4 ng/mL.

Por fim, outro fator prognóstico é a presença de sintomas ósseos. O estudo SWOG 8894 demonstrou que pacientes com sintomas ósseos apresentaram pior prognóstico na sobrevivência em dez anos.<sup>6</sup>



## Tratamento

O BA pode ser realizado tanto com o uso de antagonista como agonista do LHRH e também através da castração cirúrgica (orquiectomia bilateral). O nível de testosterona é reduzido mais rapidamente com orquiectomia e antagonista de LHRH, portanto, pacientes com compressão da medula espinhal ou outras possíveis complicações iminentes do CP devem ser tratados com orquiectomia bilateral ou antagonistas de LHRH como opções preferenciais.

Estudos demonstraram o ganho de sobrevida global com a associação do BA contínuo com bloqueio direto da via androgênica (abiraterona com prednisona, apalutamida, enzalutamida) ou com quimioterapia (docetaxel), sendo seu uso hoje considerado primeira linha de tratamento.

## Seguimento após início do tratamento

O *guideline* da American Urological Association (AUA) também recomenda: obter PSA basal e seriar o PSA a cada 3-6 meses depois do início do BA e considerar realização periódica de exames de imagem.<sup>1</sup>

## Avaliação genética

Para pacientes com CPM sensível à castração, independente da idade ou história familiar deve-se oferecer aconselhamento genético e teste germinativo.<sup>1</sup>

## Principais estudos

### docetaxel

O estudo CHAARTED<sup>3</sup> randomizou pacientes entre BA + docetaxel (seis ciclos) ou apenas BA. No seguimento mediano de 53,7 meses, a sobrevida global foi de 57,6 meses para o grupo de quimio-hormonioterapia contra 47,2 meses no grupo apenas com BA (*hazard ratio* [HR] 0,72; intervalo de confiança [IC] 95% 0,59-0,89;  $p = 0,0018$ ). Ganho de 12 meses na sobrevida global. Na análise de subgrupo, os pacientes com alto volume de doença foram os que apresentaram maior ganho de sobrevida, sendo este de 17 meses (49,2 meses vs. 32,2 meses – HR 0,60 (0,45-0,81);  $p < 0,001$ ).<sup>7</sup>

Outro estudo que avaliou o uso do docetaxel foi o estudo STAMPEDE.<sup>7</sup> Esse é um estudo com múltiplos braços e múltiplos estágios de doença. Nesse braço avaliou o uso do docetaxel + BA versus docetaxel + ácido zoledrônico + BA versus apenas BA. O estudo incluiu pacientes tanto de alto risco, localmente avançado e metastático. O grupo que recebeu docetaxel + BA demonstrou ganho de sobrevida global de 81 meses vs. 71 meses para apenas BA (HR 0,78; IC 95% 0,66-0,93;  $p = 0,006$ ) e também ganho de sobrevida em cinco anos de 63% contra 57%. O estudo incluiu pacientes

de alto risco e localmente avançado, sendo realizada uma análise de subgrupo, pré-planejada apenas dos pacientes metastáticos. A sobrevida mediana foi de 60 meses para BA + docetaxel versus 45 meses para BA. Sobrevida de cinco anos 50% vs. 39%.

Uma análise recente de sobrevida no seguimento a longo prazo do STAMPEDE demonstrou redução significativa do risco de morte no braço BA + docetaxel (HR 0,81; IC 95% 0,69-0,95;  $p = 0,009$ ), sem diferença no efeito entre alto e baixo volume de doença metastática.<sup>8</sup>

### abiraterona

O estudo LATITUDE<sup>4</sup> incluiu 1.199 pacientes com CPM *de novo* e dois de três fatores de alto risco. Randomizado para abiraterona + prednisona + BA versus placebo + BA. Mediana de sobrevida global não foi alcançada no grupo abiraterona + prednisona + BA e foi de 34,7 meses no grupo placebo + BA (HR 0,62;  $p < 0,001$ ). Ou seja, redução de 38% no risco de morte quando comparado com placebo. A sobrevida livre de progressão radiográfica foi de 33 meses no grupo abiraterona vs. 14,8 meses no placebo.

O braço da abiraterona do STAMPEDE<sup>9</sup> randomizou 1.917 pacientes para receber abiraterona + prednisolona + BA versus BA. A sobrevida global em três anos foi de 83% para os pacientes que receberam abiraterona versus 76% para apenas BA.

### apalutamida

O estudo TITAN<sup>10</sup> avaliou o uso da apalutamida com BA. Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, incluiu 1.052 pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração (mCPSC), entre receber apalutamida + BA ou placebo + BA. Esse estudo demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão radiológica, com mediana não alcançada no grupo apalutamida e 22,1 meses no grupo placebo. Demonstrou ganho de sobrevida global em 24 meses de 82,4% no grupo apalutamida e 73,4% no grupo placebo. A taxa de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos.

### enzalutamida

O estudo ARCHES<sup>11</sup> em 2019, estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, incluiu 1.150 pacientes com CPmsc entre receber enzalutamida + BA versus placebo + BA. Com seguimento mediano de 14,4 meses e desfecho primário de sobrevida livre de progressão radiológica, demonstrou redução no risco de progressão ou morte de 61% (19,0 meses versus não alcançado; HR 0,39; IC 95% 0,30-0,50;  $p < 0,001$ ).

Por fim, o outro estudo que avaliou a enzalutamida foi o ENZAMET,<sup>12</sup> estudo fase 3, que randomizou 1.125

pacientes nesse mesmo cenário sensível à castração entre receber enzalutamida + BA ou placebo + BA. A sobrevida global em três anos foi de 80% no grupo enzalutamida vs. 72% no grupo controle. Com seguimento mediano de 34 meses, o HR para morte foi de 0,67;  $p = 0,002$ , a favor do grupo enzalutamida.

## darolutamida

O estudo ARASENS,<sup>13</sup> estudo fase 3, randomizou 1.306 pacientes com CPmsc para receber darolutamida ou placebo + BA e docetaxel. Na data da análise primária, o risco de morte foi significativamente menor em 32,5% no grupo que recebeu darolutamida em comparação ao grupo placebo (HR 0,68; IC 0,57-0,80;  $p < 0,001$ ). Efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos.

## Comparação de tratamentos

Ainda não há estudos de comparação direta entre os tratamentos. O único estudo nesse perfil foi o STAMPEDE, com mediana de seguimento de quatro anos, em análise

indireta comparando o braço docetaxel com abiraterona, que não demonstrou diferença entre a sobrevida global, sobrevida livre de metástase, sobrevida câncer-específica ou eventos esqueléticos sintomáticos.<sup>14</sup> Os antiandrogênicos têm melhor perfil de segurança quando comparados com o docetaxel.

## Tratamento local no CPmsc

O papel da radioterapia foi avaliado por diversos estudos, entre eles o STAMPEDE,<sup>15</sup> HORRAD<sup>16</sup> e PEACE-1.<sup>17</sup> E uma metanálise demonstrou que não existe benefício em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, porém tem ganho na progressão bioquímica, com HR 0,74; IC 95% 0,67-0,82;  $p = 0,94 \times 10^{-8}$ . Também demonstrou ganho de sobrevida livre de falha com HR 0,76; IC 95% 0,69-0,84;  $p = 0,64 \times 10^{-7}$ , o que equivale a benefício de cerca de 10% em três anos. O ganho foi mais proeminente em pacientes com baixo volume de doença metastática. Em pacientes com menos de cinco metástases ósseas, o ganho de sobrevida em três anos foi de 7%. Autores concluíram que a radioterapia pode ser considerada nesse cenário.<sup>18</sup>

## Referências

- Lowrance WT, Breaux 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.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002;168(1):9-12.
- Sweeney CJ, Chen YH, 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.
- 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(24):3984-90.
- Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2003;2(1):41-5.
- 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 Lond Engl*. 2016;387(10024):1163-77.
- Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(12):1992-2003.
- 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.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
- 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 Off J Am Soc 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.
- Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-42.
- Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(5):1235-48.
- Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10162):2353-66.
- Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol*. 2019;75(3):410-8.
- Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10336):1695-707.
- Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Ryzewska LH, Vale CL, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019;76(1):115-24.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 67

#### SEÇÃO VII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: PRÓSTATA

## Câncer de próstata: tratamento da doença resistente à castração

Dr. Thiago Camelo Mourão

Dr. Conrado Garrigos Pascini

Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos

## Introdução

O câncer de próstata resistente à castração (CPRC) apresenta um estágio mais tardio da história da doença, que pode ter evoluído a partir da recorrência de uma doença inicialmente localizada ou a partir de uma doença metastática *de novo*.

Diante dessa heterogeneidade, é possível ainda diferenciarmos o CPRC sem evidência de lesões metastáticas pelos métodos de estadiamento empregados CPRC não metastático (CPRCnm) ou CPRC metastático (CPRCm).

Nesta fase da doença, os objetivos principais do tratamento são: retardar ou tratar sintomas, como dor óssea; retardar a progressão radiográfica da doença; além de buscar otimizar a qualidade de vida do paciente.

## Definição

A definição do CPRC abrange os pacientes que atingiram níveis séricos de castração da testosterona (< 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L), mas que apesar disso apresentam, pelo menos, um dos dois critérios a seguir:<sup>1</sup>

- a) Progressão bioquímica: três elevações consecutivas do antígeno prostático específico (PSA) com um intervalo de ao menos uma semana entre elas, resultando em dois aumentos de 50% acima do nadir, além de um PSA > 2 ng/mL.
- b) Progressão radiológica: aparecimento de novas lesões, sendo duas ou mais lesões ósseas na cintilografia óssea ou uma nova lesão de partes moles pelos critérios do Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).

## Considerações históricas e biologia do CPRC

Há décadas, sabe-se a partir dos estudos de Huggins e Hodges (1941) os efeitos terapêuticos da supressão de testosterona em homens com câncer de próstata avançado, sendo esse o princípio central da terapia de deprivação androgênica (ADT, do inglês *androgen deprivation therapy*).<sup>2</sup> Apesar de um tratamento efetivo inicial, quase todos os pacientes em uso de ADT irão, eventualmente, desenvolver alguma evidência de resistência ao tratamento.

Em uma situação fisiológica, o receptor de androgênio é ativado pela ligação com o hormônio e, em seguida, realiza uma translocação nuclear, onde causa suas ações nas células prostáticas. Já em uma situação de resistência à castração, três possíveis mecanismos adaptativos coexistem para isso: amplificação do receptor, tornando-o mais

ávido pela testosterona restante; mutações, tornando-o ativo independentemente da presença do androgênio; e produção de androgênio intratumoral. Além disso, pode ocorrer a ativação de outras vias associadas a fatores de crescimento e citocinas.

A castração hormonal afeta inicialmente a taxa de morte celular das células cancerígenas. Progressivamente, ocorre um aumento do limiar que leva à apoptose celular, resultando no acúmulo de células resistentes que dominam o comportamento biológico do tumor em fases mais tardias.<sup>3</sup>

No passado, as respostas iniciais dos pacientes que falhavam à ADT e que necessitavam de manipulações hormonais de segunda geração eram modestas, variando entre dois e quatro meses, apenas. Nesse cenário, podemos citar o dietilestilbestrol, a aminoglutetimida, o cetoconazol, além de corticosteroides.<sup>4</sup> Além disso, exemplos históricos de agentes quimioterápicos, com descrição de sobrevida entre 6 e 12 meses, são a ciclofosfamida, o 5-fluorouracil, a estramustina, vinorelbina, etoposídeo, cisplatina, carboplatina, doxorrubicina, mitoxantrona, paclitaxel, finalizando com docetaxel e cabazitaxel, em uso atual e com melhores taxas de sobrevida.

Dentre os fatores prognósticos descritos, a dinâmica do PSA, particularmente o seu tempo de duplicação (PSADT, do inglês *PSA doubling time*), está associada à progressão radiográfica e sobrevida.<sup>5</sup> Outros parâmetros clínicos e laboratoriais são o *performance status*, a presença de dor, anemia, a fosfatase alcalina basal, o nível de lactato desidrogenase, a extensão do envolvimento ósseo (número e distribuição das lesões) e a presença de metástase visceral.<sup>6,7</sup>

Por fim, destaca-se a recomendação de oferecer testes genômicos somáticos para pesquisa de defeitos de reparo homólogos e nos genes de *mismatch repair* (MMR) em todos os pacientes metastáticos, preferencialmente com amostragem do sítio de metástase.

## Tratamento do câncer de próstata resistente à castração não metastático

Um estudo prospectivo, envolvendo pacientes com CPRCnm, demonstrou que o tempo mediano para o aparecimento de metástases ósseas foi de 30 meses, sendo que, em dois anos, apenas 33% dos casos de CPRCnm desenvolveram metástases. O PSA basal > 10 ng/mL e a velocidade do PSA foram os principais fatores preditores.<sup>8</sup>

As recomendações do grupo Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) sugerem cintilografia óssea e tomografia quando o PSA alcança

2 ng/mL e, se negativo, repetir ao atingir 5 ng/mL. Essa análise é novamente feita a cada duplicação do PSA em homens assintomáticos avaliados trimestralmente.<sup>9</sup>

Em fevereiro de 2018, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a primeira droga especificamente para uso em pacientes no cenário CPRCnm, a **apalutamida** (Spartan).<sup>10,11</sup>

Essa aprovação regulatória baseou-se, inicialmente, no *endpoint* primário de melhorar a sobrevida livre de metástase (SLM). De modo sequencial, houve posteriormente também a aprovação da **enzalutamida** (Prosper) e da **darolutamida** (Aramis).<sup>12</sup>

Essas três drogas são potentes antagonistas do receptor de androgênio e são recomendadas particularmente no CPRCnm com PSADT  $\leq$  10 meses, resultando em um aumento da SLM  $>$  70% e uma redução do risco de morte ao redor de 30%.

## Tratamento do câncer de próstata resistente à castração metastático

Uma mensagem inicial é que todos os pacientes em diferentes terapias subsequentes devem manter a castração química (com agonista ou antagonista de hormônio liberador de hormônio luteinizante [LHRH]) ou realizar a castração cirúrgica, mesmo em uso de quimioterapia.

É importante frisar que existe uma grande heterogeneidade nesse grupo de pacientes, e um acompanhamento cuidadoso deve ser enfatizado. O envolvimento mais comum é o ósseo, ao passo que 30%-40% demonstram acometimento linfonodal e a ocorrência de metástase visceral é menos comum ( $<$  20%), sendo ainda mais rara quando ocorre na ausência de lesões ósseas.

Até 2004 (era pré-docetaxel), a terapia padrão era a mitoxantrona com prednisona, com efeito apenas sintomático. A partir daí, o estudo TAX 327 demonstrou ganho de sobrevida global (SG) mediana, que chegou a mais de 19 meses com **docetaxel** 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoso (IV) a cada três semanas + prednisona 5 mg duas vezes ao dia.<sup>13</sup>

No entanto, as terapias hormonais de nova geração também demonstraram ganho de SG, culminando na aprovação de diversas drogas em um curto período de tempo.

- **abiraterona:** inibidor da CYP17. Suprime a produção androgênica da adrenal e de outras fontes extragonadais (até 10% da produção total de androgênios). Usada em associação com prednisona com o intuito de reduzir síndrome de hiperaldosteronismo secundário. Dose de 1.000 mg/dia via oral (VO) + 10 mg de prednisona. Aprovada no cenário

pós-docetaxel (COU-AA-301; SG = 14,8 meses) e pré-docetaxel (COU-AA-302; *hazard ratio* (HR) = 0,81 para SG).<sup>14,15</sup>

- **Antagonistas do receptor de androgênio de nova geração:** o primeiro deles é a **enzalutamida**, que além de bloquear o receptor, inibe a translocação nuclear e inibe a associação com o DNA. O estudo pivotal AFFIRM (SG = 18,4 meses) e o PREVAIL trouxeram respostas nos cenários pós e pré-docetaxel, respectivamente.<sup>16,17</sup> Os efeitos colaterais são fadiga, diarreia e fogachos. Convulsões foram descritas em 1% dos pacientes. Outra medicação dessa classe é a **apalutamida**, com vantagem potencial de não ultrapassar a barreira hematoencefálica.
- **cabazitaxel:** aprovado em 2010 (2.ª linha) em pacientes com CPRC refratários ao docetaxel (*TROPIC trial*). Doses de 20-25 mg/m<sup>2</sup> IV 3/3 semanas + prednisona 10 mg/dia, atingindo uma SG mediana de 15,1 meses.<sup>18</sup> O benefício foi ainda mais pronunciado em pacientes com Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1 e naqueles com progressão da doença com menos de três meses do início do docetaxel. Efeitos adversos são neutropenia, diarreia e neuropatia, em menor frequência. O uso sequencial de terapias hormonais de nova geração, como abiraterona e enzalutamida, não é recomendado, particularmente se o tempo de resposta foi curto (até 12 meses). Nesses casos, o cabazitaxel parece ser a melhor opção (*CARD trial*).<sup>19</sup>
- **Inibidores de poli[adenosina difosfato-ribose]polimerase (PARP):** o **olaparibe** é uma droga aprovada para CPRCm em 2.ª ou 3.ª linha em pacientes com mutação germinativa ou somática de genes de reparo do DNA (*BRCA 1/2, ATM*). Taxa de resposta de 88% no estudo PROFOUND.<sup>20</sup>
- **ipatasertibe:** mais de 40% dos cânceres de próstata têm perda do gene *PTEN*, cuja proteína regula a via PI3K/Akt/mTOR, associada por sua vez com resistência tumoral. A combinação ipatasertibe, abiraterona e prednisona demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão radiográfica no estudo IPAtential em CPRCm 1.ª linha, assintomático ou oligossintomático, que evidenciavam esse tipo de alteração.<sup>21</sup>
- **Imunoterapia:** o **sipuleucel-T** é uma vacina de células dendríticas carregada com fosfatase ácida prostática do indivíduo. O estudo IMPACT foi responsável pela aprovação em CPRCm assintomático ou oligossintomático.<sup>22</sup> O **pembrolizumabe**, um anticorpo anti-PD1, foi aprovado para CPRCm que progrediu em

tratamentos prévios e que apresentam alto nível de instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência em um dos genes de MMR. Essas alterações podem ser encontradas em apenas cerca de 3% dos CPRC, associando-se também com síndrome de Lynch.<sup>23</sup>

- **Radium-223:** emissor de partículas alfa, com uma penetração muito baixa na medula óssea (< 100 µm), reduzindo a toxicidade hematológica. A partir do estudo ALSYMPCA, o radium-223 (50 kBq/kg, IV, 4/4 semanas em seis doses) pode ser oferecido para pacientes com CPRCm com sintomas decorrentes de metástases ósseas, na ausência de metástase visceral ou linfonodomegalia > 3 cm, resultando em melhora de SG e retardando eventos ósseos.<sup>24</sup>
- **Terapia baseada em PSMA (<sup>177</sup>Lu-PSMA-617):** no contexto de 3.<sup>a</sup> linha pós-docetaxel e um agente hormonal, pacientes com CPRCm e exames de PSMA PET-TC e FDG-PET/TC concordantes, essa terapia-alvo teve significativa redução do PSA (Therap), além de ter demonstrado ganho de SG quando adicionada à terapia padrão.<sup>25,26</sup>

- **Quimioterapia com platina:** variantes agressivas, como o carcinoma neuroendócrino de pequenas células, além de pacientes portadores de mutações nos genes de reparo do DNA, podem beneficiar-se de quimioterápicos com platina.<sup>27,28</sup>
- **Terapia androgênica bipolar:** historicamente, demonstra-se que a administração de testosterona exógena ou seus derivativos pode induzir um *flare* tumoral e piora clínica, podendo resultar em dor óssea, além de complicações neurológicas, urológicas e de coagulação em uma parcela dos pacientes. Contudo, um novo conceito analisado em estudo fase 2 consiste em uma transição rápida de um estado de castração para níveis suprafisiológicos de testosterona, retornando novamente aos níveis de castração. Houve resposta do PSA e controle da doença em um número significativo de pacientes, incluindo uma possível ressensibilização à enzalutamida.<sup>29</sup>

## Referências

- Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines Edn presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022 [Internet]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2022. p. 229. Disponível em: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>. Acesso em: fev. 2023.
- Huggins C, Hodges C V. Studies on Prostatic Cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. J Urol [Internet]. 2002;168(1):9-12. Disponível em: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2964820-3>. Acesso em: fev. 2023.
- Berges RR, Vukanovic J, Epstein JI, CarMichel M, Cisek L, Johnson DE, et al. Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. Clin Cancer Res [Internet]. 1995;1(5):473-80. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816006>. Acesso em: fev. 2023.
- Antonarakis ES, Carducci MA. Treatment of castration-resistant prostate cancer. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA (editors). Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Filadélfia: Elsevier; 2021. p. 3687-706.
- Robinson D, Sandblom G, Johansson R, Garmo H, Aus G, Hedlund PO, et al. PSA kinetics provide improved prediction of survival in metastatic hormone-refractory prostate cancer. Urology [Internet]. 2008;72(4):903-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639324>. Acesso em: fev. 2023.
- Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A Contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: A TAX327 study analysis. Clin Cancer Res [Internet]. 2007 Nov 1;13(21):6396-403. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/13/21/6396/130999/>. Acesso em: fev. 2023.
- Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2003;21(7):1232-7. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.06.100>. Acesso em: fev. 2023.
- Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bihartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2005;23(13):2918-25. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.01.529>. Acesso em: fev. 2023.
- Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology [Internet]. 2014;83(3):664-9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951301371X>. Acesso em: fev. 2023.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(15):1408-18. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715546>. Acesso em: fev. 2023.
- 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 [Internet]. 2019;380(13):1235-46. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1815671>. Acesso em: fev. 2023.
- 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 [Internet]. 2018;378(26):2465-74. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800536>. Acesso em: fev. 2023.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2004;351(15):1502-12. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa040720>. Acesso em: fev. 2023.
- 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 [Internet]. 2011;364(21):1995-2005. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1014618>. Acesso em: fev. 2023.
- 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 [Internet]. 2013;368(2):138-48. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209096>. Acesso em: fev. 2023.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. In: Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al. (editors).

- N Engl J Med [Internet]. 2012;367(13):1187-97. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1207506>>. Acesso em: fev. 2023.
17. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Loriot Y, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(4\_suppl):LBA1-LBA1. Disponível em: <[https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.4\\_suppl.lba1](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.4_suppl.lba1)>. Acesso em: fev. 2023.
  18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, 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* [Internet]. 2010;376(9747):1147-54. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361061389X>>. Acesso em: fev. 2023.
  19. 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* [Internet]. 2019;381(26):2506-18. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911206>>. Acesso em: fev. 2023.
  20. 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* [Internet]. 2020;382(22):2091-102. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911440>>. Acesso em: fev. 2023.
  21. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, Sandhu S, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2021;398(10295):131-42. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621005808>>. Acesso em: fev. 2023.
  22. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;363(5):411-22. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1001294>>. Acesso em: fev. 2023.
  23. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(4):471. Disponível em: <<http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.5801>>. Acesso em: fev. 2023.
  24. 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* [Internet]. 2013;369(3):213-23. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1213755>>. Acesso em: fev. 2023.
  25. Hofman MS, Emmett L, Violet J, Y. Zhang A, Lawrence NJ, Stockler M, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of 177 Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int* [Internet]. 2019;124:5-13. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.14876>>. Acesso em: fev. 2023.
  26. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(12):1091-103. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107322>>. Acesso em: fev. 2023.
  27. Aparicio A, Xiao L, Tapia ELN, Hoang A, Ramesh N, Wu W, et al. The aggressive variant prostate carcinoma (AVPC) molecular signature (-MS) and platinum-sensitivity in castration resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(15\_suppl):5013-5013. Disponível em: <[http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5013](http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5013)>. Acesso em: fev. 2023.
  28. Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, Cronin AM, Csabai I, Ledet E, et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* [Internet]. 2017;123(18):3532-9. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.30808>>. Acesso em: fev. 2023.
  29. Denmeade SR, Wang H, Agarwal N, Smith DC, Schweizer MT, Stein MN, et al. TRANSFORMER: A randomized phase II study comparing bipolar androgen therapy versus enzalutamide in asymptomatic men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(12):1371-82. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02759>>. Acesso em: fev. 2023.



## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 68**

#### **SEÇÃO VIII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO**

**Adrenal I (epidemiologia, diagnóstico e imagem –  
Cushing, hiperaldosteronismo, feocromocitoma,  
carcinoma e massas adrenais incidentais)**

Dr. Fábio Yoshiaki Tanno

Dr. Victor Srougi



## Introdução

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) **Fasiculada:** responsável pela produção de glicocorticoides;
- 3) **Reticulada:** responsável pela produção dos andrógenos adrenais.

## Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo é uma causa negligenciada de hipertensão arterial sistêmica (HAS), responsável por até 10% de todos os casos.<sup>1</sup> 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<sup>+</sup> em detrimento da eliminação do K<sup>+</sup> 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, 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 de idade, com história de hipertensão ou de infarto miocárdico em familiares com < 40 anos de idade, devem realizar pesquisa genética para hiperaldosteronismo familiar.<sup>1</sup>

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. Portanto, recomenda-se que seja realizado o cateterismo seletivo das veias adrenais em todos os casos, para determinar o lado com produção anômala de aldosterona. A única exceção são pacientes < 40 anos de idade, com um nódulo adrenal > 1 cm e adrenal contralateral normal.

## Hipercortisolismo

A principal causa de hipercortisolismo é a administração exógena descontrolada de corticoides. As causas endógenas são divididas em dois grupos: hormônio adrenocorticotrófico (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 autônomas) 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 plethora 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. Denominam-se Cushing subclínico os casos que manifestam o hipercortisolismo e a síndrome metabólica, contudo sem os sinais clínicos típicos da síndrome de Cushing.<sup>2</sup>

O hipercortisolismo pode ser avaliado através do cortisol sérico, cortisol salivar, cortisol na urina de 24 horas e no teste de supressão com dexametasona, cujo resultado é o mais sensível (administra-se 1 mg de dexametasona às 23 horas e colhe-se o cortisol sérico às 7 horas do dia seguinte). Para determinar se trata-se 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.

## 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4,5</sup> 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 metaiodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG) também pode ser usada para detectar paragangliomas ou metástases, com sensibilidade de cerca de 85%.<sup>6</sup>

Os feocromocitomas e paragangliomas têm capacidade de diferenciação maligna, que chega a 5% e a 30%, respectivamente.<sup>7</sup> O estadiamento completo é realizado com exames de imagem do tórax, pelve e abdome. O escore de *pheochromocytoma and paraganglioma scaled 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.

## Carcinoma adrenocortical

O carcinoma adrenocortical (CA) é extremamente raro, acometendo um em cada milhão de indivíduos, com distribuição etária bimodal (crianças e adultos jovens).<sup>8,9</sup> 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.<sup>10</sup> Em crianças o prognóstico também é ruim, com 65% de mortalidade em três anos.<sup>11</sup>

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%, sendo o hipercortisolismo o mais comum (30%-40%).<sup>12</sup> 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.

A investigação laboratorial de CA abrange diversos exames: cortisol, estrógeno, aldosterona, dehidroepiandrosterona, 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  $\geq 4$ ). Tanto a TC como a RM podem ser utilizadas para a avaliação. As características sugestivas do CA nos exames de imagem incluem o diâmetro  $\geq 4$  cm, bordas irregulares, áreas de necrose, densidade  $\geq 20$  UH, realce na fase arterial e *wash-out* 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 uma tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) <sup>18</sup>F-FDG, apesar do real papel desse exame ainda não ter sido elucidado.

## Massas adrenais incidentais (incidentalomas)

A frequência dos incidentalomas de adrenal aumentou com a crescente utilização dos exames de imagem na prática clínica (incidência de 5%), sendo que a maioria deles (85%) corresponde a adenomas não funcionantes.<sup>13,14</sup> 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  $> 95\%$ .<sup>15</sup> 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.

Os adenomas adrenais apresentam a densidade variada, apesar da 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.<sup>16</sup>

Outra característica típica é a lenta lavagem do contraste da TC ou *wash-out*. O *wash-out* absoluto < 60% ou relativo < 40% têm 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*.

Diante de um nódulo não produtor e sem sinal de malignidade, alguns consensos dispensam a necessidade de seguimento. Em caso de dúvida ou exames limítrofes, os pacientes devem repetir os exames de 6 a 12 meses após a investigação inicial. Na suspeita de CA, os exames de imagem devem ser realizados em um intervalo mais curto.

## Referências

1. 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.
2. 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.
3. Minno AM, Bennett WA, Kvale WF. Pheochromocytoma; a study of 15 cases diagnosed at autopsy. *N Engl J Med.* 1954;251:959-65.
4. 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.
5. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1196-204.
6. 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.
7. Hull CJ. Pheochromocytoma. Diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management. *Br J Anaesth.* 1986;58:1453-68.
8. 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.
9. Kutikov A, Crispen PL, Uzzo RG. Pathophysiology, evaluation and medical management of adrenal disorders. Em *Campbell-Walsh: Urology*, Ed. Elsevier, 2012, pg 1685-736.
10. 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.
11. 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.
12. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:36-42.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 69

#### SEÇÃO VIII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO

## Adrenal II – Tratamento

Dr. Maurício Murce Rocha

Dr. Daniel Coser Gomes

Dr. Plinio Ramos Pinto Neto

## 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.<sup>1</sup> 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 > 25% quando > 6 cm, sendo o tamanho da lesão uma das possíveis indicações cirúrgicas.<sup>2,3</sup> O quadro 1 sumariza as principais indicações do tratamento cirúrgico das lesões adrenais.<sup>1</sup>

## 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.<sup>4,5</sup>

A 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.<sup>6</sup> Este último está presente no rol de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS), podendo ser utilizado em dose titulada de 2-16 mg/dia.<sup>7</sup> 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 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.<sup>4,5</sup>

Avaliação cardiológica pré-operatória é fundamental, pois os pacientes podem apresentar cardiomiopatias e/ou doença arterial coronariana e a realização de eletrocardiograma e de ecocardiograma é recomendada.<sup>4,5</sup>

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,

### 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 ≥ 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 < 60% ou relativo < 40% em TC contrastada;
  - RM com achado não consistente com adenoma rico em gordura;
  - PET/TC 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; UH, unidades Hounsfield; PET/CT 18F-FDG, tomografia por emissão de pósitrons de flúor-18-fluorodeoxiglicose; RM, ressonância magnética; TC, tomografia computadorizada.

Elaborado a partir de Menegaux et al. 2014.<sup>3</sup>

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).<sup>4,5</sup>

## Hiperaldosteronismo primário

O 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 o uso de antagonista da aldosterona como a espironolactona. Se houver hiperkortisolismo 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.<sup>8</sup>

## 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 hiperkortisolismo está associado a inúmeras comorbidades, como obesidade, hipertensão, diabetes, eventos tromboembólicos, entre outros, aumentando o risco de complicações cirúrgicas.<sup>1,9</sup>

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 recuperação da glândula adrenal contralateral. Em casos onde o paciente não possui condições cirúrgicas, o uso de inibidores da produção de esteroides como cetoconazol ou metirapona pode ser considerado.<sup>1,9</sup>

## Carcinoma adrenocortical

O carcinoma adrenocortical (CAC) é uma doença agressiva, com sobrevida em cinco anos variando de 16% a 38%.<sup>10</sup> A ressecção cirúrgica completa (R0) permanece como a única opção com potencial de cura para doença localizada.<sup>11</sup> 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.<sup>12,13</sup> 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.<sup>12</sup>

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.<sup>12,14</sup>

Pacientes com hiperkortisolismo devem realizar reposição de glicocorticoide no perioperatório, com o intuito de evitar insuficiência adrenal aguda.<sup>12</sup> 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.<sup>10,12</sup>

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.<sup>12</sup>

## 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.<sup>15,16</sup>

Em geral, a metástase adrenal ocorre em um contexto de doença disseminada, porém em pequena proporção de casos pode ocorrer como lesão única.<sup>15</sup> 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.<sup>16-18</sup>

Esses 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.<sup>18,19</sup>

## 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.<sup>20</sup>

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.<sup>21,22</sup>

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 sob 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 > 5 cm.<sup>23,24</sup>

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.<sup>25,26</sup> 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.<sup>27</sup> Lesões com suspeita de invasão de estruturas adjacentes permanecem como contraindicação absoluta para o uso da laparoscopia.<sup>25</sup>

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.<sup>28,29</sup>

## 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.
- Fernandez Ranvier GG, Inabnet WB. 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.

17. Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, Paunovic I, Puccini M, Vidal Ó, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: Results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1215-23.
18. 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.
19. 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.
20. Miller BS. 'Old fashioned' open adrenalectomy. *World J Surg*. 2020;44(2):618-21.
21. Matsuda T. Laparoscopic adrenalectomy: the 'gold standard' when performed appropriately. *BJU Int*. 2017;119(1):2-3.
22. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. 1992;327:1033.
23. 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.
24. 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*. 2020.07.009.
25. Creamer J, Matthews BD. Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2013;22(1):11-24.
26. 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.
27. 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.
28. Taskin HE, Berber E. Robotic adrenalectomy. *Cancer J*. 2013;19(2):162-6.
29. Materazzi G, Rossi L. Robot-assisted adrenalectomy: state of the art. *Updates Surg*. 2020;(0123456789).





## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 70

#### SEÇÃO VIII | UROLOGIA ONCOLÓGICA: ADRENAL E RETROPERITÔNIO

## Tumores retroperitoneais

Dr. Bruno Benigno

Dr. Adriano Couto

## Introdução

No retroperitônio pode originar-se 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, os ureteres e vasos gonadais lateralmente, o diafragma superiormente e o assoalho pélvico inferiormente. No seu interior encontramos estruturas anatômicas vitais, como o mesocólon, pâncreas, grandes vasos, parte do duodeno e do estômago.

Tumores retroperitoneais são extremamente raros e em sua maioria se originam de tecidos mesenquimais, como gordura, músculos, nervos e vasos linfáticos. Representam 0,1%-0,2% de todas as malignidades e 13% dos tumores de origem mesenquimal.<sup>1</sup>

Os sarcomas são os tumores retroperitoneais mais comuns em adultos. Representam 15% de todos os sarcomas e têm incidência de 0,5 por 100 mil pessoas. Atingem homens e mulheres na proporção de 1:1 e são mais comuns na 5.<sup>a</sup> e na 6.<sup>a</sup> décadas de vida.<sup>1-3</sup> Crianças têm maior incidência de neuroblastomas e outras doenças, como linfomas e tumores primários de células germinativas.<sup>4</sup>

Metástases de outros tumores primários, linfoma e patologias do tecido conjuntivo devem ser consideradas como possíveis diagnósticos diferenciais.

## Epidemiologia, etiologia e patogênese

Embora existam mais de 70 tipos histológicos de sarcomas conhecidos, o lipossarcoma (70%), o leiomiossarcoma (15%) e o sarcoma pleomórfico indiferenciado são os mais prevalentes (4%).<sup>5</sup>

De acordo com a American Cancer Society (ACS), as estimativas para os sarcomas de partes moles nos Estados Unidos para 2023 são: aproximadamente 13.400 casos novos (7.400 em homens e 6 mil em mulheres) e 5.140 mortes (2.720 homens e 2.420 mulheres). Essas estatísticas incluem tanto adultos quanto crianças.

Embora não existam fatores causais específicos identificados até o momento, acredita-se que exposição a carcinógenos (por exemplo: dioxina e cloreto de vinila) e radiação, infecções virais, imunodeficiência, danos ao sistema linfático e algumas síndromes familiares (neurofibromatose; síndrome de Gardner; síndrome de Li-Fraumeni; retinoblastoma; síndrome de Werner; síndrome de Gorlin e esclerose tuberosa) possam estar associados ao desenvolvimento de sarcomas.<sup>6,7</sup>

## Classificação e patologia

### Lesões benignas

No retroperitônio, as lesões benignas são quatro vezes menos frequentes que as malignas. Entre as lesões benignas, os tumores neurogênicos (por exemplo: schwannomas) são os mais comuns, ocorrendo em aproximadamente 30% dos casos, seguido pelos teratomas, que representam 15% dos casos. 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.<sup>7</sup>

### Lesões malignas

Entre 70%-80% dos tumores de retroperitônio são malignos e sua incidência aumenta com a idade. Os sarcomas são as lesões mais comuns entre os tumores retroperitoneais. Porém, deve-se considerar linfomas e tumores de células germinativas (primários ou metástases) como diferenciais.

Entre os sarcomas retroperitoneais, o lipossarcoma é o mais comum, com uma prevalência de aproximadamente 55%. Ocorre normalmente em adultos entre a 5.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup> décadas de vida. Outros tipos de lesões malignas são leiomiossarcoma (27%), sarcoma indiferenciado/não específico (11%) e outros menos comuns, como fibrossarcoma e angiossarcoma.<sup>7</sup>

Os parâmetros que sugerem malignidade nas lesões retroperitoneais são: tamanho, pleomorfismo, celularidade, necrose, atipia e índice mitótico. O grau tumoral é um importante fator prognóstico e, quanto maior o grau, pior o prognóstico.<sup>8,9</sup>

## Apresentação clínica

As massas retroperitoneais costumam ser volumosas na apresentação. Nos estágios iniciais são em sua maioria assintomáticas. Comumente, o diagnóstico é incidental, feito através de exames de imagem de rotina indicados para investigação de sintomas variados e inespecíficos.

Quando sintomáticos, o quadro clínico é de massa abdominal palpável, edema assimétrico de membros inferiores, saciedade precoce e desconforto abdominal inespecífico. Embora o trato intestinal e urinário sejam comumente afetados pelo efeito de massa, raramente há invasão dessas estruturas e sintomas associados.

## Diagnóstico

Exames como tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e o tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) são usualmente realizados para o diagnóstico de lesões retroperitoneais. Embora alguns parâmetros como tamanho do tumor e a proporção dos componentes sólidos e císticos possam ser identificados 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 ser similares nos 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.<sup>7,10</sup>

O PET-TC, apesar de investigado nos últimos anos, 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.<sup>11</sup>

## Estadiamento

O estadiamento de acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC)/TNM 8.<sup>a</sup> edição se divide em tamanho do tumor primário (T), linfonodos regionais (N), metástases (M) e o grau tumoral (G). Os principais fatores que se relacionam a um pior prognóstico são alto grau tumoral e ressecção incompleta (R2). O tamanho tumoral parece ter menor impacto na sobrevida global.<sup>9</sup>

A figura 1 demonstra as principais alterações na classificação da 8.<sup>a</sup> edição, em relação à AJCC/TNM 7.<sup>a</sup> edição.

Classificação AJCC 8. <sup>a</sup> edição (2018) para sarcomas de retroperitônio							
T (tamanho do tumor)		N (linfonodos)		M (metástases)		G (grau histológico)	
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor	<b>N0</b>	Sem linfonodos regionais	<b>M0</b>	Sem metástases a distância	<b>G1</b>	Grau 1
<b>T1</b>	Tumor de ≤ 5 cm	<b>N1</b>	Metástase linfonodal regional	<b>M1</b>	Presença de metástases a distância	<b>G2</b>	Grau 2
<b>T2</b>	Tumor > 5 cm e ≤ 10 cm					<b>G3</b>	Grau 3
<b>T3</b>	Tumor > 10 cm e ≤ 15 cm						
<b>T4</b>	Tumor > 15 cm						

Estadiamento anatômico/grupos prognósticos				
Estágio	T	N	M	Grado 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

Adaptada de AJCC Cancer Staging Manual 8.<sup>a</sup> edição.<sup>12</sup>

Figura 1. Principais alterações na classificação da 8.<sup>a</sup> edição, em relação à AJCC/TNM 7.<sup>a</sup> edição.

## Tratamento

### Cirurgia

O tratamento padrão-ouro 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 e metástases de outros tumores, ou a fim de guiar um tratamento neoadjuvante/paliativo em massas consideradas irressecáveis.<sup>7</sup>

O status após a ressecção cirúrgica é importante para avaliar o prognóstico e a necessidade de tratamentos complementares.<sup>13</sup> Utiliza-se a definição a seguir:

- **R0:** margem cirúrgica negativa, sem tumor residual visível no leito cirúrgico;
- **R1:** margem microscópica comprometida;
- **R2:** margem macroscópica comprometida.

A morbidade e 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.<sup>14</sup>

### Radioterapia

Apesar da radioterapia perioperatória ter ganhado evidência nos últimos anos, ainda existem dúvidas sobre qual é o melhor método e a dose adequada. Atualmente, a terapia primária é pouco utilizada, sendo mais empregada como parte de um tratamento multimodal junto com a quimioterapia e a cirurgia.<sup>15,16</sup> Uma análise pareada retrospectiva sugere que a radioterapia neoadjuvante (n = 563, *hazard ratio* [HR] 0,7, intervalo de confiança [IC] 95% 0,59-0,82; p < 0,001) ou adjuvante (n = 2215, HR 0,78, IC 95% 0,71-0,85; p < 0,001) têm melhores resultados de sobrevida global, quando comparadas à cirurgia como monoterapia (n = 6.290).<sup>17</sup>

Diversos estudos clínicos randomizados seguem em andamento para responder a eficácia e o melhor momento para o uso da radioterapia em sarcomas retroperitoneais.

### Quimioterapia

Os regimes quimioterápicos de preferência englobam drogas como a doxorrubicina e ifosfamida, como monoterapia ou terapia combinada. A trabectedina e a eribulina foram investigadas em estudos de coorte e a sua aplicação aumentou a sobrevida global de pacientes com lipossarcoma e leiomiossarcoma.<sup>17,18</sup> Estudos prospectivos sobre essas drogas são aguardados para validação dos resultados. Estudos menores mostraram que o pembrolizumabe,

nivolumabe, pazopanibe e sunitinibe também têm impacto positivo em certos tipos histológicos de sarcomas.<sup>19-22</sup>

O papel da quimioterapia neoadjuvante é ainda incerto. Alguns estudos sugerem que regimes de tratamento com doxorrubicina e isofosfamida poderiam aumentar a sobrevida livre de progressão para lesões de alto grau. Outros estudos apontam o contrário (EORTC 62931).<sup>23</sup> Aguarda-se o resultado do estudo multicêntrico e randomizado NCT04031677, que investiga os possíveis benefícios da associação de neoadjuvância com doxorrubicina + isofosfamida ou doxorrubicina + dacarbazina em pacientes com leiomiossarcoma ou lipossarcoma.

### Biomarcadores

A expressão de ki-67 foi investigada em diversos estudos retrospectivos e parece ser útil para avaliação de prognóstico. Tumores com maior índice mitótico e maior expressão de ki-67 apresentam comportamento mais agressivo.

A avaliação de painéis genômicos para identificar tumores com alto potencial metastático também vem sendo investigada. Os resultados do painel CINSARC são aguardados (estudo NCT03805022).<sup>24</sup> Porém, a heterogeneidade dos cerca de 70 subtipos histológicos de sarcomas dificulta a identificação de um perfil genético padrão, limitando a sua aplicabilidade. Algumas séries sugerem que altos índices de instabilidade de microssatélites no sarcoma de Ewing, altos índices de mutação do *TP53* e *RB1* são alterações frequentes. Esses achados abrem uma porta para a possível associação de inibidores de *immune checkpoint*, como o pembrolizumabe.<sup>25</sup>

### 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.<sup>26,27</sup> A recidiva após cinco anos dos sarcomas retroperitoneais é relativamente incomum. Entretanto, a ocorrência desse evento foi relacionada à doença de alto grau e massas > 10 cm no diagnóstico, sugerindo que o acompanhamento de longo prazo deve ser recomendado em casos selecionados.<sup>28,29</sup> Deve-se enfatizar que os lipossarcomas tendem a recorrer localmente, enquanto os leiomiossarcomas recorrem a distância. 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, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(7):701-11.
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(4):iv51-67.
7. Liu D, Li Z, Wang H, Zhao M, Zhao W, Hao CY. 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 Pécoux 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. Wein AJ, Kolon TF, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peter CA. *Campbell-walsh-wein urology*. 12o edition. 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 Pécoux 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. 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.
18. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetz 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.
19. 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
20. 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):LBA10002–LBA10002.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Monument MJ, Lessnick SL, Schiffman JD, Randall RT. Microsatellite instability in sarcoma: fact or fiction? *ISRN Oncol*. 2012;2012:473146.
26. 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.
27. Cananzi FCM, Ruspi L, Sicoli F, Minerva EM, Quagliuolo V. Did outcomes improve in retroperitoneal sarcoma surgery? *Surg Oncol*. 2019;28:96-102
28. Grobmyer SR, Luther N, Antonescu CR, Singer S, Brennan MF. Multiple primary soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2004;101(11):2633-5.
29. Toulmonde M, Le Cesne A, Mendiboure 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.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **71**

#### **SEÇÃO IX | UROLOGIA ONCOLÓGICA: UROTELIAL (BEXIGA E TRATO ALTO)**

# Câncer de bexiga músculo invasivo: cirurgia, quimioterapia neo/adjuvante, linfadenectomia e preservação vesical

Dr. João Paulo Pretti Fantin

Dr. Felipe do Carmo Moura

## Introdução

Uma importante concepção sobre o diagnóstico e o manejo da neoplasia maligna de bexiga é entender que existem dois espectros dentro da mesma doença. De um lado está o tumor câncer de bexiga não músculo invasivo (NMIBC), onde o tratamento compreende ressecção da lesão com ou sem terapia intravesical adjuvante. No outro extremo, temos a doença câncer de bexiga músculo invasivo (MIBC), que se deixada sem tratamento, resultará em 85% de chance de mortalidade em dois anos.<sup>1</sup> O tratamento e o prognóstico diferem bastante entre essas duas modalidades. Enquanto o NMIBC resulta em pouco impacto na qualidade de vida do paciente, o tratamento padrão do 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 doença músculo invasiva ao diagnóstico, e uma porcentagem (20%-25%) dos pacientes com NMIBC irá progredir para doença músculo invasiva no seguimento.<sup>1</sup>

## Tratamento do câncer de bexiga músculo invasivo

Após o correto estadiamento e 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.<sup>2</sup>

## 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.<sup>3</sup>

Um período de 12 semanas entre o diagnóstico de doença músculo invasiva e o tratamento definitivo é o ideal.<sup>4</sup>

### Indicações para cistectomia radical<sup>5</sup>

- MIBC (T2-T4a N0-Nx M0);
- NMIBC (recorrente de alto risco, refratário à bacilo Calmette-Guérin (BCG), não responsivo à BCG, T1 de alto grau);
- Doença papilar extensa 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).

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%.<sup>6-8</sup> Visando diminuir a morbidade perioperatória, foram desenvolvidas técnicas de cistectomia radical minimamente invasiva (CRMI), como a cistectomia radical laparoscópica (CRL) e a assistida por robótica (RARC).<sup>9</sup>

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.<sup>10</sup>

Da mesma maneira, ensaios comparando a cirurgia robótica com a cirurgia aberta também foram publicados. O maior estudo realizado até o momento, feito em 15 centros dos Estados Unidos, demonstrou que a RARC não é inferior a 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.<sup>11</sup> Dentre os vários desfechos secundários, a perda sanguínea estimada, a taxa de transfusão e o tempo de internação foram consideravelmente menores nos pacientes submetidos a RARC.

Independentemente da via de acesso escolhida, nos homens a cistectomia padrão inclui a remoção da bexiga, próstata, vesículas seminais, ureteres distais e 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.<sup>12,13</sup>

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.<sup>14-16</sup> Para as mulheres, os dados relacionados à preservação de órgãos ainda são imaturos e a técnica padrão ainda é o recomendado.<sup>17</sup>

## Linfadenectomia

A linfadenectomia pélvica consiste em um 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,<sup>18</sup> e o status linfonodal é o fator prognóstico mais importante em relação às sobrevidas livre de doença e global a longo prazo.<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup>

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.<sup>21</sup> A linfadenectomia estendida inclui todos os linfonodos na região da bifurcação aórtica e os vasos ilíacos pré-sacrais e comuns mediais aos ureteres. As bordas laterais são os nervos genitofemorais, inferiormente a veia ilíaca circunflexa, o ligamento lacunar e o linfonodo de Cloquet, bem como a área descrita para linfadenectomia padrão.<sup>22,23</sup> Uma linfadenectomia superestendida estende-se cranialmente ao nível da artéria mesentérica inferior.<sup>24</sup>

A extensão ideal da dissecação dos linfonodos no momento da cistectomia ainda não foi estabelecida, hoje a da European Association of Urology (EAU) afirma que existe benefício da linfadenectomia estendida em relação à padrão, mas que os estudos não demonstraram diferenças entre a estendida e a superestendida.<sup>25,26</sup>

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 dez linfonodos tem se mostrado suficiente para avaliação do status linfonodal.<sup>27,28</sup>

## Quimioterapia

Aproximadamente 50% dos pacientes com MIBC tratados apenas com cistectomia irão progredir para doença metastática.<sup>29,30</sup> 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 apresentam resposta completa.<sup>31</sup>

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.<sup>32</sup> 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.<sup>33,34</sup>

Os resultados do tratamento adjuvante com inibidores de *checkpoint* imunológico em MIBC de alto risco são conflitantes: recentemente, o estudo CheckMate 274 testou o anti-PD-L1 nivolumabe em comparação ao placebo, mostrando um benefício clinicamente significativo da imunoterapia sistêmica adjuvante, tanto na população com intenção de tratar quanto em pacientes com nível de expressão de PD-L1  $\geq 1\%$ .<sup>35</sup> Essa droga hoje está aprovada pela Food and Drug Administration (FDA).

Por outro lado, o estudo IMvigor010, que comparou atezolizumabe com observação, não atingiu o *endpoint* primário de sobrevida livre de doença.<sup>36</sup> Nesse cenário, a EAU recomenda (grau de recomendação [GR]: fraco) que a imunoterapia com nivolumabe seja discutida com pacientes selecionados com doença pT3/4 e/ou pN+ não elegíveis para, ou que recusaram, QT adjuvante baseada em cisplatina.

## Preservação vesical

Embora a cistectomia consista no tratamento padrão-ouro para o MIBC, o procedimento possui alta morbimortalidade.<sup>37</sup> A terapia trimodal, que envolve ressecção transuretral (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.<sup>38</sup> Para esses pacientes, as taxas de cistectomia de resgate são em torno de 10%-30%.<sup>39,40</sup>

No cenário de cistectomia parcial em tumores uroteliais, a taxa de sobrevida em cinco anos é muito baixa (24%). Essa modalidade deve ser reservada para casos selecionados, como adenocarcinoma de úraco, lesão única, < 2 cm e pacientes idosos.<sup>41</sup>



## Referências

- Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer*. 1956;9(3):551-8.
- Bekelman JE, Handor EA, Guzzo TJ, Evan Pollack C, Christodouleas J, Resnick MJ, et al. Radical cystectomy versus bladder-preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma: examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. *Value Health*. 2013;16(4):610-8.
- 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.
- Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thurai Raja R, Malde, et al. A systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol*. 2020;3:239.
- Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. World Health Organization (WHO) - Consensus Conference on Bladder Cancer. Urinary diversion. *Urology*. 2007;69(1 Suppl):17-49.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kijvikai K, Patchararakul 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.
- 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.
- Parekh, Reis IM, Castle EP, Gonzalzo 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.
- Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SE, Chin JL, Izawa JI. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *B J Int*. 2007;99(2):326-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Studer UE, Collette L. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2006;50(5):887-9; discussion 889-92.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hall MC, Swanson DA, Dinney CP. Complications of radical cystectomy: impact of the timing of perioperative chemotherapy. *Urology*. 1996;47(6):826-30.
- 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.
- Bajorin DF, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:2102.
- Bellmunt J, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:525.
- 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.
- 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.
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödell 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.
- 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.
- 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 72

#### SEÇÃO IX | UROLOGIA ONCOLÓGICA: UROTELIAL (BEXIGA E TRATO ALTO)

## Carcinoma urotelial de pelve renal e ureter – diagnóstico e tratamento

Dr. Ricardo de Lima Favaretto

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, entretanto, sua incidência tem aumentado nas últimas décadas devido a uma melhora nos métodos de detecção e ao aumento da sobrevida dos pacientes com tumores vesicais.<sup>1</sup>

Algumas características do CUTS:

- A localização nas cavidades pielocaliciais é duas vezes mais frequente que a localização ureteral;
- A presença de lesões multifocais pode ser encontrada em 10%-20% dos casos;<sup>2</sup>
- O carcinoma *in situ*, 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 pode ocorrer em 17% dos casos;
- Em 41% dos pacientes pode ser encontrado um histórico prévio de carcinoma urotelial de bexiga (CUB).<sup>3</sup>

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 ao diagnóstico.<sup>4</sup> Entretanto, a evolução e o prognóstico da doença são extremamente heterogêneos e dependem basicamente do estágio *tumor-node-metastasis* (TNM) e do grau da lesão.

Pacientes com tumores não invasivos e de baixo grau possuem uma sobrevida livre de doença acima de 90% em dez anos. Já pacientes com tumores de alto grau e invasivos possuem um alto risco de recorrência, progressão e morte pela doença.<sup>4</sup> Uma particularidade do CUTS é a alta probabilidade de recorrência vesical após o tratamento, podendo variar de 22%-47%.<sup>5</sup> Já o risco de recorrência no trato urinário contralateral é relativamente baixo, em torno de 2%-5%.<sup>6</sup>

O pico de incidência do CUTS ocorre por volta da sétima década de vida, e o diagnóstico é duas vezes mais frequente na população masculina.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

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*.<sup>6</sup> Dessa forma, pacientes suspeitos para CUTS hereditário devem ser submetidos ao sequenciamento de DNA para identificação destas mutações.

Vários fatores de risco ambientais estão associados ao desenvolvimento do CUTS, sendo o tabagismo o mais importante deles.<sup>9</sup> Na maioria dos estudos, o tabagismo esteve associado não só ao risco de 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.<sup>9</sup>

Outro fator ambiental associado ao desenvolvimento de CUTS é a exposição ocupacional às aminas aromáticas encontradas frequentemente em indústrias químicas, petroquímicas, couro, tintas, borracha, plástico e indústria têxtil.<sup>10</sup> Um fator de risco bastante estudado associado ao diagnóstico de CUTS 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.<sup>10,11</sup>

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,<sup>10</sup> a exposição ao arsênico encontrado na água contaminada, principalmente em Taiwan,<sup>12</sup> e o consumo excessivo de álcool (> 15 gramas/dia).<sup>13</sup>

A histologia urotelial é a mais comum encontrada nos pacientes diagnosticados com CUTS, correspondendo a mais de 90% dos casos. 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.<sup>14</sup> 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. O grau tumoral é classificado segundo o sistema de graduação da World Health Organization 2004 (WHO 2004), pelo qual distinguem-se carcinomas de baixo grau e alto grau.<sup>15</sup>

O estadiamento é realizado segundo a classificação TNM de 2017. 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).<sup>16</sup> 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. O aumento dos linfonodos na tomografia é altamente sugestivo de metástase em CUTS. A cintilografia óssea está indicada apenas em pacientes com queixas ósseas ou que apresentam fosfatase alcalina alterada.<sup>16</sup>

O diagnóstico de CUTS pode ser incidental ou associado a algum sintoma. O sintoma mais comum é a hematúria micro ou macroscópica, que ocorre em cerca de 80% dos casos, seguida por dor lombar em 20% a 30% e massa palpável em 10% a 20% dos casos.<sup>17</sup> Sintomas sistêmicos, como perda ponderal, fadiga ou febre, são menos frequentes, mas devem levantar a hipótese de doença metastática.

A cistoscopia deve sempre ser realizada, pelo risco de lesão vesical sincrônica em até 17% dos casos.<sup>3</sup> 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 pielocaliciais e antes da administração de contraste iodado.<sup>18</sup>

Apesar da baixa sensibilidade, a citologia tem uma alta especificidade para CUTS. Uma citologia urinária positiva com cistoscopia normal pode ainda melhorar o estadiamento clínico de pacientes com diagnóstico de CUTS, pois geralmente está associada a tumores de alto grau e músculo invasivos.<sup>19</sup>

A ureteroscopia flexível permite a identificação do aspecto da lesão tumoral (sésil versus papilífero) e tamanho da lesão, assim como a realização de uma biópsia, tanto para diagnóstico definitivo quanto para a determinação do grau da lesão (baixo versus alto grau).<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup>

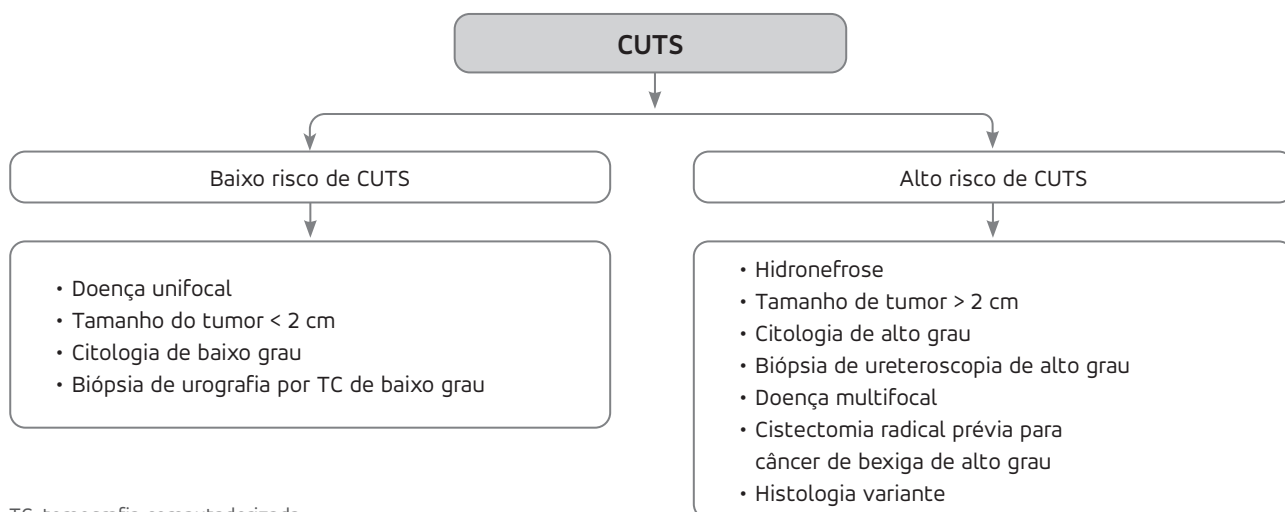
A ureteroscopia é indicada principalmente quando há incerteza no diagnóstico após o exame de imagem, em casos de rim único, quando o tratamento conservador é considerado ou quando a ureteroscopia com biópsia fornecerá informações adicionais que podem impactar na tomada de decisões terapêuticas.<sup>19,20</sup>

Há evidências de que a manipulação do trato urinário com a ureteroscopia pode aumentar a chance de recorrência vesical da doença.<sup>22</sup>

## Estratificação de risco

Devido à dificuldade de se realizar o estadiamento clínico tumoral de CUTS com eficiência no pré-operatório, as diretrizes da European Association of Urology (EAU) propuseram uma estratificação de risco (Figura 1).<sup>23,24</sup>

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.



TC, tomografia computadorizada.

Adaptada de EAU Guidelines, 2020.<sup>24</sup>

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. 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.<sup>25,26</sup> Pode-se considerar a possibilidade do tratamento conservador em tumores de alto risco para casos imperativos (pacientes com rim único e insuficiência renal crônica [IRC] grave), sempre pesando os riscos e os benefícios.<sup>27</sup>

O tratamento conservador pode ser feito através da ureteroscopia flexível e ablação com laser, 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.<sup>28</sup> Uma vigilância rigorosa por longo período é necessária devido ao alto risco de recorrência local. O tratamento adjuvante através da instilação tópica com bacilo Calmette-Guérin (BCG) ou mitomicina C pode ser utilizado.

Outra forma de se 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.

### Tratamento radical – alto risco

O tratamento padrão para o CUTS localizado de alto risco é a nefroureterectomia radical (NUR), com a retirada da *cuff* de bexiga, ou seja, a retirada de todo o rim envolto pela gordura perirrenal e a fáscia de Gerota, toda a extensão do ureter e o trajeto intramural vesical do ureter distal, independentemente da localização da lesão.<sup>29</sup>

A ressecção do ureter distal e seu orifício é mandatória, porque existe um alto risco de recidiva tumoral nessa área, se não for tratada. 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*).<sup>30,31</sup> Aparentemente a técnica de intussuscepção está associada a uma maior chance de recidiva vesical e locorregional, sendo proibitiva para o manejo do ureter distal.<sup>31</sup>

A realização da NUR pode ser feita por via aberta, laparoscópica e, mais recentemente, por via robótica. 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, aplicadas dois a dez dias após a cirurgia.<sup>32,33</sup> Essa conduta é hoje indicada pelas diretrizes da EAU para todo paciente submetido à NUR.<sup>24</sup>

A indicação de linfadenectomia deve ser feita em pacientes com tumores de alto risco e que serão submetidos à NUR.<sup>34</sup> O *template* ideal da linfadenectomia regional ainda é motivo de controvérsia. A quimioterapia (QT) perioperatória faz parte do tratamento multimodal do paciente com carcinoma urotelial de alto risco. Os seus benefícios, principalmente se administrada de forma neoadjuvante, estão bastante claros em CUBs músculo invasivos e localmente avançados.<sup>35</sup> Nos casos de CUTS, os estudos em QT neoadjuvante possuem nível de evidência científica mais baixa, porém também mostram benefícios de resposta completa, taxas de recorrência e sobrevida câncer-específica, principalmente para pacientes com doença localmente avançada (pT3 ou >; N+), conquanto que se use terapia baseada em cisplatina.<sup>36</sup> Recentemente foi publicado o estudo POUT, mostrando benefícios significativos na sobrevida livre de progressão em pacientes com doença de alto risco tratados com QT no pós-operatório.<sup>37</sup>

## Carcinoma urotelial de trato urinário superior metastático

Apenas 9% 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.<sup>29</sup> A primeira linha de tratamento para pacientes com CUTS metastático é a QT 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).<sup>40</sup>

O uso de imunoterapia com pembrolizumabe ou atezolizumabe foi avaliado em estudos fase II como primeira linha de tratamento para pacientes com carcinoma urotelial ineligíveis para cisplatina, com taxas de resposta variando entre 22%-39% e sobrevida mediana de 15,9 meses.<sup>39,40</sup> A realização de NUR em pacientes metastáticos geralmente é reservada apenas em caráter paliativo, ou seja, para controle sintomático.

## Referências

- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
- Green DA, Rink M, Xylinas E, Matin SF, Stenzl A, Roupret M, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol.* 2013;189:1214-21.
- Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodríguez-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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M, Jönsson M, Sjö Dahl G, Nilbert M, et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018;12(8):1286-95.
- 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.
- 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.
- Grollman AP, Shibutani 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.
- Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, et al. 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.
- Zaitso M, Kawachi I, Takeuchi T, Kobayashi Y. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:36-40.
- Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2012;188:398-404.
- Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. 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).
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. 2016.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Santos Cortes JA, 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.
- Brown GA, Matin SF, Busby JE, Dinney CP, 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.
- Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, Hampton LJ, Grob 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.
- 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.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
- Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer.* 2003;98:55-60.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Phé V, Cussenot O, Bitker MO, Roupret M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int.* 2011;108:130-8.
- 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.
- 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.
- Bruins HM, Veskima 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.
- International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinorelbine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2171-7.
- 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.
- Birtle A, Johnson M, Chester J, 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.
- Moschini M, Shariat SF, Roupret M, Jones R, Dolling D, Bryan RT, 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.
- 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.
- 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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 73

#### SEÇÃO IX | UROLOGIA ONCOLÓGICA: UROTELIAL (BEXIGA E TRATO ALTO)

## Derivações urinárias: técnicas cirúrgicas e complicações

Dr. Ronaldo Carvalho Neiva  
Dr. Flavio Augusto Barroso  
Dr. Fabiano Roberto Fugita

A retirada cirúrgica da bexiga, seja por neoplasia de bexiga músculo-invasiva, ou até mesmo por doenças benignas, como bexiga neurogênica grave, causas infecciosas ou obstruções urinárias, necessita de derivações para a passagem da urina para o meio externo. Tais procedimentos, devido às suas complexidades no ato operatório, assim como o preparo ideal do paciente, necessitam estar bem estabelecidos pelo urologista, para que complicações e efeitos adversos sejam cada vez mais evitados.

## Avaliação pré-operatória

Em relação à função renal, devido ao contato da urina com a mucosa intestinal, a absorção de eletrólitos pode alterar o estado hidroeletrólítico do paciente, sendo necessário avaliar cuidadosamente o melhor tipo de derivação para cada caso.<sup>1</sup> Tal escolha deve ser individualizada, levando em consideração a vontade do paciente, o estadiamento neoplásico e suas condições físicas atuais. Para isso, índices como o escore de Charlson, do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) e da American Society of Anesthesiologists (ASA) são validados para sabermos os mais propensos a complicações.<sup>2</sup> Em pacientes com função renal alterada, com dosagem de creatinina acima de 2 ng/mL ou taxa de filtração glomerular (TFG) < 50 mL/min, as derivações continentais devem ser evitadas.<sup>3</sup>

Em avaliação pré-cirúrgica, deve-se orientar e saber qual a motivação do paciente com o tipo de derivação, analisando-se o estado neurológico, assim como sua capacidade cognitiva de continuar o tratamento e seus autocuidados. A possibilidade de enurese noturna ou mesmo o cateterismo intermitente, altamente frequentes em neobexigas ortotópicas, podem dificultar o manejo em pacientes mal selecionados.<sup>3</sup> A avaliação da uretra é de fundamental importância, devido à possibilidade de recorrência tumoral em pacientes submetidos a derivações ortotópicas. Nos homens, a invasão do estroma prostático e nas mulheres, a infiltração do colo vesical, são fatores que contraindicam a realização de neobexiga.<sup>4</sup>

A avaliação multiprofissional deve ser encorajada desde o diagnóstico inicial, profissionais estomatoterapeutas realizam a demarcação abdominal pré-cirúrgica dos locais de dobras, fraquezas, diástases musculares e cicatrizes abdominais, para se localizar o melhor local para o estoma. Consultas com nutricionista e psicólogo trazem benefícios já comprovados em relação ao status nutricional, assim como um melhor controle emocional em relação a uma cirurgia de grande porte e com impactos funcionais e estéticos.

## Cuidados no pós-operatório

Após a derivação urinária, medidas iniciais pós-operatórias, como deambulação e introdução de dieta precoce, assim como a diminuição do uso de opioides, preconizadas pelo protocolo Early Recovery After Surgery (ERAS), mostraram melhores resultados funcionais quanto a reabilitação intestinal, cicatrização e menor número de eventos tromboembólicos.<sup>5</sup> Os usos de metoclopramida e gomas de mascar, assim como do antagonista do receptor de opioide, mostraram melhores resultados na diminuição do íleo paralítico em cirurgias de grande porte.<sup>6</sup>

## Tipos de derivações urinárias

As derivações intestinais são divididas quanto a continência, necessidade de cateterismo e sua perenidade.

**Incontinentes:** conduto ileal cutâneo (Bricker), ureterosigmoidostomia e ureterostomia cutânea;

**Continentes:** neobexiga ortotópica, reservatório cateterizável;

**Temporárias:** cateter duplo J ou nefrostomia.

## Derivações incontinentes

### Conduto ileal (Bricker)

A técnica de Bricker é baseada em um segmento ileal de 10 a 15 cm, distando 20 cm da válvula ileocecal.<sup>7</sup> Os ureteres são dissecados do plano vesical intramural até acima da bifurcação das artérias ilíacas, principalmente à esquerda, evitando-se retirar tecido adiposo periureteral, a fim de manter sua vascularização e evitar isquemia da anastomose e deiscências. O ureter esquerdo é transposto para o lado direito, através de um túnel confeccionado na raiz do mesentério do sigmoide, na altura do promontório.

O trânsito intestinal pode ser reconstruído com a utilização de *staplers* intestinais, a fim de encurtar o tempo cirúrgico. Os ureteres podem ser anastomosados separadamente de maneira terminolateral ou em conjunto ao conduto, sendo que em caso de ureteres muito dilatados é preferível a anastomose terminoterminal (técnica de Wallace).<sup>8</sup> O uso de *stents* ureterais é realizado com cateter de 6 ou 8 Fr, a depender do calibre ureteral e eles são mantidos em torno de dez dias, a fim de manter as anastomoses ureteroileais com baixa pressão e menor risco de fístula.

Complicações são infecção urinária (mais comum), fístulas, estenoses ureterais, hérnias paraestômicas, pielonefrites e obstruções intestinais. O intuito de se preservar os 20 cm do íleo terminal é evitar má-absorção de vitamina



B12, assim como perda de sais biliares, essenciais na digestão e absorção de gorduras.<sup>9,10</sup>

### Ureterossigmoidostomia

Nessa técnica, os ureteres são anastomosados ao sigmoide, onde ele pode funcionar tanto para evacuação quanto para armazenamento de urina. Alguns autores a classificam como derivação continente, pois o paciente, ao evacuar voluntariamente, também realiza eliminação da urina. Devido ao contato da urina com a mucosa colônica, são descritos casos de neoplasia de cólon, devendo se impor medidas para o seu rastreo (colonoscopia). Entre suas complicações, podemos citar acidose metabólica devido à absorção de amônia pela mucosa colônica.<sup>11</sup>

### Ureterostomia cutânea

Trata-se da forma mais simples e rápida de derivação urinária, reservada aos pacientes em que o tempo cirúrgico ou as comorbidades exigem uma cirurgia mais rápida e efetiva. Pode-se realizar bilateralmente ou realizar uma anastomose terminolateral. Entre suas principais complicações estão a estenose do orifício, infecções urinárias, dermatites devido ao contato com a urina e o desabamento dos ureteres.<sup>12</sup>

## Derivações continentas

### Neobexiga ortotópica

A realização de uma neobexiga ortotópica, ou seja, que utiliza um novo reservatório para armazenamento de urina e sua eliminação pela uretra, é realizada em cerca de 10%-20% dos pacientes cistectomizados. O íleo terminal é o segmento mais utilizado, sendo o ceco, o cólon ascendente e o sigmoide possibilidades em casos específicos.<sup>13</sup>

Sua indicação deve ser precisa, com avaliação porme-norizada da uretra durante a cistoscopia. Pacientes com lesões adjacentes ao colo vesical, ou até mesmo com infiltração local, não são bons candidatos a derivação ortotópica, devido ao risco aumentado de recidiva uretral, em torno de 12%-16%.<sup>14</sup> Em um estudo retrospectivo, quando não há tumor próximo ao colo vesical, a taxa de recidiva uretral em pacientes submetidos a neobexiga é rara e próxima a 1,5%-7%.<sup>15</sup>

Para que haja uma boa micção, o reservatório normalmente é feito em forma de esfera, com o segmento intestinal sendo detubulizado e anastomosado, de forma a obter um reservatório de bom volume, que não transmita altas pressões para o trato urinário superior e tenha boa complacência. São descritas diversas maneiras de evitar o refluxo, como implantação ureteral direta na mucosa, túnel

isoperistáltico ou prolongamento ileal subseroso.<sup>16</sup> A preservação da inervação uretral e o relaxamento esfinteriano associado a pressão abdominal e peristalse intestinal, são os responsáveis pelo correto esvaziamento da neobexiga.<sup>17</sup>

As principais complicações relacionadas a neobexiga ortotópica são a incontinência noturna (20%-30%) e diurna (8%-10%), estenose ureterointestinal (3%-18%), distúrbios metabólicos e deficiência de vitamina B12 e má-absorção de sais biliares. A acidose metabólica hipoclorêmica, gerada principalmente pela absorção de amônia, deve ser regularizada com bicarbonato de sódio e geralmente acompanhada com gasometria. A hipercalemia pode ocorrer, sendo comuns sintomas como náuseas, vômitos, desidratação e dor abdominal.<sup>18</sup>

### Reservatório cateterizável

São criados reservatórios onde a urina deve ser esvaziada com a ajuda do cateterismo intermitente limpo, em intervalos de tempo programados. Normalmente do lado direito é utilizado o apêndice tunelizado ou menos comumente a válvula ileocecal. Complicações possíveis estão relacionadas a estenose do conduto, distúrbios metabólicos, deterioração da função renal e bacteriúria assintomática. Devido ao elevado número de complicações e à necessidade de ampla experiência do cirurgião e pacientes habilitados aos cuidados com tais derivações, são menos utilizados.<sup>19</sup>

## Derivações temporárias

O *stent* ureteral duplo J é utilizado principalmente em casos de obstrução por cálculos e após manipulação cirúrgica do ureter, porém em cirurgias reconstrutivas, pode ser utilizado para favorecer a cicatrização da anastomose ureteral. Em cirurgias com conduto ileal (Bricker), seu uso varia de 5 a 14 dias, enquanto em neobexigas ortotópicas normalmente é suturado a sonda Foley e retirado conjuntamente em 21 dias.

A nefrostomia é reservada para drenagem de obstruções agudas, como forma de transição para algum procedimento definitivo. Atualmente, é realizada de forma percutânea, com anestesia local e auxiliada por ultrassom e fluoroscopia.<sup>20</sup>

## Considerações finais

As complicações pós-operatórias ocorrem em aproximadamente 27% dos pacientes.<sup>21</sup> Estudo com 753 pacientes avaliou a readmissão hospitalar devido a complicações precoces (até 30 dias) e tardias (de 31 a 90 dias),

sendo 148 pacientes (19,7%) admitidos precocemente e 81 pacientes (10,8%) admitidos tardiamente. A mortalidade em 90 dias foi de 52 pacientes (6,9%).<sup>22</sup>

O tipo de derivação urinária depende de fatores anatômicos, da motivação do paciente e da experiência do

cirurgião e do volume de cistectomias da equipe. Estudos mostraram que ainda é duvidoso se a qualidade de vida com neobexiga seria superior a uma derivação incontínente, sendo necessária sempre uma abordagem multiprofissional e individualizada de cada caso.<sup>23</sup>

## Referências

- Gore JL, Litwin MS. Urologic Diseases in America Project. Quality of care in bladder cancer: trends in urinary diversion following radical cystectomy. *World J Urol.* 2009;27:45-50.
- 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.
- Studer UE, Hautmann RE, Hohenfellner M, Mills RD, Okada Y, Rowland RG, et al. Indications for continent diversion after cystectomy and factors affecting long-term results. *Urol Oncol.* 1998;4:172-82.
- Freeman JA, Tarter TA, Estig D, Stein JP, Elmajian DA, Chen SC, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol.* 1996;156:1615-9.
- Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Archives of Surgery* 2009;144(10):961-9.
- 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.
- 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.
- Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol.* 2007;51:397-401; discussion 401-2.
- Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol.* 2005;173(4):1318-22.
- Kälble T, Tricker AR, Fried P, Waldherr R, Hoang J, Staehler G, et al. Ureterosigmoidostomy: long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol.* 1990;144:1110-4.
- Brown KGM, Solomon MJ, Liff ER, Koh CE, Vasilaras A, Eisinger D, et al. Urological complications after cystectomy as part of pelvic exenteration are higher than that after cystectomy for primary bladder malignancy. *Journal of Surgical Oncology.* 2016;115(3).
- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol.* 2006;24:296.
- Stein JP, Penson DF, Wu SD, Skinner DG. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol.* 2007;178:756.
- Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol.* 2003;169:177.
- Abol-Enein H, et al. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol.* 2001;165:1427.
- Thoeny HC, Ghoneim MA. 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.
- 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.
- Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol.* 2006;24:315.
- Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol.* 1978;120:678-81.
- Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol.* 2007;51:397-401; discussion 401-2.
- Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, Heberling U, Litz RJ, Oehlschlaeger S, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol.* 2020;184:1296-300.
- Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, Skinner EC, Månsson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol.* 2005;174:1729.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 74

#### SEÇÃO IX | UROLOGIA ONCOLÓGICA: UROTELIAL (BEXIGA E TRATO ALTO)

## Câncer de bexiga não músculo invasivo: estratificação de risco, cirurgia e terapias intravesicais

Dr. Felipe do Carmo Moura  
Prof. Dr. Felipe Guimarães Pugliese  
Dr. Fábio Peretti Prieto Fernandes

## Introdução

O carcinoma urotelial é a neoplasia maligna mais comum do trato urinário e a segunda principal causa de morte entre todos os tumores geniturinários. O câncer de bexiga não músculo invasivo (NMIBC) compreende as neoplasias papilares não invasivas (Ta) de baixo e alto grau carcinoma *in situ* (CIS) (Tis) e carcinoma urotelial com invasão da lâmina própria (T1), que representam aproximadamente 70% de todos os carcinomas uroteliais da bexiga.<sup>1</sup>

O grau tumoral está entre os fatores prognósticos mais importantes em relação à recorrência e progressão dos tumores de bexiga que não invadem a camada muscular, resultando em uma história natural um tanto quanto diferente entre os tumores de baixo e alto grau. As lesões Ta de baixo grau recorrem em uma taxa de 50% a 70% e progridem em menos de 5% dos casos. Em contraste, as lesões T1 de alto grau recorrem em mais de 80% dos casos e progridem em 50% dos pacientes em três anos. Esse comportamento depende principalmente do grau, e não do estágio: os tumores de alto grau progridem com frequência semelhante, independentemente de serem invasivos (T1) ou não invasivos (Ta).<sup>2</sup>

## Estratificação de risco

A divergência no comportamento biológico entre lesões de baixo e alto grau se correlaciona com as conhecidas linhas moleculares duplas de desenvolvimento genético para essas duas vias e apoia o conceito de que cânceres de alto e baixo grau podem essencialmente ser considerados doenças diferentes.<sup>3</sup> O prognóstico também se correlaciona com o tamanho do tumor, multiplicidade, configuração papilar versus sésil, presença ou

ausência de invasão linfocelular e estado do urotélio remanescente.<sup>4</sup>

Tratando-se de uma doença com evolução e comportamento tão distintos, de acordo com as características encontradas, diversos estudos foram feitos com o objetivo de desenvolver ferramentas clínicas para estratificar o risco de progressão e recorrência e, assim, empregar o tratamento baseado no prognóstico dos pacientes com NMIBC (Tabela 1).

Um sistema amplamente divulgado para calcular o risco de progressão e recorrência é o utilizado pela European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), baseada nos dados combinados de sete estudos envolvendo pacientes com NMIBC.<sup>5</sup> Usando variáveis clínicas e patológicas em um sistema de pontuação, a calculadora EORTC fornece uma probabilidade de recorrência e progressão em um e cinco anos. Fatores importantes para recorrência identificados pelo estudo EORTC incluem taxa de recorrência anterior, número de tumores e tamanho do tumor. Com relação à progressão, fatores importantes incluem estágio T, presença de CIS e grau. Uma segunda ferramenta de estratificação de risco é aquela desenvolvida pelo Clube Espanhol de Urologia para Tratamento Oncológico (CUETO).<sup>6</sup> Esses modelos são exemplos de sistemas de estratificação de risco cuidadosamente construídos, no entanto, eles têm limitações. Ambas as ferramentas são limitadas pela falta de aplicabilidade às populações atuais de pacientes, porque poucos pacientes da coorte de desenvolvimento receberam manutenção com bacilo Calmette-Guérin (BCG), foram submetidos a ressecção transuretral (RTU) de reestadiamento ou receberam dose única de mitomicina C pós-operatória. Como consequência, eles tendem a superestimar a taxa de recorrência e progressão.

Tabela 1. Grupos de risco

<b>Baixo risco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor primário, único, Ta/T1 LG/G1 &lt; 3 cm de diâmetro sem CIS em um paciente ≤ 70 anos de idade;</li> <li>• Um tumor primário Ta LG/G1 sem CIS com no máximo um dos fatores de risco clínicos adicionais.*</li> </ul>
<b>Risco intermediário</b>	Pacientes sem CIS que não estão incluídos nos grupos de baixo, alto ou muito alto risco.
<b>Alto risco</b>	Todos T1 HG/G3 sem CIS, <b>exceto</b> aqueles incluídos no grupo de risco muito alto. Todos os pacientes CIS, <b>exceto</b> aqueles incluídos no grupo de risco muito alto.
<b>Risco muito alto</b>	Estágio e grau com fatores de risco clínicos adicionais: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ta HG/G3 e CIS com todos os três fatores de risco;</li> <li>• T1 G2 e CIS com pelo menos dois fatores de risco;</li> <li>• T1 HG/G3 e CIS com pelo menos um fator de risco;</li> <li>• T1 HG/G3 sem CIS com todos os três fatores de risco descritos acima.</li> </ul>

\*Fatores de risco adicionais: idade > 70 anos; múltiplos tumores papilares; diâmetro tumoral ≥ 3 cm.

G1, grau 1; G2, grau 2; G3, grau 3; HG, alto grau (do inglês *high-grade*); LG, baixo grau (do inglês *low-grade*).

Adaptada de Sylvester et al., 2021.<sup>7</sup>

Para atualizar o risco de progressão da doença e criar novos grupos de risco de fator prognóstico usando os sistemas de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) 1973 e OMS 2004/2016, foram usados dados de 3.401 pacientes tratados entre 1990 e 2018.<sup>7</sup> Apenas pacientes tratados com RTU submetidos ou não à quimioterapia intravesical foram incluídos, aqueles tratados com BCG intravesical adjuvante foram excluídos, porque a imunoterapia pode reduzir o risco de progressão da doença. A partir da análise multivariada, estágio do tumor, grau OMS 1973 e OMS 2004/2016, CIS concomitante, número de tumores, tamanho do tumor e idade foram preditores independentes de progressão da doença.<sup>7</sup>

Este é o único modelo disponível em que o sistema de classificação da OMS 2004/2016 é incluído como um dos parâmetros para calcular o grupo de risco e a probabilidade de progressão de um paciente individual. Como o sistema de classificação da OMS 2004/2016 é o principal sistema de classificação usado pelos patologistas, o painel de diretrizes da European Association of Urology (EAU) recomenda o uso do modelo de pontuação 2021 EAU NMIBC para a definição dos grupos de risco. Como esse modelo determina o risco de progressão do tumor, mas não a recorrência, qualquer um dos modelos anteriores (EORTC 2016 ou CUETO) pode ser usado para calcular o risco individual de recorrência da doença.

Por outro lado, a American Urological Association (AUA) concorda que é importante criar categorias fundamentais que estimem amplamente a probabilidade de recorrência e progressão. Portanto, o painel decidiu criar um sistema com categorias resumidas como risco 'baixo', 'intermediário' e 'alto' para recorrência e/ou progressão.<sup>8</sup>

## Tratamento

A ressecção transuretral da bexiga (RTU) é o procedimento inicial para tratamento de lesões visíveis, essa cirurgia destina-se a ser diagnóstica e terapêutica, fornecendo amostras para permitir a determinação patológica do estágio e grau, ao mesmo tempo em que remove e/ou fulgura todos os tumores visíveis, permitindo a estratificação do risco de recorrência e progressão da doença, selecionando para novas ressecções e/ou terapias adjuvantes.

## Cirurgia

A RTU consiste em um procedimento crucial no manejo da doença e deve ser realizada de forma sistemática.<sup>9</sup> Com o objetivo de uma ressecção completa da lesão e obtenção de uma amostra de qualidade (incluindo a

muscular própria do órgão), são responsabilidades fundamentais do urologista o conhecimento da padronização cirúrgica, tipos de energia e tecnologias disponíveis.

A anestesia empregada pode ser locoregional ou geral (com droga paralisante para diminuir o reflexo obitatório). O paciente deve ser colocado em posição de litotomia dorsal modificada. Faz-se um exame bimanual avaliando-se quanto à presença de massas pélvicas palpáveis e/ou fixas. Realiza-se antisepsia e cobre-se com campos cirúrgicos. A profilaxia antibiótica é recomendada e deve seguir o esquema instituído na instituição, em geral, recomenda-se cefazolina ou sulfametoxazol/trimetoprima por até 24 horas.<sup>10</sup>

Os passos operatórios para uma RTU ótima incluem a identificação de fatores necessários para atribuir risco à doença (número de lesões, tamanho, multifocalidade, características, preocupação com presença de CIS, taxa de recorrência tumoral), a obtenção do estágio clínico através do exame bimanual sob anestesia, e visualização da camada muscular na base da ressecção e, avaliação da presença de complicações (perfuração, sangramento).<sup>11</sup>

## Ressecção fracionada versus em bloco

Uma ressecção completa é essencial para atingir os objetivos da RTU, podendo ser realizada de forma fracionada (*"piecemeal"*) ou em bloco (*"en-bloc"*). Na primeira realiza-se a ressecção de forma separada da parte exofítica do tumor, parede da bexiga subjacente e bordas da área de ressecção, fornecendo boa informação sobre a extensão vertical e horizontal do tumor. Já a segunda é viável em tumores exofíticos selecionados, essa técnica envolve a excisão de todo o tumor com segmento subjacente do músculo, com o espécime sendo ressecado e extraído intacto, em vez de fragmentado. O benefício disso deriva de menos artefato de cauterização, permitindo assim uma avaliação mais precisa da invasão muscular pela patologia. É importante lembrar que algumas lesões podem se encontrar em áreas mais propensas a complicações, por exemplo, dentro de divertículo, perimeatal ou em paredes laterais adjacentes ao nervo obitatório e exigem uma ressecção mais cuidadosa.

## Energia monopolar versus bipolar

Tradicionalmente, a energia mais utilizada para a realização da ressecção é a monopolar, entretanto, ela não é isenta de complicações. Assim, novas modalidades de energia foram introduzidas (bipolar/laser), com o objetivo de diminuir complicações e melhorar a qualidade do espécime.<sup>12</sup> Atualmente, os resultados permanecem

controversos, uma vez que uma revisão sistemática incluindo 2.379 pacientes não mostrou nenhum benefício de RTU bipolar versus monopolar para eficácia e segurança.<sup>13</sup> Já uma outra metanálise, publicada em 2016, mostrou que a energia bipolar está associada a menor tempo de hospitalização e menores taxas de sangramento e perfuração vesical.<sup>14</sup>

## Biópsias vesicais aleatórias

A realização rotineira das biópsias randômicas da bexiga não é o padrão de conduta, entretanto, tal tática está recomendada na presença de um urotélio anormal/suspeito para CIS, citologia urinária positiva com urotélio normal, história prévias de tumor de alto grau e tumores com aparência não papilar.<sup>15</sup> As biópsias devem ser realizadas no trígono, domo e paredes laterais, posterior e anterior. Se possível usar fluorescência.<sup>16</sup>

## Biópsias da uretra prostática

O risco de envolvimento da uretra prostática é maior quando há a presença de CIS, tumores de alto grau localizados no trígono ou colo vesical, tumores múltiplos e citologia positiva sem evidência de lesão macroscópica à cistoscopia. Nos casos citados, está recomendada a biópsia da área adjacente ao verumontano (“5 e 7 horas”) usando a alça de ressecção.<sup>17</sup>

## Novas tecnologias

Tradicionalmente, a cistoscopia e a ressecção das lesões são realizadas com luz branca. Embora amplamente disponível e de menor custo, esse método pode levar ao não reconhecimento de lesões que estão presentes, porém não são visíveis, motivo pelo qual novas tecnologias estão sendo desenvolvidas. A cistoscopia fluorescente é a técnica que consiste na aplicação intravesical de um agente fotossensibilizador, que se acumula preferencialmente no tecido neoplásico e, sob a luz azul, emite fluorescência vermelha.

O diagnóstico fotodinâmico apresenta maior sensibilidade (92% vs. 71%) e menor especificidade (63% vs. 81%) comparada a cistoscopia com luz branca.<sup>18</sup> O resultado falso-positivo pode ser induzido por inflamação, RTU recente e durante os primeiros três meses após a instilação de BCG. Uma revisão sistemática, incluindo 2.906 pacientes, demonstrou uma diminuição do risco de recorrência de doença no curto e longo prazo. Não houve, no entanto, diferenças nas taxas de progressão e mortalidade.<sup>19</sup>

## Re-RTub

A remoção completa do tumor nem sempre é possível, tanto por causa do volume excessivo da neoplasia, inacessibilidade anatômica ou instabilidade clínica com necessidade de interrupção prematura ou, até mesmo, pelo risco de perfuração. No entanto, mesmo na ausência dessas circunstâncias, a repetição de uma nova RTub (entre duas a seis semanas após a primeira ressecção) está indicada quando não há representação de músculo detrusor na amostra (exceto Ta de baixo grau ou CIS primário) e em tumores pT1.<sup>20</sup>

## Terapias intravesicais

Em pacientes de baixo risco e naqueles com recorrência de tumor Ta de baixo grau diagnosticado após um ano da RTub, a instilação única com mitomicina C realizada, idealmente, até 6 horas após a ressecção, mostrou uma diminuição de 14% na taxa de recorrência em cinco anos.<sup>21</sup> As contraindicações à instilação única são: perfuração vesical, ressecção extensa e sangramento com necessidade de irrigação.

Para pacientes de risco intermediário e alto, o esquema preconizado é o de indução e manutenção com BCG (iniciados duas a quatro semanas após a RTub). Pacientes do risco intermediário devem receber indução por seis semanas (seis ciclos) e um ano de manutenção através de três aplicações após três, seis e 12 meses. Os pacientes com tumores de alto risco também seguem o esquema de indução, porém, devem prolongar a manutenção com BCG até completarem três anos (esquema SWOG nos meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36).<sup>22,23</sup>

## Cistectomia no câncer de bexiga não músculo invasivo

Para alguns casos de tumores de alto risco e para tumores de muito alto risco, a cistectomia radical pode ser considerada e é fortemente recomendada em pacientes não responsivos a BCG e deve ser ponderada em pacientes com tumores de alto grau e recorrência após a BCG.<sup>24</sup> Algumas razões para justificar a cistectomia nesses casos selecionados incluem que alguns pacientes com NMIBC vão progredir para doença músculo invasiva, e que esses possuem um prognóstico pior do que aqueles inicialmente diagnosticados com doença músculo invasiva.<sup>25-27</sup> Em pacientes que realizam a cistectomia antes da progressão, a taxa de sobrevida livre de doença em cinco anos é superior a 80%.<sup>28</sup>

## Referências

- Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Charytonowicz E, Lu M, Prystowsky M, Childs G, et al. Molecular profiling of bladder cancer using cDNA microarrays: defining histogenesis and biological phenotypes. *Cancer Res.* 2002;62:6973-80.
- Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol.* 2000;163:60-1 [discussion 61-62].
- Droller MJ. Biological considerations in the assessment of urothelial cancer: a retrospective. *Urology.* 2005;66(5 Suppl):66-75.
- Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 215 cases. *J Urol.* 1982;127:250.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux 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.
- Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182:2195.
- Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová 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. *Eur Urol.* 2021;480.
- Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2016;196(4):1021-9.
- Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int.* 2019;123:646.
- Lightner DJ, Wymer K, Sanchez J, Kavoussi L. Best practice statement on urologic procedures and antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* 2020;203:351.
- Mostafid H, Kamat AM, Daneshmand S, Palou J, Taylor JA 3rd, McKiernan J, et al. Best practices to optimise quality and outcomes of transurethral resection of bladder tumours. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(1):12-9.
- Bolat D, Gunlusoy B, Degirmenci T, Ceylan Y, Polat S, Aydin E, et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol.* 2016;69:225.
- Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsui H, Nishimatsu H, Nakagawa T, et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol.* 2014;192:1355.
- Zhao C, Tang K, Yang H, Xia D, Chen Z. Bipolar versus monopolar transurethral resection of nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *Journal of Endourology.* 2016;5:12.
- van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumours: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol.* 1999;35:267.
- Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, et al. Risk of concomitant carcinoma *in situ* determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol.* 2009;16:293.
- 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.
- Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, Lebret T, Rouanne M, Radulescu C, et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol.* 2014;32:1135.
- Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2017;197:548.
- Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2018;73:925.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol.* 2016;69:231.
- Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004;63:682.
- Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M, Mulwijk T, Martínez-Piñeiro L, Babjuk MM, et al. Treatment of high-grade non-muscle-invasive bladder carcinoma by standard number and dose of BCG instillations versus reduced number and standard dose of BCG instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". *Eur Urol.* 2020;78:690.
- Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2007;177:1283.
- Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2007;51:137.
- Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int.* 2016;117:604.
- Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol.* 2004;45:292.
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006;176:2414.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 75

#### SEÇÃO IX | UROLOGIA ONCOLÓGICA: UROTELIAL (BEXIGA E TRATO ALTO)

## Câncer de bexiga localmente avançado e metastático

Dr. José Henrique Santiago

Dr. Murilo de Almeida Luz

Dr. Alexandre Kyoshi Hidaka



## Introdução

O câncer de bexiga é a sétima neoplasia mais comum nos homens e a décima em geral, com uma incidência anual de 9,5 e 2,4 a cada 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente.<sup>1</sup> O tipo histológico mais comum é o carcinoma urotelial de bexiga.<sup>2</sup> Neste capítulo discutiremos as opções terapêuticas para a doença localmente avançada e/ou metastática.

## Terapia sistêmica

Há mais de duas décadas, o tratamento padrão para o câncer de bexiga metastático tem sido quimioterapia, idealmente incluindo uma platina (cisplatina, carboplatina). Sempre que possível, a primeira opção é a cisplatina, embora na prática quase metade dos pacientes sejam considerados ineligíveis à cisplatina quando preenchem algum destes critérios: *performance status* > 1; taxa de filtração glomerular < 60 mL/min; perda auditiva ≥ grau 2; neuropatia periférica ≥ grau 2 ou New York Heart Association (NYHA) classe 3.<sup>3</sup> Caso os pacientes não sejam elegíveis à cisplatina, podem receber carboplatina, desde que preencham os seguintes critérios: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2 ou fator de crescimento transformador (TFG) 30-60 mL/min.<sup>4</sup> Caso não preencherem nenhum dos critérios, serão classificados como ineligíveis a qualquer terapia baseada em platina.

## Primeira linha de tratamento

Desde o início dos anos 90, o regime de drogas contendo metotrexato, vimblastina, adriamicina e cisplatina (MVAC) tornou-se o tratamento padrão na primeira linha em pacientes com câncer de bexiga metastático. O MVAC demonstrou uma média de sobrevida global (SG) de 14 meses e apresenta uso limitado devido à toxicidade, que inclui, entre outras, neutropenia, mucosite e neuropatia periférica, apresenta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento em torno de 3% a 4%.<sup>5</sup>

A combinação gencitabina e cisplatina (GC) foi comparada ao MVAC devido ao seu melhor perfil de tolerabilidade e demonstrou resultados similares em estudo de fase 2.<sup>6,7</sup> Posterior estudo fase 3 randomizado demonstrou taxa de resposta completa de 49% para MVAC, comparado a 46% de GC e similar SG nos dois regimes.<sup>7,8</sup>

A intensificação de tratamento com a combinação de paclitaxel, cisplatina e gencitabina (PCG) não mostrou melhora de SG quando comparada a GC, com aumento de toxicidade, principalmente neutropenia e fadiga.<sup>9</sup>

Devido a esses importantes dados, os regimes contendo MVAC e GC se tornaram o tratamento padrão de quimioterapia para pacientes elegíveis à cisplatina.

Para pacientes ineligíveis à cisplatina, combinações com carboplatina são as mais utilizadas. Estudo EORTC 30.986 comparou os esquemas de gencitabina e carboplatina (GCa) com metotrexato, carboplatina e vimblastina (M-CAVI) em pacientes com câncer de bexiga metastático e ineligíveis a cisplatina. Foram avaliados 238 pacientes durante 4,5 anos, com taxa de resposta de 42% para GCa e de 30% para M-CAVI, sem diferença de SG entre as duas combinações, com média de SG de oito a nove meses. A GCa foi mais bem tolerada com menor toxicidade quando comparada a M-CAVI.<sup>10</sup> Esse estudo validou o uso de carboplatina associada a gencitabina nesse grupo de pacientes.

Terapias contendo carboplatina não podem ser consideradas equivalentes a terapias contendo cisplatina para pacientes elegíveis a receber cisplatina. Uma análise comparativa de quatro estudos de fase 2 avaliando regimes com carboplatina e cisplatina demonstrou inferior taxa de resposta e SG no grupo que recebeu carboplatina.<sup>11</sup>

Tratamentos contendo vinflunina (vinflunina/gencitabina e vinflunina/gencitabina/carboplatina) avaliados em um estudo fase 2 demonstram similar taxa de resposta global e SG, com menos efeitos colaterais para o regime contendo vinflunina e gencitabina.<sup>12</sup>

## Imunoterapia

### Imunoterapia como primeira linha de tratamento em pacientes elegíveis a platina (cisplatina ou carboplatina)

No início de 2020, foram apresentados os resultados de três estudos clínicos fase 3 com o uso de três novos esquemas imunoterápicos: atezolizumabe, pembrolizumabe e durvalumabe associado a tremelimumabe.

O primeiro deles foi o IMvigor130, comparando três braços: atezolizumabe + quimioterapia baseada em platina (QTp) versus placebo + QTp versus atezolizumabe exclusivo. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP). Obteve-se um pequeno ganho em SLP de 8,2 vs. 6,3 meses ([*hazard ratio* {HR}: 0,82; intervalo de confiança {IC} 95%: 0,70-0,96; p = 0,007]) no grupo imunoterapia combinada quando comparada a exclusiva, respectivamente. O desfecho de SG não foi atingido após 11,8 meses.<sup>13</sup> Não foi demonstrado benefício em SG e atezolizumabe não ficou estabelecido como droga de escolha para pacientes elegíveis a cisplatina.

O estudo KEYNOTE-361 teve uma metodologia semelhante, com uso de pembrolizumabe associado a QTp versus QTp + placebo versus pembrolizumabe exclusivo. Quando avaliados os desfechos primários de SLP e SG não se observaram benefícios da terapia combinada,<sup>14</sup> similar ao estudo IMvigor130.

No estudo DANUBE, em que se avaliou durvalumabe associado a tremelimumabe de forma semelhante aos dois estudos anteriores, também não foram observados benefícios no uso combinado ou como monoterapia.<sup>15</sup>

Devido ao resultado desses três estudos, não se recomenda o uso de terapia combinada com inibidor de *checkpoint* PD-1/PD-L1 com QTp ou imunoterapia combinada como primeira linha de tratamento.

## Imunoterapia como primeira linha de tratamento em pacientes ineligíveis a cisplatina

Dois estudos fase 2 (IMvigor210 e KEYNOTE-052) avaliaram o uso de pembrolizumabe e atezolizumabe e levaram à aprovação deles pelo Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicine Agency (EMA) em pacientes ineligíveis à cisplatina com expressão de PD-L1 positivo (*combined positive score* [CPS] > 10).

O pembrolizumabe foi testado em 370 pacientes com câncer de bexiga localmente avançado/metastático e apresentou uma taxa de resposta global de 29% e resposta completa em 7% dos pacientes.<sup>16</sup> O atezolizumabe foi avaliado na mesma população de pacientes, com resposta global de 23%. Resposta completa foi conseguida em 9% dos casos.<sup>17</sup>

Os estudos IMvigor130, KEYNOTE-361 e DANUBE apresentaram um grupo experimental de imunoterápico isolado quando comparado a QTp, sem apresentar melhora de SLP e SG.<sup>13-15</sup> Desta forma, conclui-se que a primeira linha de tratamento para o paciente ineligível à cisplatina é a carboplatina, quando elegível à carboplatina.

## Terapia de manutenção com imunoterápico após quimioterapia à base de platina

Com o objetivo de estabilizar a evolução da doença e melhorar a SG, os imunoterápicos foram testados em pacientes que apresentaram uma primeira resposta a QTp ou quando a doença permaneceu estável. Foram avaliados pembrolizumabe e avelumabe.

O pembrolizumabe foi utilizado como manutenção em estudo fase 2 de pacientes que responderam ou tiveram doença estável após QTp. O desfecho primário de SLP foi positivo (5,4 meses vs. 3,0 meses, HR: 0,65,

$p = 0,04$ ), porém o desfecho secundário de SG não foi atingido (22 meses vs. 18,7 meses, HR: 0,91; IC: 0,52-1,59).<sup>18</sup>

O avelumabe foi avaliado no estudo fase 3 JAVELIN BLADDER 100 em pacientes que receberam seis ciclos de QTp e apresentaram resposta ou doença estável. Os pacientes foram randomizados para avelumabe de manutenção versus melhor suporte de vida (não foi permitida outra linha de quimioterapia nessa fase da doença). O desfecho primário foi SG com 21 meses para os pacientes que receberam avelumabe e 14,3 meses para os pacientes em melhor suporte de vida (HR: 0,69; IC 95%: 0,56-0,86;  $p < 0,001$ ).<sup>19</sup>

Desta forma, o avelumabe tornou-se a terapia padrão para os pacientes que apresentaram resposta ou estabilização da doença após receber QTp.

## Segunda linha de tratamento

### Quimioterapia para segunda linha

Em sua maioria os dados são limitados, principalmente, a estudos fase 1 e fase 2. A combinação paclitaxel e gencitabina tem apresentado boa taxa de resposta em pequenos estudos de braço único.<sup>20</sup>

A vinflunina foi testada em um estudo clínico fase 3 comparada a melhor suporte de vida e apresentou taxa de resposta global modesta (8,6%), com um perfil de segurança adequado.<sup>21</sup>

### Imunoterapia para pacientes já tratados com quimioterapia à base de platina

Para esse perfil de pacientes, temos cinco drogas aprovadas: pembrolizumabe, atezolizumabe, nivolumabe, durvalumabe e avelumabe.

O estudo KEYNOTE-045, fase 3, avaliou pacientes que apresentaram progressão de doença após receber QTp, sendo randomizados em dois grupos: pembrolizumabe vs. QTp quimioterapia de escolha do investigador. O desfecho primário foi SG de 10,3 meses para o grupo que recebeu pembrolizumabe (IC 95%: 8,0-11,8), quando comparado a 7,4 meses no grupo que recebeu quimioterapia (IC 95%: 6,1-8,3) independente da expressão de PD-L1.<sup>22</sup>

O estudo IMvigor211 foi um estudo fase 3 que avaliou atezolizumabe versus quimioterapia (vinflunina, docetaxel ou paclitaxel) em pacientes que progrediram após QTp. O desfecho primário foi SG no subgrupo com maior expressão de PD-L1, o qual nesse subgrupo apresentou sobrevida de 11,1 meses para o grupo que recebeu atezolizumabe e 10,6 meses para o grupo que recebeu quimioterapia, sem significância estatística (HR: 0,87; IC 95%: 0,63-1,21;

$p = 0,41$ ). Quando avaliado em todo o grupo, o atezolizumabe apresentou taxa de resposta maior do que o grupo que recebeu quimioterapia.<sup>23</sup>

O nivolumabe foi apresentado no estudo CheckMate 275 com taxa de resposta global de 19,6% e SG de 8,74 meses.<sup>24</sup>

Como conclusão, pembrolizumabe é imunoterápico de escolha de segunda linha de tratamento.

## Terceira linha de tratamento

### Drogas conjugadas a anticorpos

A nectina-4 é uma molécula de adesão molecular altamente expressa nos carcinomas uroteliais e que contribui para o crescimento e proliferação das células tumorais. O enfortumabe vedotina (EV) é uma droga conjugada a anticorpo (ADC) direcionado para a nectina-4 e é composto por anticorpo monoclonal específico para nectina-4 e monomethyl auristatina E (inibe a formação de microtúbulos, promovendo a interrupção do ciclo de proliferação celular).

O EV301, estudo fase 3, randomizado, comparou o uso de EV à quimioterapia de escolha do investigador em pacientes com câncer de bexiga metastático que tinham recebido previamente tratamento com QTp e imunoterapia com inibidor do PD-L1. Apresentou benefício em SG de aproximadamente quatro meses (12,8 meses vs. 8,92 meses, HR: 0,7; IC 95%: 0,56-0,89). Os principais efeitos adversos relatados foram: alopecia, neuropatia periférica, fadiga, diarreia, náusea e *rash* cutâneo. Baseado nesses dados, EV foi aprovado para uso após tratamento com QTp e imunoterápicos e nos pacientes ineligíveis a platina que receberam tratamentos prévios.<sup>25</sup>

### Inibidores de *FGFR*

O carcinoma urotelial de bexiga avançado e/ou metastático apresenta uma grande variação em seu perfil

genético. Existem subtipos com características particulares, tais como o subtipo luminal 1, que apresenta baixa expressão de PD-L1, com baixa resposta aos imunoterápicos e mutações no gene que codifica o receptor do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR*). O *FGFR* ativa redes que regulam a proliferação celular, migração e diferenciação. As mutações de *FRGR* tipos 2 e 3 estão presentes no carcinoma urotelial, particularmente no subtipo luminal 1, contribuindo para a carcinogênese. O erdafitinibe é um potente inibidor da tirosina quinase presente no *FGFR* e tornou-se a primeira droga liberada pelo FDA para os pacientes com alterações no gene de *FGFR* 2/3 após QTp.

O estudo BLC2001 avaliou o uso de erdafitinibe em pacientes com mutações no gene *FGFR* 3 ou fusão do *FGFR* 2/3 e ele apresentou uma taxa de resposta global de 40%, com taxa de estabilidade da doença de 39%. Naqueles que receberam imunoterapia prévia, observou-se uma taxa de resposta de 59%. A média de seguimento foi de 24 meses, a SLP de 5,5 meses e SG de 11,3 meses. Os efeitos adversos mais comuns foram: hiponatremia, estomatite e astenia e os efeitos que levaram a descontinuar o tratamento foram: retinopatia, síndrome mão-pé e eventos relacionados às unhas (onicólise, paroníquias).<sup>26</sup>

## Carcinoma não urotelial de bexiga

Toda a literatura de estudos fase 2 e fase 3 envolve carcinoma urotelial puro de bexiga, os quais compreendem 90% dos casos. Nos casos de carcinoma urotelial com variantes histológicas, é recomendado o tratamento como carcinoma urotelial puro. Para outros tipos, como adenocarcinoma, carcinoma neuroendócrino, de pequenas células, seu tratamento deve ser individualizado conforme outros sítios.<sup>27</sup>

## Referências

1. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. [January 2023]. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf2>>. Acesso em: fev. 2023.
2. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):980-7.
3. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-8.
4. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5634-9.
5. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study [published correction appears in *J Clin Oncol* 1993;11(2):384]. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1066-73.
6. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(9):1921-7.
7. von der Maase H, Andersen L, Crinò L, Weinknecht S, Dogliotti L. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol*. 1999;10(12):1461-5.
8. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-8.

9. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987 [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2018;36(8):833]. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1107-13.
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):191-9.
11. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(2):406-10.
12. De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J, et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*. 2016;27(3):449-54.
13. Galsky MD, Ariba JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1547-57.
14. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):931-45.
15. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2021;22(1):e5]. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1574-88.
16. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, 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.
17. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, 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 [published correction appears in *Lancet*. 2017;390(10097):848]. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
18. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1797-806.
19. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-30.
20. Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*. 2011;22(2):288-94.
21. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):182. Winquist, Eric [added]]. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454-61.
22. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
23. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1402]. *Lancet*. 2018;391(10122):748-57.
24. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, 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.
25. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
26. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338-48.
27. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees [published correction appears in *Eur Urol*. 2020;78(1):e48-e50]. *Eur Urol*. 2020;77(2):223-50.



## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **76**

#### **SEÇÃO IX | UROLOGIA ONCOLÓGICA: UROTELIAL (BEXIGA E TRATO ALTO)**

## **Câncer de bexiga: epidemiologia, diagnóstico laboratorial e por imagem e estadiamento**

Dr. Frederico Timóteo S. Cunha

## Epidemiologia

O câncer de bexiga é a décima neoplasia mais prevalente no mundo e sua prevalência vem aumentando globalmente ao longo dos anos, sobretudo nos países industrializados. Estima-se no mundo uma incidência de 573 mil novos casos por ano, o que corresponde a cerca de 3% dos diagnósticos anuais de câncer.<sup>1</sup> Os países com maior incidência de câncer de bexiga estão localizados no Sul e Oeste Europeu e América do Norte. No mundo, as regiões com menor prevalência de câncer de bexiga estão localizadas na Ásia e na África, que são regiões marcadas por índices de desenvolvimento humano abaixo da média. As tendências geográficas e temporais da incidência de câncer de bexiga em todo o mundo tendem a refletir a prevalência do uso de tabaco.

Esses tumores são quase quatro vezes mais frequentes no sexo masculino, sendo a 6.<sup>a</sup> neoplasia mais frequente e a 9.<sup>a</sup> mais letal em homens. A incidência do câncer de bexiga aumenta com a idade, sendo que 80% dos diagnósticos são realizados após a 6.<sup>a</sup> década da vida. No ano de 2020, foram estimadas 212.536 mortes por câncer de bexiga, o que representa 2,1% de todas as mortes relacionadas às neoplasias e coloca o câncer de bexiga como a 13.<sup>a</sup> neoplasia mais letal. Devido em parte aos avanços no tratamento (por exemplo, melhorias nas tecnologias e energias para ressecção endoscópica, instilação adjuvante de quimioterapia e imunoterapia), as taxas de mortalidade têm mostrado leve queda, sobretudo nos locais mais desenvolvidos.<sup>1</sup>

No Brasil, um estudo documentou 119.058 internações hospitalares públicas relacionadas ao câncer de bexiga entre 2008 e 2017. Os pacientes eram principalmente homens brancos com idade entre 60 e 79 anos, com mortalidade média de 6,75%, sendo 7,38% para mulheres e 6,49% para homens.<sup>2</sup>

Muito embora as taxas de sobrevivência tenham melhorado como resultado da detecção precoce, métodos cirúrgicos robóticos e o advento da imunoterapia, o câncer de bexiga continua sendo um dos principais contribuintes para a carga global de câncer, particularmente em países desenvolvidos.<sup>1</sup> Em média, os custos do tratamento vitalício de um paciente para câncer de bexiga são maiores do que para qualquer outra malignidade, com o custo total do tratamento variando de \$ 129 mil a \$ 251 mil por paciente. Estima-se que as despesas médicas anuais relacionadas ao câncer de bexiga ultrapassem \$ 4 bilhões nos Estados Unidos e € 4,9 bilhões na União Europeia.<sup>3</sup>

A análise de custo em um centro no Brasil evidenciou que os custos relacionados ao tratamento do câncer de bexiga em estágio inicial (estágio 1) foi de 4 a 12 vezes superior ao custo relacionado ao tratamento de outras neoplasias em estágios iniciais, com a mediana dos custos subindo progressivamente à medida que se consideravam os tratamentos da doença em estágios mais avançados.<sup>4</sup>

## Etiologia

A parede da bexiga é composta por quatro componentes: mucosa, submucosa, muscular e serosa. O urotélio típico da mucosa é composto por uma camada espessa de células estratificadas, não escamosas e homogêneas. Os tumores originários nessas células uroteliais correspondem a cerca de 90% dos tumores de bexiga. Eles são formalmente conhecidos como carcinoma urotelial ou carcinoma de células transicionais. Entre os outros tipos histológicos de câncer de bexiga destacamos o carcinoma de células escamosas (CEC), carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma e tumores com histologia mista.<sup>5</sup>

O carcinoma urotelial está fortemente relacionado à exposição ao tabaco e outros agentes químicos, em destaque as aminas aromáticas. Já os tumores de células escamosas são mais prevalentes na África, e se relacionam com maiores índices de infecção por *Schistosoma haematobium* e situações de irritação/inflamação crônica do urotélio (por exemplo, litíase vesical).<sup>5</sup>

## Diagnóstico

Pacientes com câncer de bexiga apresentam classicamente hematúria imotivada e indolor (macroscópica ou microscópica). Algumas vezes, sintomas miccionais ditos irritativos (aumento de frequência, urgência, disúria) podem ser a manifestação inicial. Muitas vezes, o diagnóstico é retardado devido à semelhança desses sintomas com os de doenças benignas, tais como infecção do trato urinário, cistite, prostatite, passagem de cálculos renais. Esses atrasos no diagnóstico podem levar à progressão da doença e resultar em pior prognóstico devido ao estágio mais avançado no momento do diagnóstico.<sup>6</sup> Há evidências que sugerem que o atraso no diagnóstico é responsável pela pior sobrevida em mulheres diagnosticadas com câncer de bexiga em comparação com os homens.<sup>7</sup>

Durante a anamnese, devemos identificar possíveis fatores de risco. O tabagismo é o maior deles,

umentando em cerca de cinco vezes o risco do câncer de bexiga. O tempo de exposição ao tabaco e a carga tabágica geram um aumento linear nesse risco. Ao cessar a exposição, esse risco decresce gradativamente, porém nunca se iguala ao risco da população não exposta ao tabaco. Além do tabagismo, outros agentes químicos têm papel no aumento do risco do desenvolvimento da doença. Entre as substâncias envolvidas, destacamos a fenacetina (medicamento anti-pirético), as nitrosaminas (presentes em cosméticos, fármacos, alimentos em conserva, carne defumada, pesticidas, e indústria da borracha), a ciclofosfamida (agente quimioterápico), as aminas aromáticas (presentes em tintas, anilina, corantes) e gases provenientes da combustão do diesel. Frente a suspeita diagnóstica de neoplasia de bexiga, é fundamental atentar à exposição ocupacional/crônica a tais substâncias.<sup>8</sup>

### Diagnóstico por imagem

A ultrassonografia (US) pode ser realizada como complemento ao exame físico, pois tem sensibilidade moderada para uma ampla gama de anormalidades no trato urinário superior e inferior. O exame ultrassonográfico dos rins e vias urinárias permite a caracterização de massas renais, detecção de hidronefrose e visualização de massas intraluminais na bexiga, mas não pode descartar todas as causas potenciais de hematuria. Assim, apesar de sua baixa complexidade e caráter inócuo, esse exame não pode excluir de forma confiável a presença de tumores do trato urinário superior e não pode substituir a tomografia computadorizada (TC) com urografia.<sup>8</sup>

A TC com contraste endovenoso e fase excretora pode ser utilizada para detectar tumores papilares no trato urinário, e tem alta sensibilidade para detectar as falhas de enchimento na fase excretora, que caracterizam os tumores papilares neste método. Além disso, a TC pode caracterizar obstruções ou hidronefrose. Apesar de sua menor sensibilidade, a urografia excretora pode ser alternativa para caracterizar falhas de enchimento caso a TC não esteja disponível.

O papel da ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) ainda não foi totalmente estabelecido no diagnóstico e estadiamento do câncer de bexiga. Uma metodologia padronizada para análise e laudo de ressonância magnética (*vesical imaging-reporting and data system* [VI-RADS]) em pacientes com câncer de bexiga foi publicada recentemente com resultados promissores, mas ainda requer validação em futuros estudos.

Uma revisão sistemática mostrou que o sistema de pontuação VI-RADS pode diferenciar com precisão o câncer de bexiga não músculo invasivo, com altas taxas de concordância entre observadores.<sup>9</sup>

### Diagnóstico laboratorial

O exame de análise de urina e a urocultura são importantes nos casos de hematuria microscópica e para descartar infecções urinárias. Com alta especificidade (94%) e baixa sensibilidade (35%), a citologia oncológica urinária pode ter algum papel no diagnóstico e tem seu principal valor no seguimento dos pacientes com câncer de bexiga.<sup>8</sup>

Vários estudos encontram-se em andamento para desenvolver e melhorar a acurácia do diagnóstico laboratorial (urinário ou sanguíneo) do câncer de bexiga. Na maioria desses testes, a detecção ocorre pela identificação de células tumorais através de diferentes métodos. Entre os testes mais relevantes para o diagnóstico do câncer de bexiga destacamos o BTA stat/BTA trak; UroVysion FISH; Xpert Detection, CxBladder e UroSEEK.<sup>8</sup>

### Diagnóstico endoscópico

A cistoscopia é exame endoscópico que consiste no padrão-ouro para o diagnóstico do câncer de bexiga. Esse procedimento permite a visão direta da lesão e permite obtenção de espécime para exame anatomopatológico através de biópsia. Apresenta alta sensibilidade para detecção de lesões mucosas planas (carcinoma *in situ* [CIS]) ou < 5 mm, que dificilmente são identificadas em exames de imagem. É possível adicionar tecnologias de fluorescência ou *narrow-band imaging*, que aumenta ainda mais a sensibilidade do método no diagnóstico do câncer de bexiga.<sup>8</sup>

### Estadiamento

A invasão da musculatura detrusora é o fator mais relevante no estadiamento do câncer de bexiga. Os tumores não músculo invasivos são aqueles restritos à camada mucosa (tumores papilares não invasivos [Ta] e CIS) e submucosa (T1) do órgão; já os tumores ditos músculo invasivos são aqueles que se estendem à musculatura detrusora (T2) ou mais profundamente (T3-4) e são aqueles que apresentam pior prognóstico e necessitam de terapias mais agressivas, sendo a ressecção endoscópica isolada insuficiente para seu tratamento adequado (Tabela 1).<sup>10</sup>

**Tabela 1. Estadiamento do câncer de bexiga - TNM (UICC 8. ed.)<sup>10</sup>**

<b>T – Tumor primário</b>
Tx – Tumor primário não pode ser avaliado
T0 – Sem evidência de tumor
Ta – Carcinoma papilífero não invasivo
Tis – CIS
T1 – Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial
T2 – Tumor invade a camada muscular (músculo detrusor)
T2a – Invade a muscular superficialmente ( <i>inner half</i> )
T2b – Invade a muscular profundamente ( <i>outer half</i> )
T3 – Invade o tecido perivesical
T3a – Invasão microscópica
T3b – Invasão macroscópica (massa extravesical)
T4 – Tumor invade: estroma prostático, vesículas seminais, útero, vagina, assoalho pélvico ou parede abdominal
T4a – Invade próstata, vesículas seminais, útero ou vagina
T4b – Invade: assoalho pélvico ou parede abdominal
<b>N – Linfonodos regionais</b>
Nx – Linfonodos não podem ser avaliados
N0 – Ausência de metástase linfonodal
N1 – Metástase em um único linfonodo pélvico (hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral)
N2 – Metástase em múltiplos linfonodos na pelve (hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral)
N3 – Metástases em linfonodos ilíacos comuns
<b>M – Metástases a distância</b>
M0 – Ausência de metástases a distância
M1a – Linfonodos não regionais
M1b – Outras metástases a distância

TNM, classificação de tumores malignos; UICC, União Internacional Contra o Câncer. Adaptada de International Union Against Cancer (UICC), 2017.<sup>10</sup>

## Referências

- 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;71(3):209-49.
- Timoteo F, Korkes F, Baccaglioni W, Glina S. Bladder cancer trends and mortality in the Brazilian public health system. *International Braz J Urol.* 2020;46:224-33.
- Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic burden of bladder cancer across the European Union. *Eur Urol.* 2016;69:438-47.
- Korkes F, Timóteo F, Soledade LCB, Bugalho LS, Peixoto GA, Teich VD, et al. Stage-Related Cost of Treatment of Bladder Cancer in Brazil. *Pharmacoecoon Open.* 2022;6(3):461-8.
- Mushtaq J, Thurairaja R, Nair R. Bladder cancer. *Surgery (Oxford).* 2019;37:529-37.
- Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, et al. Neoadjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 1991;67(6):608-15.
- Mitra AP, Skinner EC, Schuckman AK, Quinn DI, Dorff TB, Daneshmand S. Effect of gender on outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a critical analysis of 1,994 patients. *Urol Oncol.* 2014;32(1):52.e1-9.
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82-104.
- Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol.* 2018;74(3):294-306.
- International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 2017. Disponível em: <<https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition#>>. Acesso em: fev. 2023.





## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 77

#### SEÇÃO X | UROLOGIA ONCOLÓGICA: RIM (CÉLULAS RENAIIS)

## Câncer de rim: epidemiologia, diagnóstico e escores prognósticos

Dr. Alexandre Saad Feres Lima Pompeo

Dr. Artur da Silva Farias

## 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.<sup>1</sup> Com a estimativa, em dados globais, de 12 novos casos por 100 mil habitantes por ano é considerada neoplasia urológica mais letal.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

No entanto, apesar do aumento do diagnóstico precoce nos últimos anos, não foi observada uma redução da taxa de mortalidade no mesmo período.<sup>2</sup> 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.<sup>4</sup> Já na faixa etária pediátrica, representa até 6,6% das neoplasias, com idade média de apresentação de 8 e 9 anos, com taxas semelhantes de incidência ao tumor de Willms durante a segunda década de vida.<sup>4</sup>

Até o momento ainda é controversa na literatura a relação de determinados hábitos dietéticos e exposição ocupacional a certos carcinógenos com CCR.<sup>5</sup>

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.<sup>7</sup>

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.<sup>8</sup>

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.<sup>9</sup>

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.

**Tabela 1.** Exames laboratoriais

<b>Hemograma</b>	Creatinina (TFG)	VHS
<b>Função hepática</b>	Fosfatase alcalina	DHL
<b>Cálcio sérico</b>	Coagulograma	Urina 1

DHL, desidrogenase láctica; TFG, taxa de filtração glomerular; VHS, velocidade de hemossedimentação.

Elaborada a partir de Magera et al., 2008.<sup>10</sup>

**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.<sup>9</sup>

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, furosemda e uso seletivo de bifosfonatos, corticoides ou calcitonina), restando às outras a excisão cirúrgica ou o tratamento sistêmico.<sup>11</sup>

Síndrome	Prevalência (%)
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%

VHS, velocidade de hemossedimentação.  
Elaborada a partir de Gold et al., 1996.<sup>12</sup>

## 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.<sup>13</sup>

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%.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup>

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.<sup>16</sup>

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.<sup>17</sup> 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 do receptor de VEGF (VEGFR) quando comparado com TC de tórax, abdômen e pelve com contraste.<sup>18</sup>

Historicamente, a biópsia renal foi associada a valores de falso-negativos (18%), considerados elevados para justificá-la como opção de rotina. Após análises desses dados, foi constatado que a maioria desses resultados falso-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%.<sup>15</sup>

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.<sup>19</sup>

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.<sup>19</sup> Além disso, a aspiração com agulha fina é preterida à biópsia central em massas renais sólidas e, no geral, não se deve indicar biópsia para lesões renais císticas.<sup>20</sup>

## Prognóstico

Fatores prognósticos podem ser subdivididos em quatro domínios: anatômicos, histológicos, clínicos e moleculares. Os anatômicos são aqueles descritos na TNM, 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.<sup>21</sup>

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 independente e é amplamente validado para CCR do subtipo células claras, podendo ser usado também nos papilares, mas não para os cromóforos.<sup>22</sup> 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.<sup>23</sup>

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.<sup>24</sup>

Já os moleculares correspondem a uma série de marcadores do ciclo celular ou progressivos, como a anidrase carbônica IX (CaIX), fator de crescimento endotelial

vascular (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.<sup>25</sup>

Modelos prognósticos foram desenvolvidos nos últimos anos e são mais precisos do que o estágio ou grau classificação de tumores malignos (TNM, do inglês *Classification of Malignant Tumours*) sozinho para prever clinicamente resultados oncológicos, risco de progressão na doença localizada e resposta à terapia sistêmica/imunoterapia na doença metastática.<sup>26</sup> Na tabela 3 estão descritos os modelos sem distinção histológica.

**Tabela 3.** Modelos sem distinção histológica

Doença localizada		
UISS (UCLA Integrated Staging System) <sup>27</sup>	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 <sup>28</sup>	1. Idade > 60; 2. T - T3b, T3c ou T4; 3. N - pN1; 4. Fuhrman (G3 ou G4)	Risco favorável: 0 ou 1 fator; Risco desfavorável: 2 ou mais fatores.
Doença metastática		
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) <sup>29</sup>	1. Karnofsky < 80%; 2. Tempo para tratar < 1 a; 3. Hb baixa; 4. Ca > 10; 5. DHL > 1,5x N	Risco favorável: sem fator; Risco intermediário: 1-2 fatores; Pobre risco: 3-5 fatores.
IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) <sup>30</sup>	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.<sup>31</sup>

## Referências

1. Thorstenson A, Bergman M, Scherman-Plogell AH, Hosseinnia S, Ljungberg B, Adolfsson 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.
2. Siegel D, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
3. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2008;35:581-92.
4. Broecker B. Non-Wilms' renal tumors in children. *Urol Clin North Am.* 2000;27(3):463-9, ix.
5. 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.
6. Wein AJ, Louis RK, Meredith F. *Campbell-Walsh Urology.* 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol.* 1996;14(4):216-22.

13. Yamashita YAA. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinon J Urol.* 1989;777.
14. 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.
15. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR. Renal mass biopsy - a renaissance? *J Urol.* 2008;179:20-7.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Lieser G & Simmons MN. Developments in Kidney Tumor Nephrometry. *Postgraduate Medicine.* 2011;123:3:35-42.
24. 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.
25. 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.
26. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2009;19(3):247-57.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. EAU Guidelines. Edn. Apresentado no the EAU Annual Congress, Milan, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.



## **PROTEUS**

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



### **CAPÍTULO 78**

## **SEÇÃO X | 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

## Introdução

Existem inúmeras estratégias para o manejo de lesões renais suspeitas para neoplasia, porém quatro são consideradas *standard of care*: nefrectomia radical (NR) ou nefrectomia parcial (NP), termoablação (TA) e vigilância ativa (VA).<sup>1</sup>

### 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.<sup>1</sup>

### Nefrectomia parcial

Já a NP, inicialmente realizada em grandes centros,<sup>2,3</sup> ganhou projeção mundial com as recomendações dos *guidelines* e o crescimento da cirurgia robótica.<sup>4,5</sup> 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).<sup>6,7</sup> (Recomendação [RE] moderada/nível de evidência [NE] B).<sup>1</sup>

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.<sup>6</sup>

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).<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup>

À medida que preserva a função renal, a NP potencialmente limita a incidência de doenças cardiovasculares,<sup>35</sup> sendo que aproximadamente 25%-30% de parênquima renal remanescente de um rim único são suficientes para evitar a terapia substitutiva.<sup>8,9</sup> Os pacientes com DRC

preexistente e proteinúria estão sob maior risco de DRC progressiva e DRC estágio final<sup>10-12</sup> 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.<sup>13-15</sup> Alguns autores defendem não realizar isquemia alguma ou realizar clampeamento segmentar como um esforço para reduzir a injúria isquêmica.<sup>1</sup>

Margens negativas devem ser uma prioridade em pacientes submetidos à NP, já que estudos recentes demonstraram piores resultados oncológicos em pacientes com margens positivas.<sup>16,17</sup> A enucleação (dissecção romba do tumor com margem mínima) deve ser considerada em pacientes com CCR familiar, doença multifocal ou 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.<sup>1</sup>

Comparativamente com a NP tradicional, a enucleação apresenta resultados oncológicos semelhantes, porém os estudos são retrospectivos e sem uniformidade na revisão patológica.<sup>18,19</sup>

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.<sup>1</sup> Em sua maioria as neoplasias cT1b/T2 podem ser elegíveis para a NP, e estudos observacionais sugerem resultados aceitáveis nesse contexto.<sup>20-27</sup>

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 m<sup>2</sup> (opinião de especialista).<sup>1</sup>

A adrenalectomia deve ser realizada somente se as imagens ou os achados intraoperatórios sugerirem metástase ou acometimento direto da glândula (princípio clínico),<sup>1</sup> 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).<sup>1</sup>

Múltiplos estudos já demonstraram as vantagens da NR laparoscópica em comparação com a aberta<sup>28-30</sup> 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.<sup>31-33</sup>

Dados atuais<sup>1,34</sup> 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. Recomendações no tratamento cirúrgico do câncer renal localizado	
Recomendações da 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

EAU, European Association of Urology. Adaptada de Ljungberg et al., 2020.<sup>34</sup>

## 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).<sup>1</sup>

Uma metanálise, que incluiu somente três estudos, demonstrou sobrevida livre de metástase comparável entre TA e NP,<sup>35</sup> 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 (intervalo de confiança [IC] 95% 0,15-0,85), favorecendo a NP,<sup>35</sup> 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.<sup>34</sup> A indicação de TA para lesões císticas merece maior investigação.<sup>1</sup>

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;<sup>36-38</sup> portanto, ambas podem ser consideradas para aqueles pacientes elegíveis ao tratamento ablativo (RE condicional/NE C).<sup>1</sup>

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),<sup>34</sup> risco que se torna equivalente após uma segunda ablação, caso haja indicação de nova abordagem (RE forte/NE B).<sup>1</sup>

A biópsia renal deve ser realizada antes da ablação, com objetivo de diagnóstico patológico e guiar a vigilância subsequente (opinião de especialista),<sup>1</sup> 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.<sup>34</sup>

### Vigilância ativa

Definida como o monitoramento do tamanho tumoral por exames de imagem seriados (ultrassom [US], tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM]).<sup>39</sup> 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.<sup>40</sup>

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.<sup>41,42</sup>

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 ano.<sup>43</sup> Nenhum paciente apresentou metástases ou morreu de câncer renal.<sup>44</sup> Após 2 anos, a sobrevida foi de 98% no grupo de tratamento primário e de 96% na VA; em 5 anos, 92% e 75%, respectivamente (p = 0,06).<sup>43</sup> Cerca de 15% dos pacientes foram submetidos a intervenção cirúrgica por crescimento tumoral ou preferência do paciente.<sup>43</sup>

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 (< 2% durante dois a cinco anos de seguimento).<sup>45</sup>

As principais diretrizes sobre câncer urológico citam e recomendam a VA. A diretriz da European Association of Urology (EAU) aconselha, com grau de RE fraco, a VA para pacientes idosos ou com comorbidades.<sup>34</sup> 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.<sup>46</sup> As recomendações da diretriz da American Urologic Association (AUA) estão listadas nas tabelas 2 e 3.<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup>

<b>Tabela 2. Recomendações e níveis de evidência da vigilância ativa de lesões renais</b>
<i>VA de pequenas massas renais e cistos Bosniak III/IV</i>
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 3-6 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<sup>1</sup>

**Tabela 3. Fatores que favorecem a vigilância ativa**

<b>Relacionados ao paciente</b>	<b>Relacionados ao tumor</b>
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<sup>1</sup>

### 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.<sup>47</sup> 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).<sup>48</sup> 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.<sup>49</sup>

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.<sup>50</sup> 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.<sup>34</sup> Em uma metanálise, a concordância da biópsia com o produto da nefrectomia total ou parcial foi de 90,3%.<sup>49</sup>

**Tabela 4. Recomendações europeias para biópsia renal**

Recomendações EAU	Grau
Realizar biópsia renal antes da terapia ablativa ou da terapia sistêmica em pacientes sem diagnóstico histológico prévio	<b>Forte</b>
Realizar biópsia percutânea em pacientes em que se considerar VA	<b>Fraco</b>
Utilizar a técnica coaxial quando realizar biópsia renal	<b>Forte</b>
Não realizar biópsia renal em massas císticas	<b>Forte</b>
Realizar <i>core biopsy</i> em vez de PAAF para caracterização histológica de massas renais sólidas	<b>Forte</b>

Adaptada de Ljungberg et al., 2020.<sup>34</sup>

**Tabela 5. Recomendações americanas para biópsia renal**

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: <b>1.</b> pacientes jovens ou saudáveis que não desejam aceitar as incertezas associadas ao método; ou <b>2.</b> 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 Campbell et al., 2017<sup>1</sup>

## Referências

- Campbell 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):520-9. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.100>>. Acesso em: mar. 2023.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Laryngakis NA, Guzzo TJ. Tumor enucleation for small renal masses. Curr Opin Urol. 2012;22:365.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

25. Weight CJ, Miller DC, Campbell SC, Derweesh IH, Lane BR, Messing EM. The management of a cT1b renal tumor in the presence of a normal contralateral kidney. *J Urol.* 2013;189:1198.
26. Lee HJ, Liss MA, Derweesh IH. Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors. *Curr Opin Urol.* 2014;24:448.
27. 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.
28. Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy: the Washington University experience. *Br J Urol.* 1994;73:231.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iiyoha 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. Crispen 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. *J Urol.* 2018;199:641.
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.



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO 79

#### SEÇÃO X | UROLOGIA ONCOLÓGICA: RIM (CÉLULAS RENAIIS)

Câncer de rim localmente avançado  
T3/T4 e avançado N+ M1: terapia  
citorredutora, terapia-alvo, metastasectomia

Dr. Victor Espinheira Santos

Dr. Daniel Coser Gomes

Dr. Thiago Camelo Mourão

## Introdução

O carcinoma de células renais (CCR) representa cerca de 3% de todos os cânceres, com maior incidência nos países ocidentais.<sup>1</sup> Em todo o mundo, existem mais de 400 mil novos casos de CCR e mais de 170 mil mortes anualmente devido ao câncer renal.<sup>2</sup> Dados do registro de vigilância, epidemiologia e resultados finais (SEER) do National Cancer Institute (NCI) mostram a extensão da doença na apresentação de pacientes com CCR, dos quais 17% já se encontram com metástase linfonodal e 16% com metástases a distância.<sup>3</sup>

Em todos os subtipos de CCR, o prognóstico piora com o estágio e o grau histopatológico, tendo a doença localmente avançada uma taxa de sobrevida em cinco anos de 71% e na metastática, 14%.<sup>4</sup> Existe uma expectativa de incremento nessas taxas, diante dos inúmeros trabalhos envolvendo tratamento adjuvante, como é o caso do Keynote-564, estudo fase 3 que sugere o uso de pembrolizumabe pós-cirurgia em pacientes com alto risco para recorrência da doença.<sup>5</sup>

Na literatura, encontramos descrição de nefrectomia parcial também para tumores localmente avançados, como demonstrado por recente metanálise.<sup>6</sup> Contudo, a nefrectomia radical (NR), seja ela por via convencional, videolaparoscópica ou robótica, permanece como padrão-ouro,<sup>7</sup> sendo necessária uma maior discussão acerca dos procedimentos associados, como a linfadenectomia (LND), adrenalectomia e o tratamento do trombo tumoral, como veremos neste capítulo.

## Doença localmente avançada

### Papel da linfadenectomia/adrenalectomia

O papel da LND, seu template ideal e o número de linfonodos (LNs) a serem ressecados durante a nefrectomia ainda é controverso.<sup>8,9</sup> Estudos retrospectivos sugerem que o template adequado envolve os LNs paraórticos ou paracavais, além da região interaortocaval desde o pilar diafragmático até a artéria ilíaca comum com pelo menos 15 LNs removidos.<sup>10,11</sup>

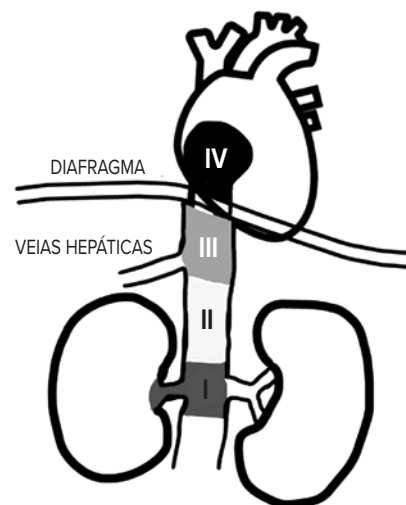
No caso de não haver suspeita dos exames de imagem, a sua remoção é justificada apenas se visível ou palpável durante a cirurgia. Apesar disso, alguns estudos retrospectivos sugeriram que a LND pode ter algum efeito benéfico em tumores com características clínicas e patológicas desfavoráveis.<sup>12-14</sup> Naqueles casos em que há a presença de LNs aumentados no estadiamento radiológico, a probabilidade de LNs comprometidos pode chegar a 55%, sendo indicada sua remoção pelo menos para implicações de estadiamento, prognóstico e seguimento. Mesmo assim, ainda não foi demonstrado benefício em termos de controle do câncer.<sup>14,15</sup>

A adrenalectomia ipsilateral, classicamente realizada em tumores do polo superior, já não é recomendada pelos *guidelines* da European Association of Urology (EAU) e da American Urological Association (AUA), exceto quando há um claro envolvimento macroscópico ou radiológico.<sup>9,16</sup> Um estudo prospectivo não randomizado comparou os resultados de NR com ou sem adrenalectomia associada. Sua análise multivariada mostrou que a localização do tumor próxima à glândula não foi preditiva de seu envolvimento, não havendo diferença na sobrevida global (SG) em cinco a dez anos.<sup>17</sup>

### Manejo do trombo venoso tumoral

Há uma singular predisposição do CCR para o envolvimento tumoral venoso (4%-10%), podendo estender-se da veia renal até a veia cava inferior (VCI) ou mesmo ao átrio direito. Pelo fato de uma importante parcela desses pacientes não ter doença metastática, cerca de 45% a 70% podem ser curados com NR e tromboectomia.<sup>18</sup>

O estadiamento é dado pelo nível do trombo tumoral<sup>19</sup> (Figura 1), sendo o **nível I**, adjacente ao óstio da veia renal, o **nível II** estende-se até a VCI abaixo das veias hepáticas, o **nível III** envolvendo a porção intra-hepática da VCI abaixo do diafragma, e o **nível IV**, quando se estende para acima do diafragma. O envolvimento tumoral venoso tem sido descrito como fator prognóstico, aumentando o risco de morte global em mais de 60% em uma série latino-americana.<sup>20</sup>



Elaborada a partir de Raju 1989;<sup>19</sup> Zequi et al., 2019.<sup>20</sup>  
Figura 1. Níveis de trombo tumoral da VCI (Classificação Novick).

A suspeição desse quadro ocorre no aparecimento de edema de membros inferiores, varicocele isolada à direita, varicosidade de veias abdominais superficiais, proteinúria, tromboembolismo pulmonar ou massa atrial direita.

A abordagem cirúrgica inicia-se de modo padrão com a ligadura do suprimento arterial, seguido da mobilização cuidadosa do rim, embora pelo risco de embolia do trombo pode ser feito o manejo inicial da VCI. O clampeamento caudal e cefálico da VCI e da vasculatura renal contralateral é feito antes da venotomia, além de ligadura de veias lombares. Casos com invasão da parede da VCI demandam ressecção do segmento e reconstrução vascular. Por fim, casos mais extensos necessitam de mobilização do fígado, toracotomia com *by-pass* cardiopulmonar ou mesmo parada circulatória total em hipotermia.<sup>21</sup>

Embora a cirurgia aberta seja a mais realizada nesse cenário, casos selecionados com trombos níveis I a III têm sido realizados com segurança e desfechos comparáveis pela via robô-assistida.<sup>22</sup>

## Adjuvância na doença localmente avançada

Até meados de 2021, vários estudos fracassaram em demonstrar benefício quando compararam placebo versus inibidores de tirosina quinase (ITQs) de modo adjuvante.<sup>23,24</sup> O estudo fase III S-TRACT randomizou 615 pacientes operados de CCR de células claras (CCRcc), comparando sunitinibe adjuvante com placebo. Trata-se do único *trial* que demonstrou algum benefício em sobrevida livre de doença (SLD), mas não em SG, apresentando ainda uma elevada toxicidade.<sup>25</sup> Sendo assim, não existe até o momento, recomendação de adjuvância utilizando ITQ.

A imunoterapia (IO) vem apresentando bons resultados na doença metastática, o que levou à realização de estudos avaliando seu papel como terapia adjuvante. O Keynote-564 foi o primeiro estudo a relatar dados positivos, avaliando pembrolizumabe adjuvante versus placebo em 994 pacientes com CCRcc de risco intermediário ou alto risco (Tabela 1).

Após seguimento médio de 24 meses, a taxa de SLD foi de 77% vs. 88% para pembrolizumabe e placebo, respectivamente, com uma toxicidade aceitável. O tempo de seguimento ainda é curto para resultados de SG. Com base nesses dados, a US Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA) aprovaram o pembrolizumabe como tratamento adjuvante em pacientes

com CCRcc de risco intermediário ou alto risco de recorrência após a nefrectomia.<sup>5</sup> Após os resultados desse *trial*, criou-se expectativa em relação ao potencial papel adjuvante de outros IO, entretanto, três novos estudos foram negativos nesse cenário. O IMmotion010, avaliando atezolizumabe adjuvante, o Chekmate 914, que avaliou nivolumabe + ipilimumabe adjuvante e, por fim, o PROSPER, que utilizou nivolumabe neoadjuvante e adjuvante.<sup>26-28</sup>

## Doença metastática

Atualmente, vivenciamos um momento de mudança significativa no tratamento da doença M1, com o maior entendimento da biologia tumoral e com o crescente surgimento de estudos fase III. Criou-se uma mudança sísmica nas opções de tratamento disponíveis, aumentando a sobrevida dos pacientes e, até mesmo, conseguindo resposta duradoura, remodelando a trajetória da doença.<sup>29</sup>

## Tratamento sistêmico

A escolha do tratamento na doença avançada é baseada na estratificação dos pacientes em grupos de risco utilizando fatores prognósticos historicamente desenvolvidos na era dos ITQs, porém, ainda utilizados atualmente. Os critérios criados pelo International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), que divide os pacientes em grupos de risco favorável, intermediário ou alto, são bem aceitos na atualidade (Tabela 2).<sup>30</sup>

**Tabela 2.** Critérios estratificação de risco doença metastática IMDC

Karnofsky <i>performance status</i> < 80%
Tempo do diagnóstico até a terapia sistêmica < 1 ano
Hemoglobina menor que o limite inferior da normalidade
Plaquetas maior que o limite superior da normalidade
Neutrófilos maior que o limite superior da normalidade
Cálcio corrigido maior que limite superior da normalidade

Favorável: nenhum dos critérios;  
Intermediário: 1 a 2; Desfavorável: ≥ 3.  
Adaptada de Heng et al., 2013.<sup>30</sup>

**Tabela 1.** Critérios inclusão Keynote-564

Critérios inclusão Keynote-564	
Risco intermediário	pT2, ISUP 4 ou degeneração sarcomatoide, N0 M0; OU pT3 N0 M0
Alto risco	pT4, N0 M0; OU qualquer pT, N+ M0
Metastático ressecado	Oligometástases ressecadas sem evidência de doença, dentro de um ano da nefrectomia

ISUP, Sociedade Internacional de Patologia Urológica.  
Adaptada de Choueiri et al., 2021.<sup>5</sup>

O progresso no tratamento ocorre principalmente no CCRcc, onde a IO isolada ou associada aos ITQs vem mostrando resultados superiores quando comparada ao uso isolado dos ITQs. A combinação de nivolumabe/cabozantinibe, bem como pembrolizumabe/axitinibe ou pembrolizumabe/lenvatinibe são hoje consideradas tratamento padrão para todos os grupos de risco do IMDC.<sup>31-33</sup> Além dessas, a associação de nivolumabe/ipilimumabe aparece como mais uma opção nos grupos intermediário e alto risco<sup>34</sup> (Tabela 3). Para os pacientes que progrediram após a primeira linha, os ITQs isolados entram como uma opção.<sup>35</sup>

Tabela 3. Tratamento 1.ª linha CCRcc M1	
1.ª linha	
IMDC - Risco favorável	pembrolizumabe/axitinibe; pembrolizumabe/lenvatinibe; nivolumabe/cabozantinibe
IMDC - Risco intermediário e alto risco	pembrolizumabe/axitinibe; pembrolizumabe/lenvatinibe; nivolumabe/cabozantinibe; nivolumabe/ipilimumabe

Adaptada de EAU, 2022.<sup>36</sup>

Embora muitos avanços tenham sido feitos no tratamento do CCRcc, há poucos dados de alta qualidade para ajudar a informar o manejo dos tumores não células claras. O tratamento pode variar desde imunoterápicos, até ITQs isolados.<sup>37,38</sup> Recomendamos que esses pacientes sejam inscritos em estudos clínicos sempre que possível.

## Papel da cirurgia na doença M1: citorredução e metastasectomia

A nefrectomia citorredutora (NC) é a ressecção do sítio tumoral primário em um cenário de CCR metastático (CCRm). O racional para a realização do *debulking* desses tumores volumosos é que pode haver um desajuste do sistema imunológico e que a remoção do tumor primário pode levar a um incremento desse microambiente imunológico. Na literatura, há a rara descrição da regressão espontânea de metástases após a NC.<sup>39</sup>

Os primeiros estudos clínicos fase 3 foram iniciados nos anos 2000. Dentre eles, no SWOG 8949, pacientes com CCRm receberam interferon-alfa como terapia inicial ou após NC. Embora não tenham sido observadas taxas de resposta diferentes à medicação, a SG foi superior no grupo da NC + interferon (SG mediana = 11,1 meses).<sup>6</sup> Um estudo semelhante do grupo EORTC gerou resultados que também favoreceram a cirurgia *upfront* seguida de interferon, apoiando a sua indicação nos casos de tumores

ressecáveis, particularmente em pacientes com bom *performance status*.<sup>40,41</sup>

Posteriormente, as citocinas foram substituídas pelas terapias-alvo com os inibidores de tirosina quinase (ITQs) antireceptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR). Em um primeiro momento, a NC continuou sendo indicada, apoiando-se principalmente nos estudos da era das citocinas. Com a intenção de gerar dados prospectivos mais definitivos, um grupo francês de pesquisadores encarregou-se do estudo de não inferioridade Cancer du Rein Metastatique Nephrectomie et Antiangiogéniques (Carmenta) em 2018.<sup>42</sup>

No Carmenta, pacientes com CCRm do tipo células claras receberam sunitinibe isolado ou foram encaminhados para NC seguida de sunitinibe. Houve um fechamento precoce desse estudo pela dificuldade de recrutamento, sendo que o seguimento mediano foi de 50,9 meses, com uma SG mediana sem diferença significativa de 13,9 meses no grupo da NC e de 18,4 meses no grupo do sunitinibe isolado (*hazard ratio* [HR] 0,89; intervalo de confiança [IC] 95% 0,76-1,10) em pacientes com prognóstico intermediário ou alto risco.

Alguns aspectos devem ser discutidos nesse estudo impactante. Cerca de 45% dos pacientes recrutados eram de prognóstico ruim, um grupo onde normalmente já não se ofereceria conduta cirúrgica. Além disso, 7% daqueles no grupo da NC não realizaram cirurgia, 18% não receberam o sunitinibe após a cirurgia e 17% dos que receberiam sunitinibe isolado, submeteram-se a NC posteriormente. Um outro ponto é que o sunitinibe já não é mais a terapia sistêmica de 1.ª linha proposta atualmente.

Deve-se levar em consideração que a NC também pode ser realizada com intenção de aliviar sintomas, como dor, hematúria persistente, sintomas constitucionais, além de algumas síndromes paraneoplásicas, como hipercalemia, eritrocitose ou hipertensão.

Em resumo, de acordo com as evidências atuais, os pacientes de risco intermediário e desfavorável IMDC, devem ser tratados inicialmente com terapia sistêmica, não havendo benefício comprovado da NC *upfront*, podendo ela ser avaliada posteriormente, a depender da resposta clínica.<sup>43</sup> Já os pacientes com risco favorável e bom status *performance* parecem ser os melhores candidatos a NC, sobretudo se o número de metástases for pequeno e possivelmente ressecáveis.<sup>44</sup>

No que diz respeito a metastasectomia, a maioria dos estudos são séries retrospectivas, particularmente metástases pulmonares isoladas. Nessas séries, a SG dos pacientes submetidos à ressecção completa de todas as

lesões é de cerca de 35% a 50% em cinco anos. Particularmente, além do sítio pulmonar, lesões < 4 cm e lesões metacrônicas parecem ter melhor desfecho. Em lesões de sistema nervoso central ou metástases esqueléticas, a radioterapia pode também ser utilizada.<sup>44,45</sup>

Importante ressaltar que no *trial* Keynote-564, cerca de 6% dos pacientes eram do subgrupo M1 sem evidência de doença (após metástases ressecadas), e mesmo esse subgrupo foi beneficiado com o uso de IO adjuvante.<sup>5</sup>

## Referências

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*. 2018;103.
2. GLOBOCAN. The Global Cancer Observatory - All cancers. International Agency for Research on Cancer - WHO. 2020;419.
3. Cancer RP. SEER stat fact sheets: Kidney and renal pelvis cancer. SEER National Cancer Institute. 2021.
4. American Cancer Society. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2021. Atlanta, Ga: American Cancer Society. 2021.
5. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(8).
6. Liu H, Kong QF, Li J, Wu YQ, Pan KH, Xu B, et al. A meta-analysis for comparison of partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with pT3a renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol*. 2021;10(3).
7. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. *Eur Urol*. 2020;67(5).
8. Campi R, Sessa F, di Maida F, Greco I, Mari A, Takáčová T, et al. Templates of lymph node dissection for renal cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Frontiers in Surgery*. 2018;5.
9. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *European Urology*. 2013;64.
10. Capitano U, Suardi N, Matloob R, Roscigno M, Abdollah F, di Trapani E, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014;114(2).
11. Kwon T, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: Analysis of patterns of progression. *Urology*. 2011;77(2).
12. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, Dekernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: A multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *Journal of Urology*. 2000;163(4).
13. Studer UE, Birkhäuser FD. Lymphadenectomy combined with radical nephrectomy: to do or not to do? *European Urology*. 2009;55.
14. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol*. 2009;55(1).
15. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, Thompson RH, Farrell A, Kim SP, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU International*. 2018;121.
16. Campbell SC, Uzzo RG, Karam JA, Chang SS, Clark PE, Souter L. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management, and follow-up: AJA Guideline: Part II. *J Urol*. 2021;206(2).
17. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *Journal of Urology*. 2009;181(6).

## Considerações finais

O CCR localmente avançado e metastático continua a ser uma doença agressiva, porém, nos últimos anos, vivenciamos avanços importantes no tratamento desses pacientes. Os imunoterápicos, que já ganharam um papel de protagonistas no cenário metastático, parecem também ter um potencial papel como terapia adjuvante, entretanto, mais estudos são necessários para corroborar esses achados.

18. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Chevile JC, Zincke H. The Mayo-Clinic experience with surgical management complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*. 2004;94(1).
19. Raju S. Stewart's operative urology, 2nd ed., 2 vols. *J Vasc Surg*. 1989;10(5).
20. Zequi SDC, Mourão TC, de Oliveira MM, Curado MP, Gueglio G, da Costa WH, et al. Predictors of survival outcomes in non-metastatic renal cell carcinoma in Latin America and Spain: A multicentric analysis. *Kidney Cancer*. 2019;3(4).
21. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology 11th Edition*. Elsevier. 2015;2(21).
22. Abaza R, Shabsigh A, Castle E, Allaf M, Hu JC, Rogers C, et al. Multi-institutional experience with robotic nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy. *Journal of Urology*. 2016;195(4).
23. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: Updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9).
24. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(35).
25. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(23).
26. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. outubro de 2022;400(10358):1103-16.
27. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023.
28. Allaf ME, Kim SE, Master VA, McDermott DF, Signoretti S, Cella D, et al. PROSPER: Phase III Randomized Study Comparing PERioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN EA8143). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15\_suppl).
29. Rathmell WK, Rumble RB, van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Emainekhoo H, Hauke RJ, et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(25):2957-95.
30. 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;14(2).
31. 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).
32. Choueiri TK, Powles T, Burotto 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).



33. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14).
34. 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).
35. Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, Allman KD, Martin A, Garcia JA, et al. Prospective phase II multi-center study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1 / PD-L1 inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl).
36. EAU Guidelines. Apresentado em: EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
37. Ravaud A, Oudard S, de Fromont M, Chevreau C, Gravis G, Zanetta S, et al. First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: A phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Annals of Oncology*. 2015;26(6).
38. Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, Arrowsmith E, Harrison MR, Percent I, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer*. 2022;10(2).
39. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *Journal of Urology*. 1993;150(2).
40. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis. *Journal of Urology*. 2004;171(3).
41. 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. *Lancet*. 2001;358(9286).
42. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(5).
43. 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. *Em: JAMA Oncology*. 2019.
44. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2018;74(6).
45. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, Decamp MM, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(3).



## PROTEUS

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



### CAPÍTULO **80**

#### SEÇÃO XI | UROLOGIA ONCOLÓGICA: TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA

## Câncer de testículo – Seminoma

Dr. Renato Mariano Jr.

Dr. Tiago Aparecido Silva

Dr. Vitor Buonfiglio

## Introdução

Os tumores de testículo são relativamente incomuns e 95% dos casos são representados por neoplasias de células germinativas. Correspondem a 1% dos tumores do homem e a 5% dos tumores urológicos.<sup>1</sup> Nota-se aumento da incidência ao longo dos últimos anos, principalmente pela elevação do número de casos de seminoma localizado.<sup>2</sup> Considerando o curso natural da doença e formas de tratamento, pode-se dividir esses tumores originados das células germinativas em dois grupos distintos: seminomas e não seminomas. Sendo o seminoma o subtipo mais comum, apresentando também melhor prognóstico mesmo no cenário metastático.

Ao diagnóstico, 1% a 2% dos tumores são bilaterais. O pico de incidência ocorre na terceira década de vida para tumores não seminomatosos e na quarta década para os seminomas puros, sendo considerado nos Estados Unidos a neoplasia mais comum na faixa etária entre 20 e 40 anos de idade.<sup>3</sup> Alteração no braço curto do cromossomo 12 ocorre em 70%-80% dos tumores de células germinativas. Além disso, alterações nos genes *p53* e *PTEN* também contribuem no painel de alterações genéticas envolvidas nesses tumores.<sup>4</sup>

## Fatores de risco

Fatores de risco estão relacionados à síndrome de disgenesia testicular, como criptorquidia, hipospádia, subfertilidade ou infertilidade, história familiar de neoplasia de testículo, neoplasia testicular contralateral e neoplasia intratubular de células germinativas (carcinoma *in situ*). Homens com criptorquidia apresentam quatro a seis vezes mais chances de apresentar neoplasia de células germinativas; esse número cai para duas a três vezes quando submetidos a correção cirúrgica até o início da puberdade.<sup>5</sup>

## Diagnóstico e estadiamento

O quadro clássico apresenta-se com massa testicular 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 pacientes com ginecomastia pode apresentar-se como portador de tumores testiculares.<sup>4</sup>

Ultrassom de bolsa testicular é o exame de escolha para confirmação, sendo capaz de caracterizar o volume e a localização do nódulo, além de investigar o testículo contralateral e descartar outras etiologias escrotais. Tomografia de abdome total com contraste endovenoso e

tomografia de tórax devem ser realizadas para estadiamento inicial dos tumores de testículo. Ressonância magnética também pode ser utilizada, quando o uso de contraste iodado é contra-indicado. 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 > 3 cm pós-quimioterapia (QT).<sup>4</sup>

Alfafetoproteína, subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -hCG) e desidrogenase láctica (DHL) são biomarcadores utilizados no diagnóstico e seguimento. No subgrupo dos tumores não seminomatosos, 90% dos pacientes apresentam alfafetoproteína ou  $\beta$ -hCG alterados.<sup>6</sup> Entretanto, no subgrupo dos tumores seminomatosos, não observamos elevação de alfafetoproteína e 30% dos casos podem apresentar  $\beta$ -hCG alterado. A DHL é o marcador menos específico e seu valor está relacionado ao volume tumoral em ambos os tipos histológicos.<sup>7</sup>

O estadiamento dos tumores de testículo é determinado pela análise de dados anatomopatológicos da orquiectomia, exames de imagem, principalmente tomografia computadorizada (TC) e dosagem dos marcadores tumorais 30 dias após o tratamento cirúrgico inicial, e são sintetizados pelo *tumor, node, metastasis* (TNM) 2016 (Quadro 1).<sup>8</sup>

## 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. A radioterapia (RT) complementar deve ser discutida pelo risco de tumor *in situ*.<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup>

### Estádio I (Figura 1)

Uma grande parcela dos pacientes com seminoma puro estágio I estarão curados 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*.<sup>11</sup>

## Quadro 1. TNM 2016

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 espermatóico 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 > 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 ≤ 2cm na maior dimensão ou < 5 linfonodos < 2 cm na maior dimensão  
 pN2 – acometimento linfonodal > 2 cm e < 5 cm na maior dimensão, ou > 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  
 M 1a – metástases em linfonodos não regionais ou pulmão  
 M 1b – metástases em outras localizações

S – marcadores tumorais séricos  
 SX – marcadores séricos indisponíveis ou não realizados  
 S0 – marcadores séricos dentro dos limites de normalidade

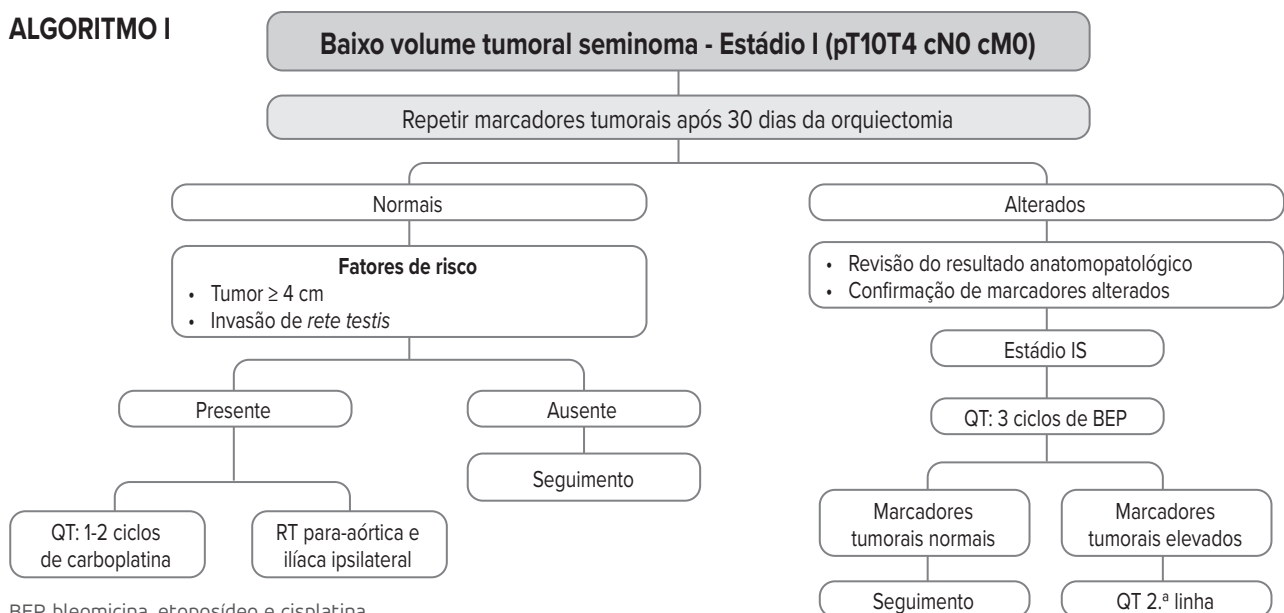
DHL  
 S1: < 1,5 limite da normalidade  
 S2: 1,5 – 10 limite da normalidade  
 S3: > 10 limite da normalidade

hCG (mIU/mL)  
 S1: < 5 mil  
 S2: 5 mil – 50 mil  
 S3: > 50 mil

Alfafetoproteína (ng/mL)  
 S1: < 1.000  
 S2: 1.000-10 mil  
 S3: > 10 mil

Elaborado a partir de Brierley et al., 2016.<sup>8</sup>

## ALGORITMO I



BEP, bleomicina, etoposídeo e cisplatina.

Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.<sup>12</sup>

Figura 1. Algoritmo estágio I.

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 QT (um ou dois ciclos de carboplatina), ou RT (20G a 25,5G).<sup>13</sup> 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 retroperitônio. Terapia sistêmica deve ser encorajada, após serem excluídas outras causas de elevação de DHL e β-hCG, como uso de *cannabis* e hipogonadismo.

### 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.<sup>14</sup> Nesses cenários, temos duas opções de tratamento. A RT em cadeias para-aórtica e ilíaca ipsilateral, com doses de 30G para estágio IIA e 36G (30G + “boost” de 6G sobre o conglomerado linfonodal) nos casos IIB.<sup>15</sup> E a QT com três ciclos de bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP) ou quatro ciclos de etoposídeo e cisplatina (EP).<sup>16</sup> A não utilização de bleomicina deve ser considerada em pacientes > 50 anos de idade, que apresentam função renal limítrofe ou comprometimento da função pulmonar.

Uma metanálise recente demonstrou resultados de eficácia equiparáveis, quando comparadas RT e QT para os dois estágios (IIA/B), com uma pequena superioridade a favor da QT para o estágio IIB, mas que não chegou a ser estatisticamente significativa. Os efeitos colaterais agudos são praticamente exclusivos da QT, enquanto os tardios estão mais frequentemente relacionados à RT, principalmente nas áreas irradiadas, com efeitos intestinais e aparecimento de uma segunda neoplasia. O que vem limitando a indicação da RT a pacientes altamente selecionados, com contraindicações ou dificuldade em tolerar à QT.<sup>17</sup>

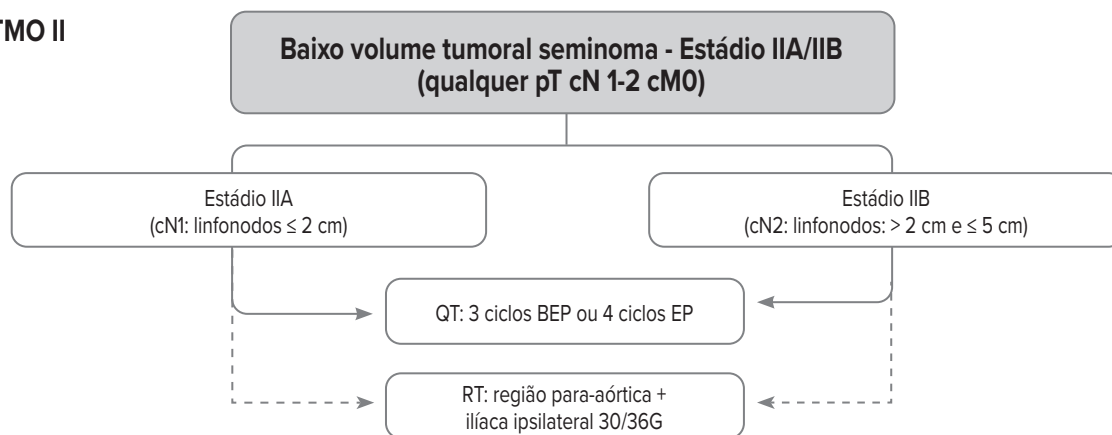
Estudos avaliando o papel da linfadenectomia retroperitoneal no tratamento do estágio II A/B no seminoma vêm sendo publicados recentemente com bons resultados, porém trabalhos comparando com os tratamentos padrões (RT, QT) ainda são aguardados.<sup>18,19</sup>

### 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 Cancer 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.<sup>15,20</sup>

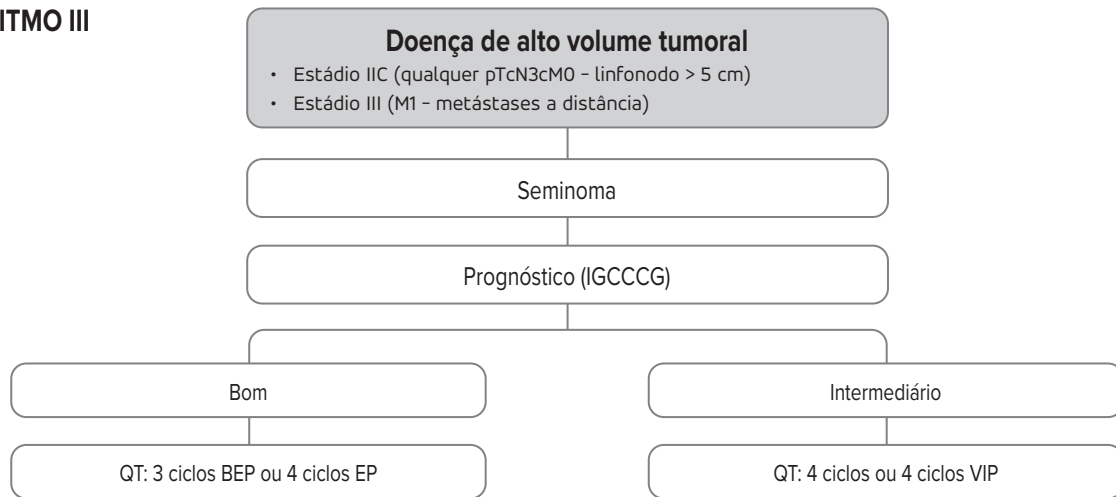
#### ALGORITMO II



Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.<sup>12</sup>

Figura 2. Algoritmo estágio IIA/B.

## ALGORITMO III



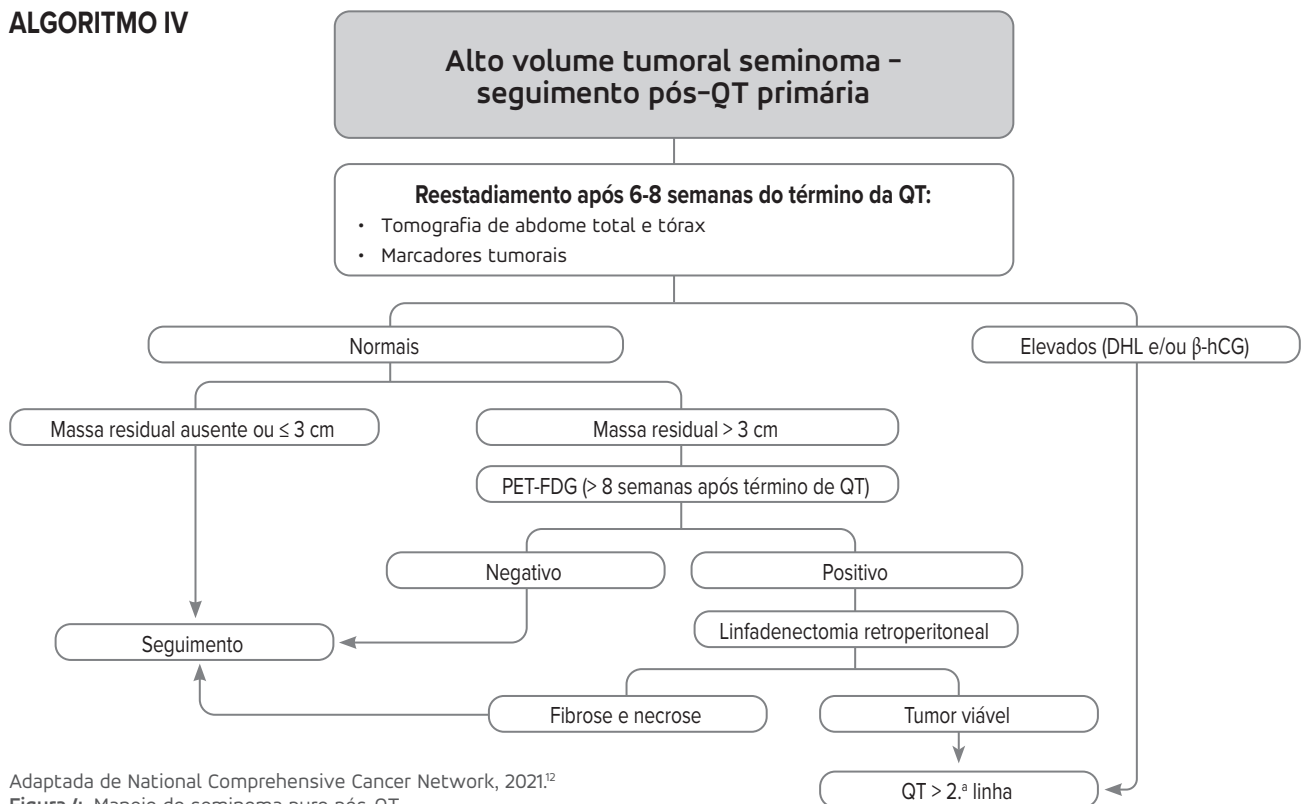
Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.<sup>12</sup>  
 Figura 3. Algoritmo estágio IIC/III.

## 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 < 3 cm devem manter seguimento.<sup>21</sup> Nos casos de marcadores negativos, e

massa residual > 3 cm, a investigação deve prosseguir com a realização da tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-TC). 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 paclitaxel, ifosfamida, cisplatina e mesna (VIP ou TIP).<sup>22,23</sup>

## ALGORITMO IV



Adaptada de National Comprehensive Cancer Network, 2021.<sup>12</sup>  
 Figura 4. Manejo do seminoma puro pós-QT.

## Seguimento

Deve ser realizado de maneira que a recidiva seja diagnosticada precocemente, possibilitando o tratamento menos agressivo possível. Baseado em consultas com exame físico, análise dos marcadores séricos, raio-X (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.

**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.<sup>12</sup>

**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.<sup>12</sup>

**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.<sup>12</sup>

## Referências

- Park JS, Kim J, Elghiyat 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.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2009.
- EAU guideline 2020.
- 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: fev. 2023.
- 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.

10. 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.
11. Aparicio J, Germa 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.
12. 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: mar.2023.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, Raggi D, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol.* 2015;26:657.
18. Hu B, Shah S, Shojaei S, Daneshmand S. Retroperitoneal lymph node dissection as first-line treatment of node-positive seminoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13:e265.
19. Tabakin AL, Shinder BM, Kim S, Rivera-Nunez Z, Polotti CF, Modi PK, et al. Retroperitoneal lymph node dissection as primary treatment for men with testicular seminoma: utilization and survival analysis using the National Cancer Data Base, 2004-2014. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18:e194.
20. Detti 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.
21. Ishioka 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.
22. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, Witjes JA, Oyen WJ. 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;89:549-556.
23. De Santis M, Pont J. The role of positron emission tomography in germ cell cancer. *World J Urol.* 2004;22:41-6.





## **PROTEUS**

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



### CAPÍTULO **81**

#### **SEÇÃO XI | UROLOGIA ONCOLÓGICA: TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA**

## **Câncer de testículo – Não seminoma**

Dr. Claudio Bovolenta Murta

Dr. Kayann Kaled Reda El Hayek

Dr. Bruno Cesar Dias

## Introdução

O câncer de testículo é considerado uma neoplasia rara, que acomete principalmente homens mais jovens e representa apenas 5% de todos os tumores urológicos.<sup>1,2</sup> Sua principal histologia é o tumor de células germinativas que se origina da neoplasia de células germinativas *in situ* (GCNIS), o qual compõe 95% dos tumores testiculares e é dividido em seminomas (com pico de incidência na 4.<sup>a</sup> década de vida) e não seminomas (com pico de incidência na 5.<sup>a</sup> década de vida), sendo este último o que engloba elementos somáticos e extraembrionários do carcinoma embrionário, saco vitelínico, coriocarcinoma e teratoma.<sup>2</sup>

Ao diagnóstico, 1%-2% dos casos são bilaterais (com apresentação metacrônica sendo a mais comum nesses casos) e apenas 13% são metastáticos a distância.<sup>2</sup> Tumores de outros tipos celulares, por exemplo, tumores de células germinativas não relacionados ao GCNIS (tumores pré-púberes e tumor espermatocítico em idosos), tumor de cordão sexual e tumores estromais inespecíficos, são muito mais raros.<sup>1</sup>

Os fatores de risco para o câncer de testículo estão relacionados com a síndrome de disgenesia testicular, que engloba a criptorquidia (risco seis vezes maior de desenvolver), hipospádia, hipoespermatogênese e infertilidade, além dos distúrbios do desenvolvimento sexual e o antecedente pessoal (lesão contralateral) e familiar de câncer de testículo.<sup>1,3,4</sup>

## 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 beta-gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -HCG) podem apresentar ginecomastia. Além disso, hidrocele também pode estar presente, podendo dificultar o exame físico do testículo.<sup>5</sup>

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 ou para edema testicular pós-traumático. Alguns outros diagnósticos diferenciais para aumento do volume testicular são: torção testicular, hematoma, neoplasias paratesticulares, hérnia, varicocele e espermatocele.

Após adequada anamnese e exame físico, deve-se realizar a ultrassonografia de bolsa testicular, que apresenta quase 100% de sensibilidade para identificação de nódulos testiculares. Em casos duvidosos ou para planejamento de

cirurgia poupadora de testículo, pode-se solicitar uma ressonância magnética, que apresenta melhor sensibilidade e especificidade do que a ultrassonografia.<sup>6</sup> Além da ultrassonografia, deve-se solicitar os marcadores tumorais séricos (pré e pós-orquiectomia), que são a alfafetoproteína (AFP), a  $\beta$ -HCG e a desidrogenase láctica (DHL), sendo eles de extrema importância no suporte ao diagnóstico, sugestibilidade da histologia, estadiamento, avaliação prognóstica e seguimento pós-operatório.<sup>7</sup>

A AFP possui meia-vida de cinco a sete dias e está aumentada em 50%-70% dos tumores não seminomatosos, enquanto a  $\beta$ -HCG, que possui meia-vida de dois a três dias, está aumentada em 40%-60% desses tumores. Além disso, 90% dos tumores não seminomatosos apresentam aumento de pelo menos um desses dois marcadores.<sup>5,7</sup> Apesar de a  $\beta$ -HCG estar elevada 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. Por fim, vale ressaltar que os marcadores tumorais possuem baixa sensibilidade e, portanto, não excluem a presença de doença quando em níveis normais.<sup>8</sup>

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 cerca de 70% e especificidade de cerca de 90% para avaliar acometimento de linfonodos do retroperitônio. A avaliação do tórax com TC também deve ser realizada em todos os pacientes, buscando metástases linfonodais, pulmonares e pleurais, com sensibilidade de 100% e especificidade de 93%.<sup>9</sup>

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 (IGCCG) ou quando  $\beta$ -HCG for maior que 5 mil UI/L (devido à predileção por metástases hematogênicas nos coriocarcinomas).<sup>10</sup>

O estadiamento da doença é feito 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, metástases em linfonodos retroperitoneais (A até 2 cm, B até 5 cm e C > 5 cm); estágio III, tumores metastáticos para outros locais.

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 ele 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.<sup>1</sup>

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.<sup>1</sup>

Em 1997, o IGCCCG criou uma classificação prognóstica de acordo com fatores independentes clinicamente adversos, que foi atualizada em 2021 (Tabela 1).<sup>11</sup> Essa classificação é importante para guiar o tratamento nos pacientes metastáticos, além de ser prognóstica.

## Tratamento

### Estádio I

Entre 50% e 60% dos pacientes com tumores não seminomatosos apresentam-se no estágio I (restrito ao testículo). Esse grupo tem maior risco de recidiva que os seminomas, aproximando-se de 30%. A presença de invasão linfovascular é o principal fator prognóstico de recorrência nos pacientes estágio I tratados com orquiectomia. Até 50% dos pacientes com invasão linfovascular apresentam recidiva, contra apenas 15% naqueles sem invasão. Baseado nesses resultados e levando-se em consideração a decisão compartilhada com o paciente e as vantagens e desvantagens de cada alternativa terapêutica, pode-se indicar tratamento adjuvante (QT adjuvante ou linfadenectomia de retroperitônio) ou vigilância. Entretanto, independente da opção escolhida, a sobrevida câncer-específica em cinco anos aproxima-se de 100%.<sup>12</sup>

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% vs. 92%) em dois anos.<sup>13</sup> A vantagem da realização da linfadenectomia parece ser o seguimento mais simples, com menor necessidade de TC periódica em relação à vigilância. Porém, com sobrevida global semelhante da vigilância com QT de resgate ou QT adjuvante, a linfadenectomia adjuvante vem perdendo seu espaço. Já a QT adjuvante com um ciclo de BEP reduz a recidiva pós-orquiectomia com mínimo efeito sobre a fertilidade ou atividade sexual, com risco de recidiva em oito anos de 2% e 3% em pacientes com ausência e presença de invasão linfovascular, respectivamente.<sup>12,14</sup>

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 nesses pacientes é de 14% a 48%. Além da vantagem de evitar tratamento em muitos pacientes, o tratamento de salvamento, caso necessário, apresenta sobrevida global de 99%.<sup>15</sup> No entanto, essa modalidade requer um seguimento mais estrito através da realização periódica de TC e marcadores tumorais, além de ser sugerida principalmente nos pacientes que não apresentam fatores de risco para recidiva.<sup>16</sup>

### 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. Em pacientes com marcadores negativos, especialmente aqueles com teratoma no testículo e massas de até 3 cm, a linfadenectomia retroperitoneal com preservação do nervo (em centro especializado com cirurgião experiente) pode ser a primeira opção. Em casos selecionados, com linfonodos < 2 cm, pode ser realizada nova tomografia de abdome em seis semanas para reestadiamento.<sup>1,17</sup>

### 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 (três ciclos de BEP ou quatro de etoposídeo e cisplatina (EP) no de bom prognóstico; quatro ciclos de BEP no prognóstico intermediário e mau).<sup>18,19</sup>

Tabela 1. IGCCCG

Bom prognóstico	
<b>Não seminoma</b> Sobrevida em cinco anos de 96%	<b>Todos os critérios</b> Primário: testículo ou retroperitônio Nenhuma metástase visceral extrapulmonar AFP < 1.000, hCG < 5 mil e DHL < 1,5x o LSN
Prognóstico intermediário	
<b>Não seminoma</b> Sobrevida em cinco anos de 89%	<b>Qualquer um dos seguintes critérios:</b> Primário: testículo ou retroperitônio Nenhuma metástase visceral extrapulmonar AFP: 1.000-10 mil ou hCG: 5 mil-50 mil ou DHL 1,5-10x o LSN
Prognóstico ruim	
<b>Não seminoma</b> Sobrevida em cinco anos de 67%	<b>Qualquer um dos seguintes critérios:</b> Primário: mediastino Metástase visceral extrapulmonar AFP > 10 mil ou hCG > 50 mil ou DHL > 10x o LSN

LSN, limite superior da normalidade.

Adaptada de EAU Guidelines on Testicular Cancer 2022.<sup>1</sup>

## 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 da tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada (PET-TC) nas recidivas de tumores não seminomatosos.<sup>20</sup>

Pacientes com massas residuais < 1 cm apresentam risco de recidiva a longo prazo de 9%, podendo-se optar pela vigilância nesses casos. Nos demais pacientes, a linfadenectomia retroperitoneal com preservação de nervos deve ser realizada,<sup>21</sup> de preferência seis a oito semanas após o último ciclo de QT. Nos centros com experiência em laparoscopia ou cirurgia robótica, a linfadenectomia por essas

vias parece apresentar as mesmas taxas de sucesso que a via convencional.<sup>22</sup>

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.<sup>23</sup>

## Seguimento

O seguimento deve ser feito a fim de se detectar a recorrência em tempo de se realizar o tratamento ainda curativo e avaliar suas possíveis complicações (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	4x*	4x	2x	1-2x	De acordo com plano de tratamento individualizado
RX de tórax	2x	2x	1x se ILV +	60 m se ILV +	
TC de abdome e pelve	2x	24 m**	36 m***	60 m***	

ILV+, invasão linfovascular presente; RX, radiografia.

\* No caso de alto risco (ILV +) recomenda-se seis vezes; \*\* No caso de alto risco (ILV +) recomenda-se uma TC adicional aos 18 meses;

\*\*\* Recomendado por 50% dos membros do grupo de consenso.

Adaptada de EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2022.<sup>1</sup>

**Tabela 3.** Seguimento mínimo para pacientes após tratamento adjuvante ou em remissão completa

Procedimento/ano	1	2	3	4-5	> 5
Consulta + marcadores	4x	4x	2x	2x	De acordo com plano de tratamento individualizado**
RX de tórax	1 - 2x	1x	1x	1x	
TC de abdome e pelve	1-2x	24 m	36 m	60 m	
TC de tórax	*	*	*	*	

RX, radiografia.

\* 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, 2022.<sup>1</sup>

## Referências

- Laguna MA P, Algaba F, Bokemeyer C, Boormans JL, di Nardo D, Fischer S, et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer. Arnhem, The Netherlands.: EAU Guidelines Office; 2022 Disponível em: <<http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>>. Acesso em: mar. 2023.
- Park JS, Kim J, Elghiyat A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12390.
- Kharazmi E, Hemminki K, Pukkala E, Sundquist K, Tryggvadottir L, Tretli S, et al. Cancer risk in relatives of testicular cancer patients by histology type and age at diagnosis: a joint study from five nordic countries. *Eur Urol*. 2015;68(2):283-9.
- Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2009;4(5):e5591.
- Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma 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 62-3.
- Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ, Chu P, Sakamoto K, Lee KS, et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics*. 2010;30(3):665-83.
- Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5030349.
- 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.
- Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, Patel HD, Gupta M, Sharma R, et al. Performance characteristics of clinical staging modalities for early stage testicular germ cell tumors: a systematic review. *J Urol*. 2020;203(5):894-901.
- Feldman DR, Lorch A, Kramar A, Albany C, Einhorn LH, Giannatempo P, et al. Brain metastases in patients with germ cell tumors: prognostic factors and

- treatment options—an analysis from the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):345-51.
11. Gillessen S, Sauve N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1563-74.
  12. Tandstad T, Stahl O, Hakansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp 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.
  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. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2122-8.
  15. 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.
  16. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol.* 2010;21(6):1296-301.
  17. 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.
  18. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Theodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007;18(5):917-24.
  19. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prieck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer.* 1998;78(6):828-32.
  20. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22—the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3090-5.
  21. 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.
  22. Busch J, Magheli A, Erber B, Friedersdorff F, Hoffmann I, Kempkensteffen 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.
  23. 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.



# PROTEUS

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



## CAPÍTULO 82

### SEÇÃO XI | UROLOGIA ONCOLÓGICA: TESTÍCULO, PÊNIS E URETRA

## Câncer de pênis (tratamento local, linfonodal e sistêmico) e uretra

Dr. Oséas de Castro Neves Neto  
Dr. Antônio Flávio Silva Rodrigues  
Dr. Artur da Silva Farias

## Epidemiologia e fatores de risco

O câncer de pênis é uma neoplasia rara na Europa e nos Estados Unidos; sua taxa de incidência é de cerca de 1:100 mil homens,<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

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,<sup>3</sup> e se indicada na idade adulta, não consiste em fator protetor. Outros fatores dados, como tabagismo, líquen escleroso, fototerapia e ultravioleta A, múltiplos parceiros sexuais e idade precoce da primeira relação sexual também são relatados.

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 neoplasias intraepiteliais.<sup>4,5</sup>

## 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, neoplasia intraepitelial III. Não se sabe com que frequência tais lesões precedem o CEC.<sup>6</sup>

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 prognóstico e alta mortalidade específica por câncer. O grau e a invasão linfovascular ainda são preditores de disseminação metastática. O *guideline* da European Association of Urology (EAU) recomenda a pesquisa do status do HPV na amostra e a avaliação da margem cirúrgica, incluindo sua largura.<sup>7</sup>

## 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.<sup>8</sup>

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.

<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>Ta</b>	Carcinoma verrucoso não invasivo
<b>T1a</b>	Invasão tecido subepitelial sem invasão linfovascular e não é mal diferenciado
<b>T1b</b>	Invasão tecido subepitelial com invasão linfovascular ou é pouco indiferenciado
<b>T2</b>	Tumor invade corpo esponjoso com ou sem invasão de uretra
<b>T3</b>	Tumor invade corpo cavernoso com ou sem invasão de uretra

<b>cN1</b>	Linfonodo inguinal unilateral, móvel e palpável
<b>cN2</b>	Linfonodos inguinais bilaterais ou múltiplos
<b>cN3</b>	Massa nodal fixa ou linfonodos pélvicos

<b>pN1</b>	Metástase em 1 ou 2 linfonodos inguinais
<b>pN2</b>	> 2 inguinais unilaterais ou bilaterais
<b>pN3</b>	Pélvico, extensão extranodal

<b>M1</b>	Metástases a distância
-----------	------------------------

<b>G1</b>	Bem diferenciado
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado
<b>G3</b>	Mal diferenciado
<b>G4</b>	Indiferenciado

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).<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup>

## Tratamento

### Doença superficial não invasiva (neoplasia intraepitelial)

As quimioterapias tópicas 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.<sup>11</sup> Como opções podem ser usados laser ítrio-alumínio-granada (laser YAG) ou laser de CO<sub>2</sub> (visualização melhorada com diagnóstico fotodinâmico); em ambas as modalidades, a rebiópsia deve ser obrigatória.<sup>12</sup> Assim como o remodelamento de glândula, parcial ou total, pode ser realizado tanto no tratamento primário quanto na recidiva após terapia não invasiva.<sup>13</sup>

### Doença confinada à glândula (T1/T2)

Lesões tais que sejam 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, há a recomendação de congelamento intraoperatório 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.<sup>14</sup>

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.<sup>15</sup>

É importante orientar os pacientes submetidos a tratamento com radioterapia ou braquiterapia, dos potenciais efeitos adversos específicos como estenose de uretra

(20%-35%) e necrose de glândula (10%-20%), para os submetidos à radioterapia; e estenose meatal (40%), com a braquiterapia.<sup>16,17</sup>

### Câncer de pênis invasivo (T2 a T4)

Tanto na lesão envolvendo corpo esponjoso quanto corpos cavernosos sem evidência de invasão uretral, a glandectomia total e/ou corporectomia distal com reconstrução pode ser preferida.<sup>18</sup> Em casos com invasão de uretra ou impróprios para reconstrução, recomenda-se a amputação parcial ou total.<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup>

## 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.<sup>21</sup> 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 linfovascular do tumor primário.<sup>14</sup> 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 linfadectomia precoce (90%) quando comparada a linfadectomia na recorrência (40%).<sup>22</sup>

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.<sup>23</sup> Pode ser realizado por biópsia dinâmica de linfonodo sentinela com



tecnício-99m e azul patente com sensibilidade de 90%-94% em centros especializados, apesar da taxa de falso-negativos também elevada (12%-15%).<sup>24</sup> 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.<sup>25</sup>

### 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 primária é infundado e pode retardar o tratamento curativo, podendo a congelção e a punção com agulha fina guiada com USG servirem em casos clinicamente duvidosos.<sup>26</sup>

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, antibióticos profiláticos.<sup>27</sup>

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%), 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.<sup>28</sup> A quimioterapia adjuvante é indicada na doença pN2 e pN3 com impacto em sobrevida livre de recidiva.<sup>29</sup>

### 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.<sup>30</sup> Já na presença de recorrência regional após linfadenectomia, não há evidências consistentes na literatura, sendo orientada a neoadjuvância e/ou adjuvância após intervenção cirúrgica.<sup>31</sup>

## 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.<sup>32</sup> 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.<sup>33</sup> 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 peniana (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%.<sup>32</sup>

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.<sup>34</sup>

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.<sup>35</sup>

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.<sup>36</sup> 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.<sup>36</sup>

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.<sup>37</sup>

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.<sup>32</sup> Os fatores

associados incluem leucoplasia, inflamação crônica, carúncula, pólipos, HPV.<sup>38</sup> Quanto à histologia, o subtipo urotelial predomina (30%-45%), seguido pelo adenocarcinoma (29%) e CEC (19%-28%).<sup>39</sup> 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.<sup>40</sup> 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.
- 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.
- 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.
- Philippou 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, Biondi 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.
- 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.
- 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.
- Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer*. 2011;117:2426-34.
- 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.
- Stewart SB, Leder RA, Inman BA. Imaging tumors of the penis and urethra. *Urol Clin North Am*. 2010;37:353-67.
- Zeidman EJ, Desmond P, Thompson I. Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. *Urol Clin North Am*. 1992;19:359-72.
- Dinney CPN, Johnson DE, Swanson DA. Therapy and prognosis for male anterior urethral carcinoma: an update. *Urology*. 1994;43:506-14.
- 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.
- Grigsby PW, Herr HW. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd ed. Williams & Wilkins Baltimore 2000;1133-40.
- 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.
- Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol*. 2004;22:404-9.



