

Urologia Fundamental

Archimedes Nardoza Júnior
Miguel Zerati Filho
Rodolfo Borges dos Reis



Urologia Fundamental

Editores

Archimedes Nardozza Júnior

Miguel Zerati Filho

Rodolfo Borges dos Reis



São Paulo
2010

© 2010 Planmark Editora Ltda.
Urologia Fundamental
Archimedes Nardoza Júnior
Miguel Zerati Filho
Rodolfo Borges dos Reis

ISBN: 978-85-60566-17-4

Proibida a reprodução total ou parcial deste livro sem a permissão escrita da
Planmark Editora Ltda. ou da Sociedade Brasileira de Urologia - SBU.

Diretora executiva: Marielza Ribeiro
Gerente administrativa: Lilian Romão
Executivo de contas: Mário de Andrade
Gerente editorial: Karina Ribeiro
Coordenadora editorial: Sonnini Ruiz
Preparação de originais: Amandina Mordeck
Capa: Maurício Domingues
Projeto Gráfico: Carlos Alberto Martins
Diagramação: Josi Guimarães e Yuri Fernandes

© Copyright 2010 by Sociedade Brasileira de Urologia – Seção São Paulo
DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Urologia fundamental / editor Miguel Zerati Filho, Archimedes Nardoza Júnior,
Rodolfo Borges dos Reis.
São Paulo : Planmark, 2010.
Vários colaboradores.

ISBN 978-85-60566-17-4

1. Urologia I. Zerati Filho, Miguel. II. Nardoza Júnior, Archimedes. III. Reis, Rodolfo
Borges dos.

10-07813

CDD-616.61
NLM-WJ 100

Índice para catálogo sistemático

1. Urologia : Medicina 616.61



Rua Basílio da Cunha, 891 - V. Mariana - São Paulo - SP - CEP 01544-001
Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br
© 2010 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados.
www.editoraplanmark.com.br

Editores

Archimedes Nardoza Júnior
Miguel Zerati Filho
Rodolfo Borges dos Reis

Editores Associados

Fabiano André Simões
Hudson de Lima
José Carlos Souza Trindade Filho
Riberto Luiz de Siqueira Liguori
Rodrigo Souza Madeira Campos

Diretoria da SBU-SP – Gestão 2010-2011

Presidente

Archimedes Nardoza Júnior

Vice-presidente

Rodolfo Borges dos Reis

1º Secretário

Rogério Simonetti Alves

2º Secretário

Renato Falci Júnior

1º Tesoureiro

Fabiano André Simões

2º Tesoureiro

Rodrigo Sousa Madeira Campos

Delegados

Carlos Alberto Ricetto Sacomani
Hudson de Lima
José Carlos Souza Trindade Filho
Miguel Zerati Filho
Roni de Carvalho Fernandes
Walter Antônio Melarato Junior

Suplentes Delegados

André Pereira Vanni
Hamilton de Campos Zampolli
Leonardo Eiras Messina
Marcelo Langer Wroclawski
Riberto Luiz de Siqueira Liguori
Rodrigo Ribeiro Cortez

Editor do BIU

Wagner Eduardo Matheus

Urologia
Fundamental



Prefácio

Prezado(a) colega,

A Sociedade Brasileira de Urologia – Secção São Paulo sente-se honrada em poder lhe oferecer nosso novo livro texto, o *Urologia Fundamental*.

Há dois anos, já sentíamos a necessidade de nos aprimorar e aperfeiçoar, quando então produzimos o PROTEUS, livro que complementava o curso PROTEUS Intensivo, visando a atualização e preparo dos colegas à prova do título de especialista. Porém, o tempo nos mostrou que não somente candidatos ao título, mas profissionais de todas as idades, buscavam atualizações e reciclagens contínuas.

Com os crescentes conhecimentos, novas informações e tecnologias, achamos necessário uma nova publicação; mais ampla e completa, com temas tradicionais e outros atuais, objetivando abranger toda a urologia contemporânea, sobretudo os tópicos exigidos no concurso para a obtenção do TisBU.

Convidamos autores com profundo conhecimento em suas áreas de atuação, para que este livro fosse uma obra completa, abrangente, rica, objetiva e de fácil leitura.

Desejamos que o *Urologia Fundamental* lhe ajude a permanecer atualizado(a), motivado(a), e a praticar uma urologia de excelência.

Um agradecimento especial à Bayer, pelo apoio e incentivo na realização desta obra.

Esperamos que vocês aproveitem.

Archimedes Nardoza Junior
Miguel Zerati Filho
Rodolfo Borges dos Reis

Urologia
Fundamental



Colaboradores

Adilson Prando

Chefe do Departamento de Radiologia do Hospital Vera Cruz, Campinas (SP)

Adriano Almeida Calado

Chefe da Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Livre-docente em Urologia pela Universidade de São Paulo (USP)

Adriano Fregonesi

Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Alexandre Crippa

Doutor em Urologia pela Escola Paulista de Medicina. Médico Assistente da Divisão de Clínica Urológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

Alexandre Den Julio

Preceptor de Ensino da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Amilcar Martins Giron

Professor Livre-docente. Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Antônio Antunes Rodrigues Júnior

TiSBU. Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP). Doutor em Cirurgia pelo Departamento de Cirurgia e de Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP)

Antonio Cardoso Pinto

TiSBU. Professor Assistente Doutor do Departamento de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Antonio Carlos Lima Pompeo

Professor Livre-docente de Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Adjunto e Regente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Antonio Corrêa Lopes Neto

Responsável pelo Setor de Litíase Urinária e Endourologia da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

Antônio Macedo Júnior

Professor Livre-docente. Chefe do Setor de Urologia Pediátrica da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina

Antonio Marmo Lucon

Professor Livre-docente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Archimedes Nardoza Júnior

Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Unifesp. Chefe do Setor de Disfunções Sexuais da Disciplina de Urologia da Unifesp. Chefe do Departamento de Andrologia da Sociedade Brasileira de Urologia - 2008-2009. Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia-seccional São Paulo - 2010-2011

Ary Serpa Neto

Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Beatriz de Camargo

Oncologista Pediátrica. Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pesquisadora Visitante do Programa de Hematologia e Oncologia Pediátricas do Instituto Nacional do Câncer (Inca)

Bruna Schmitz Serpa

Radiologista do Hospital Israelita Albert Einstein

Carlos Alberto Buchpiguel

Diretor do Centro de Medicina Nuclear. Professor Associado Livre-docente do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assessor do Grupo Fleury

Carlos Alberto Ricetto Sacomani

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo. Responsável pelo Laboratório de Urodinâmica do Hospital A. C. Camargo

Carlos Márcio Nóbrega de Jesus
Professor Assistente Doutor da Unesp

Celso Heitor de Freitas Júnior
Membro da Equipe de Uro-oncologia do Hospital de Câncer de Barretos. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)

Cláudio Ambrogini
Médico do Grupo de Litíase da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM)

Cristiano Mendes Gomes
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Urologista do Setor de Disfunções Miccionais do Hospital das Clínicas da FMUSP

Daniel Lahan Martins
Radiologista do Hospital Vera Cruz e do Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (HC-Unicamp)

David Jacques Cohen
Médico Urologista do Hospital Israelita Albert Einstein

Douglas Otto Verndl
TiSBU. Coordenador do Setor de Uro-oncologia do Hospital Ipiranga

Eliney Ferreira Faria
Responsável pelo Serviço de Uro-Oncologia e de Laparoscopia do Hospital de Câncer de Barretos. Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Membro Titular da SBU

Emerson Luis Zani
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Pós-graduando da Unicamp

Fabiano André Simões
Assistente Doutor do Serviço de Urologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCAMP). Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Fábio José Nascimento
Chefe do Grupo de Uropediatria da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Urologista Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC

Fabio Lorenzetti
TiSBU. Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Unifesp/EPM. Membro do NUGEP da Unifesp. Doutor em Urologia pela Unifesp/EPM

Fernando Almeida
Professor Livre-docente e Chefe dos Setores de Disfunção Miccional e Urologia Feminina da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM). Pós-doutorado pela Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA)

Flávio Eduardo Trigo Rocha
Professor Livre-docente de Cirurgia (Urologia) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Francisco Tibor Dénes
Professor Livre-docente. Chefe da Unidade de Uropediatria do HC-FMUSP, Divisão de Clínica Urológica

Frederico Arnaldo de Queiroz e Silva
Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Gilmar de Oliveira Garrone
Professor Assistente do Setor de Urologia Pediátrica da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina

Giuliano B. Guglielmetti
Residente do 5º ano de Urologia da Divisão de Urologia do HC-FMUSP

Herval Penalva Gomes
Médico Residente do Serviço de Urologia do HSPE-FMO

Homero Gustavo de Campos Guidi
Mestre em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas. Médico da Fundação Faculdade de Medicina

Hudson de Lima
TiSBU. Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM). Membro do Núcleo de Urologia Geriátrica (NUGEP) da Unifesp

João Leão e Souza Neto
Médico Urologista Estagiário do Setor de Cirurgia Uretral da Unifesp/EPM. Médico Urologista do Serviço de Urologia do Hospital Universitário de Taubaté

João Paulo Zambon

Médico Assistente do Grupo de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da Unifesp/EPM. Doutorando do Grupo de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da Unifesp/EPM

José Alaor de Figueiredo

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

José Carlos Souza Trindade Filho

Professor Assistente Doutor da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp)

José Cury

Professor Doutor Assistente da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

José Rafael Macéa

TEGO/1974. Professor Adjunto do Departamento de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Julio José Máximo de Carvalho

Mestre, Doutor e Professor Assistente pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Coordenador do NUPES - Núcleo de Programas Estratégicos e do Programa Urologia Paulistana no Gabinete da Secretaria Municipal de Saúde do Município de São Paulo. Pesquisador do Instituto do HPV - Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia do HPV

Leonardo Oliveira Reis

TISBU. Doutorando e Mestre em Urologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Colaborador na Área de Laparoscopia Urológica da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Lísias Nogueira Castilho

Chefe do Serviço de Urologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP). Professor Livre-docente da FMUSP

Luciana Clark

Médica Oncologista. Mestranda em Jornalismo Científico. Diretora do Departamento de Comunicação Científica da Medinsight-Evidências Consultoria

Luis Augusto Seabra Rios

TISBU. Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM). Responsável pelo Setor de Urologia Feminina e Disfunções Miccionais do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO)

Luiz Figueiredo Mello

Urologista do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus - São Paulo (SP). Urologista do Hospital Ipiranga - São Paulo (SP)

Marcelo Ferreira Cassini

Professor Assistente Mestre da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Pós-graduando da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP)

Marcelo Hisano

Médico formado pela FM-USP. Residência Médica em Urologia no HC-FMUSP e Hôpital Henri-Mondor - Créteil, França Médico Assistente do Setor de Disfunção Miccional e CEPEC "Vicky Safra" do HC-FMUSP

Marcelo Langer Wroclawski

Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC. Urologista da Equipe de Transplante Renal do Hospital Israelita Albert Einstein

Marcelo Tatit Sapienza

Médico Coordenador do Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Marcelo Vieira

Mestrado em Cirurgia pela Santa Casa de São Paulo. Andrologista dos projetos ALFA e BETA. Andrologista do Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington, São Paulo (SP)

Marcos Francisco Dall'Oglio

Professor Livre-docente da Divisão de Clínica Urológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe do Setor de Uro-oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e da Divisão de Clínica Urológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Marcos Lucon

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Marcus Vinícius Sadi

Professor Adjunto e Livre-docente de Urologia. Disciplina de Urologia - Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)

Maria Lúcia de Pinho Apezato

Cirurgiã Pediátrica. Médica Assistente do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Chefe da Equipe de Cirurgia Pediátrica do Hospital A. C. Camargo

Mário Henrique Bueno Bavaresco

Médico Assistente do Setor de Urologia do HSPE de São Paulo

Miguel Zerati Filho

Chefe do Serviço de Urologia do Instituto de Urologia e de Nefrologia de São José do Rio Preto (SP). Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual Paulista (Unesp) - Botucatu (SP)

Otávio Clark

Médico Oncologista. Doutor em Medicina. Vice-presidente da Medinsight-Evidências Consultoria

Renato Panhoca

Chefe da Enfermaria de Urologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) de São Paulo

Riberto Liguori

Professor Assistente do Setor de Urologia Pediátrica da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina

Ricardo Jordão Duarte

Assistente Doutor. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Divisão de Clínica Urológica

Rodolfo Borges dos Reis

TiSBU. Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Urologia - São Paulo (SBU-SP). Professor Doutor da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Fellow in Urology - Columbia University - Estados Unidos

Rodrigo Sousa Madeira Campos

TiSBU. Urologista do Hospital A.C. Camargo-SP. Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP

Rogério Simonetti Alves

Assistente Doutor da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina (Unifesp). Chefe do Setor de Urodinâmica do Hospital do Rim e Hipertensão

Ronaldo Hueb Baroni

Assistente Doutor do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Responsável pelo Setor de Urorradiologia do HCFMUSP e do Hospital Israelita Albert Einstein

Roni de Carvalho Fernandes

TiSBU. Professor Assistente da FCMSCSP. Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Samuel Saiovici

Chefe do Serviço de Urologia Pediátrica do Hospital Municipal Infantil Menino Jesus - São Paulo (SP). Urologista do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos - São Paulo (SP)

Sérgio Leite Ottoni

Professor Assistente do Setor de Urologia Pediátrica da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina

Sérgio Félix Ximenes

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM). Chefe do Setor de Cirurgia Uretral da Unifesp/EPM

Sidney Glina

TiSBU. Chefe da Clínica Urológica do Hospital Ipiranga. Livre-docente pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Andrologista do Projeto Alfa-SP

Stênio de Cássio Zequi

TiSBU. Urologista do Hospital A.C. Camargo-SP. Doutor e Mestre em Ciências pela Fundação Antônio Prudente-SP. Orientador de Pós-graduação pela Fundação Antônio Prudente-SP

Tiago Moura Rodrigues

Urologista do Serviço de Urologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCAMP)

Ubirajara Ferreira

Professor Titular de Urologia Oncológica da Universidade de Campinas (Unicamp)

Valdemar Ortiz

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM)

Wagner Eduardo Matheus

Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Mestre e Doutor em Cirurgia pela Unicamp

Wagner José Fávaro

Mestre e Doutor em Anatomia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Professor Assistente Doutor e Pesquisador Colaborador do Departamento de Anatomia, de Biologia Celular, de Fisiologia e de Biofísica da Unicamp

Sumário

SEÇÃO I – Anatomia, Fisiologia e Semiologia

Capítulo 1

Anatomia Cirúrgica dos Tratos Urinário e Genital.....17
Antonio Cardoso Pinto, José Rafael Macéa

Capítulo 2

Anatomia e Fisiologia da Micção.....29
Cristiano Mendes Gomes, Marcelo Hisano

Capítulo 3

Semiologia Urológica37
Frederico Arnaldo de Queiroz e Silva, Fabiano André Simões

Capítulo 4

Avaliação de Hematúrias.....47
José Carlos Souza Trindade Filho, Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

SEÇÃO II – Imagens do Trato Urinário

Capítulo 5

Imagens em Urologia:
Trato Urinário Superior e Adrenal55
Adilson Prando, Daniel Lahan Martins

Capítulo 6

Imagens em Urologia:
Trato Urinário Inferior e Órgãos Genitais65
Bruna Schmitz Serpa, Ronaldo Hueb Baroni

Capítulo 7

Princípios e Aplicações da Medicina
Nuclear em Urologia73
Carlos Alberto Buchpiegel, Marcelo Tatit Sapienza

SEÇÃO III – Função Sexual e Reprodutora

Capítulo 8

Infertilidade Masculina.....81
Marcelo Vieira, Sidney Glina

Capítulo 9

Disfunções Sexuais.....87
Archimedes Nardoza Júnior

SEÇÃO IV – Fisiopatologia Renal e Transplante

Capítulo 10

Hipertensão Renovascular 101
Antonio Marmo Lucon, Marcos Lucon

Capítulo 11

Transplante Renal..... 107
Roni de Carvalho Fernandes

SEÇÃO V – Litíase e Endourologia

Capítulo 12

Fisiopatologia e Tratamento Clínico
da Litíase Urinária 119
Valdemar Ortiz, Cláudio Ambrogini

Capítulo 13

Litotripsia Extracorpórea e Tratamento
Cirúrgico da Litíase Urinária 127
Antonio Corrêa Lopes Neto

SEÇÃO VI – Neoplasias do Trato Urinário Superior e Adrenal

Capítulo 14

Patologias Cirúrgicas da Adrenal 135
Fabiano André Simões, Lísias Nogueira Castilho

Capítulo 15

Câncer de Rim 141
Ubirajara Ferreira, Emerson Luis Zani

Capítulo 16

Carcinoma de Pelve Renal e de Ureter..... 151
Antônio Antunes Rodrigues Júnior, Rodolfo Borges dos Reis

SEÇÃO VII – Neoplasias do Trato Urinário Inferior e Genital

Capítulo 17

Câncer de Bexiga – Pta, Ptis e Pt1 157
Wagner Eduardo Matheus

Capítulo 18

Câncer Invasivo de Bexiga 163
Marcus Vinícius Sadi, David Jacques Cohen

Capítulo 19	
Câncer de Pênis	171
<i>Antonio Carlos Lima Pompeo</i>	
Capítulo 20	
Câncer de Testículo.....	179
<i>Eliney Ferreira Faria, Celso Heitor de Freitas Júnior</i>	
SEÇÃO VIII – Próstata	
Capítulo 21	
Antígeno Prostático Específico (PSA)	189
<i>Rodolfo Borges dos Reis, Marcelo Ferreira Cassini</i>	
Capítulo 22	
Hiperplasia Prostática Benigna.....	195
<i>Hudson de Lima, Fabio Lorenzetti</i>	
Capítulo 23	
Câncer de Próstata Localizado	205
<i>Stênio de Cássio Zequi, Rodrigo Sousa Madeira Campos</i>	
Capítulo 24	
Câncer de Próstata Localmente Avançado	215
<i>Marcos Francisco Dall'Oglio, Alexandre Crippa</i>	
Capítulo 25	
Câncer de Próstata Avançado.....	221
<i>Renato Panhoca, Mário Henrique Bueno Bavaresco</i>	
SEÇÃO IX – Armazenamento e Esvaziamento Urinário	
Capítulo 26	
Avaliação Urodinâmica	229
<i>Carlos Alberto Ricetto Sacomani</i>	
Capítulo 27	
Bexiga Neurogênica	239
<i>Flávio Eduardo Trigo Rocha, Cristiano Mendes Gomes</i>	
Capítulo 28	
Bexiga Hiperativa	251
<i>Rogério Simonetti Alves</i>	
Capítulo 29	
Incontinência Urinária de Esforço.....	259
<i>Luis Augusto Seabra Rios, Herval Penalva Gomes</i>	

Capítulo 30

Fístulas Urogenitais267

Fernando Gonçalves de Almeida, João Paulo Zambon

SEÇÃO X – Infecção, Traumas e Urgências

Capítulo 31

Infecção Urinária.....273

José Alaor de Figueiredo

Capítulo 32

Doenças Sexualmente Transmissíveis281

Julio José Máximo de Carvalho, Homero Gustavo de Campos Guidi

Capítulo 33

Tuberculose Geniturinária.....291

Douglas Otto Verndl, Sidney Glina

Capítulo 34

Trauma Geniturinário297

José Cury, Giuliano B. Guglielmetti

Capítulo 35

Urgências Urológicas: Escroto Agudo e Priapismo ..309

Adriano Fregonesi, Leonardo Oliveira Reis

Capítulo 36

Reconstrução Urogenital.....319

Sérgio Félix Ximenes, João Leão e Souza Neto

SEÇÃO XI – Pediatria

Capítulo 37

Organogênese Normal e Patológica
do Trato Urogenital327

Wagner José Fávaro, Leonardo Oliveira Reis

Capítulo 38

Obstrução da Junção Ureteropiélica.....341

Fábio José Nascimento, Alexandre Den Julio

Capítulo 39

Megaureter347

Ricardo Jordão Duarte, Francisco Tibor Dénes

Capítulo 40

Válvula de Uretra Posterior353

Samuel Saiovici, Luiz Figueiredo Mello

Capítulo 41

Refluxo Vesicoureteral.....359

Miguel Zerati Filho, Adriano Almeida Calado

Capítulo 42

Complexo Extrofia e Epispádia.....367

Amilcar Martins Giron

Capítulo 43

Hipospádia375

Antônio Macedo Júnior, Sérgio Leite Ottoni

Capítulo 44

Distopias Testiculares e
Malformações Genitais383

Gilmar de Oliveira Garrone, Riberto Liguori

Capítulo 45

Tumores Geniturinários da Criança.....391

Beatriz de Camargo, Maria Lúcia de Pinho Apezato

SEÇÃO XII – Laparoscopia, Biologia Molecular e Medicina Baseada em Evidências

Capítulo 46

Laparoscopia Urológica401

Tiago Moura Rodrigues, Lísias Nogueira Castilho

Capítulo 47

Biologia Molecular em Uro-oncologia.....409

Marcelo Langer Wroclawski, Ary Serpa Neto

Capítulo 48

Medicina Baseada em Evidências.....415

Otávio Clark, Luciana Clark

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
1

Anatomia Cirúrgica
dos Tratos Urinário
e Genital

Antonio Cardoso Pinto
José Rafael Macéa

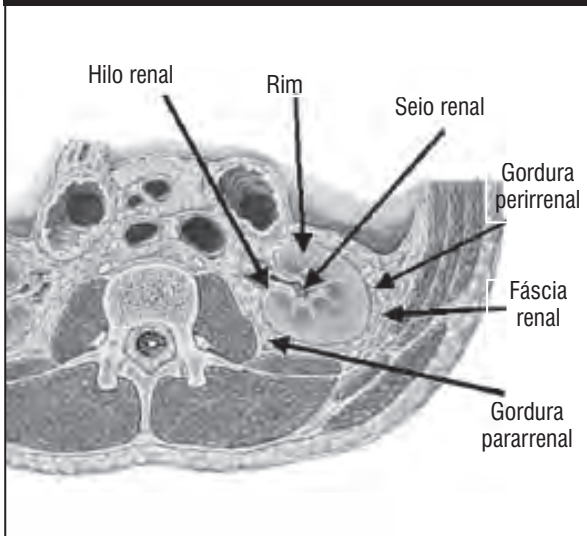
INTRODUÇÃO

Rins são órgãos pares situados no espaço retroperitoneal e repousam na parede posterior do abdome. O rim esquerdo é maior que o direito – comprimento médio de 11,21 cm e 10,97 cm, respectivamente. O direito tem espessura média de 3,21 cm na região do hilo, enquanto o esquerdo tem 3,37 cm. Num mesmo rim, em geral o polo superior é mais largo (média de 6,48 cm) que o inferior (média de 5,39 cm). Seus eixos longitudinais são paralelos à direção oblíqua do músculo psoas maior e os polos superiores são mais mediais e mais posteriores que os inferiores. Os hilos renais voltam-se anteriormente sobre o músculo psoas maior, ao passo que as bordas laterais posicionam-se dorsalmente. Isso significa que os rins têm angulação entre 30° e 50° posterior ao plano frontal.

ENVOLTÓRIOS RENAI

Cada rim é envolvido por uma massa de tecido adiposo (gordura perirrenal), que por sua vez é envolvida pela fásia renal (fásia renal de Gerota). Posteriormente, a fásia renal é circundada por outra camada de tecido adiposo, muito variável em espessura, chamada gordura pararrenal. Inferiormente, as camadas da fásia renal fusionam-se fracamente ao redor do ureter. Superiormente, as duas camadas da fásia renal fundem-se acima da glândula suprarrenal e unem-se à fásia diafragmática (Figura 1).

Figura 1 – Visão superior dos envoltórios renais em secção transversal (Netter FH, 1996).



RELAÇÃO DOS RINS

Os rins repousam sobre os músculos psoas maior e quadrado lombar. Geralmente, o rim esquerdo é um pouco mais alto em relação ao direito; a superfície posterior do rim direito é cruzada pela 12ª costela e a do rim esquerdo, pelas 11ª e 12ª costelas. A superfície posterior do diafragma arqueia-se como uma cúpula sobre o polo superior de ambos os rins.

Fígado e baço podem estar posicionados póstero-lateralmente em nível da região supra-hilar do rim. A flexura hepática do cólon (ângulo hepático) repousa anteriormente à porção inferior do rim direito, enquanto a flexura esplênica repousa ântero-lateralmente ao rim esquerdo. É importante considerar a posição dos cólons ascendente e descendente, tendo-se observado que ambos repousam em posição póstero-lateral ou mesmo póstero-renais.

ANATOMIA INTRARENAL BÁSICA

Uma secção mediana renal mostra três regiões distintas (de dentro para fora): pelve renal, medula e córtex renal.

Pelve renal é uma ampla estrutura coletora de urina formada pela porção superior expandida do ureter, que comunica-se com a medula renal. Na face medial de cada rim há uma passagem ovalada, denominada hilo renal, que dá acesso ao seio renal, uma cavidade no interior do rim, onde estão a pelve renal com o tecido adiposo perirrenal, os vasos e os nervos. A pelve renal ramifica-se em direção à medula renal em cálices maiores, em número de dois ou três, que por sua vez ramificam-se em cálices menores – em número variável de oito a dezoito.

A medula renal é a porção média do rim e tem de oito a dezoito pirâmides renais, estruturas longitudinalmente dispostas em formato de cone. A base de cada pirâmide volta-se para o córtex renal, colocado mais externamente. De sua base, a pirâmide renal projeta estruturas filiformes (denominadas raios medulares) no interior do córtex renal. O ápice de cada pirâmide termina numa papila renal, que está na direção do seio renal, abrindo-se num cálice menor. As pirâmides renais são formadas, essencialmente, por ductos coletores e túbulos dos néfrons, estruturas relacionadas com reabsorção do material filtrado. A urina que poreja através de pequenas aberturas localizadas na papila renal vai,

sequencialmente, para o cálice menor, cálice maior, pelve renal e ureter, de onde é transportada até a bexiga.

Sua porção mais externa é córtex renal, que divide-se em duas porções: região cortical externa ou subcapsular e região cortical justamedular. O córtex tem aparência granulosa, ocasionada pelos capilares glomerulares e pelas estruturas associadas, estendendo-se da região subcapsular até a base das pirâmides renais. A cortical renal envia projeções que se colocam entre as pirâmides renais, as colunas renais e têm, portanto, a mesma constituição histológica que o córtex renal.

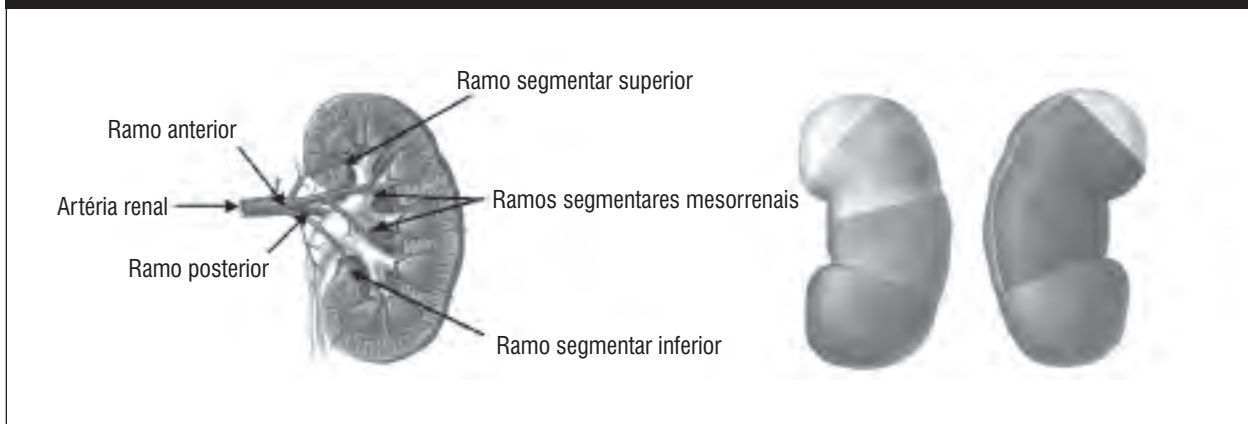
ANATOMIA VASCULAR DO RIM

Geralmente, a artéria renal principal divide-se em ramos anterior e posterior, após dar origem à artéria suprarrenal inferior. Enquanto o ramo posterior prossegue como artéria segmentar posterior para suprir o segmento homônimo, sem ramificações significantes, o anterior da artéria renal fornece três ou quatro artérias segmentares. Antes de entrar no parênquima renal, as artérias segmentares dividem-se em artérias interlobares ou infundibulares, que cursam adjacentes aos infundíbulos calicinais e aos cálices menores, penetrando nas colunas renais entre as pirâmides. À medida que as artérias interlobares progridem, próximo da base das pirâmides dão origem às artérias arqueadas, que por vez originam as arteríolas aferentes dos glomérulos. Variações da artéria renal principal são muito frequentes. Multiplicidade das artérias renais é mais comum que multiplicidade de veias (Figura 2).

A artéria segmentar superior, em geral oriunda da divisão anterior da artéria renal, passa distante do infundíbulo superior. Em 87% dos indivíduos, o suprimento arterial do grupo calicinal superior é oriundo de duas artérias: da divisão anterior e da divisão posterior da artéria renal. Em 65% dos casos, a artéria da região média renal é oriunda da divisão anterior e cursa, horizontalmente, na porção média da pelve renal. O suprimento arterial do polo inferior é oriundo da divisão anterior da artéria renal e esse vaso passa ventralmente na junção ureteropélica e, após penetrar no polo inferior, divide-se em ramo ventral (relacionado à superfície anterior do infundíbulo inferior) e ramo dorsal. Em 57% dos indivíduos existe íntima relação anatômica entre a divisão posterior da artéria renal e o infundíbulo superior; nos outros 47% a artéria segmentar posterior cruza a porção média da pelve renal ou próximo da face posterior da junção ureteropélica. Quando essa artéria cruza próximo da junção ureteropélica, existe risco de lesão durante endopielotomias se a incisão for realizada posteriormente (Figura 2).

Anatomia das veias renais e sua disposição intrarrenal não tem recebido muita atenção, pois não apresenta um modelo segmentar, existindo anastomoses livres entre as veias. Há arcos horizontais cruzando sobre os cálices para anastomosar veias anteriores e posteriores. Essas arcadas venosas juntam-se para originar veias calibrosas que se unem, formando troncos de grande calibre, sendo a veia renal formada por essa união. Em estudo realizado no Departamento de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, observamos que a veia renal é formada por dois

Figura 2 – Vista anterior mostra os ramos da artéria renal com seus territórios de irrigação (Netter FH, 1996).



troncos em 25% dos rins estudados, por três troncos em 58% e por quatro troncos em 17%. Em 75% dos moldes estudados, todos estavam em posição anterior à pelve; em 25%, um dos troncos encontrava-se em posição posterior à pelve renal.

ANATOMIA ESPACIAL DOS CÁLCICES RENAI INFERIORES

Após estudarem 146 moldes tridimensionais de resina do sistema coletor, Sampaio e Rodrigues descobriram que 74% dos moldes apresentavam ângulos – entre o infundíbulo inferior e a pelve renal – maiores que 90° e que 60,3% dos diâmetros dos infundíbulos inferiores eram superior ou igual a 4 mm. A essa variação anatômica, creditaram o fato de cálculos localizados nos grupamentos calicinais inferiores terem menor taxa de eliminação após litotripsia extracorpórea por ondas de choque, independentemente do seu tamanho.

Drenagem linfática

Drenagem linfática renal é abundante e segue os vasos sanguíneos através das colunas renais para sair do parênquima renal e formar grandes troncos linfáticos no seio renal. Vasos linfáticos vindos da cápsula renal e dos tecidos perirrenais juntam-se a esses troncos no seio renal, em associação a vasos linfáticos da pelve e da porção superior do ureter. Frequentemente, há dois ou mais linfonodos, no hilo renal, associados com a veia renal e, quando presentes, tornam-se o primeiro local de disseminação de doença maligna renal.

O tronco linfático do rim esquerdo drena primariamente para linfonodos para-aórticos laterais esquerdos, incluindo linfonodos anteriores e posteriores da aorta abaixo da artéria mesentérica inferior até a parte inferior do diafragma. Em geral, não ocorre drenagem para linfonodos periaorticocavais, exceto em estágio avançado de doença metastática.

O tronco linfático direito drena primariamente para linfonodos interaorticocavais e linfonodos anteriores e posteriores à veia cava inferior, estendendo-se dos vasos ilíacos comuns direitos até o diafragma. Embora infrequente, linfáticos oriundos do rim direito podem drenar para linfonodos próximos ao hilo renal esquerdo.

ANATOMIA DO URETER, DA BEXIGA URINÁRIA E DO TRÍGONO VESICAL

Ao longo de seu trajeto abdominal, ureteres correm lateralmente às veias gonadais. Antes de penetrarem na pelve óssea, cruzam anteriormente os vasos ilíacos. Na porção pélvica, são acompanhados pela artéria ilíaca interna durante seu trajeto inicial. Ao penetrarem na pelve menor, dirigem-se ao espaço retrovesical. No homem, são cruzados pelos ductos deferentes ântero-superiores antes de alcançarem a bexiga, lateral às vesículas seminais; na mulher, essa porção dos ureteres penetra no ligamento cervical lateral e situa-se numa pinça vascular constituída, acima, pela artéria uterina e abaixo, pela artéria vaginal.

Vascularização

A porção superior do ureter é irrigada por ramos da artéria renal que emergem próximos do seio renal, enquanto a porção inferior é irrigada por ramos da artéria ilíaca interna. Todos os vasos que chegam ao ureter vêm através de sua camada adventícia.

Bexiga

Tem função de armazenar e de eliminar a urina. Seu aspecto é tetraédrico – tem teto, duas paredes laterais e a base ou o assoalho – e é recoberta por peritônio na parte superior, que continua como lâmina parietal anterior na face ventral.

A camada muscular lisa geralmente divide-se em longitudinal interna, circular média e longitudinal externa. Na região superior, essas três camadas misturam-se e suas fibras podem mudar de direção e de plano. Esse arranjo é importante para permitir boa complacência e bom esvaziamento vesical. Na região do colo vesical, as três camadas são bem definidas e formadas por fibras mais finas que o restante da bexiga. A camada média no homem continua na direção da uretra prostática até o nível do colículo seminal (verumontano) para formar o esfíncter pré-prostático, muito rico em fibras adrenérgicas, em nível do colo vesical. Em sua base, a região de forma triangular formada pelos

dois óstios ureterais e orifício interno da uretra é chamada de trígono vesical.

Inervação

Sabe-se que a musculatura lisa vesical e uretral é innervada pelas divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo, enquanto o músculo esfíncter estriado da uretra é innervado somaticamente pelo ramo perineal do nervo pudendo.

Músculos do diafragma pélvico são innervados por nervos oriundos dos ramos primários ventrais de S2 a S4, mais exatamente pelo ramo perineal do nervo pudendo e pelo ramo perineal de S4. Músculos perineais – transverso profundo do períneo, bulbo-esponjosos, isquiocavernosos, transversos superficiais do períneo e esfíncter estriado da uretra – também são innervados através do ramo perineal do nervo pudendo.

Neurônios pré-ganglionares parassimpáticos para innervação da bexiga urinária originam-se na coluna intermédio-lateral do segundo, terceiro e quarto segmentos da medula sacral. Seus axônios constituem os nervos esplâncnicos pélvicos, fazendo sinapses em gânglios localizados próximos ou no interior da parede vesical.

Neurônios pré-ganglionares simpáticos originam-se na coluna intermédio-lateral da medula espinhal, localizada entre o décimo-segundo segmento torácico e o segundo segmento lombar. Através dos nervos esplâncnicos lombares, seus axônios chegam ao plexo hipogástrico superior após fazerem sinapses nos gânglios mesentéricos superior e inferior, em nível da terceira vértebra lombar. Nervos hipogástricos, com neurônios pós-ganglionares, chegam à parede vesical, onde innervam especialmente a musculatura lisa dos vasos vesicais.

TESTÍCULOS E ESCROTO

Escroto é uma bolsa de pele, de fâscias e de músculos, na região genital, que abriga testículos, epidídimos e elementos do funículo espermático e é dividido em dois compartimentos independentes por uma rafe mediana. Abaixo de sua pele encontra-se a túnica dartos, formada por fibras musculares lisas, que é contínua com as fâscias perineal superficial e superficial do abdome. Internamente a ela, encontra-se a

túnica espermática externa, derivada da aponeurose do músculo oblíquo externo do abdome. Mais internamente, localiza-se a túnica cremastérica, derivada do músculo oblíquo interno do abdome. Mais internamente ainda, encontra-se a túnica espermática interna, derivada da *fascia transversalis*; a camada mais profunda, derivada do peritônio, é a túnica vaginal, dividida em dois folhetos, parietal e visceral.

Cada testículo apresenta dois polos (superior e inferior), duas margens (lateral e medial) e duas faces, uma anterior e uma posterior, coberta pelo epidídimo.

Vascularização e drenagem linfática

Cada testículo é irrigado por três artérias: testicular, ramo direto da aorta, deferencial e cremastérica, ramos da artéria ilíaca interna. O testículo é drenado pelo plexo pampiniforme, que na região do anel inguinal interno origina a veia testicular. A veia testicular esquerda desemboca na veia renal esquerda e a direita desemboca na veia cava inferior. As veias testiculares têm válvulas em toda a sua extensão. Na região da quarta vértebra lombar, dividem-se em dois troncos, lateral e medial.

Drenagem linfática do escroto é feita para linfonodos inguinais superficiais. O testículo direito drena para linfonodos retroperitoneais situados ao longo do pedículo renal e da veia cava inferior e entre a veia cava inferior e a aorta; o esquerdo drena para linfonodos situados ao longo do hilo renal esquerdo e da aorta.

EPIDÍDIMOS

Órgãos responsáveis pela maturação, reserva e transporte dos espermatozoides, são localizados na face póstero-lateral do testículo homolateral. Cada um deles apresenta uma porção superior dilatada (cabeça), uma porção central (corpo) e uma extremidade inferior afilada (cauda). Existem três ligamentos principais no testículo que unem, respectivamente, o polo superior do testículo à cabeça do epidídimo, o polo inferior e o ducto deferente à cauda do epidídimo. Tais ligamentos são dobras da porção visceral da túnica vaginal, sendo importantes para fixação do testículo e do epidídimo.

A cabeça e o corpo do epidídimo são supridos pela artéria epididimária, originada da artéria tes-

ticular. Três artérias contribuem para irrigação da cauda do epidídimo: epididimária, deferencial e testicular. As principais veias testiculares juntam-se e formam o plexo pampiniforme. Drenagem linfática dos epidídimos é feita por duas vias: linfáticos da cabeça e do corpo, que drenam para linfáticos testiculares, e linfáticos da cauda, que drenam para linfonodos ilíacos externos.

DUCTOS DEFERENTES

Ductos deferentes são a continuação dos ductos epididimários, ascendendo medialmente aos epidídimos, onde são circundados pelo plexo pampiniforme, elemento mais posterior e de consistência endurecida no funículo espermático. Ao passar pelos canais inguinais, curvam-se em torno das artérias epigástricas inferiores e cruzam anteriormente as artérias ilíacas externas, voltando-se posterior e inferiormente, cruzando os vasos ilíacos externos e penetrando na pelve. Cruzam a face medial dos ureteres, atingindo a face posterior da bexiga, e continuam em direção inferior sobre a face medial das vesículas seminais. Nessa região, ficam dilatados e tortuosos, sendo denominados ampolas do deferente. A irrigação arterial desses ductos é feita pelas artérias deferenciais, que são ramos das artérias ilíacas internas e a drenagem venosa é feita por plexo localizado ao redor deles.

VESÍCULAS SEMINAIS

Vesículas seminais têm formato alongado, piriforme, com uma extremidade superior alargada e uma extremidade inferior ou colo que se unem aos ductos deferentes. Apresentam várias cavidades em seu interior e grande parte de sua parede (80%) é formada por musculatura lisa. Anteriormente, relacionam-se à porção da bexiga correspondente ao triângulo vesical, e posteriormente são separadas do reto pelo septo retoprostático. Lateralmente, relacionam-se ao plexo venoso periprostático.

Sua vascularização arterial é feita por ramos da artéria ilíaca interna, principalmente pela artéria do ducto deferente e pelas artérias vesical inferior e retal média, enquanto a drenagem venosa é feita ao plexo venoso periprostático. A linfa da vesícula seminal

drena para linfonodos ilíacos internos e a inervação é feita por nervos do plexo hipogástrico inferior.

DUCTOS EJACULATÓRIOS

Ductos ejaculatórios desembocam na uretra prostática, em pequenos óstios situados na parte anterior do colículo seminal (verumontano), um em cada lado do óstio do utrículo prostático.

PRÓSTATA

A próstata tem base, ápice, face anterior e duas faces infero-laterais. Na parte superior, sua base é contínua com o colo vesical; na inferior, o ápice da próstata repousa sobre a fásia superior do diafragma urogenital; e na anterior, sua superfície relaciona-se com a sínfise púbica, separada dela pela gordura extraperitoneal no espaço retropúbico. Posteriormente, relaciona-se intimamente com a superfície anterior do reto, separada dele pelo septo retoprostático.

Nos últimos anos, foi descrito que o tecido glandular da próstata representa duas glândulas fusionadas numa única estrutura. Essas duas porções foram denominadas zona central e zona periférica.

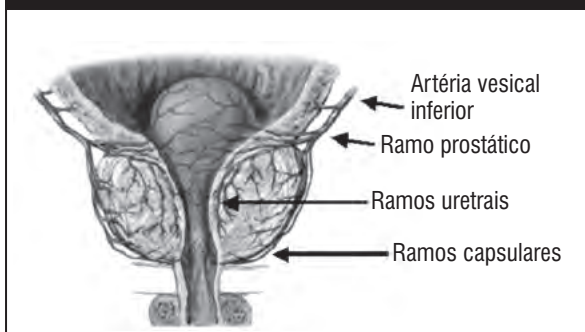
A zona central consiste de uma porção de tecido glandular circundando os ductos ejaculatórios e representa 20% da massa total de tecido glandular prostático; a periférica é a maior região da próstata e sua massa constitui cerca de 70% do total da massa glandular. É representada por uma fileira dupla de ductos que originam-se no recesso póstero-lateral da parede da uretra, irradiando-se lateralmente. São laterais e posteriores e não mantêm relação anatômica com o colículo seminal.

A principal característica anatômica da uretra, situada cranialmente à base do colículo seminal, é a presença de esfíncter muscular cilíndrico que circunda a submucosa da uretra até a região do colo vesical. Assim, o desenvolvimento pleno dessas glândulas periuretrais é abortado por seu confinamento e representa, em conjunto, menos de 1% do tecido glandular. Essa região é conhecida como zona de transição da próstata e representa entre 5 a 10% do tecido glandular normal.

Finalmente, uma região considerável da próstata, denominada anterior, é inteiramente não glandular, formada principalmente por fibras musculares lisas. A irrigação prostática (artérias prostáticas) origina-se da

artéria vesical inferior, através de dois ramos principais: as artérias uretrais penetram póstero-lateralmente na junção prostatovesical perpendicular à uretra, virando-se em seguida de maneira a posicionarem-se paralelas à uretra, suprindo principalmente as glândulas periuretrais e a zona de transição, sendo, portanto, responsáveis pela irrigação do adenoma na hiperplasia prostática benigna. As artérias capsulares emitem pequenos ramos para a cápsula prostática, penetrando-a em ângulo reto para suprir o tecido glandular. Elas correm póstero-lateralmente à próstata, com os nervos cavernosos (Figura 3). A linfa drena para linfonodos ilíacos internos, incluindo os obturatórios.

Figura 3 – Irrigação prostática (Netter FH, 1996).



PÊNIS

O pênis é formado anatomicamente por três corpos eréteis: esponjoso; mediano, dentro do qual se encontra a uretra; e cavernosos, principais estruturas eréteis penianas.

Sua raiz é formada por uma extremidade central dilatada, bulbo (do corpo esponjoso), e duas porções laterais, ramos ou pilares do pênis (dos corpos cavernosos). O bulbo do pênis, localizado no intervalo entre os dois ramos, fixa-se na face inferior do diafragma urogenital, continua anteriormente pelo corpo esponjoso e é envolvido pelos músculos bulbo-esponjosos. Os ramos do pênis são formações alongadas, intimamente aderidas à porção inferior do ísquio e do púbis, e revestidos pelos músculos isquiocavernosos.

Abaixo da pele, observa-se a tela subcutânea, chamada de fáscia superficial do pênis. Inferior a ela encontra-se uma continuação da fáscia perineal profunda, fáscia profunda do pênis ou fáscia de Buck, que é forte e membranácea e envolve os corpos cavernosos e o corpo esponjoso de pênis. Abaixo da fáscia profunda encontra-se um envoltório fibroso denso, a túnica albugínea do pênis.

Artérias do pênis

O pênis é irrigado pelas duas artérias pudendas internas, ramos da artéria ilíaca interna. Depois de enviar vários ramos perineais, passa a ser chamada de artéria comum do pênis, que envia três ramos: artéria dorsal do pênis, artéria bulbo-uretral e a artéria cavernosa – a cavernosa fica no interior do corpo cavernoso, a bulbo-uretral é responsável pela irrigação do corpo esponjoso e da uretra e a dorsal do pênis fica entre a fáscia de Buck e a túnica albugínea.

Veias do pênis

A drenagem venosa dos corpos eréteis penianos origina-se em pequenas vênulas oriundas dos espaços perissinuosoidais situados abaixo da túnica albugínea, que desembocam nas veias circunflexas e drenam para a veia dorsal profunda do pênis, que desemboca no plexo periprostático.

Drenagem linfática

Pele e prepúcio drenam para linfonodos superficiais da região inguinal, situados acima da fáscia lata. Glande e restante do pênis drenam para linfonodos inguinais profundos, situados profundamente na fáscia lata, e para linfonodos ilíacos externos.

Nervos do pênis

Nervos dorsais do pênis, que são ramos do nervo pudendo, inervam a pele e principalmente a glândula. Ramos profundos dos nervos perineais entram no bulbo e inervam principalmente a uretra. Nervos cavernosos do pênis são ramos do plexo hipogástrico inferior, responsáveis pela inervação autonômica do pênis, e inervam os corpos eréteis penianos.

ANATOMIA PÉLVICA FEMININA

A pelve, formada pelo sacro, em forma de cunha, interposto entre os ossos dos quadris, é um forte arco ósseo que suporta o peso do corpo e o transmite da base do sacro às fossas acetabulares e às cabeças femorais ou tuberosidades isquiáticas nas posições ereta ou sentada, respectivamente. Em seu ápice articula-se o sacro com pequeno osso piramidal, o cóccix. As amplas asas dos ílios são paredes da pelve maior ou falsa, que é, aliás, a parte inferior da cavidade abdominal. A cavidade pélvica

situa-se toda na pelve menor ou verdadeira, isto é, a parte inferior da pelve óssea, que compreende o resto do ílio, o ísquio e o púbis, a cada lado do sacro e do cóccix.

O ligamento sacrotuberal, espessa faixa alargada nos dois extremos, fixa-se no ílio, entre as espinhas ilíacas posteriores, no dorso e no lado do sacro inferior e do cóccix, de onde salta ao lado medial da tuberosidade isquiática e, como processo falciforme, segue pelo ramo do ísquio.

O ligamento sacrospinal, triangular, espalha-se da espinha isquiática à margem do sacro e do cóccix, diante do ligamento sacrotuberal e por trás do músculo coccígeo.

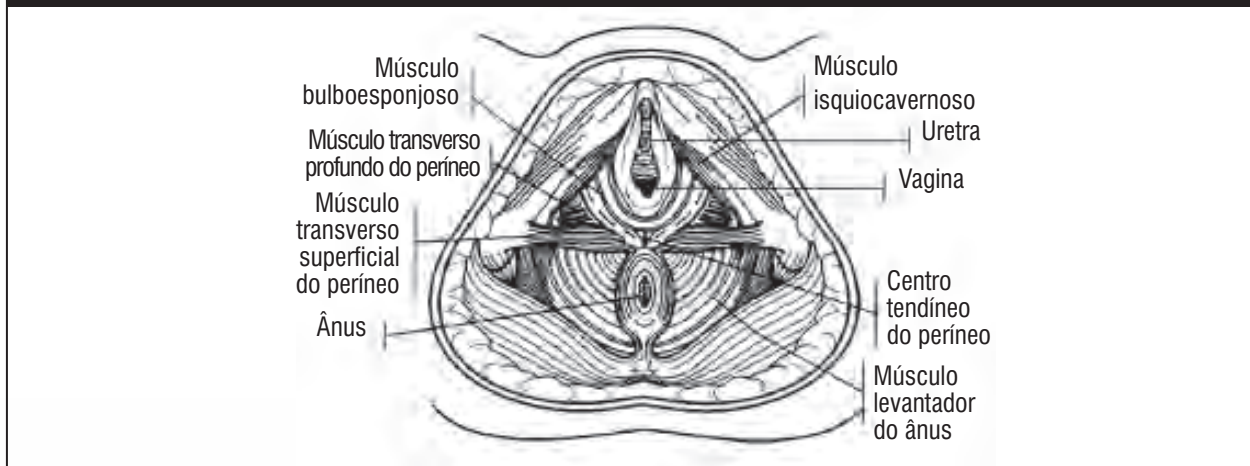
Esses ligamentos transformam as incisuras isquiáticas em forames isquiático maior e menor, separados pela espinha isquiática e pelo ligamento sacrospinal. O forame isquiático maior é quase preenchido pelo músculo piriforme, pelo hiato superior passam nervos e vasos glúteos superiores e pelo hiato inferior cursam nervo isquiático, nervo e vasos glúteos inferiores, nervo cutâneo posterior da coxa e nervo quadrado femoral. Nervos e vasos pudendos internos e nervo do obturatório interno saem pelo forame isquiático maior, cruzam a face glútea da espinha e entram pelo forame isquiático menor, superior ao tendão do obturatório interno.

A abertura inferior da cavidade pélvica é fechada pelo diafragma pélvico, constituído principalmente pelo músculo levantador do ânus e pelas fâscias que o envolvem. Na cavidade pélvica, os músculos piriformes situam-se póstero-lateralmente, fechando os forames isquiáticos maiores, e os músculos obturadores internos localizam-se ântero-lateralmente, fechando os forames obturados sem, entretanto, fazer parte do diafragma pélvico.

Músculos coccígeos (isquiococcígeos) estendem-se em leque da face medial da espinha isquiática e do ligamento sacrospinal até o sacro e o cóccix, constituindo a parte posterior do diafragma pélvico (10% do total). A maior parte desse diafragma constitui-se pelas divisões posterior e anterior do músculo levantador do ânus, denominadas músculos ileococcígeo e pubococcígeo, respectivamente. Músculo pubococcígeo, por sua vez, divide-se em porções pubovaginal, puborretal e o pubococcígeo propriamente dito. Diafragma pélvico é importante elemento constituinte do sistema de sustentação dos genitais internos femininos. Em especial, o músculo pubococcígeo, com seu envoltório fascial, desempenha papel importante na sustentação das vísceras pélvicas, pois apresenta suas fibras em formato de U ao redor da uretra, da vagina, do útero e do reto, atuando como apoio quando há aumento na pressão intra-abdominal. Inferior ao diafragma pélvico, em sua porção anterior, localiza-se o diafragma urogenital, que também sustenta os órgãos intrapélvicos, no local em que o músculo levantador do ânus é relativamente deficiente. O diafragma urogenital é constituído pelo músculo transverso profundo do períneo, com suas fâscias superior e inferior, essa última denominada membrana perineal. Outros músculos perineais, bulbo-esponjosos, isquiocavernosos e transversos superficiais do períneo encontram-se no espaço perineal superficial, sob o diafragma urogenital. O diafragma urogenital fecha o espaço entre as margens mediais dos ramos isquiopúbicos, reforçando a sustentação dos órgãos pélvicos (Figura 4).

Os órgãos genitais externos são coletivamente chamados de vulva, limitada anteriormente pela sínfise

Figura 4 – Visão inferior dos diafragmas pélvico e urogenital (modificado de *Functional female pelvic anatomy. Urol Clin North Am 1995;22(3):496*).

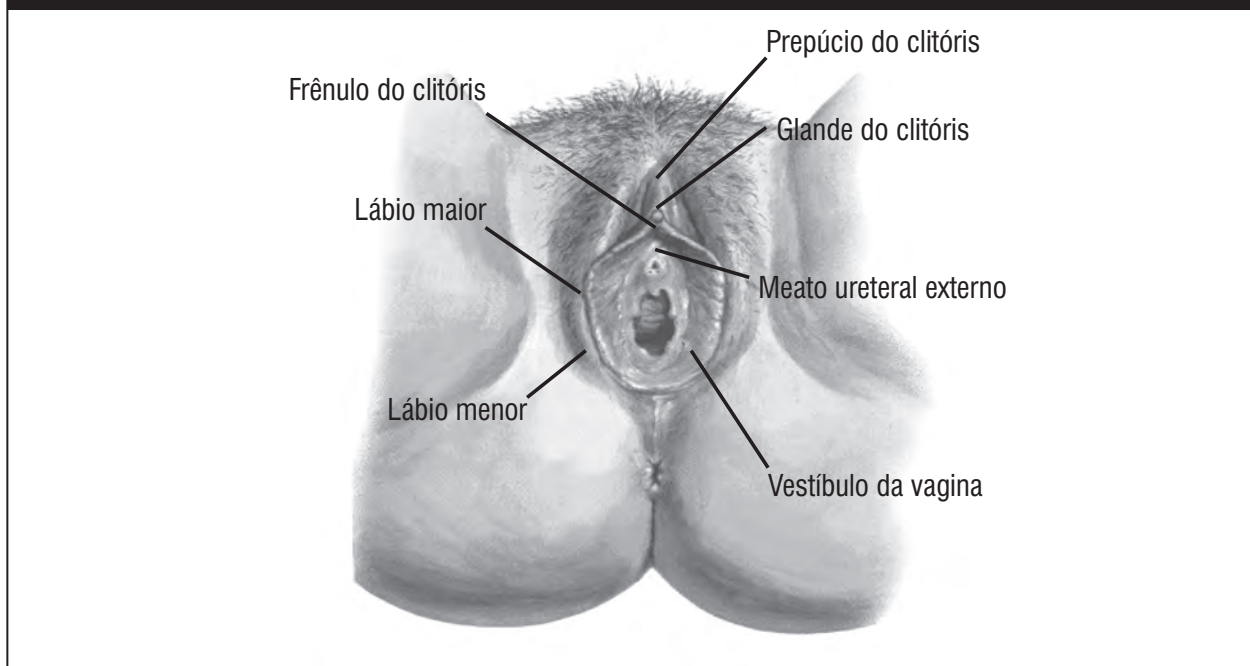


púbica, posteriormente pelo esfíncter externo do ânus e lateralmente pelas tuberosidades isquiáticas e constituída pelos lábios maiores, pelos lábios menores, pelo vestíbulo da vagina, pelo clitóris e pelos bulbos do vestíbulo. Os órgãos genitais internos são o útero, a vagina, as tubas uterinas e os ovários.

Vagina é um órgão cilíndrico mediano, que conecta o útero com a genitália externa. Dependendo da posição do útero, geralmente mede de 5 a 15 cm de comprimen-

to, podendo facilmente dilatar-se durante o ato sexual e no parto. Posteriormente, a cérvix uterina projeta-se para seu interior, delimitando o espaço conhecido como fórnix. Anteriormente, duas pregas de tecido, os lábios menores, cercam a abertura da vagina e protegem o largo vestíbulo que contém o clitóris, o meato uretral externo e a abertura vaginal. A porção dos lábios menores, que recobre o clitóris, é conhecida como prepúcio do clitóris (Figura 5).

Figura 5 – Visão dos genitais externos femininos (Netter FH, 1996).



Em textos de anatomia, os bulbos do vestíbulo, formados por tecido erétil que se assemelha ao corpo esponjoso do pênis e recobertos pelos músculos bulboesponjosos, localizam-se posteriormente aos lábios menores. Recentes dissecações de cadáver revelam que os bulbos relacionam-se mais intimamente com o clitóris e com a uretra, sem relação consistente com o vestíbulo. Esses estudos também mostraram considerável variação relacionada com idade nas dimensões de tecido erétil entre mulheres jovens pré-menopausadas e idosas menopausadas, nas quais o tecido erétil é menor.

A parede da vagina tem três camadas: mucosa, camada muscular e túnica adventícia. A mucosa, camada mais interna, é constituída por epitélio estratificado plano não queratinizado que sofre alterações relacionadas com o ciclo hormonal feminino. A camada muscular, intermediária, é ricamente vascularizada e revestida ex-

ternamente pela túnica adventícia. Ela possui uma árvore extensa de vasos sanguíneos que se dilatam durante a estimulação sexual. O suprimento arterial principal da vagina são os ramos vaginais provenientes das artérias uterinas, eventuais ramos das artérias pudendas internas. Além delas, existem artérias vaginais, ramos diretos das artérias ilíacas internas.

Inervação autonômica da vagina decorre de dois plexos separados. Fibras simpáticas originam-se na coluna intermédio-lateral localizada entre o décimo-primeiro segmento torácico e o segundo lombar, chegando ao plexo hipogástrico inferior (plexo pélvico) após sinapse no gânglio mesentérico inferior ou nos gânglios acessorios. Neurônios pré-ganglionares parassimpáticos localizam-se na coluna intermédio-lateral dos segundo, terceiro e quarto segmentos da medula sacral. Seus axônios constituem os nervos esplâncnicos pélvicos,

fazendo sinapses em gânglios localizados próximos ou no interior da vagina. Fibras simpáticas e parassimpáticas partem do plexo pélvico e caminham pelos ligamentos uterossacrais e cervicais laterais, acompanhando os vasos para os dois terços proximais da vagina e do clitóris.

Fibras nervosas somáticas motoras, que se originam na coluna anterior da medula espinhal, em níveis dos segundo, terceiro e quarto segmentos da medula sacral, transitam pelos nervos pudendos e inervam os músculos bulboesponjosos e isquiocavernosos. Fibras sensitivas dos nervos pudendos inervam a região perineal, bem como as paredes do introito vaginal.

A descrição do clitóris, feita por Kaplan, como um pequeno botão de tecido localizado abaixo da sínfise púbica, reflete negligência da literatura anatômica. Ele não é exibido como estrutura tridimensional, mas como se fosse achatada contra a sínfise púbica. O clitóris é um órgão erétil, similar ao pênis, e origina-se embrionariamente da mesma estrutura, o tubérculo genital. É composto por três partes: glândula ou cabeça (que se situa na porção externa), corpo ou porção média e pilares ou ramos, sua porção interna. Estudos recentes mostram que a glândula e o corpo do clitóris possuem de 2 a 4 cm de comprimento e os ramos, de 9 a 11 cm. O clitóris consiste de dois corpos cavernosos fundidos medialmente, que se originam bilateralmente dos pilares. A glândula do clitóris é a porção visível e emerge aparentemente dos lábios menores, que se bifurcam para formar o prepúcio, na parte superior, e o frênulo, na inferior (Figura 5).

Cada corpo cavernoso é envolvido por espessa estrutura de tecido conjuntivo (túnica albugínea), que cobre os sinusoides lacunares, envolvidos por trabéculas de músculo liso e de fibras colágenas. A túnica albugínea é unilaminar na mulher, diferentemente da estrutura bilaminar encontrada no pênis. Desse modo, nenhum mecanismo de resistência venosa existe e, durante a excitação sexual, ocorre turgescência clitoriana em vez de ereção. Os dois pilares do clitóris originam-se da separação das porções proximais do seu corpo, no períneo, e fixam-se na porção medial dos ramos isquiopúbicos.

O principal suprimento arterial do clitóris advém dos ramos clitorianos comuns da artéria pudenda

interna, último ramo da artéria ilíaca interna que, após passar pelo forame isquiático menor e emitir os ramos perineais e retal inferior, bifurca-se em artéria dorsal do clitóris e duas artérias cavernosas.

Inervação somatossensorial e autonômica do clitóris tem papel importante na resposta ao estímulo sexual. Largos ramos do nervo dorsal do clitóris, ramo terminal do nervo pudendo, correm ao longo dos corpos cavernosos, com maior densidade na face dorsal e próximo da glândula. Nenhum nervo foi encontrado na posição dorsal (12 horas), embora alguns ramos nervosos envolvam completamente a túnica albugínea de modo semelhante a um pênis fetal. Inervação da glândula origina-se de ramos perfurantes, em posição dorsal, entre o corpo e a glândula. Há baixa concentração nervosa na face ventral.

GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

Glândulas suprarrenais situam-se sobre os polos superiores dos rins. Anteriormente à glândula direita está o segmento do lobo direito do fígado e a veia cava inferior, enquanto anteriormente à esquerda encontram-se porção do estômago, pâncreas e, ocasionalmente, baço. Partes do diafragma ficam posterior a ambas.

Essas glândulas são envolvidas pela gordura perinefrética e separadas dos respectivos rins pela fásia renal, que se delamina para envolvê-la. A glândula direita, com formato piramidal, em geral é um pouco menor que a esquerda que, com frequência, atinge o hilo renal e tem formato mais alongado.

A suprarrenal direita normalmente entra em contato com a veia cava inferior, mas a esquerda não há contiguidade com a parte abdominal da aorta (Figura 6).

O suprimento arterial é extenso e provém das artérias suprarrenal superior, média e inferior, que são, respectivamente, ramos da artéria frênica inferior, aorta abdominal e da renal. Em contraste ao múltiplo suprimento arterial, a drenagem venosa compreende apenas uma veia, sendo que do lado direito é curta e quase imediatamente penetra na veia cava inferior, enquanto à esquerda caminha inferiormente para entrar na veia renal esquerda (Figuras 6 e 7).

Figura 6 – Visão anterior da glândula suprarrenal direita, sua irrigação e drenagem venosa (Netter FH, 1996).

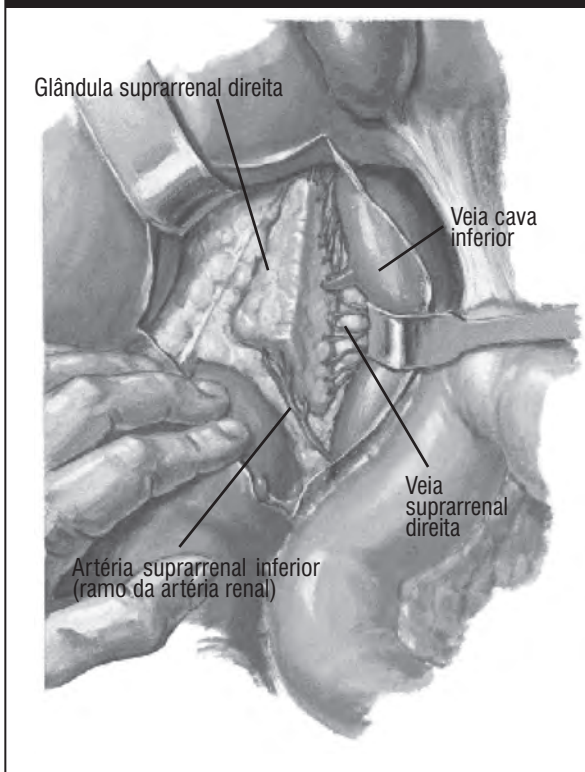
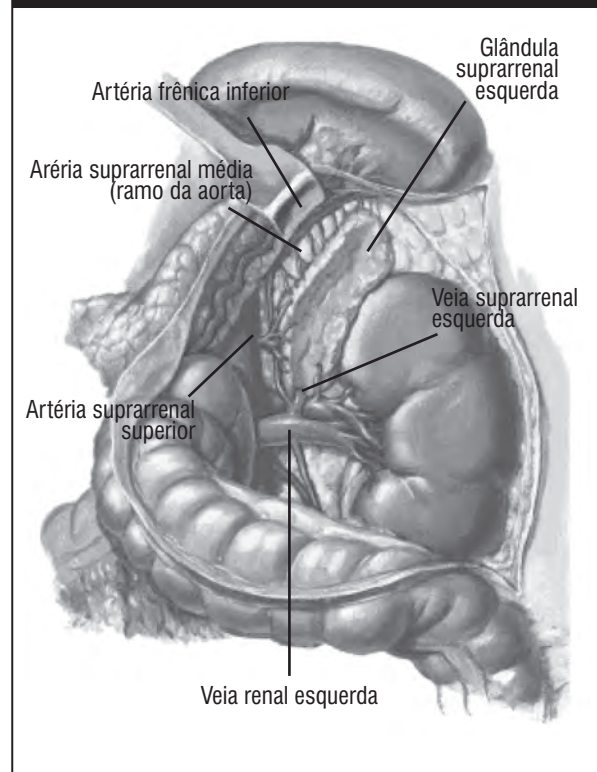
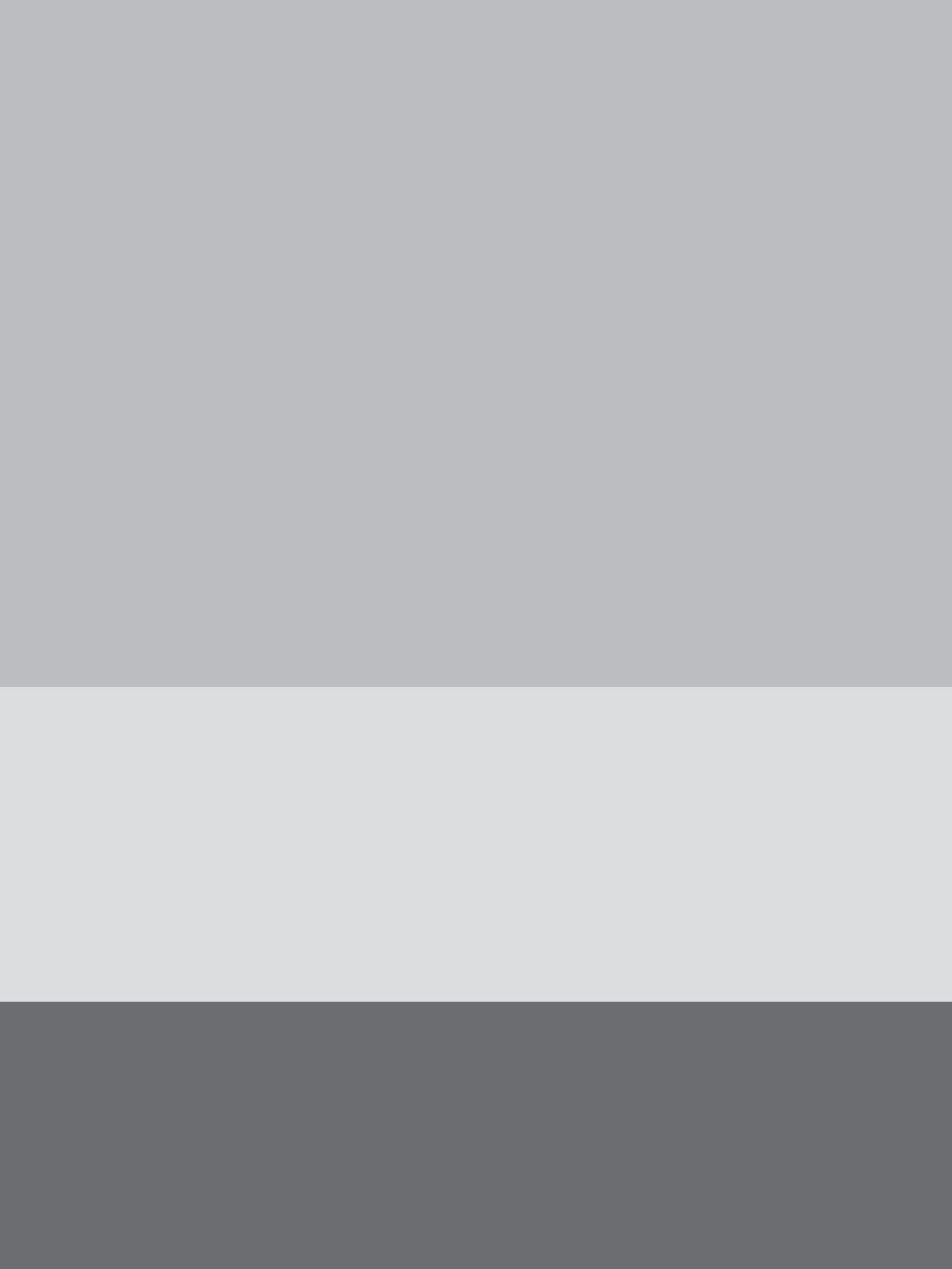


Figura 7 – Visão anterior da glândula suprarrenal esquerda, sua irrigação e drenagem venosa (Netter FH, 1996).



LEITURA RECOMENDADA

1. Sampaio FJB, Favorito LA, Rodrigues HC. Anatomia do sistema urinário aplicada à urologia. In: Barata HS, Carvalho GF. (eds.). Urologia: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 1999. p.21-35.
2. Drake LR, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's anatomia para estudantes. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
3. Lockhart RD, Hamilton GF, Fyfe FW. Anatomia do corpo humano. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1983.
4. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan Jr ED. Campbell's urology. 8. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002.
5. Pinto AC. Aspectos anatômicos da pelve feminina. Urol Contemp. 2006;12:218-22.
6. Sampaio FJB, Favorito LA, Rodrigues HC. Anatomia do trato genital no homem. In: Carvalho GF, Barata HS. (eds.). Urologia: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 1999. p.36-44.
7. Macéa JR. Diafragma pélvico. Femina. 1995;23(8):695-7.
8. Netter FH. Atlas de anatomia humana. 8. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
9. O'Connell HE, Hutson JM, Anderson CR, Plenter RJ. Anatomical relationship between urethra and clitoris. J Urol. 1998;159(6):1892-7.
10. Schunke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus atlas de anatomia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
2

Anatomia e
Fisiologia da Micção

Cristiano Mendes Gomes
Marcelo Hisano

INTRODUÇÃO

A bexiga funciona como reservatório para armazenamento e eliminação periódica da urina. Para que essas funções ocorram adequadamente, é necessário que a musculatura lisa vesical (detrusor) relaxe e haja aumento coordenado do tônus esfíncteriano uretral durante a fase de enchimento da bexiga – e o oposto durante a micção. A coordenação das atividades da bexiga e do esfíncter uretral envolve complexa interação entre os sistemas nervosos central e periférico e os fatores regulatórios locais, e é mediada por vários neurotransmissores. As propriedades miogênicas e viscoelásticas da bexiga e da uretra também são muito importantes para manutenção da função adequada de reservatório da bexiga. A seguir, descreveremos aspectos fundamentais da anatomia e fisiologia vesicoesfíncterianas. O leitor interessado em detalhes mais aprofundados pode se referir à bibliografia recomendada no final do capítulo.

ANATOMIA

A bexiga é um órgão muscular oco, revestido internamente por epitélio transicional denominado urotélio. Externamente ao urotélio encontram-se a lâmina própria e as camadas muscular lisa e adventícia. Lâmina própria é uma camada bem desenvolvida, ricamente vascularizada, formada basicamente de tecido conectivo com abundância de fibras elásticas. A camada muscular própria da bexiga (músculo detrusor) é constituída por fibras musculares lisas que formam feixes sem orientação definida, ramificam-se e reúnem-se livremente, mudando de orientação e de profundidade na parede da bexiga e entrelaçando-se com outros feixes. Esse arranjo sob a forma de malha complexa, sem formar camadas distintas, permite que o detrusor possa contrair-se harmonicamente, comprimindo a urina em direção à uretra proximal durante a micção. O detrusor pode ser dividido em duas porções com base nas diferenças regionais de sua inervação simpática: 1) a porção localizada acima dos orifícios ureterais, denominada corpo vesical, que compreende sua maior parte e 2) a base, que incorpora o trígono e o colo vesical.

Feixes musculares do detrusor são formados por células musculares lisas que se organizam em fascículos separados uns dos outros, de forma incompleta, por septos de interstício compostos por fibras elásticas e

colágenas e raros fibroblastos. Por sua vez, feixes detrusores são revestidos por fibras elásticas e colágenas, vasos sanguíneos e terminações nervosas. Acredita-se que a presença de fibras elásticas e colágenas revestindo os feixes musculares talvez seja responsável pela manutenção da arquitetura da parede vesical e por suas propriedades viscoelásticas, permitindo seu enchimento sem elevação da pressão vesical. Em nível celular, cada célula muscular lisa é separada das outras por fibras colágenas.

INERVAÇÃO DA BEXIGA

O funcionamento da bexiga é coordenado em diferentes níveis do sistema nervoso central (SNC), localizados na medula, na ponte e nos centros superiores por meio de influências neurológicas excitatórias e inibitórias que se dirigem aos órgãos do trato urinário inferior (TUI – bexiga, aparelho esfíncteriano e uretra) e da aferência sensitiva desses órgãos. Periféricamente, o TUI é inervado por três tipos de fibras: parassimpáticas, simpáticas e somáticas.

Inervação vesical parassimpática origina-se de neurônios localizados na coluna intermediolateral dos segmentos S2 a S4 da medula, sendo conduzida através de fibras pré-ganglionares pelo nervo pélvico até os gânglios no plexo pélvico. Este localiza-se lateralmente ao reto e dá origem às fibras parassimpáticas pós-ganglionares, que se dirigem à bexiga. Algumas fibras pré-ganglionares passam pelo plexo pélvico diretamente e fazem sinapse com gânglios localizados na parede vesical.

Inervação eferente simpática origina-se de núcleos da coluna intermediolateral da substância cinzenta da T10 a L2 (segmento tóraco-lombar da medula) e direciona-se através da cadeia simpática ao plexo hipogástrico superior (pré-aórtico). A subdivisão caudal desse plexo forma o nervo hipogástrico, que contém os eferentes pós-ganglionares simpáticos para a bexiga e a uretra.

Inervação da musculatura estriada do esfíncter uretral é predominantemente somática. Origina-se no núcleo de Onuf, localizado no corno anterior de um ou mais segmentos da medula espinhal sacral (S2-S4). Fibras somatomotoras originadas desse núcleo inervam o esfíncter uretral através dos nervos pudendos, sem conexão com gânglios periféricos. Há evidências de que o esfíncter uretral também receba influência simpática e parassimpática a partir de ramos dos nervos hipogás-

trico e pélvico. Vias aferentes partindo de receptores localizados na bexiga e na uretra são responsáveis pela transmissão de informações vindas dos referidos órgãos ao SNC. Dirigem-se ao plexo pélvico, de onde partem para a medula, através dos nervos pélvico, hipogástrico e pudendo. Na medula, fazem sinapse com neurônios localizados no corno dorsal.

Nervos aferentes são identificados na musculatura detrusora e na lâmina própria. Abaixo do urotélio os aferentes formam um plexo mais denso no trígono e menos na cúpula vesical, cujos terminais chegam às partes basais do urotélio,

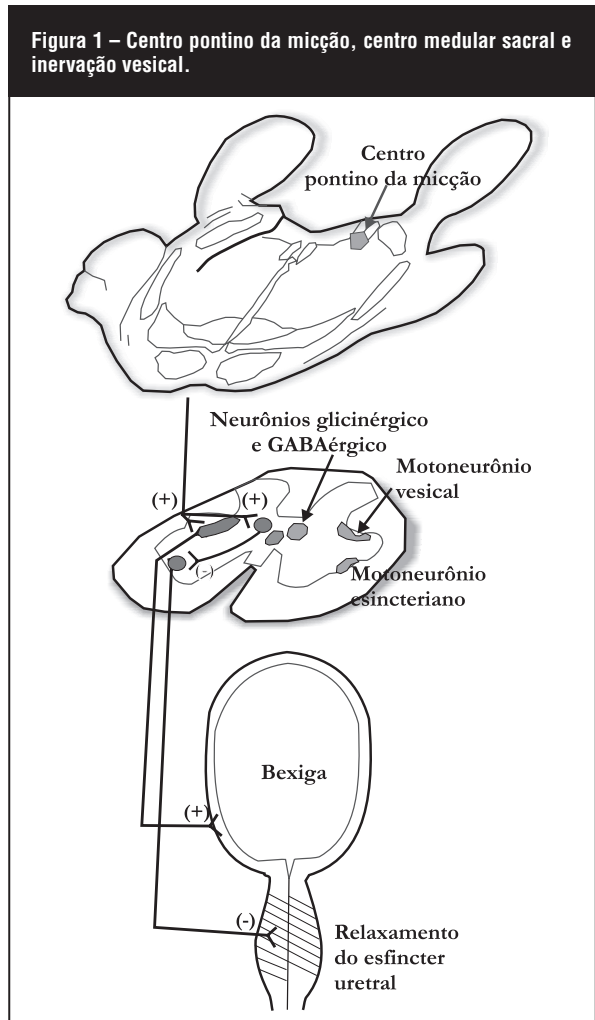
A atividade dos centros medulares é controlada por centros superiores através de tratos descendentes cefalo-espinhais. A micção é coordenada em nível do tronco encefálico, especificamente na substância pontino-mesencefálica, denominado centro pontino da micção (CPM), que é a via final comum para motoneurônios da bexiga, localizados na medula espinhal (Figura 1). Em circunstâncias normais, a micção depende de um reflexo espino-bulbo-espinal liberado pelo CPM, que recebe influências, na maior parte inibitórias, do córtex cerebral, do cerebelo, dos gânglios da base, do tálamo e do hipotálamo (influências suprapontinas).

FISIOLOGIA

Contração vesical

Como a maior parte das funções do trato urinário inferior relaciona-se com contração ou relaxamento de sua musculatura lisa, é importante rever o mecanismo pelo qual isso ocorre. Várias etapas do metabolismo celular relacionam-se com geração de força na musculatura lisa do TUI. Potencialmente, cada uma delas pode ser alterada em diferentes condições patológicas e contribuir para causar anormalidades contráteis da bexiga. Da mesma forma, todas são alvos potenciais de tratamento farmacológico. A seguir, uma breve descrição sobre os componentes celulares e os mecanismos envolvidos no processo de excitação-contração das células musculares lisas.

Células musculares lisas têm formato de fuso com 5 a 50 μm de largura e até 0,5 mm de comprimento e três tipos de filamentos em seu citoplasma: espessos (miosina), finos (actina) e intermediários (vimentina



e desmina). A função dos filamentos intermediários parece estar relacionada à formação do citoesqueleto. Actina e miosina, por outro lado, têm sua função bem-estudada e constituem a base estrutural que permite a geração de força pelas células musculares lisas. Um filamento de miosina é composto de múltiplas moléculas de miosina, cada qual contendo duas cadeias polipeptídicas de 200 KDa, chamadas cadeias pesadas. Numa de suas extremidades (cabeça), cada uma das cadeias pesadas tem duas cadeias menores de polipeptídeos (cadeias leves) de 20 KDa e 17 KDa. Assim, cada molécula de miosina tem duas cabeças e uma cauda, que por sua vez é responsável pela habilidade da miosina de se arranjar em filamentos espessos, enquanto na cabeça residem os sítios para ligação de ATP e actina e atividade enzimática. Filamentos de actina são compostos de múltiplos monômeros de actina

arranjados na forma de uma cadeia de dupla hélice. A geração de força na célula muscular lisa se faz pela interação entre os filamentos de actina e miosina, que formam pontes entre si e, quando ativados, deslizam de maneira a causar contração celular.

A seguir, descreveremos algumas etapas do metabolismo celular durante a contração vesical:

A contração da musculatura lisa vesical, assim como a de outros músculos lisos, é iniciada pela elevação da concentração intracitoplasmática de cálcio (Ca^{2+}) no citoplasma da célula muscular. Vários estudos mostram que Ca^{2+} livre liga-se ao calmodulin e o complexo formado ativa a quinase da cadeia leve de miosina, que cataliza a fosforilação da cadeia leve de miosina, causando alterações conformacionais da molécula de miosina provocando contração da fibra muscular e gerando força.

Ca^{2+} citoplasmático origina-se principalmente de um reservatório intracelular, o retículo sarcoplasmático (RS). Ele é armazenado no RS através de uma bomba de cálcio ATP-dependente, que transporta Ca^{2+} contra o gradiente de sua concentração. Mensageiros intracelulares são responsáveis pela liberação do Ca^{2+} para o citoplasma através de canais específicos de Ca^{2+} . Assim, acetilcolina liberada na terminação nervosa parassimpática atua sobre receptores muscarínicos da musculatura lisa vesical, provocando liberação de um mensageiro intracelular (inositol-trifosfato [IP3]), que sinaliza ao RS para que libere seus estoques de Ca^{2+} . Por sua vez, aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} determina liberação ainda maior desse elemento a partir do RS. Outros neurotransmissores liberados nas terminações nervosas da eferência parassimpática sobre o TUI podem afetar a concentração intracitoplasmática de Ca^{2+} por esse ou por outros mecanismos e promover ou potencializar a contração vesical. Entre eles, destaca-se o ATP.

Declínio na concentração intracitoplasmática de Ca^{2+} induz ao relaxamento da fibra muscular, principalmente pelo retorno ativo do Ca^{2+} ao RS.

O sistema nervoso parassimpático atua principalmente por meio da liberação de acetilcolina, que estimula os receptores muscarínicos da parede vesical, promovendo sua contração. Em condições normais, tal contração ocorre apenas durante a micção; durante a fase de enchimento, a estimulação parassimpática permanece inibida. Na bexiga, há pelo menos cinco subtipos de receptores muscarínicos, M1–M5. Na

humana, predominam os subtipos M2 e M3 e os receptores M3 parecem ser responsáveis pela contração vesical. Portanto, medicamentos que estimulam esses receptores seriam mais eficazes em promover contração vesical. Em contrapartida, os que bloqueiam tais receptores seriam mais eficientes em reduzir a hiperatividade detrusora.

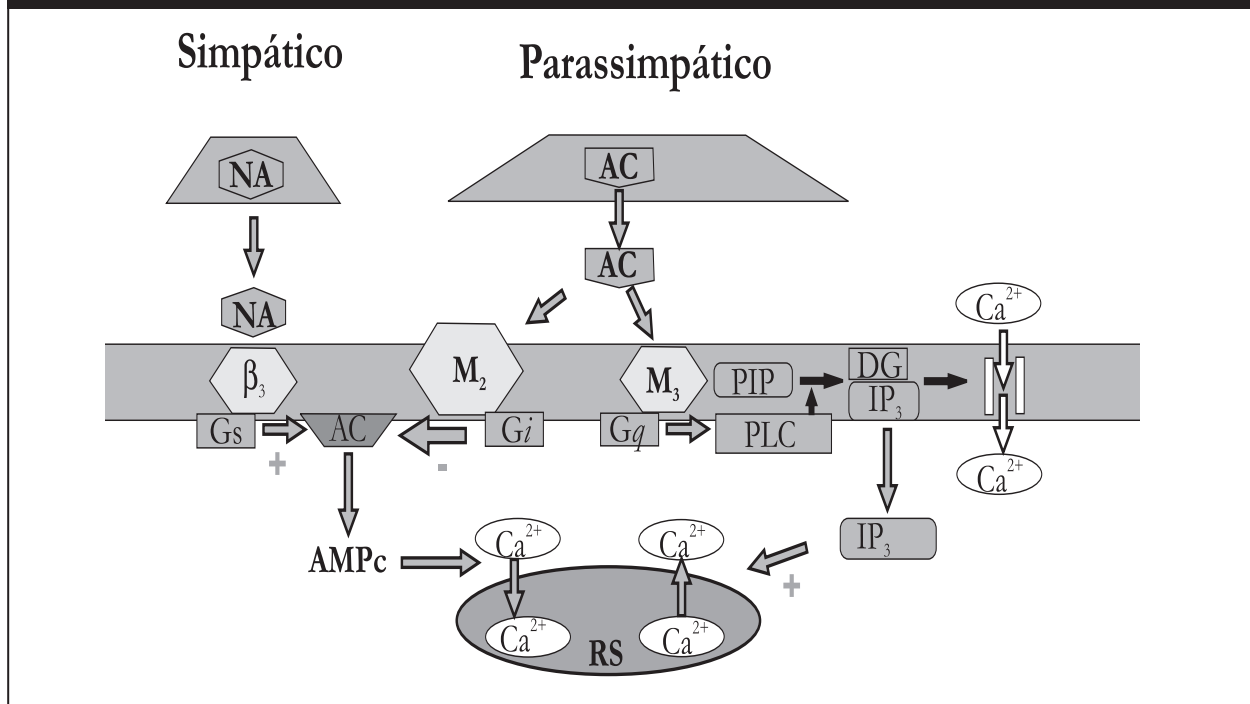
Receptores M2 parecem atuar bloqueando o sistema nervoso simpático, dessa forma, liberando o parassimpático para promover contração vesical. Assim, bloqueio dos receptores M2 também pode diminuir a contratilidade vesical, e medicamentos que atuam em receptores M2 ou M3 podem apresentar boa eficiência na inibição vesical. Além da acetilcolina, outros neurotransmissores estão envolvidos na inervação parassimpática sobre o TUI. São os neurotransmissores não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC), dentre os quais se destacam os purinérgicos e, mais especificamente, o ATP. Atuando sobre receptores P2X e P2Y, ATP pode facilitar a contração ou o relaxamento da bexiga. Contração detrusora normal parece depender quase exclusivamente da estimulação colinérgica, ao contrário de alguns mamíferos em que a contração NANC tem importância significativa em condições normais. Entretanto, em condições patológicas, a importância da estimulação NANC parece aumentar significativamente.

O sistema nervoso simpático exerce sua influência sobre o TUI por meio de estimulação adrenérgica, atuando principalmente na liberação de noradrenalina em receptores do corpo vesical, da base vesical, da próstata e da uretra. No corpo vesical, a influência simpática é inibitória, facilitando o relaxamento vesical durante seu enchimento. Tal ação acontece por meio de receptores β_2 e β_3 . Estes são os mais importantes e sua estimulação aumenta os níveis citoplasmáticos de AMPc, determinando sequestro de Ca^{2+} ao retículo sarcoplasmático, diminuindo a excitabilidade da célula (Figura 2).

Outros neurotransmissores potenciais foram identificados em gânglios e em nervos do TUI, mas suas funções fisiológicas ainda não são bem conhecidas. Entre eles, destacam-se neuropeptídeo Y, encefalinas, somatostatina, polipeptídeo intestinal vasoativo e galanina.

Urotélio também exerce função nas fases de armazenamento e de micção. Em resposta ao estiramento, ele libera ATP local, que ativa terminações nervosas suburoteliais, agindo em receptores P2X_{2/3}. Estudos

Figura 2 – Mecanismo de ação dos sistemas simpático e parassimpáticos. NA-noradrenalina; AC-acetilcolina.



experimentais mostraram que receptores $P2X_3$ estão envolvidos na regulação fisiológica das vias aferentes que controlam os reflexos de volume na bexiga, sendo considerados receptores de volume. Outras substâncias, como óxido nítrico e capsaicina (através de receptores vaniloides VR1) e taquicinas (através de receptores NK1) e prostanoides podem exercer funções inibidoras ou estimuladoras da ativação vesical. Dessa forma, o urotélio também tem função mecanorreceptora na regulação vesical (Figura 3).

Recentemente, estudos enfatizaram a importância das células intersticiais e dos neurônios periféricos (gânglios nervosos vesicais), constituindo o plexo miovesical em analogia ao plexo mioentérico, com possível função de iniciar a contração e propagá-la. O funcionamento vesical pode ser modular e cada módulo se une para formar um órgão esférico, semelhante aos gomos de uma bola de futebol. Dessa forma, as unidades básicas de funcionamento vesical seriam esses módulos, que podem se contrair de maneira independente ou coordenada de acordo com as circunstâncias. Na hiperatividade detrusora existiria uma atividade anormal e coordenada dos módulos, enquanto uma atividade excessivamente localizada e sem coordenação provocaria distorções na parede

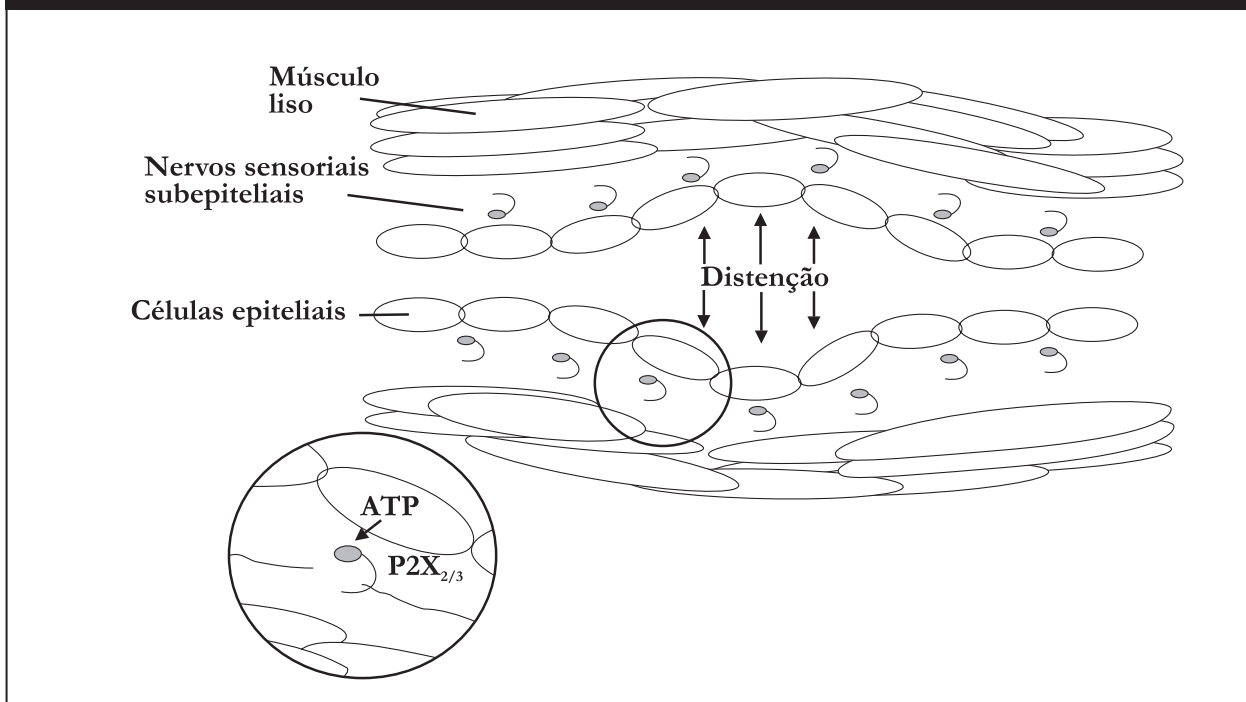
vesical, aumentando a sensação vesical que pode ser responsável pela urgência. A micção se daria pela ativação coordenada de todos os módulos.

De acordo com a interpretação anterior, o plexo miovesical auxilia também na percepção da repleção vesical de duas maneiras: 1) através de nervos que expressam transmissores típicos de nervos sensitivos e correm próximos às células intersticiais e 2) pela ação da acetilcolina. Estudos experimentais mostraram que a resposta à acetilcolina em segmentos isolados de bexiga é afetada pelo volume vesical. Com baixo volume, a atividade vesical é mínima, enquanto volumes elevados acompanham-se de atividade fásica mais pronunciada. Falha no funcionamento do plexo miovesical provocaria contração detrusora ineficiente, com resíduo miccional. Tal fato poderia explicar por que a contratilidade vesical fica frequentemente comprometida em pacientes idosos, nos quais o fenômeno de denervação vesical é comum.

Controle esfinteriano

Esfíncteres liso e estriado recebem inervação por fibras simpáticas e parassimpáticas. Entre elas, somente a simpática parece ser importante funcionalmente

Figura 3 – Mecanismo de ação da teoria mecanorreceptora do urotélio.



para a continência. Na base vesical predominam os receptores α , em especial $\alpha 1$. Sua estimulação promove contração do colo vesical, aumentando a resistência a esse nível, bem como na uretra prostática. Por outro lado, seu bloqueio tende a relaxar tais componentes, resultando em diminuição de resistência ao fluxo urinário. Em situações patológicas, como nos casos de obstrução infravesical, parece haver aumento da expressão de receptores α no corpo vesical e sua estimulação poderia ser responsável pelos sintomas de enchimento apresentados por boa parte dos pacientes. Esse pode ser um dos mecanismos de ação dos alfabloqueadores para diminuição dos sintomas desses pacientes. Esfíncter estriado tem eferência somática vinda do pudendo, que permite seu controle voluntário.

Relaxamento esfínteriano durante a micção é um processo complexo e não totalmente conhecido. Recentemente, estudos mostraram a importância de um mecanismo NANC mediado pelo óxido nítrico, que parece ser importante neurotransmissor envolvido no relaxamento.

Além dos receptores eferentes, é relevante mencionar a transmissão aferente vesical. Em condições normais ela é feita por fibras mielinizadas de condução rápida, denominadas A δ , que respondem à

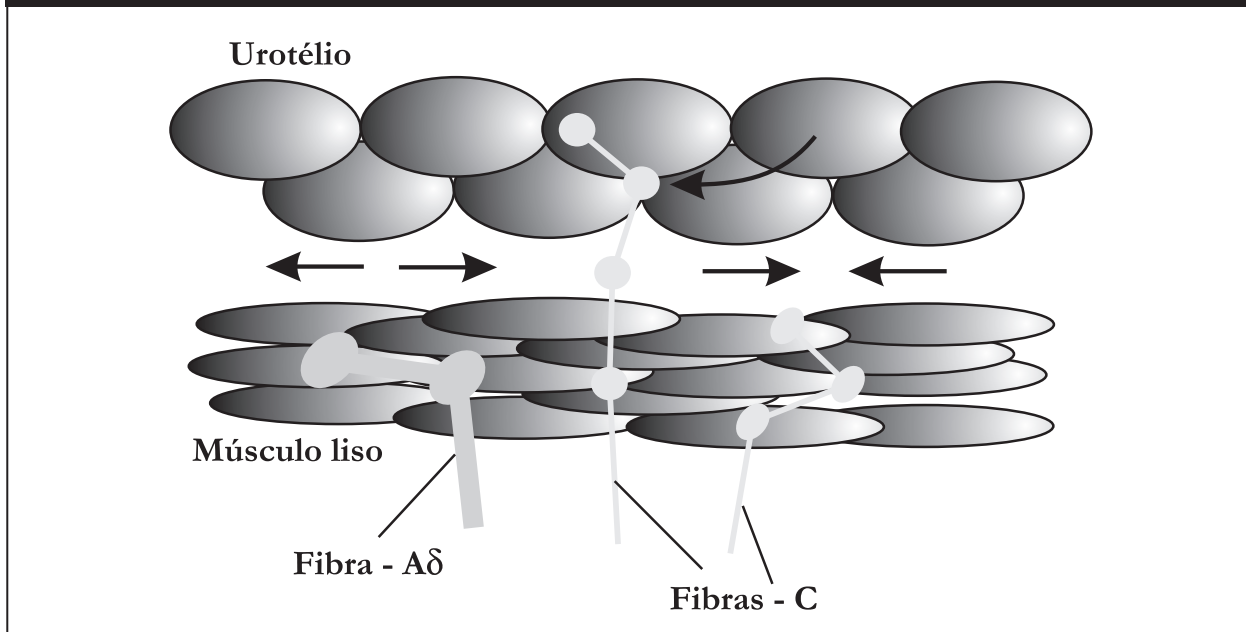
distensão vesical fisiológica. Fibras não mielinizadas (tipo C) respondem aos estímulos nociceptivos do urotélio e do detrusor (Figura 4). Podem também responder a alterações químicas da composição da urina, liberando neuroquininas de terminações nervosas centrais e periféricas.

Nervos aferentes que apresentam óxido nítrico como neurotransmissor também foram descritos. Inibição de sua atividade parece provocar aumento da atividade vesical. Assim, acredita-se que seu papel seja de regular o nível de sensibilidade da bexiga para sinalização aos centros principais da sensação de enchimento vesical.

Prostanoides também são liberados pelas terminações nervosas do TUI após alguns estímulos, como distensão vesical e estimulação do nervo pélvico, e provocam contração de fibras detrusoras isoladas em humanos, mas relaxamento de fibras lisas uretrais. Como esse efeito é lento, sua função parece relacionar-se com modulação local da neurotransmissão aferente e eferente. Inibidores da síntese de prostanoïdes também podem aliviar sintomas irritativos vesicais e melhorar a continência.

Resumidamente, pode-se descrever o ciclo miccional normal da seguinte forma:

Figura 4 – Aferência vesical: fibras A δ respondem à distensão vesical; fibras C respondem a estímulos nosceceptivos.



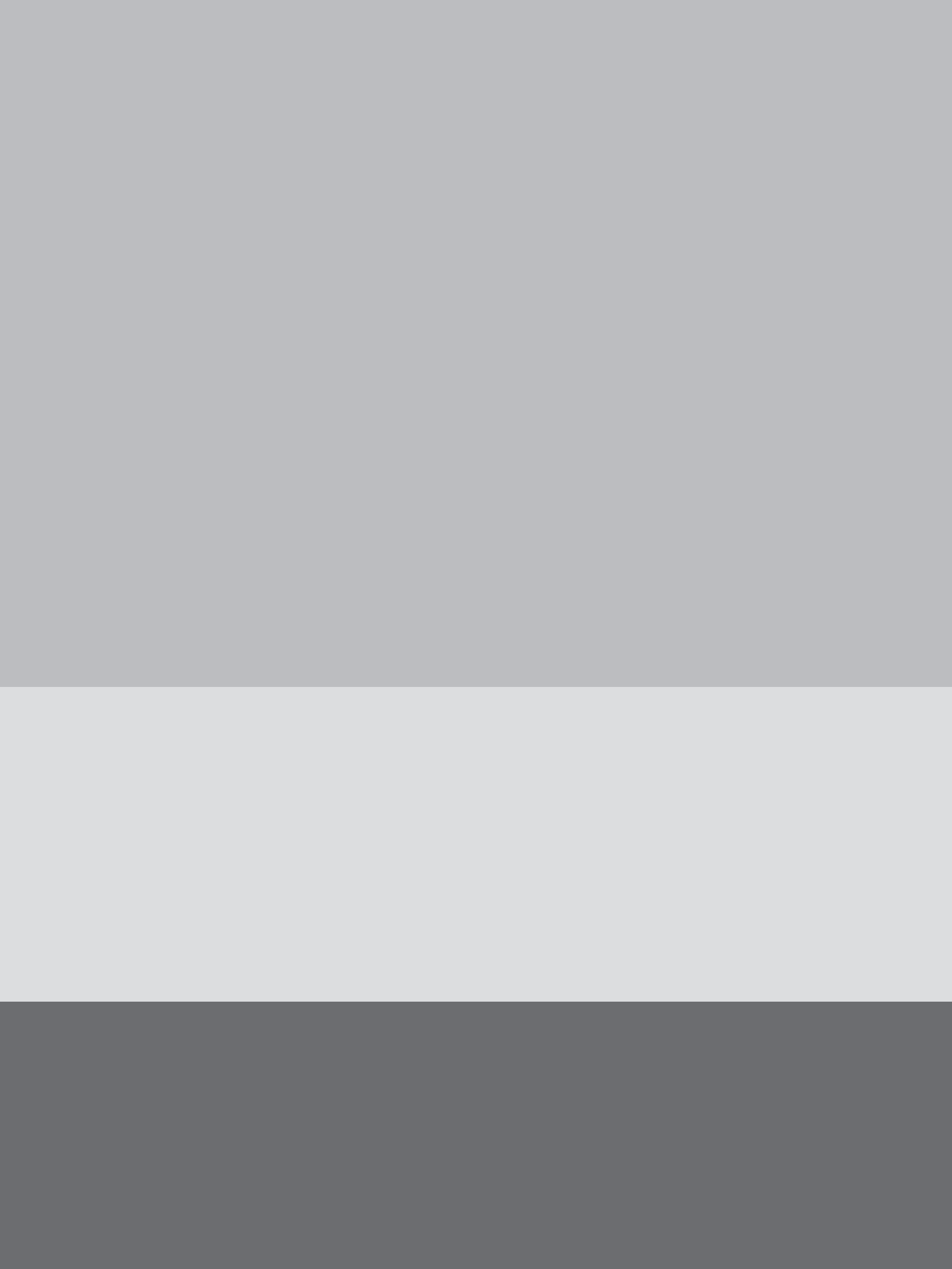
1) Enchimento: distensão da bexiga induz ativação progressiva dos nervos aferentes vesicais. Essa ativação é acompanhada pela inibição reflexa da bexiga através do nervo hipogástrico e simultânea estimulação do esfíncter externo via nervo pudendo. O CPM é continuamente monitorado sobre as condições de enchimento vesical, mantendo sua influência inibitória sobre o centro medular sacral, que inerva a bexiga, e liberando progressivamente a ativação do esfíncter externo;

2) Esvaziamento: após alcançar um nível crítico de enchimento vesical e sendo a micção desejada naquele momento, o CPM interrompe a inibição sobre o centro sacral da micção (parassimpático), que ativa a contração vesical através do nervo pélvico. Ao mesmo tempo, a influência inibitória sobre a bexiga, feita pelo sistema simpático através do nervo hipogástrico, é interrompida e ocorre simultânea inibição da ativação somática do esfíncter, relaxando o aparelho esfinteriano e garantindo a coordenação da micção. Pode-se descrever o ciclo miccional normal como simples processo de liga-desliga, em que, num primeiro momento, ocorre inibição dos reflexos da micção (inibição vesical por meio da estimulação simpática e inibição da estimulação parassimpática) e ativação dos reflexos de enchimento vesical (estimulação esfinteriana pudenda). Esse mecanismo é alternado para ativação dos reflexos da micção (esti-

mulação vesical parassimpática) e inibição dos reflexos de enchimento (inibição da ativação esfinteriana) e as duas fases alternam-se seguidamente.

LEITURA RECOMENDADA

1. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3):935-86.
2. Andersson KE. Treatment-resistant detrusor overactivity-underlying pharmacology and potential mechanisms. *Int J Clin Pract Suppl.* 2006;(151):8-16.
3. Drake MJ. The integrative physiology of the bladder. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(6):580-5.
4. Francis K. Physiology and management of bladder and bowel continence following spinal cord injury. *Ostomy Wound Manage.* 2007;53(12):18-27.
5. Hanna-Mitchell AT, Birder LA. New insights into the pharmacology of the bladder. *Curr Opin Urol.* 2008;18(4):347-52.
6. Anderson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology.* 2002;60(Suppl 5A):13-20.
7. Blok BFM. Central pathways controlling micturation and urinary continence. *Urology.* 2002;59(Suppl 5A):13-7.
8. Yoshimura N, Chancellor MB. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peter CA, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
9. Lagou M, Gillespie JI, Hedlund P, Harvey IJ, Andersson KE, Drake MJ. Bladder volume alters cholinergic responses of the isolates whole rat bladder. *J Urol.* 2006;175:771-6.
10. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004;56:581-631.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
3

Semiologia Urológica

Frederico Arnaldo de Queiroz e Silva
Fabiano André Simões

INTRODUÇÃO

A obtenção da história do paciente é a base da avaliação médica e, portanto, urológica, pois permite estabelecer hipóteses diagnósticas, orientando os exames a ser requisitados. Anamnese completa e exame clínico minucioso permitem direcionar a investigação para se estabelecer o diagnóstico preciso e com o mínimo de exames subsidiários, ou seja, menor custo.

ANAMNESE

Afeções urológicas, em sua quase totalidade, são um conjunto de queixas na forma de sinais e sintomas e podem ser agrupadas em sete grandes “síndromes”.

Distúrbios miccionais

Necessitam de exata caracterização para uniformização de discussões e troca de informações científicas.

Disúria: emissão de urina com diferentes graus de desconforto. Na prática, traduz-se por micção acompanhada de dor que, via de regra, é referida no meato uretral. Habitualmente, é causada por inflamação em decorrência de infecção urinária, processos obstrutivos ou inflamatórios da bexiga e/ou da uretra. Quando a dor acentua-se ao final da micção, é chamada estrangúria e geralmente sua origem é vesical. A que ocorre no início da micção pode indicar acometimento uretral.

Polaciúria: aumento da frequência das micções, ou seja, micções com intervalos menores que o habitual. Frequentemente, associa-se à eliminação de volumes urinários menores que os de hábito.

Poliúria: aumento do volume urinário, ou seja, da diurese. Pode decorrer por mobilização de edemas, diminuição do hormônio antidiurético, *diabetes mellitus* e até por desobstrução aguda das vias urinárias excretoras.

Oligúria: diminuição da diurese. Pode ser decorrente da falta de ingestão de líquidos, da formação de edemas por processos inflamatórios, de estados hipovolêmicos e, em intoxicações exógenas.

Anúria: ausência total de urina. A verdadeira decorre de sofrimento renal ou pré-renal. Quando aplicado para caracterizar casos nos quais há impossibilidade de a urina atingir a bexiga, deve-se utilizar o termo anúria obstrutiva. Nesses casos, é necessário empregar remoção da causa ou estabelecimento de derivação do fluxo urinário, a montante do obstáculo.

Urgência: desejo forte, súbito e irrefreável de urinar ou imperiosidade. Pode ser confundida com incontinência urinária, especialmente em crianças; nelas, diferencia-se pela presença de intervalo seco entre as micções.

Esforço: condição em que se usam recursos auxiliares para urinar. Como a micção é ato realizado de forma confortável e sem esforço, seu aparecimento sempre reflete dificuldade no esvaziamento vesical de natureza inflamatória, neurogênica, infecciosa ou, mais comumente, obstrutiva. Clinicamente, acompanha-se de apneia expiratória, estase jugular, contratura da parede abdominal e eliminação de flatos.

Alteração do jato: força e/ou calibre. Geralmente, há esforço miccional; tem significado clínico semelhante.

Retenção urinária: incapacidade de eliminar a urina acumulada na bexiga. Na infância, deve-se suspeitar de problemas neurológicos, ureterocele em meninas e válvula de uretra posterior em meninos. Em adultos do sexo masculino, a maior suspeita recai sobre problemas uretroprostáticos. No feminino, doenças neurológicas ou inflamatórias/infecciosas. Nunca deixe de questionar sobre uso de medicamentos (descongestionantes nasais, antigripais ou dilatadores de pupila). Quando aguda, costuma ser bastante incômoda; se crônica, pode ser menos sintomática, embora possa comprometer o trato urinário superior, sendo, portanto, mais grave.

Incontinência: perda involuntária de urina. Continua ou intermitente, com ou sem micções preservadas, relacionada ou não ao esforço abdominal. Em grande parte dos casos, reflete incompetência esfinteriana, mas também pode ser observada, na retenção urinária, por transbordamento (ou incontinência paradoxal). No sexo feminino, pode ser decorrente de fístulas ou ectopias ureterais extravesicais.

Nictúria: micção noturna. Sinônimo de noctúria, reflete diminuição da autonomia miccional ou aumento do volume urinário noturno. Normalmente, um adulto não deve acordar mais do que duas vezes por noite para urinar. Se existir nictúria sem polaciúria diurna, deve-se suspeitar de insuficiência cardíaca congestiva com edema periférico, que será mobilizado quando o paciente se deitar.

Pneumatúria: emissão de gases pelo trato urinário, não necessariamente, mas principalmente ao urinar. Pode aparecer em quadros infecciosos, mais frequentemente em diabéticos e/ou em comunicações anormais entre os tratos digestivo e urinário (fístulas neoplásicas, inflamatórias ou actínicas).

Paraurese: incapacidade de urinar diante de pessoas ou em ambientes estranhos.

Enurese: micção involuntária, inconsciente, que não deve ser confundida com incontinência (que por definição é perda, não micção). Fisiológica até os 3 a 4 anos de idade, passa a ser considerada anormal a partir dessa faixa etária. Pode ser classificada em diurna ou noturna, dependendo do período no qual se apresenta com mais frequência. Pressupõe ausência de doença do trato urinário, relacionando-se a fatores neuropsicogênicos. Tem caráter hereditário e é atribuída a atraso no processo de mielinização das fibras nervosas envolvidas no arco reflexo da micção.

Alterações das características da urina

Ao ser eliminado, o filtrado urinário tem aspecto límpido, cor amarelo-citrina e odor característico (*sui generis*). Diversas condições podem modificar essas propriedades, conforme abaixo:

Turbidez: a urina normal, quando exposta ao meio ambiente, pode tornar-se turva pela ação de organismos desdobradores de ureia, que promovem precipitação de cristais. Por isso, a urina deve ser analisada imediatamente após sua emissão. Quando turva, pode ter cristais de fosfato amoníaco-magnésico ou fosfatúria, bem como leucócitos em suspensão.

Coloração: diversos alimentos (beterraba e anilinas), medicamentos (ampicilina, rifampicina e antissépticos urinários) e produtos do metabolismo normal (pigmentos biliares) podem alterar sua cor. Quando muito concentrada, pode induzir a erros de interpretação. Existência de sangue ou hematúria pode ser identificada por aspecto turvo e cor, de avermelhada até cor de Coca-Cola, dependendo fundamentalmente da origem e da intensidade do sangramento. Hematúrias de origem renal (p. ex., glomerulonefrite difusa aguda) predominam na infância, enquanto as de causa urológica (cálculos e tumores), no adulto. Podem ser classificadas em iniciais, finais ou totais. Iniciais e finais geralmente refletem acometimento uretrotrigonal, ao passo que as totais, via de regra, decorrem de processos supravescicais. Quando há coágulos, sua forma pode sugerir a origem do sangramento: filiformes, acompanhados de dor lombar, apontam para origem renal – foram moldados nos ureteres; grosseiros, sem dor lombar, sugerem origem vesical. Hematúria não

deve ser confundida com uretrorragia, definida como perda de sangue pelo meato uretral fora das micções, que denota doença uretral infraesfincteriana.

Espuma: em excesso, levanta suspeita de proteinúria decorrente de aumento na ingestão de proteínas ou de perdas por doenças nefrológicas.

Febre

Pode ocorrer em processos infecciosos localizados em quaisquer parte do sistema geniturinário, sendo mais frequente em pielonefrite, epididimite e prostatite. Habitualmente é intensa, de início súbito, podendo estar acompanhada de calafrios e de tremores. Na infância, geralmente reflete acometimento do trato urinário superior e deve receber atenção especial pelo risco imediato de bacteremia e de choque ou pelo tardio, de cicatrizes renais. Em qualquer quadro febril de origem indeterminada ou naquele com suspeita de infecção urinária recomenda-se coleta de urina para exame antes de se iniciar o tratamento. Mesmo quando a gravidade do quadro clínico exige ação imediata, com terapêutica empírica, a cultura de urina tem seu valor *a posteriori* para adequação da medicação. A técnica de coleta deve ser rigorosa para evitar interpretação equivocada dos resultados. Quando associada a obstrução do trato urinário, pode refletir bacteremia, que pode evoluir para quadro séptico, situação em que se discute o alívio imediato da obstrução.

Dor

Dor proveniente do trato geniturinário costuma ser bastante intensa e normalmente associa-se a inflamação ou a obstrução. Deve ser caracterizada quanto ao tipo (contínua ou intermitente), à localização, à irradiação, à intensidade e a fatores desencadeantes de melhora ou de piora.

De maneira geral, dor decorrente de inflamação é contínua, ao passo que aquela oriunda de processo obstrutivo tem caráter em cólicas.

Quanto à localização, aquela proveniente do rim normalmente localiza-se no ângulo costovertebral ipsilateral – lateral ao músculo sacroespinhal e abaixo da 12ª costela. Essa dor é atribuída à distensão súbita da cápsula renal, podendo irradiar-se ao trajeto do ureter, à região umbilical e até aos genitais. Por estímulo

reflexo ao plexo celíaco, pode haver náuseas, vômitos e diarreia. Dor originada no ureter aparece subitamente, geralmente secundária à obstrução, por distensão aguda e aumento de sua peristalse. Suspeita do nível de obstrução pode se dar pela localização da dor: quando de terço superior, pode mimetizar dor renal; no terço médio, pode ser referida no quadrante inferior do abdome, à direita no ponto de McBurney (e sugerir apendicite) e à esquerda lembrando diverticulite. Obstrução do terço distal produz sintomas de irritabilidade vesical; nos homens, pode irradiar pela uretra até a glândula e nas mulheres, para os grandes lábios.

Na dor de origem vesical há desconforto suprapúbico, intermitente nos quadros inflamatórios, que varia de acordo com o grau de repleção vesical. A que se origina na próstata habitualmente decorre de inflamação, de edema e de distensão de sua cápsula, localizando-se normalmente no períneo, embora possa ser referida na área sacral, inguinal ou genital. Frequentemente, associa-se a sintomas miccionais, predominantemente de armazenamento, podendo provocar retenção urinária.

Na puberdade, dor testicular costuma ter aparecimento súbito, acompanhada ou não de aumento no volume do escroto, podendo ser causada por processos infecciosos ou por torção do funículo espermático. Impõe-se diagnóstico diferencial, com frequência difícil: na dúvida, é menos grave operar uma orquiepididimite do que não intervir numa torção.

Em geral, dor no pênis flácido é secundária à inflamação da bexiga e/ou da uretra e que pode ser referida com maior intensidade no meato uretral.

Parafimose, anel prepucial que ocorre após exteriorização da glândula, provoca ingurgitamento e edema, dificultando ou impossibilitando a redução da bolsa prepucial. Dor no pênis em ereção geralmente relaciona-se a processos inflamatórios dos corpos cavernosos, como na doença de Peyronie ou priapismo.

Tumor

Independentemente de sua localização, se abdominal ou genital, tem sempre grande importância clínica. Em adultos, os tumores mais frequentes do trato urogenital são cistos, cânceres renais e hidronefroses. Palpação na região lombar, no hipogástrio e nos genitais é particularmente importante para avaliação de tumores urológicos. Globo vesical palpável quase sempre reflete retenção

urinária. Aumento no volume da bolsa testicular pode decorrer de hidrocele, de varicocele, de orquiepididimite e de tumores.

Genitopatias

Malformações atingem ambos os sexos, sendo mais frequentes em meninos. Neles, as mais comuns são fimose e hipospádias, que, quanto mais graves e acompanhadas de bifidez escrotal e de vícios de migração testicular bilateral, conferem aos genitais aspecto ambíguo, sugerindo estado intersexual.

Ectopias dorsais do meato fazem parte de um complexo de malformações conhecido como anomalias extrórficas, nos quais as epispádias e as extrofias representam os graus mínimo e máximo, respectivamente.

Em adultos, lesões genitais devem sempre levantar suspeita de ser venéreas, ou seja, de transmissão sexual. Correto esclarecimento sobre os hábitos do paciente e de suas parceiras, tempo de aparecimento da lesão após contato suspeito e tempo de evolução são fundamentais, embora o exame clínico seja imprescindível ao diagnóstico.

Hipertensão arterial

Numa população de hipertensos, apenas um pequeno contingente é de interesse do urologista: os portadores de hipertensão renovascular e de feocromocitoma, que serão abordados em capítulos específicos neste livro.

EXAME CLÍNICO

Informações obtidas na anamnese devem ser confirmadas e complementadas pelo exame clínico, que deve ser realizado de maneira completa e minuciosa. Com a anamnese, é chave na avaliação do paciente, devendo ser exercitado em sua plenitude, ou seja, por meio de inspeção, palpação, percussão e ausculta. As três primeiras são básicas na prática urológica, enquanto a última serve para avaliação de sopros abdominais, da pressão arterial e do ritmo cardíaco. Existe tendência atual, tão difundida quanto perversa, de se atribuir aos exames complementares a responsabilidade exclusiva no diagnóstico de qualquer doença, mas o exame clínico permite ao urologista direcionar o diagnóstico e selecionar os métodos propedêuticos mais apropriados para determinado caso.

Avaliação geral

Fornece impressão inicial e deve focar as alterações cutâneas (icterícia ou palidez) e o estado nutricional, pois caquexia é sinal frequente de doença neoplásica maligna. Obesidade pode indicar doença endócrina, como síndrome de Cushing. Em homens, ginecomastia pode ser indício de hepatopatia, alcoolismo, tumores adrenais ou de uso de hormônios femininos para tratar neoplasia da próstata. Edema de membros inferiores podem sinalizar obstrução linfática pélvica ou retro-peritoneal; edema bipalpebral sugere glomerulopatia e o universal, hipoproteinemia, como em decorrência de síndrome nefrótica. A seguir, descrevemos o exame clínico urológico habitual e os principais achados anormais dos diversos órgãos do sistema geniturinário.

Rins

Por estarem protegidos pelo gradeado costal e por musculatura, geralmente os rins não são palpáveis no adulto. O esquerdo, por ser mais alto, é praticamente impalpável. Em pacientes magros, o polo inferior do rim direito normal pode ser palpado ao final da expiração profunda. Em lactentes, o rim pode ser facilmente palpado com o polegar colocado abaixo do gradil costal e os demais dedos posteriormente, no ângulo costovertebral.

Punho-percussão da loja renal (manobra de Gordan) deve ser feita de maneira sutil e costuma ser positiva em pacientes com distensão da cápsula renal por obstrução ou por infecção. Todo paciente com queixa de dor lombar deve ser examinado em busca de sinais de irritação de raízes nervosas ou de dor osteomuscular.

Ureteres

Não são palpados, exceção feita quando extremamente dilatados em pacientes magros ou na disgenesia da musculatura abdominal, como na síndrome de Prune-belly.

Bexiga

Em adultos, não pode ser avaliada por palpação ou por percussão, a menos que contenha urina em quantidade superior a 300 ml. Pode ser visível e palpável em crianças ou em pacientes magros como uma tumoração mediana infraumbilical. Percussão é mais sensível que

palpação para diagnóstico de bexiga hiperdistendida e deve iniciar-se logo acima da sínfise púbica, progredindo cranialmente até que haja alteração na característica do som. Em mulheres, a bexiga pode ser palpada entre a parede abdominal anterior e a vagina; em homens, no reto, sob anestesia. Além de fornecer informações importantes sobre a extensão de tumores vesicais, palpação bimanual permite avaliar a mobilidade do órgão, característica que não pode ser avaliada diretamente por nenhum outro exame, mesmo os de imagem.

Genitais masculinos

O pênis deve ser examinado em toda sua extensão, já que a maioria dos tumores desenvolve-se na glândula e no prepúcio em pacientes não circuncidados. Calibre e posição do meato uretral são avaliados, identificando-se estenose de meato, particularmente frequente em pacientes submetidos a postectomia em tenra idade. Localização anômala do meato uretral é ectopia: quando na face ventral, denomina-se hipospádia; na dorsal, epispádia. Hipospádias podem ser acompanhadas de outras alterações ao exame físico, destacando-se, pela frequência, ausência de prepúcio ventral, excesso de prepúcio dorsal (“capuchão”), presença de corda fibrosa ventral (*chordee*), escroto bifido e transposição penoescrotal. *Chordee* tem grande importância clínica, pois confere ventroflexão ao pênis ereto, podendo dificultar ou impossibilitar o ato sexual. Se o tubérculo peniano não tiver desenvolvimento adequado, pode haver agenesia peniana, ou graus variáveis de micropênis. Não deve ser confundido com a síndrome “adiposogenital”, na qual o panículo adiposo pré-púbico torna a haste peniana relativamente mais curta. A pele de toda a região genital deve ser examinada, procurando-se lesões compatíveis com doenças sexualmente transmissíveis. O meato deve ser entreaberto entre os dedos procurando-se lesões neoplásicas ou inflamatórias. Por fim, palpa-se a haste em toda sua extensão em busca de eventuais placas na túnica albugínea, caracterizando doença de Peyronie ou fibrose de outra origem. A uretra também deve ser avaliada à procura de cálculos ou de tumores facilmente identificados quando presentes na uretra peniana.

Bolsa testicular e conteúdo

Normalmente flácida, contém os testículos e os

elementos do funículo espermático. A pele contém folículos pilosos e glândulas sebáceas, sendo, portanto, local frequente de infecções e de cistos. Os testículos devem ser palpados com cuidado entre as polpas digitais de ambas as mãos; normalmente, têm consistência firme, algo elástica e superfície lisa. Quando muito pequenos, sugerem hipogonadismo ou doença de Klinefelter. Qualquer área endurecida deve ser considerada tumor maligno até prova em contrário, ao passo que as massas no epidídimo são, quase sempre, benignas. O cordão espermático deve ser examinado inicialmente com o paciente em posição ortostática. Plexo venoso pampiniforme dilatado e tortuoso caracteriza varicocele, melhor evidenciada com manobra de Valsalva. Epidídimo normal é palpado na face posterior de cada testículo e a desconexão epidídimo-testicular adquire importância clínica em consulta sobre infertilidade conjugal.

Durante o exame da genitália, deve-se procurar por hérnias, preferencialmente com o paciente em posição ortostática. Ausência dos testículos é denominada anorquia e exige reposição hormonal exógena. Quando se identifica apenas um testículo na bolsa, situação chamada monorquia, geralmente é impossível localizar a glândula ausente pelos métodos diagnósticos habituais, sendo necessário indicar cirurgia por inguilotomia convencional ou por laparoscopia. A malformação testicular mais frequente é o vício de migração. Quando a glândula não está na bolsa, mas num ponto qualquer de seu trajeto habitual de descida, a anomalia é chamada de criptorquidia. Quando o testículo está fora do eixo normal, denomina-se testículo ectópico. Condição diversa quando o testículo habita a bolsa de forma intermitente, sendo chamado retrátil ou migratório.

Exame retal e prostático

Deve ser realizado em todo paciente com queixas urológicas, independentemente de sua idade. O exame começa com a inspeção anal, quando podem ser detectadas doenças orificiais, como hemorroidas ou fissuras. Com a introdução do dedo indicador adequadamente lubrificado, avalia-se o tônus do esfíncter anal e depois as características da face posterior da próstata. Normalmente, a glândula é do tamanho de uma noz, com consistência elástica semelhante àquela da eminência tenar quando

o polegar encontra com o dedo mínimo. Toda a superfície prostática deve ser examinada, buscando-se áreas ou nódulos endurecidos, assimetria na consistência dos lobos, aumento na sensibilidade ou perda de mobilidade, bem como apagamento dos limites laterais da glândula, alterações sugestivas de carcinoma. Metade dos nódulos detectados ao exame clínico é maligna à biópsia.

Processos inflamatórios da próstata podem ocorrer em qualquer época, sendo mais frequentes durante a vida sexual ativa, normalmente dos 20 aos 40 anos de idade. Na prostatite aguda pode haver febre, queda do estado geral, desconforto perineal e retal, sintomas miccionais irritativos ou mesmo retenção urinária. Na existência desse quadro, o exame deve ser realizado com cuidado, sem massageá-la. Pode estar com a consistência diminuída, quente e eventualmente com áreas de flutuação que podem corresponder a abscessos, condição que impõe tratamento mais agressivo.

Outra alteração diagnosticada ao exame clínico é a hiperplasia prostática, situação em que a glândula permanece com consistência elástica, porém com aumento de volume. Trata-se de condição frequentemente diagnosticada após os 50 anos de idade, não sendo, por si, motivo para aprofundar investigação urológica.

Genitais femininos

Devem ser sempre examinados como parte fundamental do exame clínico geral. Caso o médico seja do sexo masculino, é prudente que esteja acompanhado de enfermeira ou de outra profissional da área da saúde. A paciente deve despir-se com privacidade e ser coberta antes do início do exame, que deve ser realizado em posição ginecológica. Faz-se a inspeção da genitália externa e do introito vaginal, atentando-se para alterações tróficas, lesões ulcerosas ou verrucosas e secreções uretrais ou vaginais. Solicita-se à paciente que realize manobra de Valsalva, visando a identificação de cistocele ou retocele. Por meio da tosse provocada, pode-se avaliar a continência urinária. Depois disso, palpa-se a uretra, buscando-se divertículos ou áreas de endurecimento que sugiram neoplasia.

Em meninas, deve-se atentar à posição do meato uretral, pois só assim se identificam distopias que podem predispor a eventuais perdas urinárias. Ectopia ureteral extravesical no sexo feminino pode cursar com perdas urinárias contínuas e com micções preservadas, fato que

sugere o diagnóstico, mas que deve ser confirmado por métodos de imagem ou endoscópicos.

PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR

Diversos métodos podem ser empregados para esclarecer as hipóteses diagnósticas formuladas por ocasião da anamnese e do exame clínico. Didaticamente, são divididos em três grandes grupos: exames laboratoriais clínicos, de imagem e instrumentais. Os dois últimos serão abordados em capítulos específicos ao longo deste livro.

Propedêutica laboratorial clínica

Muitos materiais podem ser analisados na prática urológica, porém os mais frequentes são urina, sangue e esperma.

Urina

O exame chamado “urina tipo I” é o mais simples e o mais barato, devendo ser realizado em todos os pacientes com queixa urológica. Avaliação com fita reagente, ainda mais fácil e rápida, é incompleta por não incluir aspectos bioquímicos e microscópicos do sedimento. Coleta do material a ser examinado deve ser feita de forma judiciosa, de acordo com sexo, idade e tipo de queixa do paciente.

No adulto masculino não circuncidado, o prepúcio deve ser retraído, a glande limpa com solução antisséptica e mantida nessa posição durante toda a micção, evitando-se com isso contaminação com a flora cutânea. A urina a ser coletada varia de acordo com a queixa: se a suspeita clínica for de uretrite, deve-se coletar o jato inicial (primeiro jato) para se avaliar alterações uretrais. Mais frequentemente, a amostra é obtida após deprezar o jato inicial (urina de jato médio), evitando-se sempre o contato do pênis com o recipiente. Quando o diagnóstico presumitivo é de infecção crônica, pode-se realizar a coleta de quatro amostras (ou teste de Stamey). São elas:

- 1) VB1 = os primeiros 5 a 10 ml inicialmente urinados;
- 2) VB2 = urina do jato médio;
- 3) EPS = secreções uretrais obtidas após massagem prostática por via retal;
- 4) VB3 = os primeiros 2 a 3 ml urinados após a massagem prostática.

Esse teste é válido como tentativa para localizar processo infeccioso, uma vez que VB1 representa a flora uretral, VB2 a vesical e EPS/VB3 a prostática.

No adulto feminino, a obtenção de material livre de contaminação é mais difícil. A paciente deve limpar a vulva, afastar os lábios genitais e, após antisepsia do meato uretral, coletar urina de jato médio, como descrito para adulto do sexo masculino. Na suspeita de falta de habilidade por parte da paciente ou de dificuldade para obter material adequado, a amostra pode ser coletada por cateterismo vesical, que também pode ser indicado se houver secreções uretrais abundantes. O ideal é que o exame seja realizado em até uma hora após a coleta, pois a urina exposta às condições ambientais por períodos maiores sofre alteração de seu pH e pode ser contaminada por bactérias. No entanto, diante da impossibilidade de análise imediata, o material pode ser refrigerado a 5 °C. Por meio desse exame, avaliam-se suas propriedades físico-químicas (densidade, pH, pigmentos biliares, glicose e corpos cetônicos), análise do sedimento (células de descamação, eritrócitos, leucócitos, filamentos, cilindros, cristais e bactérias), bacterioscopia e, posteriormente, bacteriologia.

Não é escopo deste capítulo descrever todas as possíveis alterações dos parâmetros avaliados pela urinálise, mas comentaremos os aspectos mais relevantes de cada um deles.

Densidade: varia de 1.001 a 1.035 mOsm/litro e basicamente reflete o estado de hidratação do paciente. Menor que 1.008 significa urina diluída; maior que 1.020 mOsm/litro, concentrada. Esses valores podem estar alterados na insuficiência renal ou pela quantidade de soluto na urina. Condições que cursam com baixa densidade incluem uso de diuréticos, menor capacidade de concentração renal, diabetes insipidus e ingesta hídrica abundante. Inversamente, desidratação em decorrência de febre, vômitos, diarreia ou de sudorese, secreção inadequada de hormônio antidiurético e *diabetes mellitus* podem aumentá-la.

pH: normalmente, situa-se entre 5,5 e 6,5 e pode variar entre 4,5 e 8,0. Valores inferiores a 5,5 caracterizam urina ácida; superiores a 6,5, alcalina. De maneira geral, acompanha o pH sérico, mas pode alterar-se isoladamente diante de infecções do trato urinário. pH acima de 7,5 sugere infecção por bactérias desdobradas da ureia, como *Proteus* e *Klebsiella*, que promovem precipitação de cristais de fosfato amoníaco-magnésiano,

que pode predispor à formação de cálculos de estruvita, coraliformes ou não. Por outro lado, pH urinário é ácido em pacientes com litíase por ácido úrico e cistina, casos em que a alcalinização da urina é importante passo terapêutico.

Glicose e corpos cetônicos: achado desses elementos na urina é útil no rastreamento de *diabetes mellitus*, já que em situações normais quase toda a glicose filtrada é reabsorvida nos túbulos proximais. Se a capacidade de reabsorção é menor que a quantidade filtrada, existe glicosúria, que só aparece quando a glicemia é superior a 180 mg/dl. Excreção urinária de corpos cetônicos ocorre habitualmente na cetoacidose diabética, na gestação, em longos períodos de jejum ou na perda rápida de peso corpóreo.

Pigmentos biliares: filtrado urinário normal contém pequena quantidade de urobilinogênio, porém não apresenta bilirrubina, exceto em condições nas quais haja doença hepática de conjugação ou obstrução de ductos biliares. Bilirrubina não conjugada é insolúvel em água, portanto, não é excretada pelos rins mesmo em condições patológicas.

Células de descamação: habitualmente observadas no sedimento urinário, especialmente em mulheres, são provenientes da porção distal da uretra e do trígono (células escamosas) e do restante do trato urinário (uroteliais). Raramente encontram-se tubulares renais, embora tenham maior significado clínico, pois sempre refletem acometimento parenquimatoso.

Eritrócitos: a morfologia dessas células pode ser determinada distinguindo-se as circulares das dismórficas. Esse dado tem grande importância clínica, uma vez que dismorfismo eritrocitário sugere doença glomerular, enquanto as outras, tubulointersticiais e das vias excretoras, geralmente cursam com glóbulos circulares, sem dismorfismo.

Leucócitos: podem estar presentes na urina normal em quantidade inferior a 1 ou 2 por campo em homens e 5 em mulheres. Quando em maior número, geralmente refletem inflamação ou infecção do trato urinário. Têm grande significado clínico quando degenerados e agrupados, denunciando pus (piúria). Leucócitos íntegros pode significar tão somente irritabilidade da mucosa e não obrigatoriamente infecção.

Filamentos: o filamento mais encontrado, em geral em indivíduos diabéticos ou por contaminação de monilíase vaginal, é a *Candida albicans*. Quando presente

no primeiro jato de adultos masculinos, sugere uretrite.

Cilindros: são de várias naturezas e, quando contêm mucoproteínas são ditos hialinos e podem não ter significado clínico, sendo encontrados na urina após esforço físico ou exposição ao calor. Hemáticos fazem diagnóstico de sangramento glomerular, enquanto leucocitários são observados em glomerulonefrite aguda, em pielonefrite aguda e em nefrite tubulointersticial aguda. Alguns cilindros podem conter outros elementos celulares, indicando lesão renal inespecífica.

Cristais: reveste-se de particular interesse em pacientes com litíase urinária, auxiliando no diagnóstico do material que forma os cálculos.

Bacterioscopia e bacteriologia: não se encontram bactérias na urina normal. Sua presença em material colhido sob técnica asséptica e analisado imediatamente indica infecção. Urocultura com concentrações maiores que 100.000 unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro confirma o diagnóstico.

Sangue

Além dos exames inespecíficos (hemograma, glicemia e uricemia), podem ser feitas avaliações da função renal, marcadores tumorais, hormônios ou de metabólitos de catecolaminas. Função renal pode ser estimada por meio da quantificação de ureia e de creatinina, bem como por determinação do *clearance* de creatinina e da gasometria sanguínea, com medidas dos níveis de bicarbonato e de pH sanguíneos.

Dosagem do antígeno prostático específico (PSA) tem grande importância clínica e é objeto de capítulo específico neste livro.

Dosagens da fração beta da gonadotrofina coriônica humana e da alfa-fetoproteína também são imprescindíveis em casos de tumores de testículo. Por fim, dosagem hormonal é importante em casos de disfunção erétil e de infertilidade e em alguns tumores produtores de catecolaminas. Todas essas situações serão abordadas em capítulos específicos.

Esperma

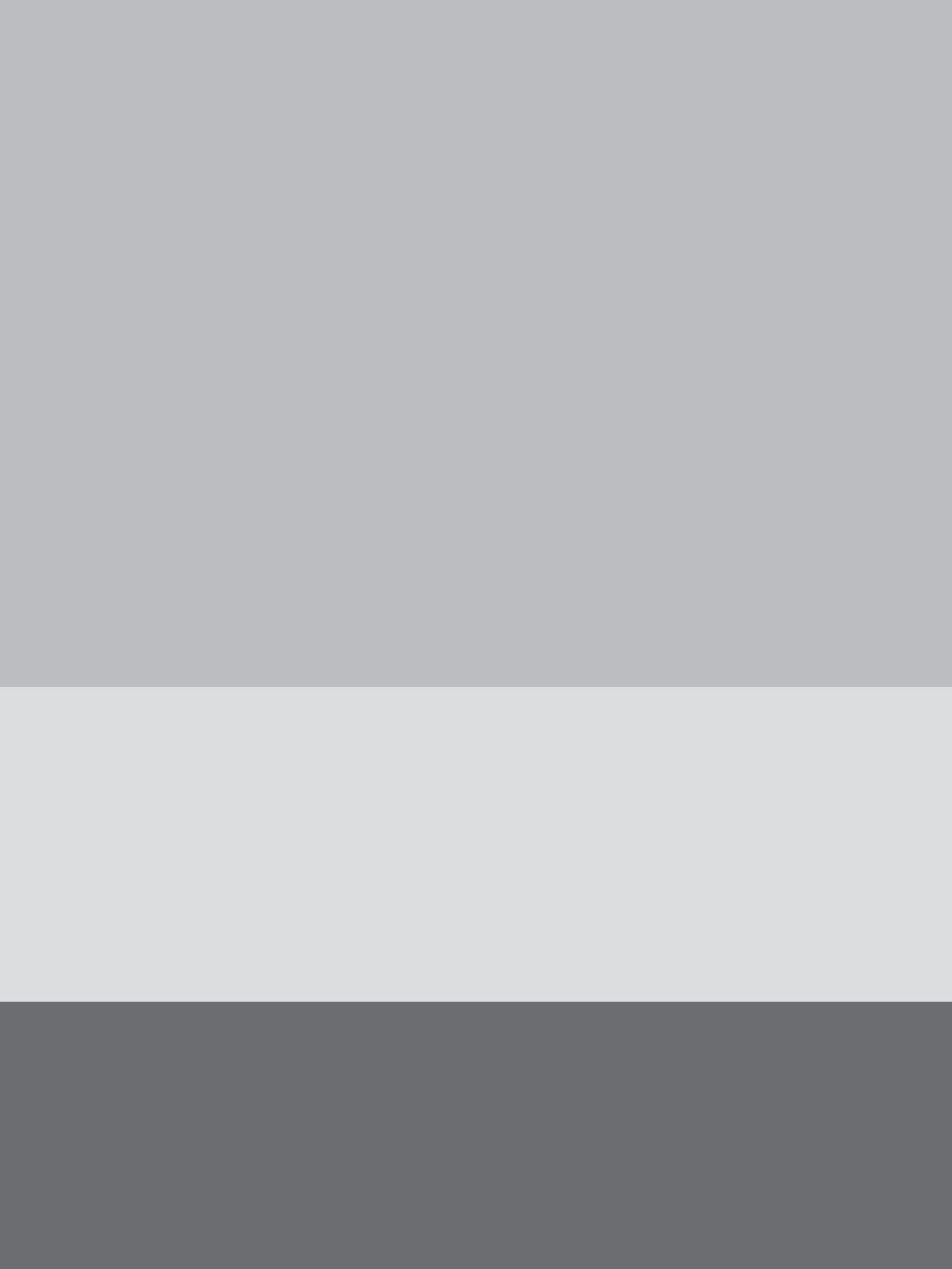
Sua análise é fundamental na avaliação de infertilidade conjugal e eventualmente em doenças venéreas. Para sua obtenção, alguns cuidados devem ser observa-

dos, como abstinência sexual por 48 a 72 horas antes da coleta por masturbação e análise do espécime dentro de uma hora, principalmente por causa das alterações de motilidade que aparecem após esse prazo. Diversos parâmetros podem ser analisados, como concentração de espermatozoides, motilidade, morfologia e parâmetros bioquímicos. Todos serão pormenorizados em capítulo específico. Na suspeita de doenças sexualmente transmissíveis, pode-se solicitar cultura de esperma na tentativa, muitas vezes frustrante, de se identificar o agente etiológico. Coleta de material sob técnica estéril é muito difícil, considerando-se a manipulação neces-

sária à sua obtenção. Portanto, na presença de germes típicos de flora cutânea em baixas concentrações – e de mais de uma bactéria –, considera-se a hipótese de contaminação, dispensando-se o tratamento antimicrobiano.

LEITURA RECOMENDADA

1. Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: history, physical examination, and urinalysis. In: Wein AJ. Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007.
2. Simões FA. Exame de vias urinárias e genitais masculinos. In: Benseñor IM, Atta JA, Martins MA. Semiologia Clínica. 1. ed. São Paulo: Sarvier; 2002.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
4

Avaliação de
Hematúrias

José Carlos Souza Trindade Filho
Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

INTRODUÇÃO

Hematúria ou existência de células sanguíneas na urina é sinal comum em mais de uma centena de doenças ou de condições sistêmicas, sendo muito frequente na população geral (Tabela 1). Em muitos casos, é o primeiro sinal clínico. As principais etiologias variam com a idade e as mais comuns são litíases, infecções e inflamações da bexiga ou da próstata. Quando ocorre em crianças, de forma isolada, geralmente é transitória e sem grandes consequências. Em adultos, principalmente acima de 50 anos de idade, há mais risco de estar relacionada a patologia maligna.

Hematúria macroscópica já era considerada condição grave no Egito dos faraós e na Grécia de Hipócrates, muitas vezes interpretada como um dos sinais de “ulceração” em bexiga. Atualmente, ainda causa muita preocupação ao paciente e a seus familiares, fazendo com que procurem imediatamente o médico. Hematúria microscópica assintomática geralmente não indica doença significativa. Intensidade da hematúria também não tem correlação com a gravidade da patologia. Em muitos casos, é episódica e desaparece em duas a três semanas. Em situações específicas, deve ser considerada resultante de doença com alta

Tabela 1 – Causas glomerulares e não glomerulares de hematúria

Origem glomerular	Origem não glomerular
Glomerulonefrite primária	Causas que afetam parênquima renal
Nefropatia IgA (doença de Berger)	Alterações vasculares (malformação arteriovenosa, infarto e trombose de veia renal)
Glomerulonefrite pós-infecciosa	Tumores renais (carcinoma de células renais, angiomiolipoma e oncocitoma)
Glomerulonefrite membranoproliferativa	Alteração metabólica (hiperuricosúria e hipercalcúria)
Esclerose focal glomerular	Causa familiar (doença policística e rim esponja medular)
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Infecção (pielonefrite, tuberculose, leptospirose, citomegalovírus e mononucleose)
Glomerulonefrite secundária	Necrose papilar
Nefrite lúpica	Causas extrarrenais
Síndrome de Henoch-Schonlein	Tumor (pélvis, ureter e bexiga e próstata)
Vasculites (poliarterite nodosa e granulomatose Wegener)	Hiperplasia prostática benigna
Síndrome hemolítico-urêmica	Litíase via urinária
Púrpura trombocitopênica	Infecções (cistite, prostatite e tuberculose)
Nefrite por medicamentos (analgésicos)	Coagulopatias sistêmicas e anemia falciforme
Familiar (doença genética de membrana basal)	Radiação
Síndrome de Alport	Medicamentos (heparina e ciclofosfamida)
Doença de membrana basal fina	Hipertensão maligna
Familiar (doença de Fabri)	Endometriose e fistula vesíco-uterina
Exercício físico	Congênitas (refluxo vesíco-ureteral e obstrução junção uretero-piélica)

morbidade e efetuar-se investigação para determinar sua causa e o local do sangramento.

Presença intermitente de hemácias na urina pode ser considerada normal quando a quantidade for inferior a 500 mil eritrócitos em 12 horas ou até três eritrócitos por campo. Pode decorrer de exercício vigoroso antes da coleta, intercurso sexual, trauma de leve intensidade ou de contaminação por paciente menstruada. Por definição, considera-se hematúria o achado de mais de três eritrócitos por campo de grande aumento (400x) em sedimento de centrifugado de urina em pelo menos duas amostras distintas coletadas com intervalo de duas a quatro semanas. Prevalência de hematúria microscópica assintomática é de 0,2 a 16% dependente da idade e do sexo. Em homens jovens, sua incidência é de 2,5%, aumentando com a idade, podendo atingir até 22% após os 60 anos.

CLASSIFICAÇÃO

Em função do aspecto e do quadro clínico, pode ser classificada como: micro-hematúria, quando as hemáceas são detectadas somente por sedimentoscopia urinária, ou macro-hematúria, quando a coloração da urina sugere existência de sangue; assintomática ou sintomática, quando associada a outros sintomas; episódica (ou isolada), contínua ou intermitente, quando durante o dia apresenta micções com coloração normal; persistente ou transitória, quando permanece por período superior ou inferior a três meses; e recorrente, quando há intervalos de meses ou de anos entre as remissões.

Na hematúria sintomática, sinais e sintomas auxiliam no diagnóstico da doença de base. Nos casos assintomáticos, aumenta a dificuldade diagnóstica e na maioria não se identifica a causa. Estudos populacionais

com exames de urina observaram hematúria assintomática transitória em 12 a 16% e na maioria absoluta não se identificou a origem. Em 3% da população observou-se micro-hematúria persistente (superior a três meses). Nesse grupo, a probabilidade de identificar alguma anormalidade foi maior (20%) e em 10% a origem era urológica.

Macro-hematúria pode ser inicial, total ou terminal. Essa classificação permite suspeição do local anatômico. Hematúria inicial relaciona-se com alteração na uretra; a terminal, com uretra prostática ou com colo vesical; e a total, com bexiga ou com trato urinário superior. Para essa classificação, utiliza-se a prova dos três cálices, mas ela também é classificada, em função de sua origem, em glomerular e não glomerular. As principais causas de hematúria glomerular são nefropatia da IgA, nefropatia da membrana basal fina e síndrome de Alport. Dentre as causas de hematúria não glomerular, as mais comuns são infecção do trato urinário, calculose urinária e hiperplasia prostática. Patologias benignas são muito mais frequentes que tumores. Entre os tumores, câncer vesical é a principal causa de micro-hematúria assintomática.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os objetivos da avaliação são: 1) reconhecer e confirmar o achado de hematúria; 2) procurar identificar na história e no exame físico uma possível etiologia glomerular ou extraglomerular; 3) identificar se a hematúria é transitória ou permanente; e 4) identificar pacientes com maior risco para doenças significativas, principalmente tumores (Tabela 2).

Após extensa avaliação, em apenas 32% dos casos de micro-hematúria assintomática em adultos foi possível diagnosticar a causa. Observa-se doença de importância clínica em 4% das micro-hematúrias e em 21% das

Tabela 2 – Patologias glomerulares, sinais e sintomas associados e testes sorológicos habituais

Patologia	Associação	Teste sorológico
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Faringite e impetigo	ASLO
Glomerulonefrite da IgA	Infecções respiratórias	IgA sérica aumentada
Lúpus eritematoso sistêmico	Artrite e rash cutâneo	FAN, Anti-DNA, C3 e C4 diminuídos
Endocardite	Febre e sopro cardíaco	Hemocultura e C3 diminuído

macro-hematúrias; apenas 10% relacionam-se a patologias do rim e do ureter. Quando correlacionamos o achado de micro-hematúria assintomática com a idade do paciente, observamos que abaixo dos 50 anos, o diagnóstico de tumores urológicos é muito raro, mas após essa idade a incidência chega a 8%.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Anamnese e exame físico devem ser bem detalhados, procurando por infecções recentes (bacterianas ou virais), ingestão de alimentos (p. ex., beterraba, pimenta etc.) e medicamentos que podem alterar a coloração da urina (p. ex., fenitoína e nitrofurantoína) e os que podem causar hematúria, tabagismo, sangramentos frequentes, antecedentes pessoais e familiares de doenças urológicas, renais e sistêmicas, avaliação da pressão arterial, dos parâmetros antropométricos em crianças, do exame das genitálias e da uretra, bem como atenção a hematomas e a equimoses.

A cor da urina pode indicar sua origem. Na glomerular predomina micro-hematúria ou cor castanho escuro, enquanto nas causas urológicas predomina macro-hematúria de cor vermelho-rubi. Falsa hematúria ocorre pela presença de mioglobina ou de porfirina na urina, bem como corantes, medicamentos e alimentos. Esquema de anticoagulação habitual, com dicumarínicos ou aspirina, não predis põem hematúria, exceção aos casos com tempo de protrombina muito elevado. Nesses pacientes, em até 80% dos casos diagnosticou-se infecção urinária. Hematúria cíclica pode ser causada por endometriose ou por fístula vésico-uterina (síndrome de Youssef).

Exercícios físicos extenuantes podem causar hematúria e o grau correlaciona-se com a intensidade e a duração da atividade. Normalmente, o sangramento é limitado e desaparece em até 72 horas de repouso, sem necessitar de transfusão. Caso permaneça além desse período, deve-se suspeitar de outras associações e indicar avaliação diagnóstica mais detalhada.

TESTES LABORATORIAIS

Urina tipo I: realizado geralmente com a primeira urina da manhã, compreende a análise química obtida por fita reagente, análise macroscópica e exame microscópico. É um exame simples e rápido que permite

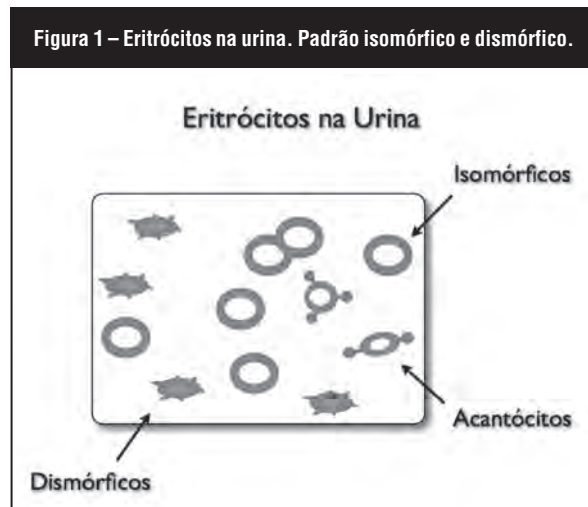
identificar, entre outros, hemoglobina, proteína, nitrito e glicose na urina.

A intensidade da cor da fita relaciona-se diretamente com a quantidade do elemento presente na urina. Testes falso-positivos para hemoglobina ocorrem na presença de mioglobinúria e contaminantes oxidativos (hipoclorito, povidine e peroxidases de origem bacteriana). Teste de fita positivo para hematúria deve ser confirmado pela avaliação microscópica do sedimento urinário.

Exame microscópico da urina permite documentar o grau de hematúria, determinar o aspecto morfológico do eritrócito e avaliar a existência de cristais urinários e cilindros hemáticos (patognomônico para origem glomerular). Coágulos ou agregados eritrocitários microscópicos sugerem lesão do trato urinário. Quando há piúria ou bacteriúria, realiza-se urinocultura com antibiograma para descartar patógenos no trato urinário. Se há piúria e cultura negativa, suspeita-se de tuberculose do trato urinário ou de nefrite intersticial.

Considera-se proteinúria valores acima de 2+ em duas amostras. Nesses casos, há necessidade de confirmação com proteinúria de 24 horas. Comprometimento renal tem relação direta com o grau de proteinúria e sua ausência não exclui glomerulopatias. Na presença de proteinúria significativa, avalia-se doença do parênquima renal, que pode estar associada a diversas patologias sistêmicas, como lúpus eritematoso, vasculites e infecções (hepatite e endocardite).

Na avaliação da amostra de urina pode-se analisar a morfologia da hemácia. Esse exame, conhecido como estudo do dimorfismo eritrocitário (Figura 1), feito com microscopia de contraste de fase. Caracteriza-se pelo



achado de irregularidades na superfície do eritrócito. Acantócitos, eritrócitos em forma de anel com uma ou mais protruções, forma inicial de dismorfismo, sugerem origem glomerular quando encontrados em mais de 5% da amostra. Isomorfismo eritrocitário caracteriza lesões das vias urinárias. Ainda não se sabe exatamente a porcentagem de eritrócitos isomórfico/dismórfico necessária para classificar a origem da hematúria. Geralmente, associa-se a concentrações superiores a 80%. Considera-se hematúria glomerular quando mais de 80% dos eritrócitos são dismórficos numa amostra de urina, e hematúria não glomerular quando mais de 80% da amostra é isomórfica. Com valores inferiores, a origem da hematúria é considerada indeterminada ou mista. Na prática médica, observa-se dismorfismo eritrocitário quando associado a outros parâmetros como:

Citologia urinária: como teste de *screening*, apresenta baixa sensibilidade (33 a 54%) e não é indicada na avaliação inicial na população geral com hematúria microscópica assintomática, reservando sua recomendação para indivíduos com mais risco para tumores uroteliais e que serão submetidos a cistoscopia. Sua especificidade também é baixa para tumores uroteliais bem diferenciados (11%) e para tumores de trato urinário superior. Quando associada a cistoscopia, aumenta em 3% a probabilidade de diagnóstico de tumor. Citologia negativa não exclui a possibilidade de tumor urotelial.

Marcadores tumorais urinários: (NMP22 e BTA) não são indicados como exames de rotina. Estudos recentes mostram que teste positivo para NMP 22 na urina, associado a cistoscopia e a citologia, aumenta a detecção de tumor vesical em até 90% dos casos. Aparentemente, o NMP22 é mais sensível que a citologia urinária.

Testes laboratoriais: normalmente realizados na investigação inicial e antecedendo a exames de imagem incluem estudos de coagulação, hemograma completo, cultura de urina e avaliação da função renal (ureia e creatinina). Outros estudos urinários, séricos e sorológicos específicos são indicados em função das suspeitas diagnósticas (Tabela 2).

AVALIAÇÃO UROLÓGICA COMPLETA

Indicada para todos os casos de macro-hematúria não glomerular. Mesmo pacientes com um único episódio de macro-hematúria devem ser avaliados devido

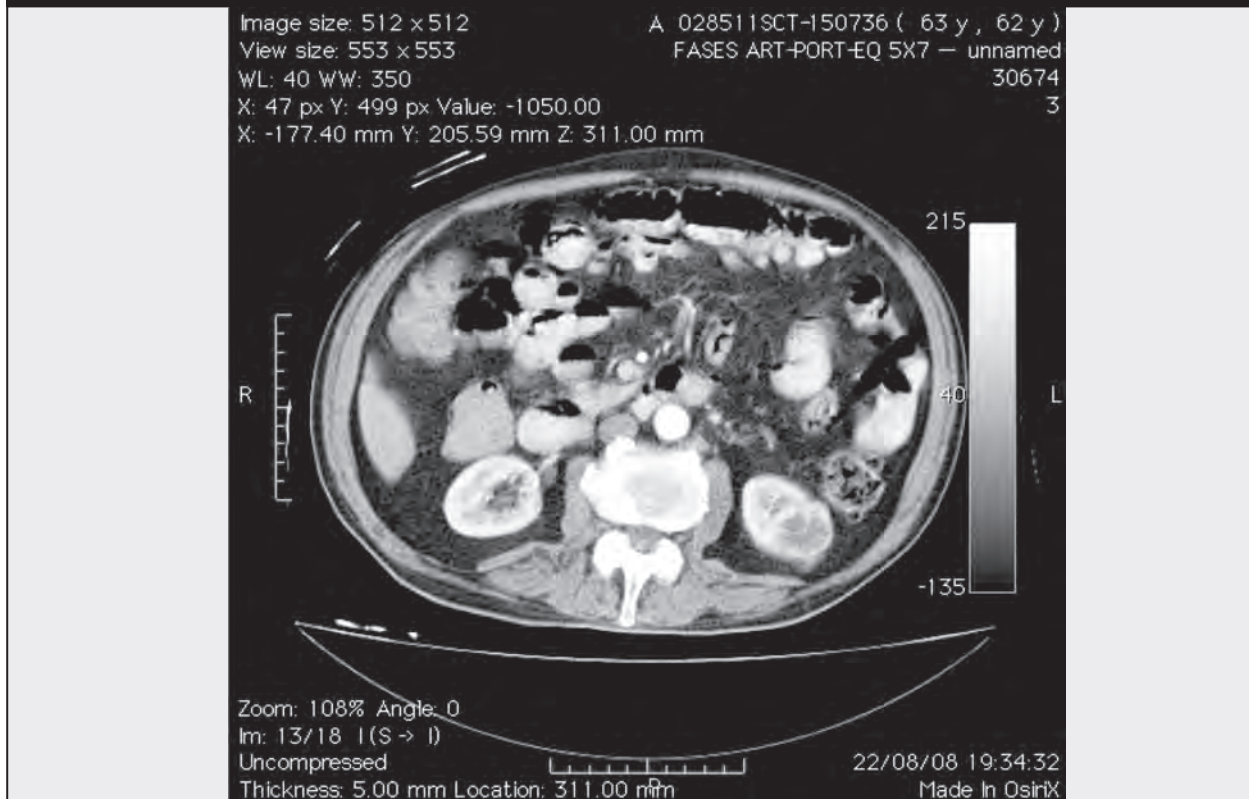
a característica de intermitência da hematúria nos tumores de vias urinárias. Não há necessidade de estudos complementares e de imagens em crianças com micro-hematúria assintomática, persistente, sem proteinúria, em que o diagnóstico mais provável é nefropatia de membrana basal ou hipercalcúria idopática, ambas com evolução favorável. Adultos jovens com micro-hematúria assintomática não apresentam risco mais alto de câncer de vias urinárias do que a população normal. Neles, deve-se realizar avaliação apenas com um método de imagem (p. ex., ultrassonografia). Avaliação completa das vias urinárias deve ser indicada se houver risco para diagnóstico de câncer (Quadro 1).

Quadro 1 – Fatores indicativos de avaliação urológica completa por risco mais alto de patologias de vias urinárias

Tabagismo
Idade acima de 40 anos (principalmente sexo masculino)
História anterior de hematúria macroscópica
Antecedentes de patologias urológicas (cálculos e tumores)
Exposição ocupacional a químicos ou a corante
Uso abusivo de anti-inflamatório não hormonal
Sintomas irritativos vesicais
Antecedentes de irradiação pélvica
Antecedentes de infecção do trato urinário
Antecedentes de uso de ciclofosfamida

Para avaliação radiográfica inicial, recomenda-se tomografia computadorizada (TC), que apresenta especificidade de 97%, acurácia de 98% e é melhor que urografia excretora (UGE) para diagnosticar e caracterizar lesões renais, como tumores e cistos, extrarrenais e ureterais, principalmente tumores pequenos na região anterior e posterior do rim, bem como cálculos urinários e lesões infecciosas (Figura 2). Embora apresente sensibilidade inferior à uretrocistoscopia na detecção de tumores vesicais, permite identificação de lesões que invadem os tecidos perivesicais. Ressonância magnética (RM) tem precisão semelhante à TC na identificação de tumores e pode ser indicada para pacientes com alergia a contraste. Uma possível crítica à RM como primeiro exame seria seu alto custo e sua menor sensibilidade para detecção de litíase. RM com contraste (gadolínio) em pacientes com insuficiência renal (aguda ou crônica) associa-se ao risco de desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica, em que há aparecimento de espessamento

Figura 2 – Tomografia computadorizada mostra tumor em rim esquerdo.



e contratura da pele (extremidades), fraqueza muscular e morte (5% dos casos).

Vários centros utilizam ultrassonografia (US) renal como exame inicial por ser um método de menor custo, não invasivo e não radioativo, embora apresente limitações na avaliação do sistema coletor e de pequenas lesões renais. No diagnóstico de tumores vesicais, sua sensibilidade também é inferior à ureterocistoscopia (Figura 3). US pode ser utilizada como método auxiliar na avaliação de lesões císticas renais. Uma boa indicação, como primeiro exame, seria no caso de hematuria em crianças, para pacientes com baixo risco para desenvolvimento de tumores e para alérgicos a contraste. Nefropatia por contraste ocorre geralmente em pacientes com doença renal preexistente, em desidratados e em pacientes diabéticos. Por ser invasiva, pielografia ascendente tem indicação restrita aos casos de suspeição de lesões de pelve e de ureter. Para esses casos, apresenta sensibilidade superior à citologia urinária e inferior à ureterorrenoscopia flexível.

Uretrocistoscopia é indicada a todos os indivíduos com mais risco de desenvolver câncer de bexiga. É aconselhável que os exames de imagem precedam a

cistoscopia, permitindo assim a realização concomitante de pielografia ascendente ou de ureterorrenoscopia quando há suspeita de tumores de via urinária superior. Cistoscopia é o melhor exame para diagnóstico de tumores vesicais, embora seja invasiva, pois permite a realização de biópsias de lesões e de áreas suspeitas. Na macro-hematuria, com cistoscopia é possível diferenciar a unidade superior acometida. Nessa etapa, deve-se realizar análise citológica do lavado, que aumenta a sensibilidade desse exame. Na Figura 4, propomos um algoritmo de conduta, com intuito didático, para casos de micro-hematuria assintomática.

Rotineiramente, não se utiliza biópsia renal em casos de hematuria para esclarecimento diagnóstico. Ela tem indicação precisa para glomerulopatias e para pacientes com piora progressiva da função renal. Biópsias de pacientes com micro-hematuria isolada identificaram doença de membrana basal em 36% e nefropatia por IgA em 23%, achados que não contribuíram para mudança na conduta de observação.

Atualmente, por ser invasiva, não se indica angiografia no diagnóstico de hematuria, ficando restrita a casos

Figura 3 – Ultrassonografia mostra lesão vegetante em parede vesical. À cistoscopia, lesão única, vegetante, com 2 cm de diâmetro.

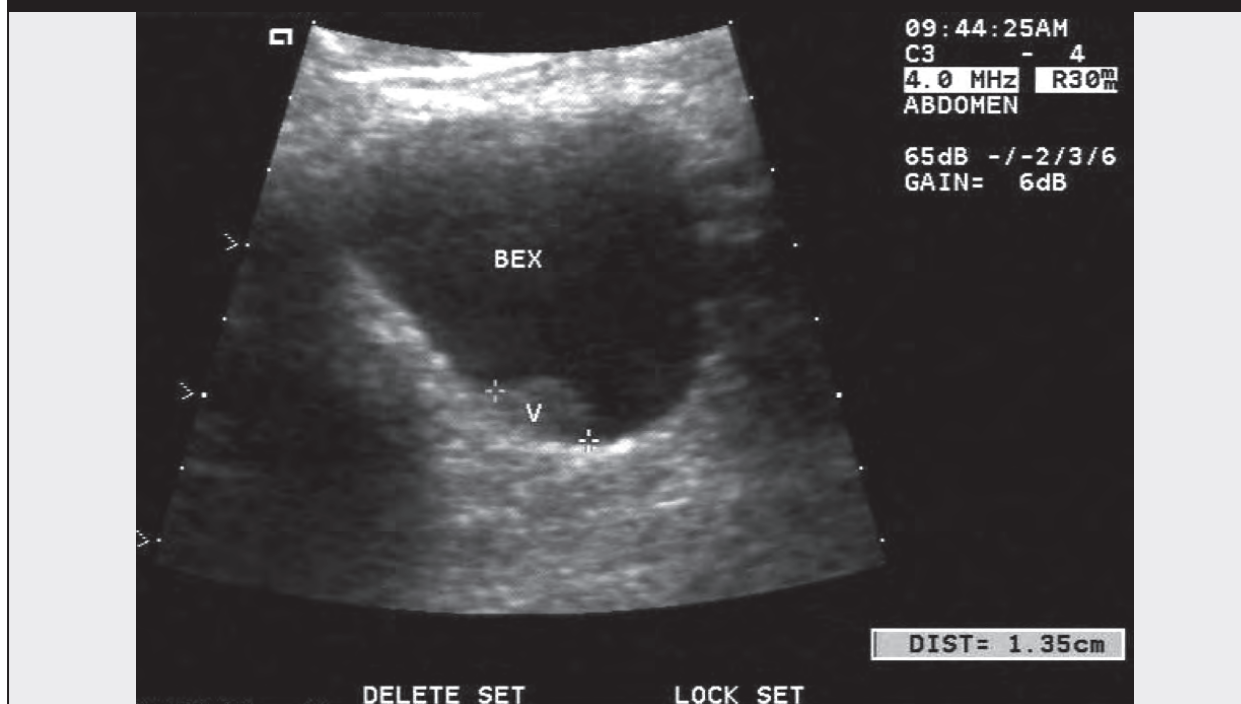
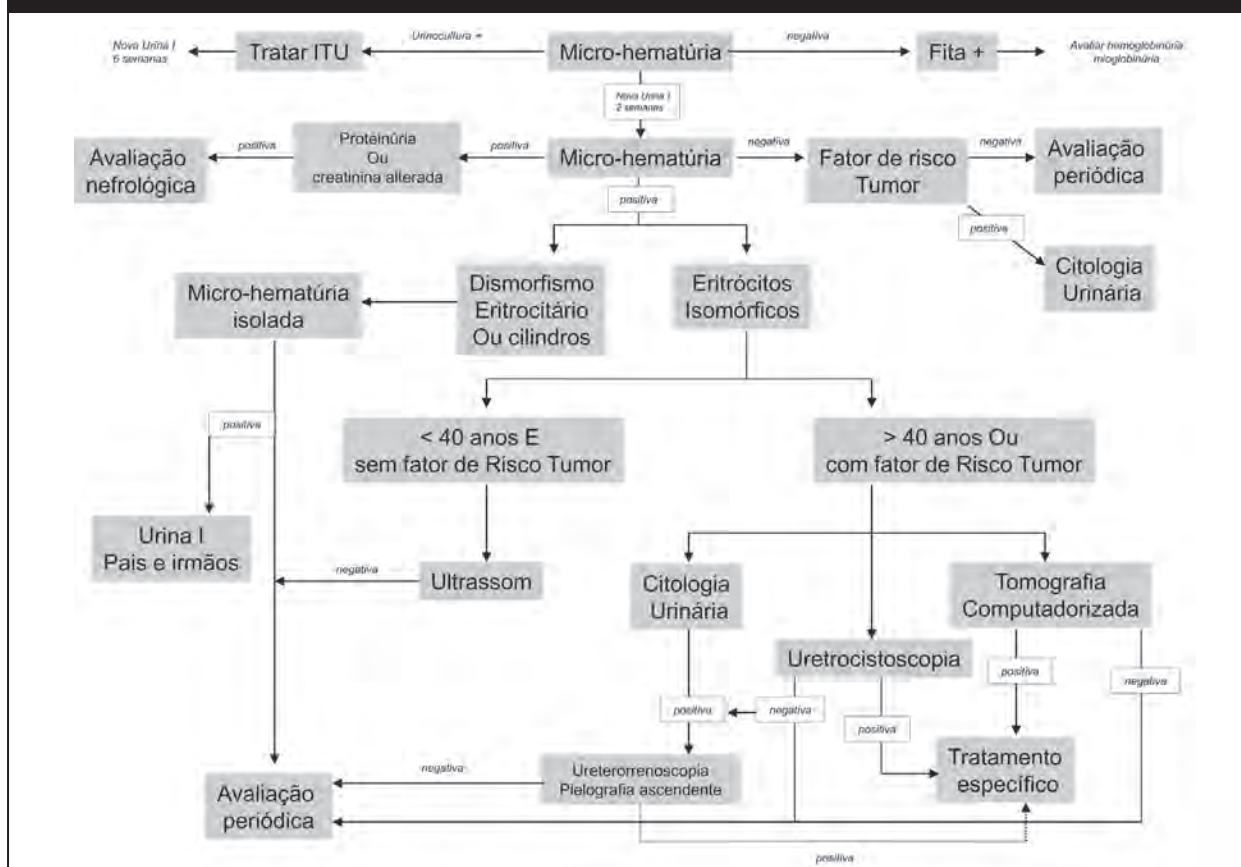


Figura 4 – Algoritmo de conduta nos casos de hematúria microscópica.



com necessidade de embolização (fístula ou tumores). Nas suspeitas de malformações arteriovenosas pode-se realizar angiografia por TC ou RM (limitação: imagens com depósito de cálcio).

ACOMPANHAMENTO

Após diagnóstico da origem e da causa da hematúria, institui-se o tratamento recomendado. Não há consenso quanto ao acompanhamento de hematúria persistente de causa desconhecida. Recomenda-se avaliação dos níveis pressóricos e exames de urina a cada seis meses ou anuais até a resolução da hematúria. Citologia urinária pode ser realizada nos casos com alto risco. Não há consenso sobre a realização de novos exames de imagem e cistoscopia em pacientes assintomáticos. Recomenda-se reavaliação completa se houver aumentos significativos da hematúria (>50 cels), episódio de macro-hematúria ou surgimento de sintomas irritativos na ausência de infecção.

Recomenda-se acompanhamento regular dos indivíduos com hematúria persistente por até três anos se não ocorrerem intercorrências. Nesses casos, provavelmente há algum grau de lesão glomerular e, na maioria das vezes, apresenta evolução favorável, não havendo indicação para biópsia renal. O risco de desenvolvimento de câncer após avaliação inicial é muito baixo – até 3% em cinco anos e menos de 1% em acompanhamentos de até 14 anos. Em média, esses tumores ocorreram após seis anos de seguimento.

Nos casos de micro-hematúria assintomática transitória, sem fatores de risco para ocorrência de tumores,

indica-se reavaliação e novo exame de urina após um ano. Quando há hematúria associada à infecção urinária, realiza-se novo exame de urina seis semanas após o tratamento da infecção, principalmente se estiverem no grupo de risco para tumor. Na permanência de hematúria, indica-se avaliação completa.

LEITURA RECOMENDADA

1. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:353-5.
2. Chiong E, Gaston KE, Grossman HB. Urinary markers in screening patients with hematuria. *World J Urol.* 2008;26:25-30.
3. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003;348:2330-8.
4. Grossfeld GD, Wolf JS, Litwin MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician.* 2001;63(6):1145-54.
5. Jaffe JS, Ginsberg PC, Gill R, Harkaway RC. A new diagnostic algorithm for the evaluation of microscopic hematuria. *Urology.* 2001;57(5):889-94.
6. Madeb R, Golijanin D, Knopf J, Davis M, Feng C, Fender A, et al. Long term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. *Urology.* 2010;75(1):20-5.
7. Pollock C, Liu PL, Gyory AZ, Grigg R, Gallery ED, Caterson R, et al. Dysmorphism of urinary red blood cells-value in diagnosis. *Kidney Int.* 1989;36(6):1045-9.
8. Rodgers MA, Hempel S, Aho T, Kelly JD, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic tests used in the investigation of adult haematuria: a systematic review. *BJU Int.* 2006;98(6):1154-6.
9. Trivedi D, Messing EM. Commentary: the role of cytologic analysis of voided urine in the work-up of asymptomatic microhematuria. *BMC Urology.* 2009;9:13.
10. Tu WH, Shortliffe LD. Evaluation of asymptomatic, atraumatic hematuria in children and adults. *Nat Rev Urol.* 2010;7(4):189-94.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
5

Imagens em Urologia:
Trato Urinário
Superior e Adrenal

Adilson Prando
Daniel Lahan Martins

INTRODUÇÃO

Métodos diagnósticos por imagem, assim como todos os outros campos da medicina, evoluíram substancialmente nos últimos anos. Avanços tecnológicos em ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) permitiram importante melhoria no diagnóstico por imagem em várias áreas da urologia. Se não todas as indicações tradicionais de urografia excretora (UE) em adultos, a maioria tem sido substituída por TC ou RM, pois esses métodos nos trazem informações adicionais, permitindo diagnóstico mais preciso e adequado na avaliação urológica. Vantagens, como facilidade de acesso, relativo baixo custo e não utilização de radiação ionizante, permitem que US seja considerada como ótimo método inicial na investigação por imagem em urologia.

Apesar de diversas particularidades que devem ser consideradas na investigação de cada caso, discutiremos qual o algoritmo de abordagem por imagem ideal nas situações mais frequentes da prática urológica atual.

INFECÇÃO URINÁRIA

Infecções urinárias não complicadas, ou seja, que não comprometem o estado geral do paciente, têm diagnóstico baseado em dados clínicos e eventualmente laboratoriais. O papel dos métodos de diagnóstico por imagem é mais importante em infecções urinárias que comprometem o estado geral ou estão associadas a outros fatores clínicos (infecções complicadas), pois nessa situação deve-se afastar a possibilidade de obstruções urinárias, de tumores, de alterações anatômicas ou de outras condições que dificultem a regressão do quadro infeccioso.

Em muitos casos, exames por imagem em quadros infecciosos urinários não complicados são normais. Alterações morfológicas que podem surgir nessa situação são basicamente aumento das dimensões renais, alterações texturais do parênquima renal, formação de pseudotumores inflamatórios e espessamento parietal do sistema coletor urinário (pielo-ureterite). Complicações, como obstrução urinária ou abscessos perirrenais, devem ser avaliadas detalhadamente para pronta intervenção urológica, quando indicada.

US dos rins e das vias urinárias é o método de escolha para crianças e mulheres grávidas. Permite detecção de uronefrose com facilidade e, por vezes, possibilita o diagnóstico de cálculo urinário obstrutivo (principalmente

quando ele está na junção ureteropélvica ou ureterovesical). Embora US possa detectar abscessos perirrenais, é limitada para diagnóstico de microabscessos intrarrenais. Sua principal limitação é seu uso em pacientes em mau estado geral ou obesos.

TC com contraste endovenoso é o método mais sensível para definir alterações inflamatórias/infecciosas renais e perirrenais. Além de permitir facilmente o diagnóstico de litíase em qualquer ponto do sistema coletor urinário, avalia a existência e o grau de hidronefrose, pielonefrite aguda, abscessos intrarrenais ou perirrenais e condições inflamatórias de tecidos adjacentes (Figuras 1 e 2). Possibilita também minuciosa avaliação extraurinária e, assim como a US, pode servir como método para guiar procedimentos minimamente invasivos auxiliares no tratamento de infecções complicadas. Como exemplo, podemos citar a drenagem percutânea guiada por imagem de piónefrose em pacientes toxemizados.

Figura 1 – Pielonefrite aguda. A e B) TC pós-contraste endovenoso, secções no plano coronal e na fase nefrográfica mostram áreas hipodensas esparsas no parênquima do rim direito (setas). Notar o aspecto em cunha da lesão inflamatória (base voltada para a cápsula renal).

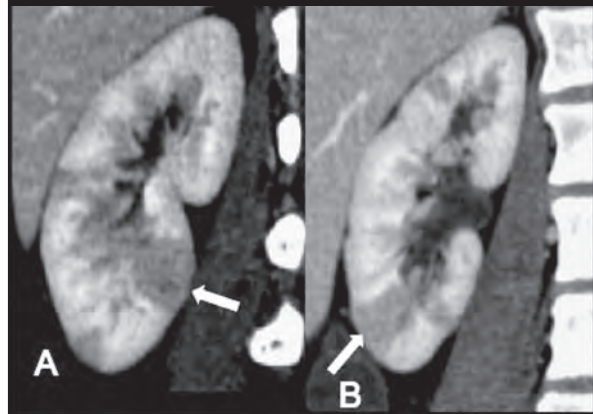
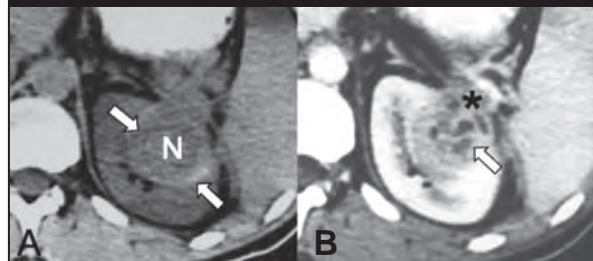


Figura 2 – Abscesso renal. A) TC sem contraste endovenoso, secção axial. Notar área nodular (N) com margens discretamente hiperdensas (setas) representativas de componente hemorrágico no polo superior do rim esquerdo. B) Na fase pós-contraste (nefrográfica), observam-se pequenas coleções fluidicas, hipodensas, no interior da lesão (setas) e opacificação da gordura perirrenal regional (*). Esses achados são característicos de processo inflamatório.



RM deve ser utilizada em casos em que a avaliação pelos demais métodos foi insuficiente ou quando existe contraindicação relativa à TC, seja pelo uso de radiação ionizante (crianças e mulheres grávidas) ou pelo meio de contraste iodado (atopia).

LITÍASE URINÁRIA

Urolitíase é problema comum na população, com prevalência variando de 10 a 13%. Além das condições clínicas do paciente, seu tratamento baseia-se principalmente em fatores relacionados ao cálculo (dimensões, localização e composição) e à anatomia do trato urinário.

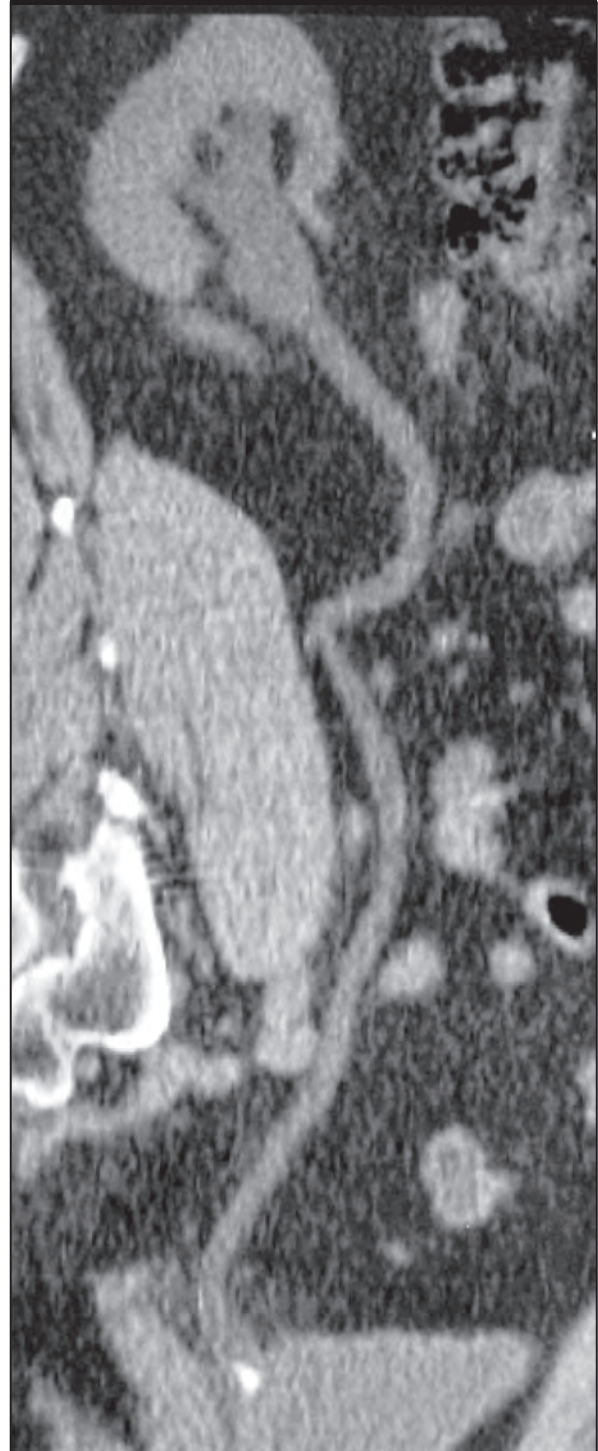
A sensibilidade do US na detecção de cálculos calcínicos renais depende de seu tamanho e não de sua composição, sendo maior naqueles com 5 mm ou mais. Cálculos pequenos são problemas diagnósticos na US, pois é difícil distingui-los do seio renal ecogênico. US não é precisa para determinar o tamanho dos cálculos.

Embora radiografia simples do abdome, associada a US dos rins e das vias urinárias, possa diagnosticar grande parte dos cálculos urinários, TC helicoidal é método de escolha na avaliação da urolitíase, principalmente na vigência de cólica renal, atingindo sensibilidade e especificidade superiores a 95%. Cálculos renais relacionados ao tratamento com indinavir de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida são radiotransparentes e conseqüentemente difíceis de ser visualizados na TC. A não ser em raros casos não conclusivos, não há necessidade do uso de meio de contraste endovenoso para essa avaliação. TC sem contraste permite localizar e medir com precisão cada cálculo urinário, além de quantificar sua densidade, fator diretamente relacionado ao planejamento terapêutico em algumas situações (Figura 3). Sabe-se que cálculos com valores de densidade maiores que 1.000 unidades de Hounsfield (UH) são mais resistentes à fragmentação.

Até um terço das TC realizadas para pesquisa de dor no flanco revelam achados não relacionados à doença renal e muitos explicam o quadro de dor abdominal. Nessas situações, por vezes há necessidade da complementação com meio de contraste venoso.

RM, embora tenha sensibilidade reduzida na detecção de cálculos urinários, pode ser utilizada como método alternativo principalmente em gestantes. Caso não

Figura 3 – Cálculo ureteral. TC *multislice* sem contraste endovenoso, reconstrução curva, mostra as vias urinárias direitas em toda a sua extensão. Notar pequeno cálculo rádio-opaco na porção terminal do ureter, causando discreta ectasia ureteral a montante.



seja possível identificar o cálculo propriamente dito, o ponto de obstrução urinária e os sinais secundários da obstrução são facilmente identificados.

MASSAS RENAIS

Massas renais císticas

Cerca de 60% das lesões císticas renais detectadas pelos métodos de imagem são cistos simples. Na US, cisto simples é bem delimitado, tem paredes finas, conteúdo homogêneo e anecoico, reforço acústico posterior e eventualmente sombra acústica marginal criada pela interface feixe acústico-parede do cisto. Emprego de Doppler em cores é fundamental também para análise complementar, pois é útil na caracterização das lesões císticas renais. Lesões vasculares (aneurismas e comunicações arteriovenosas) podem simular lesões císticas simples ou complexas. Dessa maneira, toda lesão cística renal, principalmente quando situadas no seio renal, necessitam de avaliação complementar com Doppler em cores. Cistos complexos detectados pela US necessitam avaliação complementar com TC ou RM, com meio de contraste endovenoso, para adequada caracterização e categorização, de acordo com a classificação de Bosniak.

Na TC, cisto simples apresenta interface nítida com o parênquima, tem paredes imperceptíveis e sua densidade varia de 0 UH a 20 UH. Cistos maiores que 1,5 cm costumam ter densidade de 0-10 UH (Figura 4). Após injeção endovenosa do meio de contraste, o aumento de atenuação do cisto maior que 1,5 cm de diâmetro não deve exceder 10 UH. Lesões que apresentam aumento da atenuação entre 10 a 15 UH pós-contraste são consideradas de origem indeterminada e devem ser avaliadas com US dirigida ou RM, com agente paramagnético, para confirmação ou não da natureza cística da lesão. Mais de dois septos finos internos ou cistos hiperdensos (menores que 3,0 cm, com parte da lesão projetando-se

para fora do rim) caracteriza cisto complexo categoria Bosniak II (Figura 5). Cistos hiperdensos têm conteúdo hemorrágico ou proteico de alta densidade (>20 UH) que não se impregnam com contraste. Bosniak IIS são cistos hiperdensos totalmente intrarrenais ou cistos hiperdensos exoftícos desde que maiores que 3,0 cm, aqueles discretamente heterogêneos ou com calcificação um pouco mais espessa, necessitando, portanto, de seguimento evolutivo (S = seguimento evolutivo), preferencialmente com RM em seis meses. Se estável, sugere-se controle anual por cinco anos (ainda não há consenso sobre a duração do seguimento). Categoria Bosniak III são lesões císticas que, na maioria, devem ser cirurgicamente exploradas, pois têm 50% de chance de malignizarem. Apresentam mais de dois septos finos ou septos espessos impregnáveis por contraste e/ou calcificações e margens irregulares e impregnáveis por contraste (Figura 6). Cistos com nítido componente sólido intracístico ou nódulo mural impregnáveis por contraste (Bosniak IV) são definitivamente malignos.

De forma prática, pode-se afirmar que cistos categorias I e II são sempre benignos e cistos categoria IV são quase sempre malignos (95%). Por sua vez, os de categoria IIS

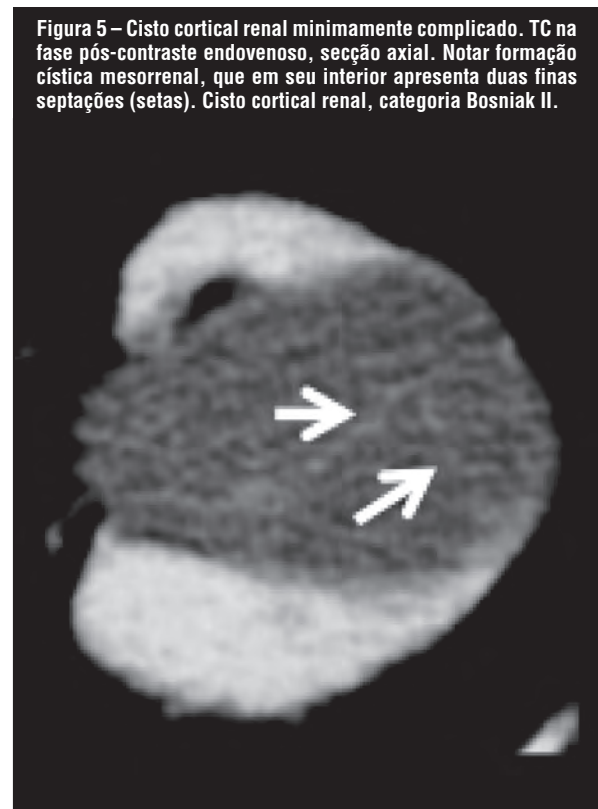
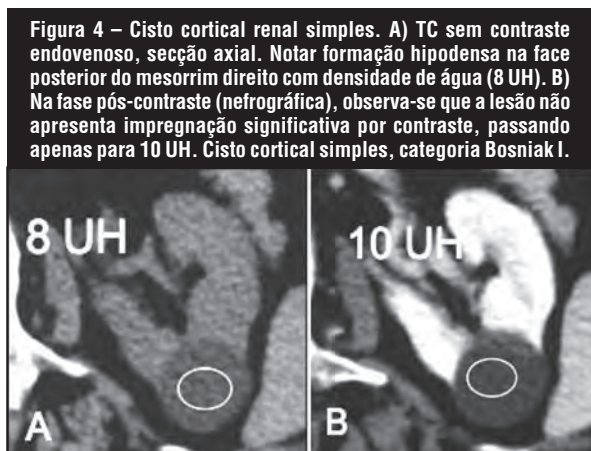
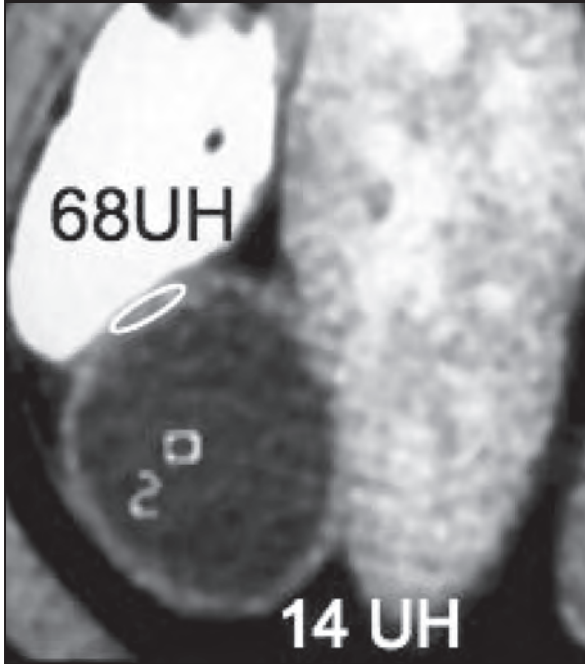


Figura 6 – Cisto cortical renal de origem indeterminada. TC na fase pós-contraste endovenoso, secção axial. Notar formação cística exofítica com centro hipodenso (14 UH), porém com cápsula difusamente espessada e impregnável por contraste. Cisto cortical renal (categoria Bosniak III) considerado de origem indeterminada, pois apresenta chance de 50% de benignidade e 50% de malignidade.



têm apenas 5% de risco de malignização, enquanto os Bosniak III apresentam 50% de risco de malignizarem.

RM é ligeiramente mais precisa que TC para caracterizar massas císticas complexas, pois em alguns casos pode mostrar septações adicionais ou espessamento e impregnação das paredes dos cistos ou de seus septos internos não detectados pela TC. Isso é particularmente observado quando utilizamos a técnica de subtração (em que a fase pós-contraste do exame é subtraída das imagens da fase pré-contraste). Dessa subtração, resultam imagens processadas nas quais evidenciam-se apenas as estruturas com impregnação pelo contraste paramagnético, sejam septos ou porções sólidas. Realização da fase arterial pós-contraste durante a avaliação da massa renal pela TC (angio-TC) ou pela RM (angio-RM) geralmente fornece informações precisas sobre a natureza vascular da lesão.

Massas renais sólidas

Atualmente, a maioria dos tumores renais é diagnosticada incidentalmente ou consequente a sintomas e a sinais inespecíficos. Esses tumores são geralmente

pequenos (<3 cm) e de localização periférica, com tendência de se manifestarem como lesões hiperecogênicas na US e, às vezes, com hiperecogenicidade semelhante à da gordura do seio renal. Portanto, lesão nodular sólida hiperecogênica pode representar um angiomiolipoma (AML) ou um carcinoma de células renais hemorrágico (CCR). Quando presentes, alguns sinais ultrassonográficos podem ser úteis no diagnóstico diferencial. Pseudocápsula ou microcistos internos favorecem o diagnóstico de CCR (Figura 7), enquanto a de sombra acústica secundária à gordura favorece AML. O ideal é se realizar TC complementar em lesões nodulares renais hiperecogênicas para essa caracterização (Figura 8).

Uso de meio de contraste é fator fundamental para caracterização tecidual da lesão renal pela TC, pois apresenta acurácia diagnóstica geral ao redor de 95%. Ele é importante também para determinar a real extensão da lesão (estadiamento).

Análise das fases sem contraste, arterial, nefrográfica e excretora é importante para caracterizar o tipo histológico e o estadiamento da lesão. Tumor renal único ou múltiplo, bem delimitado, não calcificado e contendo

Figura 7 – Carcinoma de células renais. Ultrassonografia renal, secção axial, evidencia nódulo sólido relativamente hiperecogênico em relação ao parênquima normal. Notar fina banda hipocogênica ao redor do nódulo (setas), representativa da pseudocápsula.

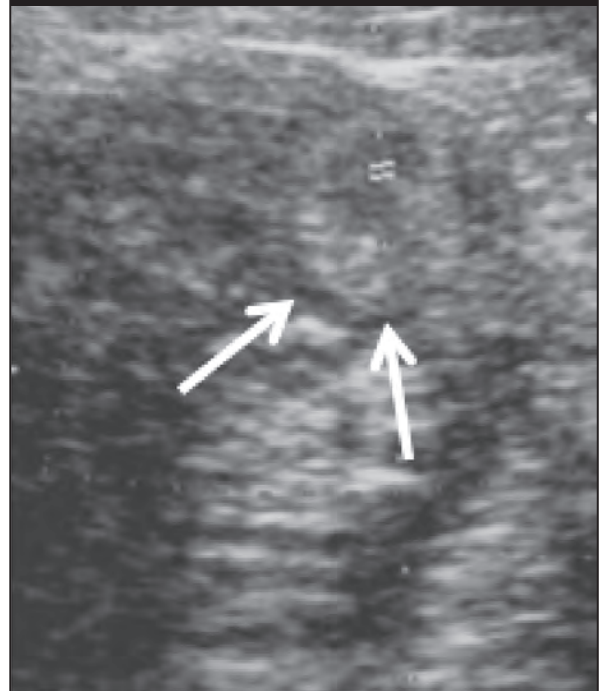


Figura 8 – Carcinoma de células renais hipercogênico. A) Exame ultrassonográfico do rim direito, secção sagital. Notar nódulo sólido fortemente hipercogênico no polo superior renal. B e C) TC renal pré e pós-injeção endovenosa de contraste, respectivamente, mostra que o nódulo é hiperdenso e impregna-se por contraste (passando de 55 UH na fase sem contraste para 133 UH na fase pós-contraste). O aspecto macroscópico revelou tumor hemorrágico.



densidade de gordura na fase sem contraste (atenuação menor do que -30 UH) é considerado AML (Figura 9). TC realizada com cortes finos (3 a 5 mm) e kV e mAs adequados consegue identificar até diminutas quantidades de gordura no interior desses tumores.

Oncocitomas renais são tumores incomuns que, quando pequenos, geralmente manifestam-se como lesão bem delimitada, hiperdenso na fase sem contraste, às vezes encapsulada e homoganeamente impregnável por contraste. Quando maiores, podem apresentar área

central hipodensa na TC e hipointensa na RM, que representa uma cicatriz fibrótica (Figura 10). Embora sugestivos de oncocitoma, esses achados são inespecíficos, pois ocorrem também no carcinoma de células renais (CCR). Por esse motivo e dependendo da condição clínica do paciente e da influência do resultado em seu manuseio, pode-se utilizar biópsia percutânea para confirmação diagnóstica.

O aspecto do CCR na TC depende de seu tamanho, de sua vascularização, de sua extensão e da

Figura 9 – Angiomiolipoma renal. A) Exame ultrassonográfico do rim direito, secção sagital. Notar nódulo sólido fortemente hipercogênico no polo inferior renal. B) TC renal sem injeção endovenosa de contraste revela nódulo cortical homoganeamente hipodenso e com teor gorduroso (densidade -85 UH).

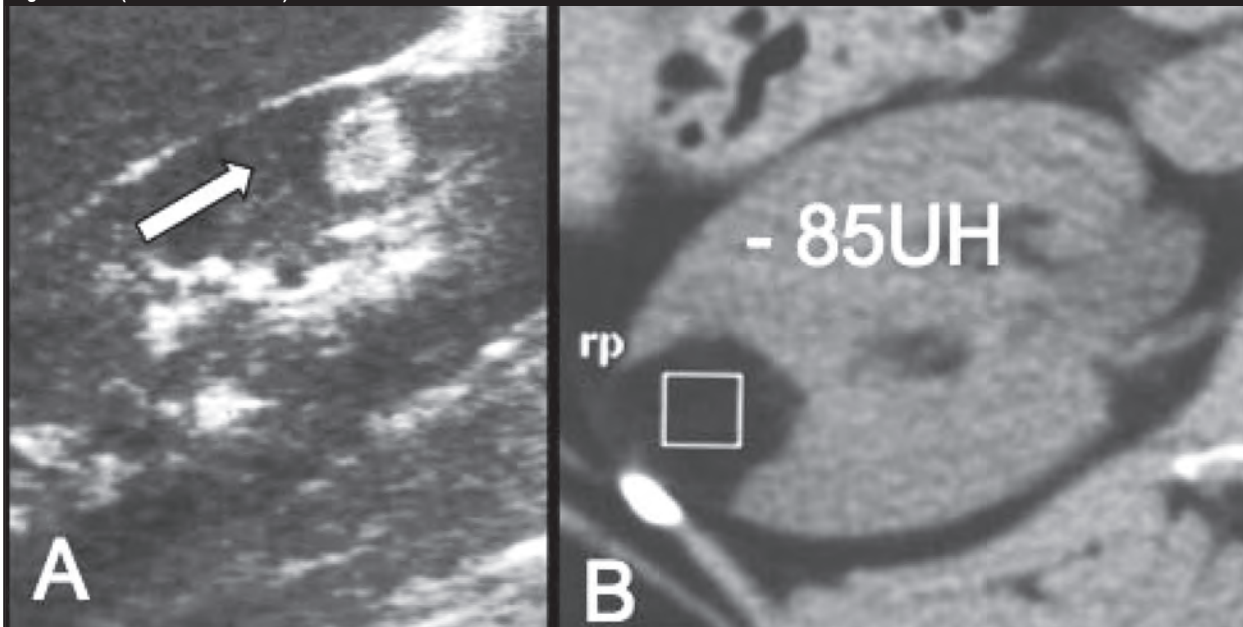


Figura 10 – Oncocitoma renal. RM renal pós-contraste endovenoso, secção axial. Notar lesão expansiva bem delimitada, relativamente hipovascularizada, na porção anterior do mesorrím, que apresenta em seu interior banda linear hipointensa representativa de cicatriz fibrótica (setas).



presença ou não de necrose. CCRs variam de lesões císticas complexas (Bosniak IV) a lesões sólidas, que são as formas mais frequentes. Na fase sem meio de contraste endovenoso, neoplasias sólidas podem ser hiperdensas em relação ao parênquima renal normal e homogêneas (principalmente as pequenas simulando AML), hipodensas ou isodensas. Após contraste endovenoso, essas lesões podem ter impregnação homogênea (quando pequenas) ou heterogênea (quando maiores) por hemorragia, necrose ou calcificação. Em lesões menores que 3,0 cm pode haver um halo hipodenso periférico (pseudocápsula) que em caso positivo ajuda a prever que o tumor é confinado. CCRs podem ocasionalmente invadir a gordura do seio renal e o sistema pielocalicinal.

Metástases renais são raras e mesmo em pacientes com tumor primário conhecido, ao encontrarmos nódulo sólido renal, devemos considerar a possibilidade de novo tumor primário (renal) benigno ou maligno. Nessa situação, biópsia percutânea da lesão guiada por método de imagem pode auxiliar na condução do caso. Devemos considerar metástases renais como diagnóstico diferencial quando existem múltiplos nódulos sólidos, bilaterais, de pequenas dimensões e em pacientes com tumor primário conhecido. As metástases renais mais comuns são secundárias a tumores de pulmão, mama, do trato gastrointestinal e a melanoma.

TUMORES UROTELIAIS (TRATO URINÁRIO ALTO)

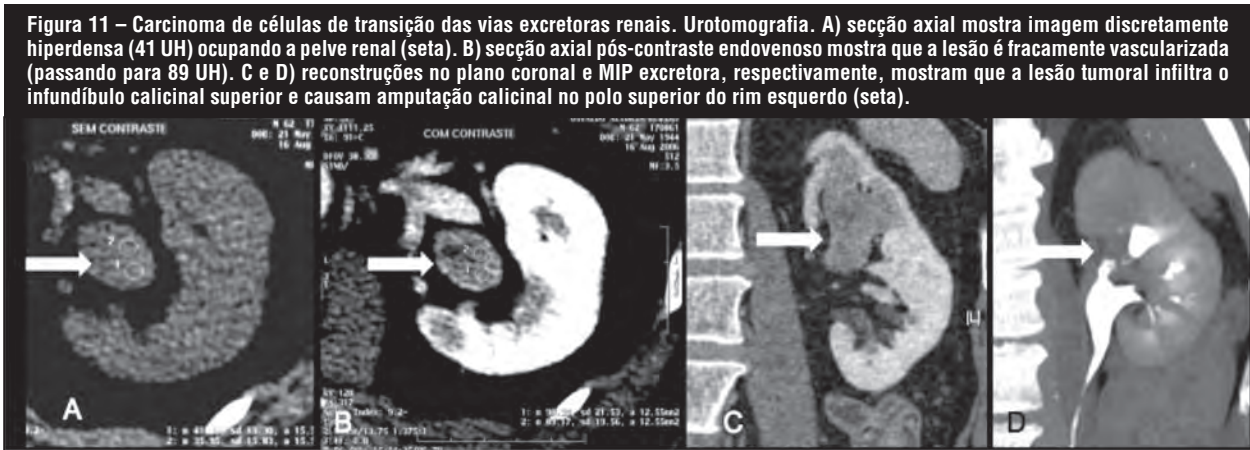
A maioria dos tumores primários das vias coletoras renais é maligna, sendo mais frequentes do que nos ureteres, e correspondem a até 7% dos tumores primários renais. Carcinoma de células transicionais (CCT) é o tipo histológico mais comum (90%), com tendência a multicentricidade (bilateralidade sincrônica em tumores pielocalicinais em 1 a 2%). Uma vez diagnosticado tumor do trato urinário alto é obrigatório o seguimento evolutivo desses pacientes, pois tumores na bexiga podem se desenvolver metacronicamente em cerca de 40% dos pacientes.

Hematúria (macro ou microscópica) é a manifestação clínica mais comum, podendo ou não estar associada a perda de peso, massa palpável ou dor lombar.

Existem diversas formas de apresentação por imagem dos tumores das vias coletoras. Embora UE identifique corretamente a maioria deles, esse método pode perder até 40% desses tumores. Quando faz o diagnóstico, o achado clássico é de irregularidades calicinais e/ou falhas de enchimento. Além de detectar com maior sensibilidade, TC e RM também permitem a realização do estadiamento dos CCTs. Urotomografia (Uro-TC) é o exame radiológico de escolha para investigação de paciente com hematúria. Quando diagnosticados com US, TC ou RM, CCTs pielocalicinais manifestam-se por espessamento focal parietal urotelial ou por massa de partes moles ocupando o seio renal, e quando causam obstrução infundibular, promovem ectasia dos cálices (Figura 11). Tumores maiores são mais invasivos e apresentam alterações parenquimatosas renais focais, com padrão de crescimento centrífugo, com contornos renais mantidos. Quando maiores, apresentam-se como grandes massas “reniformes” com extensa infiltração parenquimatosa, podendo ou não exceder os limites da pelve renal (extensão transpélvica).

Embora nefroureterectomia seja a forma clássica do tratamento cirúrgico desse tipo de tumor, avanços recentes e a possibilidade de ressecção endoscópica parcial naqueles tumores pequenos e não invasivos nos obriga a estudar com detalhes cada caso, preferencialmente por uro-TC ou uro-RM.

Diagnósticos diferenciais principais são tumores mesodérmicos do trato urinário, entidades raras que se originam do tecido conjuntivo submucoso. Pólipo fibroepitelial é o mais comum desses tumores e ge-



ralmente localiza-se no ureter, manifestando-se como massa multilobulada (em cacho de uva) que ocupa a via coletora, associada ou não a dilatação pielocalicinal.

ADRENAL

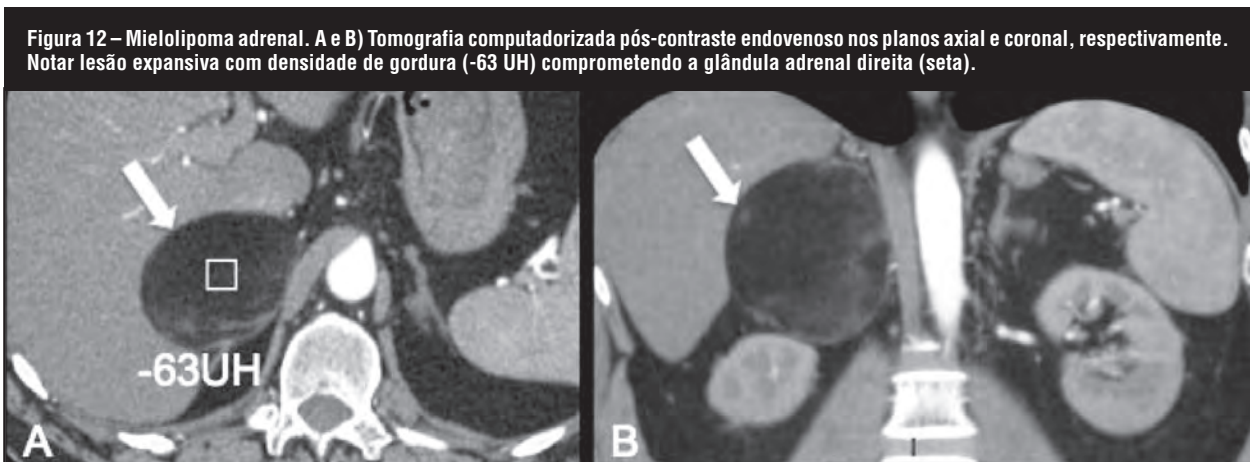
A dificuldade encontrada no passado para investigação das adrenais, com exames como pneumoretroperitoneo, planigrafia etc., sugerindo o diagnóstico apenas pelo deslocamento das estruturas adjacentes, não acontece atualmente. Com o advento e o aprimoramento da US, da TC e da RM, detectamos e caracterizamos lesões adrenais cada vez menores e com acurácia elevada.

Embora US permita identificação de lesões adrenais, particularmente à direita, TC é método de escolha para sua adequada caracterização. RM é ideal para casos em que a TC for inconclusiva ou para avaliação de crianças, mulheres grávidas e de pacientes contraindicados ao estudo tomográfico.

Hiperplasia das glândulas adrenais manifesta-se por graus variáveis de espessamento difuso e bilateral das glândulas, sendo possível, não raramente, que o paciente tenha quadro clínico compatível típico, mas com hiperplasia imperceptível ao exame radiológico.

Lesões adrenais com densidade tomográfica semelhante à gordura retroperitoneal adjacente ou à gordura subcutânea, com ou sem calcificações, são caracterizadas como mielolipomas. Mielolipomas são tumores benignos não funcionantes, mas é preciso atenção especial se for maior que 5,0 cm por causa da possibilidade de sangramento espontâneo da lesão (Figura 12).

Nódulos únicos ou múltiplos menores que 3 cm de diâmetro, circunscritos, homogêneos e com baixa densidade tomográfica (abaixo de 10 UH) são caracterizados como adenoma. Esse achado tem especificidade de 96%, sem necessidade de avaliação radiológica adicional. Lesão com mais de 10 UH é considerada indeterminada e o próximo passo na investigação é a obtenção do índice de

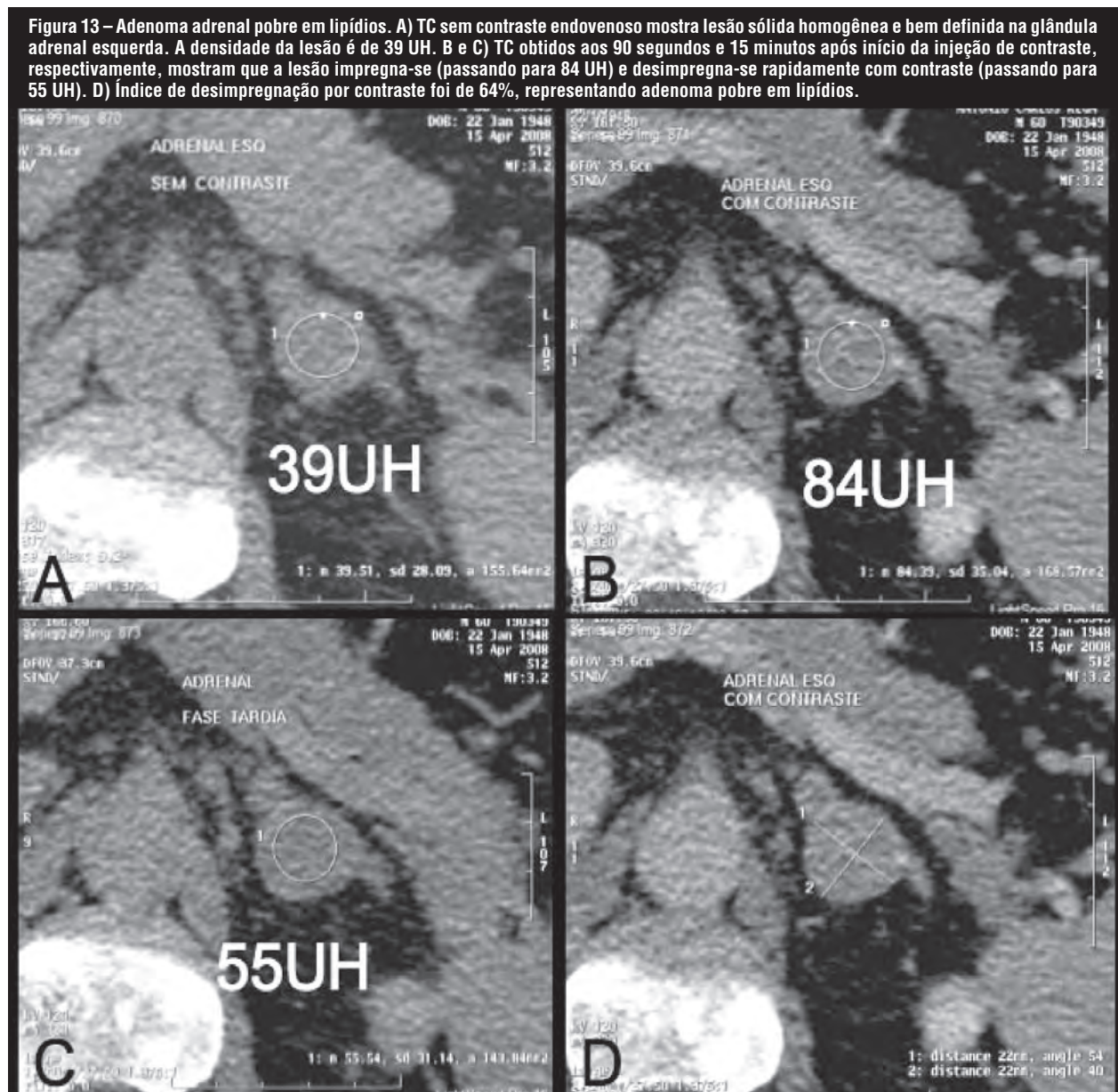


desimpregnação por contraste à TC. Nesse estudo, avalia-se a densidade da lesão nos 1º e 15º minutos após injeção do meio de contraste endovenoso. Utilizando-se fórmulas específicas para cálculo, conclui-se como adenoma pobre em gordura se o índice de desimpregnação absoluto for maior ou igual a 60% (Figura 13). Caso contrário, a lesão permanece indeterminada e podemos então estudá-la com RM (técnicas de *chemical shift*), quando mesmo lesões com baixo índice de gordura podem ser detectadas.

Feocromocitomas são paragangliomas originados nas adrenais, o que ocorre em 90% dos casos, e podem manifestar-se com amplo espectro de achados por

imagem. A forma clássica, com nódulo fortemente hipervascularizado na TC e na RM e com hipersinal nas sequências ponderadas em T2 na RM, ocorre apenas em pouco mais de 50% dos pacientes, o que dificulta o diagnóstico. Associação com dados clínicos e laboratoriais é fundamental ao diagnóstico. Exame de medicina nuclear (MIBG) é útil para confirmação diagnóstica.

Carcinomas adrenais geralmente manifestam-se como grandes massas sólidas (maiores que 4 a 6 cm), heterogeneamente impregnáveis pelo meio de contraste, podendo ter necrose central. Calcificações ocorrem em até 30%.



Metástases adrenais, com adenomas, representam a maioria das lesões adrenais. Metástases apresentam-se geralmente com margens irregulares, textura heterogênea e com índice de desimpregnação por contraste abaixo de 60%. Na maioria das vezes o paciente tem antecedentes oncológicos. Eventualmente, metástases adrenais são bilaterais em virtude de sua propagação hematogênica. Outro achado importante que sugere malignidade em nódulo adrenal e sem gordura macroscópica é o aumento de seu volume em exames seriados. Adenomas tendem a se manter estáveis em 12 meses. Desse modo, mesmo que a lesão tenha característica tomográfica de adenoma, mas cresça durante esse período, deve-se considerar malignidade. Nessa circunstância ou quando a lesão adrenal não tiver características típicas por imagem, biópsia percutânea da lesão dirigida por imagem pode ser executada.

LEITURA RECOMENDADA

1. Prando A, Prando D, Caserta NMG, Bauab Jr T, editores. Urologia: diagnóstico por imagem. São Paulo: Sarvier; 1997.
2. Prando A, Martins DL, Prando P. Diagnóstico diferencial das massas renais. In: Ferreira U, Campos RSM, Matheus WE, editores. Proteus: palestras e reuniões organizadas para a preparação ao título de especialista em urologia, SBU. 2ª ed. São Paulo: Planmark; 2009.
3. Tamm EP, Silverman PM, Shuman WP. Evaluation of the patient with flank pain and possible ureteral calculus. *Radiology*. 2003;208:319-29.
4. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. *Radiology*. 2008;249:16-31.
5. Boland GWL, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249:756-75.
6. Martins DL, Baroni RH, Blasbalg R, Viana PCC, Bezerra ROF, Donato Jr. F, et al. Avaliação por ressonância magnética dos tumores de adrenal com correlação histológica. *Radiol Bras*. 2008;41:55-62.
7. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986;158:1-10.
8. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236:441-50.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
6

Imagens em Urologia:
Trato Urinário Inferior
e Órgãos Genitais

Bruna Schmitz Serpa
Ronaldo Hueb Baroni

BEXIGA

Bexiga urinária pode ser avaliada por vários métodos de imagem, iniciando com cistografia/uretrocistografia, passando pela ultrassonografia (US) e culminando com os métodos seccionais mais avançados, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Entretanto, é importante salientar que diversas lesões vesicais, como processos inflamatórios e tumores planos, podem não ser adequadamente caracterizados pelos métodos de imagem, sendo necessária a complementação com cistoscopia. A seguir, descreveremos com maiores detalhes os métodos de imagem mais indicados nas doenças vesicais.

Trauma

Historicamente, cistografia foi utilizada na avaliação dos traumas vesicais por permitir a identificação de extravasamentos de contraste aos espaços intra e extraperitoneais. Entretanto, esse método não permite estudo da parede vesical ou de outros órgãos.

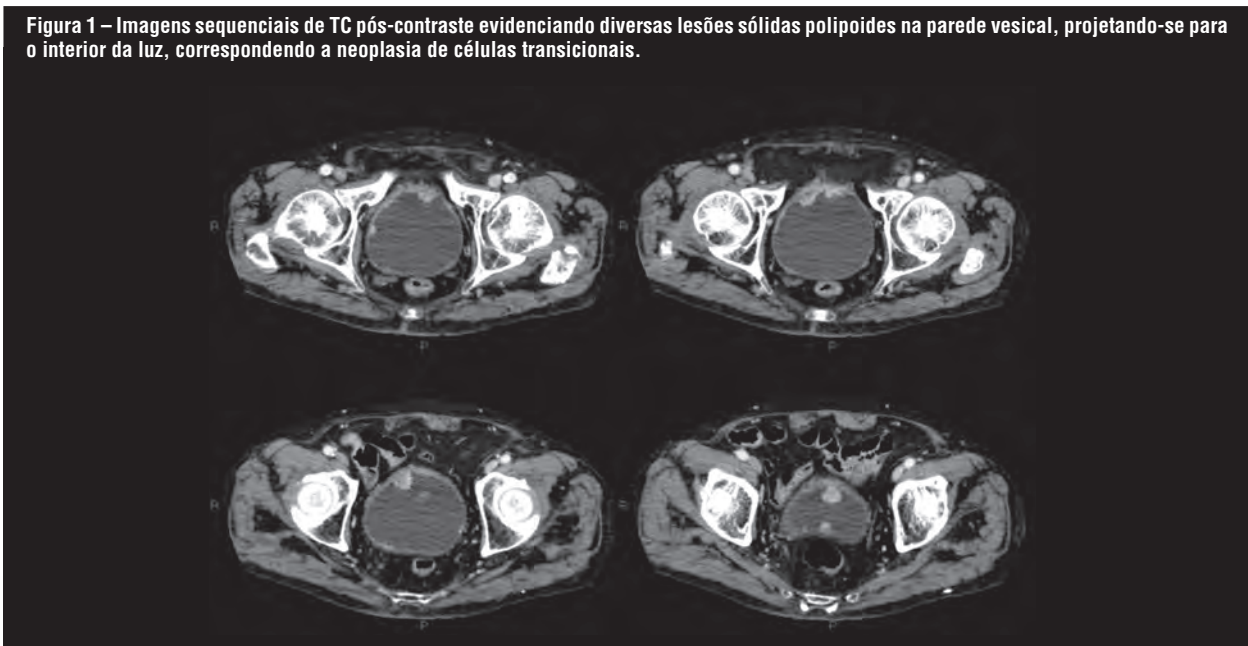
Cistografia por TC tem sido preconizada em substituição à cistografia convencional em pacientes com suspeita de trauma na bexiga. Na contusão vesical (tipo 1) as imagens são normais. Na ruptura intraperitoneal (tipo 2) a cistografia por TC mostra contraste intraperitoneal em torno de alças intestinais, entre pregas mesentéricas e nas goteiras parietocólicas.

Manifestações de lesão intersticial (tipo 3) incluem hemorragia intramural e extravasamento submucoso de contraste sem extensão transmural. Na ruptura extraperitoneal (tipo 4) o caminho de contraste extravasado é variável: o extravasamento limita-se ao espaço perivesical na ruptura extraperitoneal simples, enquanto nas complexas o contraste estende-se para além do espaço perivesical, podendo dissecar numa variedade de planos e de espaços fasciais. Ruptura combinada intra e extraperitoneal (tipo 5) geralmente mostra padrões de extravasamento típicos para ambos os tipos de lesões. Familiaridade com essas características da cistografia por TC permitem classificação exata das lesões vesicais e tratamento rápido, eficaz e com menor exposição à radiação.

Tumores

Urografia excretora, embora classicamente utilizada na detecção de câncer de bexiga, tem sensibilidade menor que 60%. Assim, TC e RM têm sido preferencialmente utilizadas para detecção e para estadiamento dos tumores vesicais. Protocolos dedicados de Uro-TC (preferencialmente) ou Uro-RM (alternativamente) devem ser utilizados avaliando-se toda a via excretora, por causa de tumores sincrônicos do trato alto, com contraste endovenoso (Figura 1).

Figura 1 – Imagens sequenciais de TC pós-contraste evidenciando diversas lesões sólidas polipoides na parede vesical, projetando-se para o interior da luz, correspondendo a neoplasia de células transicionais.



Uro-TC com múltiplas fileiras de detectores (*multislice*) é o método de escolha na avaliação de pacientes com hematúria ou naqueles com lesões vesicais identificadas à US. Ela tem excelente resolução espacial e permite, num único estudo, avaliação da lesão e do trato urinário alto, além do estadiamento locorregional e a distância.

Tumores geralmente são lesões polipoides que se projetam ao interior da luz vesical. Entretanto, podem apresentar-se como lesões planas, nesses casos de difícil caracterização aos métodos de imagem. TC e a RM permitem detectar a extensão extravesical dos tumores (com vantagem para RM), porém nenhum dos métodos substitui cistoscopia com biópsia na identificação das camadas parietais envolvidas. Recomenda-se que Uro-TC seja realizada antes da ressecção por cistoscopia, pois as alterações decorrentes da biópsia podem prejudicar a adequada avaliação da lesão e seu estadiamento.

Processos inflamatórios

Em geral, processos inflamatórios e infecciosos vesicais (cistites) não têm manifestações radiológicas específicas, salvo quando acentuados ou crônicos. Algumas formas de cistites (cística, glandular e eosinofílica) requerem diagnóstico patológico.

Infecção de bexiga por tuberculose e esquistossomose costuma produzir espessamento da parede vesical e ulceração na fase aguda e deve ser suspeitada em pacientes imunocomprometidos ou procedentes de áreas endêmicas. Tuberculose vesical crônica manifesta-se com grande retração e irregularidade dos contornos vesicais e acentuada redução na distensibilidade.

Algumas entidades inflamatórias, como pseudotumor inflamatório, podem aparecer como massa polipóide, por vezes cursando com ulceração e sangramento. Já endometriose vesical manifesta-se como massas submucosas na RM, com focos hemorrágicos e de fibrose. Essas massas podem ser grandes e ter componente extravesical.

Diagnósticos de cistite pós-quimioterapia e cistite actínica devem ser considerados quando houver antecedente clínico compatível, uma vez que os sinais radiológicos são inespecíficos. Doenças inflamatórias extrínsecas, como doença de Crohn e diverticulite, podem estar associadas com fístula à bexiga. Para todos esses casos, recomendam-se os métodos axiais (TC e RM).

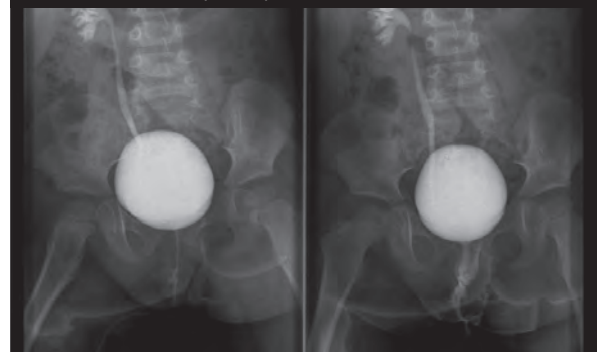
Bexiga neurogênica

Uretrocistografia miccional (UCM) é um método acurado para diagnóstico de bexiga neurogênica, e alterações relacionadas à discinesia do esfíncter incluem aumento do calibre uretral e divertículos vesicais. US e os métodos seccionais podem mostrar os mesmos achados.

Refluxo Vesicoureteral

Avaliação diagnóstica primária de refluxo vesicoureteral (RVU) deve ser realizada por UCM, geralmente após uma ou mais infecções do trato urinário. UCM deve ser utilizada para documentar existência de RVU, determinar seu grau e se o refluxo ocorre durante micção ou durante enchimento vesical. De acordo com o Internacional Reflux Study Committee, a classificação de RVU é a seguinte: grau I: apenas ureter; II: ureter, pelve e cálices com fórnices normais; III: leve ou moderada dilatação ou tortuosidade do ureter e dilatação moderada da pelve renal; IV: dilatação ou tortuosidade moderada do ureter e dilatação moderada da pelve renal e do cálice; completa obliteração do ângulo agudo dos fórnices; V: dilatação e tortuosidade do ureter, dilatação da pelve renal e cálices; impressões papilares não são mais visíveis na maioria dos cálices. As vantagens desse método incluem ainda identificação de achados associados, como divertículos da bexiga (Figura 2).

Figura 2 – Uretrocistografia miccional evidenciando refluxo vesicoureteral à direita, até cálices, sem significativa dilatação do sistema coletor (grau II).



URETRA

Uretrocistografia retrógrada (UCR) e UCM são as modalidades de escolha para imagens da uretra, enquanto modalidades multiplanares de imagem (US,

TC e RM) são úteis para avaliar estruturas periuretrais. UCR identifica lesões traumáticas, doenças inflamatórias e estenoses da uretra masculina. Embora UCM e US sejam frequentemente utilizadas para pesquisar divertículos uretrais em mulheres, atualmente RM é o método de escolha para esse fim por ser não invasivo e ter excelente resolução anatômica. RM também se tornou a modalidade preferida no estadiamento local dos tumores da uretra.

Trauma

Tradicionalmente, trauma uretral tem sido classificado anatomicamente como anterior ou posterior. Lesão uretral posterior geralmente é causada por uma força de esmagamento à pelve e associa-se a fraturas de bacia. Lesão da uretra anterior geralmente é causada por trauma isolado.

Lesões da uretra posterior podem ser classificadas em três tipos com base em achados de UCR: na lesão tipo I, não há ruptura dos ligamentos puboprostáticos, enquanto na tipo II a uretra é rompida acima do diafragma urogenital, que permanece intacto, e não há extravasamento de contraste ao períneo. Na lesão tipo III a membrana uretral é rompida, a lesão estende-se à uretra bulbar por laceração do diafragma urogenital, sendo caracterizada na UCR por extravasamento de contraste não só ao espaço extraperitoneal pélvico, mas também ao períneo. Ruptura completa da uretra membranosa do sexo masculino, que ocorre nas lesões tipos II e III, pode resultar em deslocamento da bexiga para fora da pelve.

UCR é indicada para todos os pacientes com ferimentos penetrantes do pênis porque até a metade desses pacientes tem lesão uretral. RM é útil quando a apresentação clínica é atípica, pois permite a localização exata da lesão e a avaliação dos corpos cavernosos.

Processos inflamatórios

Nas uretrites comuns (não complicadas), geralmente não são necessários exames de imagem. Nos casos em que há suspeita de complicações, US pode mostrar abscesso periuretral, enquanto TC e RM são úteis para avaliar a extensão do abscesso periuretral e as complicações (como gangrena de Fournier).

Na tuberculose, UCR tipicamente mostra uma uretra anterior com estenoses associada a várias fístulas prostáticas e cutâneas. Fistulografias simultâneas podem ser úteis para avaliar a extensão do processo.

Estenoses de uretra

Avaliação radiográfica por UCR e UCM ajuda a definir localização, tamanho, número e grau das estenoses uretrais. Sonouretrografia pode ser utilizada para orientar o planejamento e o tratamento adjuvante nos pacientes, com conhecida estenose da uretra bulbar, sendo considerada método complementar a UCR para estimar a extensão da lesão (Figura 3).

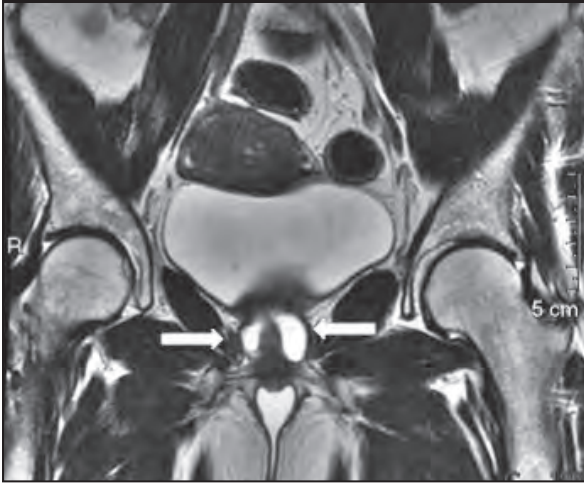


RM é considerada a melhor modalidade de imagem para avaliação da anatomia pélvica pós-traumática. Imagens de RM multiplanares ponderadas em T2 podem definir a posição da próstata e a quantidade de fibrose pélvica, além de determinar o comprimento do defeito da uretra posterior.

Divertículos uretrais femininos

Classicamente, detecção de divertículos uretrais femininos era feita por UCM, uretrografia de duplo balão ou US transvaginal/translabial. Porém, por sua capacidade multiplanar, excelente contraste entre os tecidos e ausência de radiação ionizante, atualmente RM é a modalidade de escolha para demonstrar divertículos uretrais, particularmente naqueles complexos, com colo estreito ou não comunicante. Inclusive, RM pode ser realizada de forma completamente não invasiva, com bobinas de torso/pélvica, dispensando uso de bobinas endovaginal ou endorretal (Figura 4).

Figura 4 – RM ponderada em T2 no plano coronal demonstrando divertículo uretral em paciente do sexo feminino (setas).



Tumores

Normalmente, o diagnóstico de tumores da uretra é sugerido clinicamente ao exame físico. UCR geralmente mostra estreitamento focal e irregular da uretra. US e TC podem mostrar massa uretral com atenuação de partes moles.

RM é o melhor método de imagem no carcinoma uretral, caracterizado como massa com intensidade de sinal baixa em T1 e discretamente alta em T2. RM permite ainda mostrar o tamanho e a localização da lesão, sendo útil para estadiamento local do tumor (principalmente se houver invasão ou não dos corpos cavernosos).

TESTÍCULOS

US é o exame mais indicado para identificação e caracterização inicial de patologias testiculares e peritesticulares, enquanto TC e RM são mais utilizadas no estadiamento e no *follow-up* de neoplasias testiculares.

Tumores testiculares

Lesões expansivas testiculares mais comuns são tumores de células germinativas que acometem principalmente adultos jovens, sendo classificados em seminomatosos (cerca de 50% dos casos) e não seminomatosos (outros 50%). Não seminomatosos compreendem tumor do saco vitelínico, coriocarcinoma, carcinoma embrionário e teratoma.

Em geral, na US seminoma apresenta-se como nódulo hipocogênico, homogêneo e circunscrito que raramente estende-se além dos limites da túnica albugínea. Mais raramente podem se apresentar como nódulos múltiplos no mesmo testículo e em menos de 5% dos casos podem ser bilaterais.

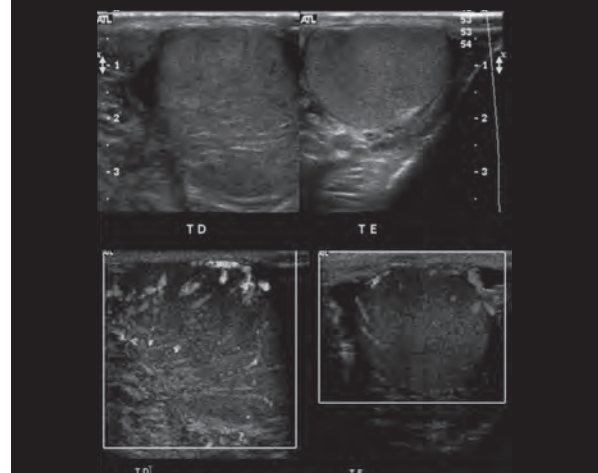
Tumores não seminomatosos têm aspecto ultrassonográfico variável, de acordo com sua constituição histológica, mas em geral são heterogêneos e têm limites pouco nítidos, com áreas císticas e focos hiperecogênicos decorrentes de calcificações, hemorragia ou fibrose.

Escroto agudo

Em pacientes com escroto agudo é extremamente importante a diferenciação entre torção testicular e orquiepididimite, que podem ter quadro clínico superponível. Para essa diferenciação, o método mais indicado é US com Doppler, que permite diagnóstico de torção testicular com sensibilidade, especificidade e valores preditivos de 90 a 100%. O diagnóstico baseia-se principalmente na identificação de fluxo arterial reduzido ou ausente no testículo comprometido, embora outros sinais fluxométricos e morfológicos subsidiários também sejam utilizados.

Por sua vez, o diagnóstico por imagem de orquiepididimite consiste na identificação de fluxo sanguíneo aumentado no lado acometido (ou mais raramente em ambos os testículos e epidídimos) (Figura 5).

Figura 5 – Ultrassonografia escrotal demonstrando assimetria das dimensões testiculares (D>E), com aumento do fluxo sanguíneo ao estudo color-Doppler, indicando quadro de orquiepididimite direita.



PRÓSTATA

US é o exame mais utilizado na avaliação rotineira da próstata, em especial para estimar o peso glandular, porém sua indicação mais importante é a de guiar a biópsia prostática por via transretal. Já RM é o método de escolha para estadiamento locorregional de tumores prostáticos (preferencialmente com utilização de bobina endorretal ou em aparelho de 3 Tesla).

Biópsia prostática transretal guiada por US

Na US, a maioria dos cânceres de próstata (CP) aparece como lesões hipocogênicas na zona periférica prostática. Costumam ser hipervascularizados ao estudo com Doppler ou com contraste ultrassonográfico à base de microbolhas.

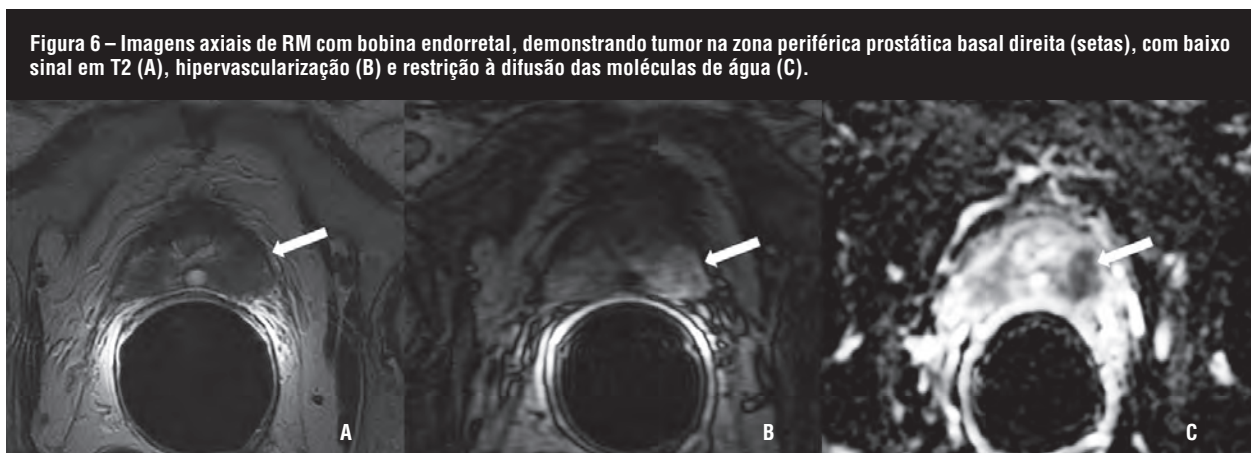
Biópsia guiada por US transretal é feita por técnica sistematizada, buscando obter fragmentos representativos das diversas regiões prostáticas. Atualmente, preconiza-se um mínimo de dez fragmentos da zona periférica, três fragmentos da glândula central e outros de áreas suspeitas à US ou ao Doppler (totalizando 13 ou mais fragmentos).

RM na avaliação do câncer prostático

Atualmente, RM com bobina endorretal (RMER) é o método de escolha para estadiamento locorregional do CP, com acurácia acima de 85% tanto em relação à extensão extracapsular quanto à invasão de vesículas seminais.

Em geral, os tumores apresentam-se como áreas de baixo sinal em T2 na zona periférica, porém outras entidades (como prostatite crônica e fibrose) podem ter esse mesmo aspecto. Para auxiliar nessa diferenciação, recomenda-se a utilização dos métodos complementares de RM funcional da próstata. O primeiro e mais conhecido é a espectroscopia de prótons, que consiste em utilizar-se do campo magnético do aparelho de RM para obter informações metabólicas baseados na concentração relativa de substâncias endógenas existentes na próstata. Tumores mostram redução das quantidades relativas (picos) de citrato e aumento dos picos de colina, enquanto na zona periférica normal o citrato está elevado e a colina, baixa. Outro método é a RM dinâmica após injeção de contraste paramagnético, também chamado perfusão. Tumores são identificados por apresentarem realce intenso, precoce e fugaz após injeção do contraste paramagnético (relacionado à presença de vasos neoformados e com maior permeabilidade capilar). Por fim, atualmente sequências ponderadas em difusão têm sido cada vez mais utilizadas. Nesse método, detecção de áreas suspeitas para neoplasia baseia-se na identificação de restrição à difusão das moléculas de água (por causa da maior celularidade nessas lesões) (Figura 6).

Recomenda-se intervalo mínimo de três semanas entre biópsia e RM para minimizar artefatos decorrentes do sangramento pós-biópsia. Como perspectiva promissora, destacamos o estudo da próstata em aparelhos de 3 Tesla (o dobro da intensidade do campo magnético dos aparelhos convencionais), que determinam significativo aumento no sinal de RM e podem dispensar a utilização de bobina endorretal em casos selecionados.



VESÍCULAS SEMINAIS E DUCTOS DEFERENTES

Embora USG e TC possam ser utilizadas na avaliação das vesículas seminais, o método mais indicado é a RM por permitir ótima caracterização da estrutura ductal, das paredes e do conteúdo vesicular.

Hemospermia

RM é o método de escolha para avaliação de pacientes com hemospermia recorrente/crônica, podendo ser realizada com ou sem bobina endorretal (a bobina permite análise mais detalhada das vesículas seminais e da próstata, porém não é imprescindível para avaliação de pacientes com hemospermia). O conteúdo hemorrágico é identificado com alto sinal nas sequências ponderadas em T1.

Vesiculite crônica hemorrágica é o achado mais comum na RM de pacientes com hemospermia e caracteriza-se por conteúdo hemorrágico nas vesículas seminais e nos ductos ejaculatórios, geralmente associado a espessamento parietal vesicular.

Tumores

Neoplasias malignas primárias das vesículas são muito raras e adenocarcinoma é a lesão mais comum. RM é o exame preferível para avaliação, embora US possa identificar aumento vesicular assimétrico, além de guiar a realização da biópsia transretal para obtenção de material histológico.

Tumores podem manifestar-se como massa retrovesical, com ou sem envolvimento prostático, ou como lesão vesicular infiltrativa com realce semelhante ao do câncer de próstata avançado. Critérios diagnósticos incluem perda da arquitetura normal, aumento das dimensões da vesícula com baixo sinal nas imagens ponderadas em T2 e obliteração do ângulo entre a próstata e a vesícula comprometida. Pode haver extensão à próstata ou à bexiga.

PÊNIS

Embora US venha sendo utilizada rotineiramente na avaliação do pênis, o maior contraste entre os tecidos moles e a melhor resolução espacial têm colocado RM como método de destaque na avaliação complementar das patologias penianas.

Disfunção sexual

US com Doppler para avaliação da função hemodinâmica do pênis de pacientes com disfunção sexual é feita para determinar se existe doença arterial ou se as veias são incompetentes. O pênis é avaliado no estado flácido e novamente depois de ereção induzida pela injeção intracorporal de papaverina ou de fármaco similar.

Medição da velocidade sistólica máxima nas artérias cavernosas, após injeção de papaverina, é um indicador preciso da função arterial. Assimetria do fluxo nas artérias cavernosas também sugere certo grau de insuficiência arterial. Em alguns casos, Doppler mostra incompetência venosa dorsal.

Trauma

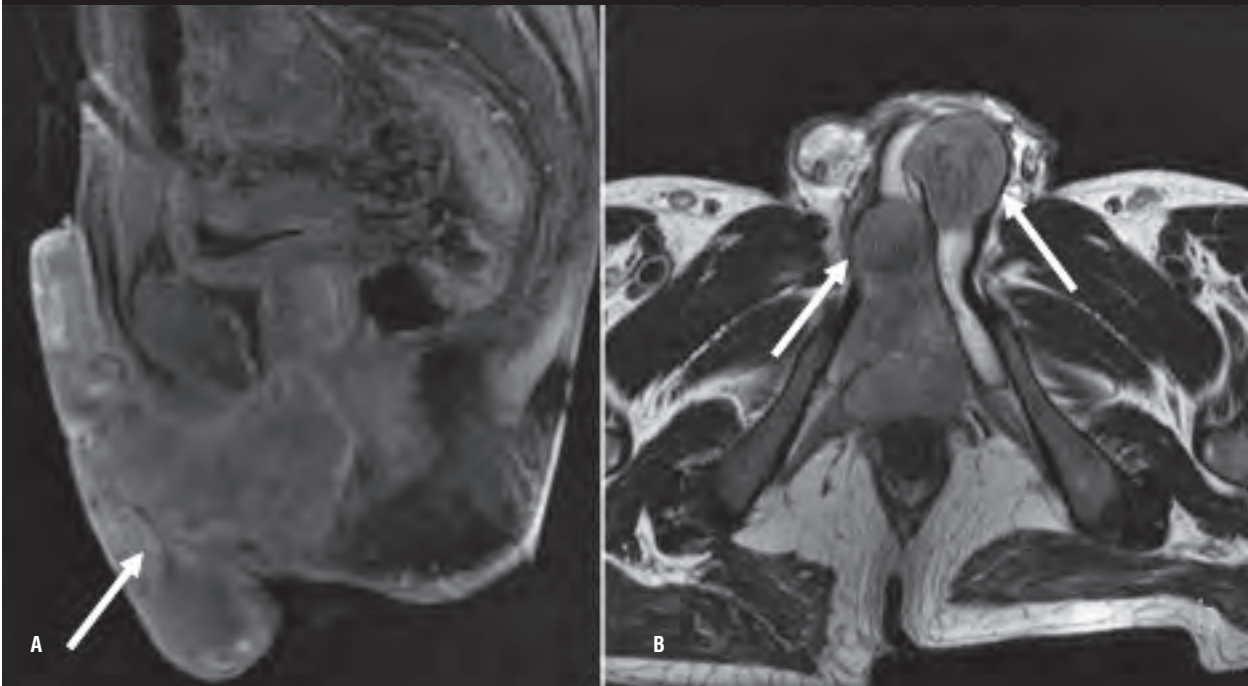
US é a técnica inicial de imagem para avaliar pacientes com trauma de pênis, pois pode identificar a anatomia normal e delimitar a natureza e a extensão da lesão, além de avaliar a vascularização peniana com técnicas de Doppler.

Por sua capacidade multiplanar e excelente contraste de tecidos, RM pode ser uma ferramenta complementar para avaliação de pacientes com fratura de pênis. Ela identifica a localização e a extensão da lesão da túnica albugínea com precisão, o que a torna particularmente útil na determinação da necessidade de intervenção cirúrgica, amplamente baseada na integridade da túnica. Lesões associadas em estruturas adjacentes (corpo esponjoso e uretra) também podem ser identificadas.

Tumores

RM é o método de imagem mais preciso para avaliação dos principais tipos de câncer do pênis, que geralmente manifestam-se como lesões solitárias, mal-definidas e infiltrativas, com baixo sinal nas sequências ponderadas em T1 e em T2. Imagens em T2 permitem melhor delineamento da margem do tumor e da extensão às estruturas adjacentes. Tumores realçam mais que corpos cavernosos nas imagens em T1 pós-gadólínio. TC não mostra claramente a extensão local dos tumores, mas é útil na pesquisa de metástases e na avaliação das complicações pós-operatórias (Figura 7).

Figura 7 – Imagens de RM sagital ponderada em T1 pós-contraste (A) e axial ponderada em T2 (B), demonstrando extensa lesão infiltrativa envolvendo corpos cavernosos e corpo esponjoso do pênis, com extensão ao escroto (setas). Anatomopatológico confirmou carcinoma espinocelular.



LEITURA RECOMENDADA

1. Vaccaro JP, Brody JM. CT cystography in the evaluation of major bladder trauma. *Radiographics*. 2000;20(5):1373-81.
2. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Sesterhenn IA. Neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2006;26(2):553-80.
3. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Davis JC. Inflammatory and nonneoplastic bladder masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2006;26(6):1847-68.
4. Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *Am J Roentgenol*. 2009;192(5):1197-208.
5. Kawashima A, Sandler CM, Wasserman NF, LeRoy AJ, King BF Jr, Goldman SM. Imaging of urethral disease: A pictorial review. *Radiographics*. 2004;24:S195-216.
6. Woodward PF, Sohaey R, O' Donoghue MF, Green DE. Tumors and tumor like lesions of the testis: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22(1):189-216.
7. Schalamon J, Ainoedhofer H, Schleef J, Singer G, Haxhija EQ, Höllwarth ME. Management of acute scrotum in children--the impact of Doppler ultrasound. *J Pediatr Surg*. 2006;41(8):1377-80.
8. Baroni RH, Novis MI, Caiado, AHM, Cerri LM, Leite CC; Cerri GG. Ressonância magnética da próstata: uma visão geral para o radiologista. *Radiol Bras*. 2009;42(3):185-92.
9. Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF Jr. Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. *Radiographics*. 2009;29(4):1105-21.
10. Pretorius ES, Siegelman ES, Ramchandani P, Ramchandani P, Banner MP. MR imaging of the penis. *Radiographics*. 2001;21:S283-98.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
7

Princípios e
Aplicações da Medicina
Nuclear em Urologia

Carlos Alberto Buchpiguel
Marcelo Tatit Sapienza

INTRODUÇÃO

Medicina nuclear caracteriza-se por fornecer informações fisiológicas por meio de imagens cintilográficas. O próprio princípio que permite a geração de imagens baseia-se exclusivamente nas propriedades funcionais dos diferentes órgãos que compõem o corpo humano. Mesmo com avanço dos instrumentos de detecção, a resolução espacial dos métodos cintilográficos ainda é inferior à obtida com métodos estruturais de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Por isso, destacam-se a importância maior e a relevância clínica das informações quantitativas funcionais fornecidas na avaliação das diversas patologias renais. Um dos aspectos que reforçam a indicação dos métodos cintilográficos, especialmente em pediatria, é praticamente a ausência de efeitos colaterais ou de desconfortos ao paciente, com baixa exposição à radiação ionizante. As imagens são produzidas com administração de diversos compostos marcados com radioisótopos, denominados radiofármacos. Dentre os radioisótopos utilizados destaca-se o tecnécio-^{99m}, emissor de radiação gama com grande disponibilidade e características físicas ideais para uso *in vivo*.

Biodistribuição e comportamento dinâmico desses traçadores são representados nas imagens obtidas em câmara à cintilação, equipamentos que permitem detectar a radiação emitida por compostos concentrados no(s) órgão(s) do paciente.

Os exames variam conforme a particularidade que se quer avaliar, obedecendo aos princípios da fisiologia renal. As duas principais funções avaliadas com cintilografia são a glomerular e a tubular. Caso uma patologia específica comprometa as células tubulares, seleciona-se um marcador de concentração tubular e não de concentração glomerular.

Na avaliação testicular e de refluxo vesicoureteral, como não existem marcadores que avaliam primariamente a função nesses órgãos, empregam-se radiofármacos que analisam particularidades funcionais que caracterizam a enfermidade em investigação.

Cintilografia renal dinâmica

Cintilografia renal dinâmica baseia-se na administração venosa de radiofármacos que se concentram e também são eliminados por via renal pelos dois mecanismos descritos anteriormente. Atualmente, os seguintes radiofármacos podem ser empregados:

- a) DTPA-^{99m}Tc (ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-^{99m}) – eliminado por filtração glomerular, sem secreção ou reabsorção tubular.
- b) MAG3-^{99m}Tc (mercaptoacetilglicina marcada com tecnécio-^{99m}) – eliminado basicamente por secreção nos túbulos proximais. Sua extração renal é superior à do DTPA, provocando acúmulo e eliminação mais rápidos, motivo pelo qual é recomendado para crianças com certo grau de imaturidade funcional do rim (neonatos) ou para pacientes com insuficiência renal (indicação relativa).
- c) OIH-I131 ou OIH-I123 (hippuran ou orto-iodo-hippurato marcado com iodo 131 ou 123) – traçador misto eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Como quase todo radiofármaco que chega aos rins é excretado, esse agente também é utilizado para cálculo do fluxo plasmático renal efetivo. Atualmente, o uso clínico do hippuran é prejudicado pelas altas doses de radiação e pela baixa qualidade de imagens decorrentes das propriedades físicas do iodo-131. Iodo 123 é uma alternativa de marcação do composto, mas seu custo é elevado e há baixa disponibilidade.

Para esses estudos, qualquer que seja o composto marcado, o paciente deve ser hidratado e orientado a esvaziar a bexiga antes da realização das imagens dinâmicas, sendo a seguir posicionado em decúbito dorsal com o detector posicionado na projeção posterior. Ele deve ficar imóvel durante o período do estudo, com ajuda de restrição mecânica ou, quando necessário, por meio de sedação anestésica (crianças entre três e seis anos). O estudo tem fases angiográfica, funcional e, em casos específicos, diurética. Na fase parenquimatosa, antes da chegada às vias excretoras, a porcentagem de atividade em cada rim nos primeiros minutos permite estimar a função renal em separado. Pode-se quantificar também o percentual de excreção obtido com estímulo diurético, que tem aplicações na avaliação das hidronefroses obstrutivas.

Cintilografia renal estática

Cintilografia renal estática emprega DMSA-^{99m}Tc (ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio-^{99m}), retido nos túbulos contorcidos proximais, com baixa eli-

minação urinária. Apresenta melhor resolução do córtex renal, além de permitir quantificação mais adequada da função tubular renal.

Por causa do ritmo de extração renal prolongado, as imagens são realizadas apenas 4 a 6 horas após a injeção venosa, com o paciente em decúbito dorsal ou ventral, e a câmara posicionada nas incidências anterior, posterior e oblíquas posteriores. Recentemente, com o advento de técnicas tomográficas (SPECT), é possível obter-se cortes tomográficos de ambos os rins com reconstrução nos planos transversal, coronal e sagital.

Cistocintilografias direta e indireta

Utilizadas para confirmar existência de refluxo vesicoureteral. Na direta, o paciente é cateterizado e nele instilam-se volumes crescentes de solução salina contendo tecnécio-^{99m}, livre ou ligado a compostos como DTPA, até a repleção completa da bexiga. Imagens sequenciais são adquiridas na fase de enchimento vesical (fase passiva) e durante a micção (fase ativa), permitindo definir a ascensão anômala do radiofármaco em ureteres e pelve.

A indireta consiste na avaliação apenas da fase de micção de pacientes que receberam DTPA ou MAG3 por via venosa. Apesar de menos invasivo, o método depende de boa função renal e completo esvaziamento das vias excretoras altas, além de controle miccional e colaboração do paciente (difícil em crianças menores de quatro anos).

Cintilografia escrotal ou testicular

Cintilografia escrotal ou testicular é realizada após administração endovenosa de tecnécio-^{99m} não complexado (pertecnétato de sódio). A criança é posicionada em decúbito dorsal com leve abdução das coxas e fixação do pênis no abdome. No primeiro minuto após a injeção é realizada uma sequência de imagens rápidas para mostrar a progressão vascular do traçador, seguida de imagens estáticas que mostram a distribuição tecidual do radiofármaco.

Estudos quantitativos da função renal

A quantificação absoluta da filtração glomerular ou do fluxo plasmático renal pode ser realizada *in vitro* ou *in vivo*. A velocidade de clareamento do

traçador injetado pode ser estimada *in vitro* pela atividade em uma ou em duas amostras plasmáticas. Na medida de filtração glomerular podem ser empregados o DTPA-^{99m}Tc ou, preferencialmente, o EDTA-Cr51. Entretanto, ele não pode ser usado na obtenção de imagens *in vivo* por causa das características físicas inadequadas do cromo-51. Fluxo plasmático renal efetivo pode ser medido após administração de hippuran-I131 ou estimado pela eliminação tubular do MAG3-^{99m}Tc.

A função absoluta pode ser estimada *in vivo* pelo cálculo da porcentagem de captação do radiofármaco em relação à atividade administrada ou pela taxa de acúmulo do radiofármaco observada na curva atividade X tempo. Destacam-se os cálculos da filtração glomerular pelo método de Gates (porcentagem de captação do 2º ao 3º minuto) e de Piepsz (taxa de acúmulo entre 80 e 180 segundos, correlacionada à concentração sanguínea do radiofármaco).

APLICAÇÕES

Hidronefrose e dilatação de vias excretoras

Hidronefroses podem ser caracterizadas como obstrutivas e não obstrutivas. Nas obstrutivas, a possibilidade de boa recuperação ou de interrupção da perda de função renal após correção da obstrução torna importante o diagnóstico precoce dessa condição. Cintilografia renal dinâmica permite avaliar a excreção do radiofármaco e sua variação após o uso de diuréticos, além do acompanhamento mais objetivo da função renal. Habitualmente, o parênquima renal apresenta concentração do radiofármaco, eventualmente retardada e reduzida com preenchimento tardio das vias excretoras dilatadas. O nível da obstrução pode ser estimado conforme o padrão de dilatação observado. Dilatação apenas do sistema pielo-calicial sugere estenose de JUP e dilatação de ureter acompanhada de dilatação calicial sugere preferencialmente estenose distal (junção ureterovesical, ureterocèle e válvula de uretra posterior). Contudo, o diagnóstico da etiologia da obstrução é melhor obtido pelos métodos estruturais de imagem.

Mesmo em casos sem obstrução pode haver retenção do radiofármaco na área de dilatação pelo simples

UROLOGIA FUNDAMENTAL

aumento da capacidade volumétrica e consequente estado hipotônico do sistema uroexcretor. Por esse motivo, emprega-se o diurético, que diferencia estase

funcional, com bom clareamento após aumento do fluxo urinário (Figura 1), de processo obstrutivo, no qual se mantém a retenção do radiofármaco (Figura 2).

Figura 1 – Cintilografia renal dinâmica com DTPA-^{99m}Tc: estase funcional em sistema pielocalicial à esquerda. Nota-se bom esvaziamento após uso do diurético com T1/2 de excreção inferior a 10 minutos.

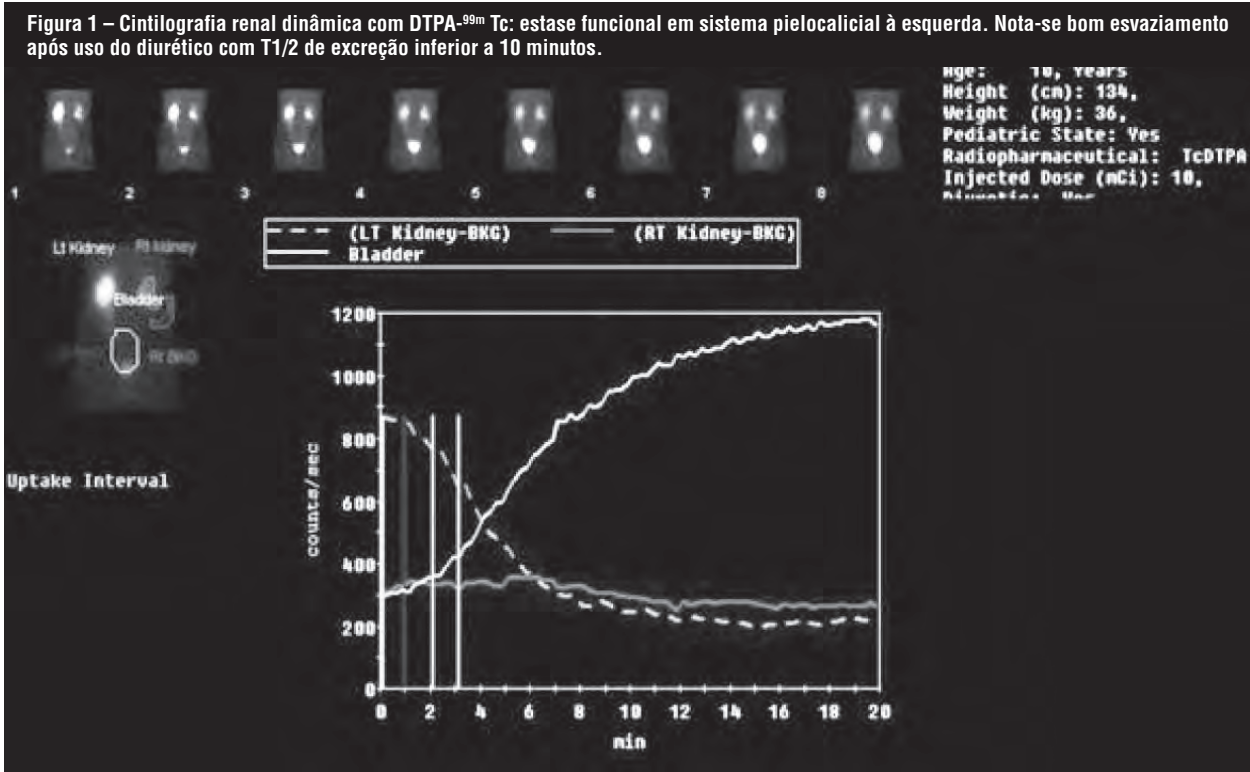
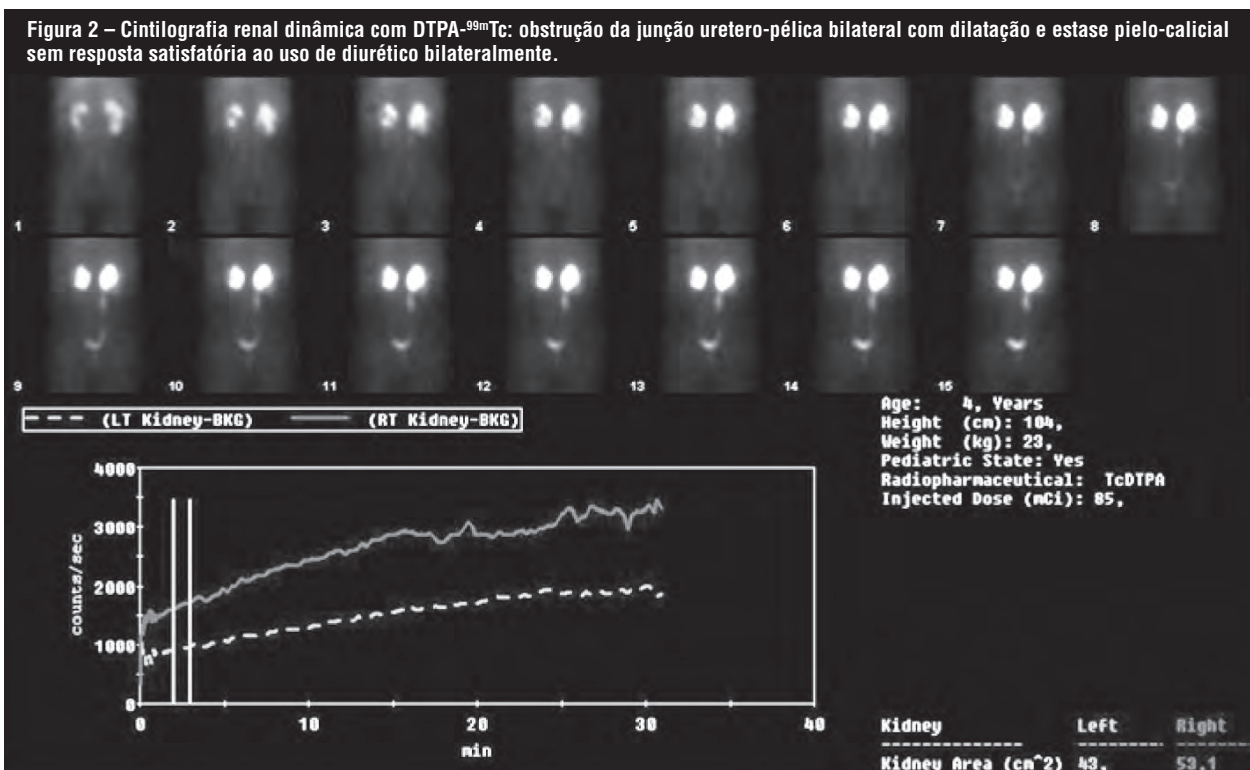


Figura 2 – Cintilografia renal dinâmica com DTPA-^{99m}Tc: obstrução da junção uretero-pélica bilateral com dilatação e estase pielocalicial sem resposta satisfatória ao uso de diurético bilateralmente.



Apesar da variação nos protocolos para aquisição dos estudos, o paciente deve estar bem hidratado e não ter interferência da bexiga no esvaziamento ureteral. O consenso do Conselho de Medicina Nuclear Pediátrica e da Sociedade para Urologia Fetal recomenda hidratação endovenosa com 10 a 15 ml/kg com solução fisiológica a 0,9%, diluído 1/2 ou 1/3 em solução glicosada a 5%, entre 15 minutos antes até 15 minutos após o início da aquisição.

Antes da administração do radiofármaco, a bexiga deve ser esvaziada por micção espontânea ou sonda vesical. A sondagem deve ser considerada, em especial em pacientes sem micção espontânea e com história de refluxo, patologia vesicouretral (necessitando melhor avaliação de ureter distal) ou quando o grau de repleção vesical dificultar a drenagem. Além de remover a interferência da bexiga, a sonda vesical permite monitoração da diurese.

A indicação do diurético é feita após constatar-se estase significativa nas vias excretoras. Tem-se padronizado a administração de furosemida aos 20 minutos de estudo (F+20), havendo variações de protocolo com administração 15 minutos antes do início do estudo (F-15), ou apenas quando a atividade nas vias excretoras estiver estabilizada. A dose recomendada é de 0,5 a 1 mg/kg de furosemida até o máximo de 40 mg. Após a administração do diurético, prossegue-se com aquisição dinâmica por 15 a 30 minutos, podendo ainda ser realizada imagem após micção e variação para posição ortostática.

Um critério frequentemente adotado para avaliação das curvas de esvaziamento pós-diurético é o tempo estimado para que ocorra eliminação de 50% da atividade inicial (T1/2). Considera-se sugestivo de obstrução valores acima de 20 minutos e não obstrutivos, inferiores a 10 minutos. Entretanto, esse critério não deve ser considerado isoladamente, sendo importante a avaliação conjunta das imagens funcionais. Entre as causas mais frequentes de resultado falso-positivo na avaliação da resposta ao diurético estão dilatação acentuada com grande complacência das vias excretoras e déficit importante de função renal (RFG inferior a 15 ml/min ou <20% da função global), que comprometem a resposta ao diurético. Também pode ser observada a manutenção do padrão obstrutivo imediatamente após cirurgia corretiva, sendo conveniente aguardar

seis meses para nova cintilografia de controle. Estudos falso-negativos são bem menos frequentes, podendo estar associados à obstrução em vias excretoras de pequeno diâmetro (sistema de baixa capacidade), obstrução parcial ou intermitente.

Em função da imaturidade renal, a avaliação do clareamento após diurético é prejudicada em recém-nascidos e em pacientes com insuficiência renal. Se disponível, recomenda-se utilizar MAG3. No caso de neonatos, sugere-se aguardar um mês de vida, além de medir a concentração sérica de creatinina antes do estudo, embora mesmo nessa faixa etária, o método tem elevado valor de predição negativo. Retardo do clareamento após diurético não tem tanto valor, sendo mais importante nesses casos valorizar a quantificação da função renal diferencial. Na suspeita de acometimento unilateral, se a função estiver acima de 40% do total, a conduta pode ser expectante. Por outro lado, considera-se a possibilidade de intervenção nos pacientes com função reduzida ou que apresentem piora progressiva nos estudos de seguimento.

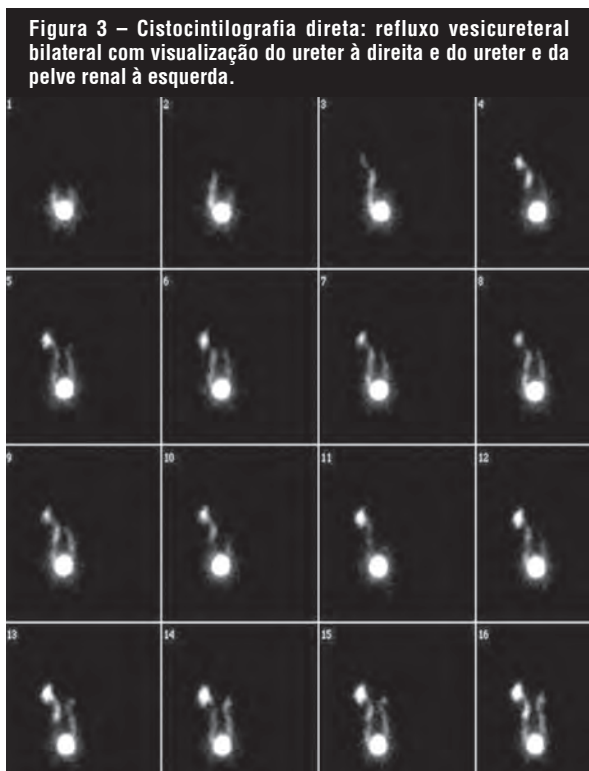
Cintilografia renal estática com DMSA é indicada para identificação e localização de tecido funcionante no rim hidronefrótico, sendo em geral bem precisa na quantificação da função renal diferencial.

Refluxo

Investigação inicial de refluxo vesicoureteral (RVU) em crianças com antecedentes de infecção urinária, bexiga neurogênica ou dilatação de vias excretoras é habitualmente realizada com uretrocistografia miccional (UCM). Além de RVU, esse método permite detectar alterações anatômicas na bexiga e nos ureteres. Em até dois terços dos pacientes, pode ocorrer sua regressão espontânea, daí a importância do seguimento, em quem pode ser empregada cistocintilografia direta ou indireta. Outras indicações dessa técnica seriam para rastreamento de gêmeos idênticos de crianças com refluxo e controle pós-correção cirúrgica.

Cistocintilografia direta tem menor dose de radiação que a indireta, podendo ainda detectar refluxo na fase de enchimento vesical (Figura 3).

Observa-se refluxo apenas no enchimento vesical em 25% dos casos, na micção em 35% e em



ambas as fases em 40%. Cistocintilografia indireta é menos invasiva, porém só pode ser realizada em crianças maiores de 3 a 4 anos de idade que tenham bom controle esfinteriano e sejam capazes de seguir as instruções.

Apesar da escassez de trabalhos comparando UCM e cistocintilografia, parece que a primeira tem mais sensibilidade para detectar episódios de baixo grau (pois é difícil identificar o ureter distal na cintilografia) e a cintilografia para episódios de alto grau. A dose de radiação absorvida no método cintilográfico é de 0,001 a 0,005 rads, sendo 40 vezes inferior à da UCM.

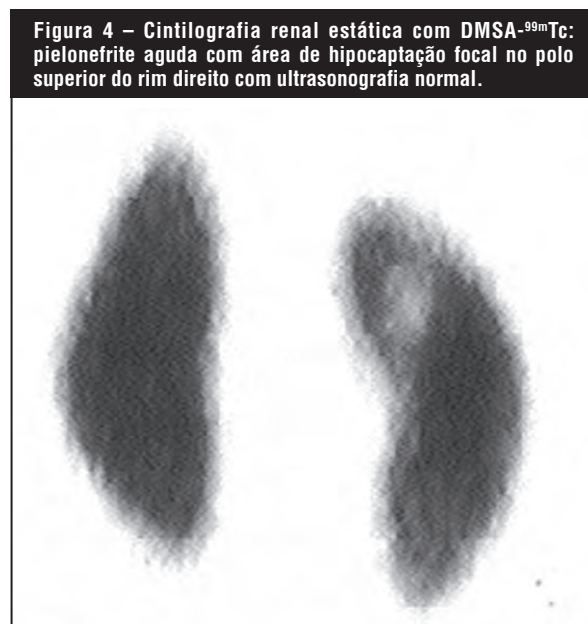
Na cintilografia direta, RVU pode ser classificado em três graus: no primeiro, é visualizado apenas o ureter; no segundo, apenas a pelve renal, com pouca ou nenhuma atividade ureteral; e no terceiro, são identificados a pelve e o ureter. Os três graus equivalem respectivamente aos graus I, II/III e IV/V da classificação internacional de refluxo.

Após a micção, pode-se medir o volume de urina coletado e compará-lo à atividade na bexiga, estimando-se o enchimento máximo e o volume residual. Definição de uma área de interesse sobre a bexiga, com a construção de curva de atividade *versus*

tempo, permite avaliar a dinâmica de esvaziamento vesical. A derivada dessa curva equivale ao fluxo urinário, observando-se um ou dois picos de fluxo no padrão normal de esvaziamento.

Infecção

Cintilografia renal estática com DMSA ou cintilografia cortical é o método de eleição no diagnóstico de infecção urinária alta, com maior sensibilidade que ultrassonografia ou urografia excretora para pielonefrite aguda. O padrão mais encontrado na pielonefrite aguda são de áreas de hipocaptção focal, mais frequentemente nos polos ou irradiando-se da pelve para a periferia, podendo, entretanto, haver déficit difuso de concentração do radiofármaco (Figura 4).



No seguimento da criança, o defeito cortical pode ou não regredir; entretanto, alterações persistentes por mais de 6 a 8 semanas já representam sequelas cicatríciais. Hipocaptção de DMSA na inflamação aguda ocorre possivelmente por associação de isquemia e alterações dos mecanismos de transporte tubular.

As imagens devem ser interpretadas em conjunto com os dados clínicos, em geral na vigência de infecção urinária baixa, pois hipocaptção focal ou defeito cortical funcional não é distinguível de outras causas de substituição funcional do parênquima (tumor, cisto, hematoma, infarto, cicatriz e nefrite intersticial focal).

Além do diagnóstico de pielonefrite aguda, emprega-se cintilografia renal estática de forma seriada para pacientes com episódios prévios de pielonefrite ou RVU. O acompanhamento permite detectar novas alterações cicatriciais e variação de função renal, auxiliando a conduta em crianças com lesões crônicas. Na pielonefrite crônica, observa-se rim de dimensões reduzidas ou atrófico, com irregularidade de contornos por retrações corticais, além da redução de função.

Cistocintilografia direta ou indireta pode ser indicada em função da frequente associação com RVU. Entretanto para crianças do sexo masculino, UCM é sem dúvida a primeira escolha por causa das informações anatômicas resultantes. Infecção também pode estar associada a estase e/ou a obstrução por outras afecções (p. ex., rim em ferradura, ectopia renal cruzada e estenose de JUP); nesses casos, indica-se cintilografia renal dinâmica.

Insuficiência renal/Transplantes

Além da avaliação da função renal global e em separado, cintilografia renal é útil para diagnóstico diferencial da causa da insuficiência renal. Nos quadros pré-renais, notam-se redução da perfusão e função bilateral de forma difusa, com retardo importante nos tempos de acúmulo e de eliminação. Conforme descrito anteriormente, cintilografia renal dinâmica é útil no diagnóstico e no acompanhamento de quadros obstrutivos, porém com menor valor prognóstico por causa da possibilidade de recuperação da função após resolução da obstrução. Patologias renais cursam com padrões cintilográficos diversos quanto à localização, ao grau de déficit funcional e ao acometimento glomerular ou tubular.

Cintilografia renal dinâmica pode ser empregada para confirmar a função normal e simétrica dos doadores renais. É utilizada também para estudos sequenciais nas primeiras duas semanas após transplante, em geral na incidência anterior da pelve; alterações cintilográficas podem preceder alterações bioquímicas de 24 a 48 horas. Complicações cirúrgicas, como oclusão total dos vasos, provocam exclusão renal, ocorrendo o mesmo na rejeição hiperaguda. Observam-se também quadros de obstrução que resultam em retenção em vias excretoras, bem como em fístulas ou em urinomas (acúmulo difuso ou localizado fora do trato urinário).

Além da obstrução, estase em porção distal pode ser causada por compressão extrínseca (hematoma, urinoma e linfocele) ou pelo próprio edema pós-cirúrgico, sendo útil nesses casos o uso de diurético. Pequenos infartos renais podem ser melhor observados na cintilografia renal estática com DMSA. Entre as complicações precoces do transplante, salientam-se ainda necrose tubular aguda (NTA) que cursa com fluxo sanguíneo preservado, apesar da redução de acúmulo e de eliminação, e rejeição aguda, na qual há redução do fluxo e da função, com aumento do tempo de trânsito cortical. Redução de função por toxicidade da ciclosporina tem padrão semelhante a NTA, devendo-se considerar o tempo de evolução pós-transplante; sendo a reação a ciclosporina mais tardia (em geral acima de duas semanas) que a NTA. Rejeição crônica reduz perfusão e função renal, mantendo-se o tempo de trânsito cortical normal.

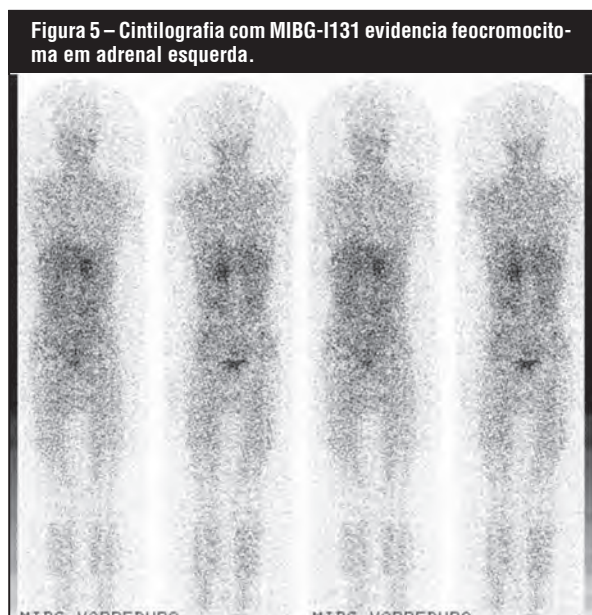
Hipertensão

Etiologia renovascular responde por cerca de 12% das hipertensões secundárias causada principalmente por neurofibromatose e hiperplasia fibromuscular, seguida por lesão traumática e vasculites.

Cintilografia renal pode ser normal em pacientes com hipertensão renovascular, com aumento dos níveis de angiotensina, provocando vasoconstrição da arteríola eferente e manutenção da pressão de filtração e da função glomerular. Para sensibilização do estudo, associa-se o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, que resulta em queda da filtração glomerular. Emprega-se captopril para adultos, via oral, na dose de 25 a 50 mg seguido de monitoração da pressão arterial por uma hora antes de iniciar cintilografia renal dinâmica. No estudo dinâmico com DTPA (excretado por filtração glomerular), observa-se redução acentuada da captação, com queda acima de 10% na função diferencial em relação ao estudo basal, além de retardo nos tempos de concentração e de eliminação. Apesar da eliminação predominantemente tubular do MAG3 e do hippuran, redução da filtração também induz retenção cortical e retardo dos tempos de acúmulo e de eliminação desses traçadores. Sensibilidade e especificidade desses achados para hipertensão renovascular são próximas de 90% na população geral. Em crianças, o método é menos padronizado, havendo relato de queda significativa da função em 11 rins com

acometimento vascular após administração prolongada de captopril, além de relatos esporádicos após dose única.

Em casos sugestivos de feocromocitoma, pode-se investigá-lo com cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) (Figura 5). MIBG é um análogo da noradrenalina, marcado com iodo-123 ou iodo-131, captado por tumores de linhagem neuroectodérmica, como feocromocitoma e neuroblastoma. Avaliação cintilográfica torna-se mais importante quando da localização extra-adrenal da doença.



Avaliação de dor testicular

Cintilografia testicular permite diferencial seguro entre torção e doenças inflamatórias no diagnóstico de dor aguda. Isso é importante pela necessidade de intervenção cirúrgica precoce para manutenção da viabilidade testicular, que cai de 100 para 80% em cinco horas e para menos de 20% em 10 a 12 horas após interrupção do fluxo pela artéria testicular. O principal fator predisponente da torção é o revestimento completo do testículo pela túnica vaginal, que perde sua fixação póstero-lateral.

É difícil falar em hipofluxo nos casos de torção, pois mesmo nos estudos normais os vasos testiculares são mal caracterizados. Ocasionalmente, observa-se área com acúmulo proximal à obstrução, porém o sinal mais característico é hipercaptação em projeção testicular nas imagens estáticas. Entre 5 e 7 horas da torção, pode ocorrer leve hiperemia do dartos, irrigado pela artéria pudenda. Esse halo de hipercaptação torna-se mais acentuado após 24 horas. Pacientes com torção

incompleta ou destorção espontânea podem apresentar quadro cintilográfico normal ou hiperemia leve na destorção espontânea. Hipocaptação em bolsa escrotal nas imagens tardias pode ocorrer também em traumas com hematomas (geralmente associado a hiperfluxo discreto), hérnia inguinal, hidrocele, espermatocoele e alguns tumores. Geralmente com dor menos acentuada e mais localizada, torção do apêndice testicular cursa com discreto hiperfluxo e hipercaptação focal no polo superior do testículo, podendo ainda apresentar cintilografia normal.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes de torção testicular são os processos inflamatórios, caracterizado na epididimite por aumento de fluxo e por hipercaptação lateral aos testículos, estendendo-se medialmente nos casos de epidídimo-orquite. Pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein podem ter dor testicular associada a hiperfluxo e a hipercaptação nas imagens estáticas.

Na varicocele, constata-se dilatação do plexo pampiniforme por aumento de fluxo e por hipercaptação, estendendo-se inferiormente ao testículo, relatando-se emprego de hemácias marcadas com tecnécio-99m para melhor identificação do compartimento vascular.

LEITURA RECOMENDADA

1. Blafox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance. *J Nucl Med*. 1996;37(11):1883-90.
2. Conway JJ, King LR, Belman AB, Thorson T Jr. Detection of vesicoureteral reflux with radionuclide cystography: a comparison study with roentgenographic cystography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1972;115(4):720-7.
3. Dubovsky EV, Russell CD. Radionuclide evaluation of renal transplants. *Semin Nucl Med*. 1988;18:181-98.
4. Eshghi M, Silver L, Smith AD. Technetium-99m scan in acute scrotal lesions. *Urology*. 1987;30:586-93.
5. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol*. 1989;3:1-5.
6. Handmaker H. Nuclear renal imaging in acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med*. 1982;12:246-53.
7. O'Reilly P, Aurell M, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. *J Nucl Med*. 1996;37(11):1872-6.
8. Sty JR, Wells RG, Starshak RJ, Schroeder BA. Imaging in acute renal infection in children. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(3):471-7.
9. Taylor A, Nally J, Aurell M, Blafox D, Dondi M, Dubovsky E, et al. Consensus report on ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension. *J Nucl Med*. 1996;37(11):1876-82.
10. Conway JJ, Maizels M. The "well tempered" diuretic renogram: a standard method to examine the asymptomatic neonate with hydronephrosis or hydroureteronephrosis. A report from combined meetings of The Society for Fetal Urology and members of The Pediatric Nuclear Medicine Council--The Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 1992;33:2047-51.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
8

Infertilidade
Masculina

Marcelo Vieira
Sidney Glina

INTRODUÇÃO

Fator masculino tem a mesma importância do feminino, uma vez que a incidência desses fatores é igual nos casais com infertilidade conjugal. Cabe ao urologista avaliar o homem desde o início do processo para evitar retardo no diagnóstico. Nosso papel é diagnosticar as causas tratáveis, fazer o diagnóstico de causas genéticas e orientar o melhor método de reprodução assistida (TRA) nos casos idiopáticos, com impossibilidade de tratamento específico ou na falha deste.

Introdução da técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) trouxe nova opção de tratamento ao fator masculino grave da infertilidade conjugal e gerou duas consequências: a primeira foi a reaproximação do urologista ao tratamento devido a necessidade de utilização de técnicas de recuperação de espermatozoides; a segunda, a desconsideração do tratamento específico de doenças prevalentes e importantes para infertilidade masculina, como varicocele.

O urologista tem como objetivo, avaliar:

- o histórico sexual e reprodutivo do casal;
- antecedentes que prejudiquem a espermatogênese, como obstrução das vias eferentes ou alterações na fisiologia da ejaculação;
- fatores gonadotóxicos;
- a qualidade seminal com diagnóstico de azoospermia e oligozoospermia severa;
- a necessidade de investigação com exames complementares;
- diagnosticar alterações perceptíveis ao exame físico e;
- definir o tratamento.

Este capítulo terá enfoque mais prático, com o objetivo de padronizar a investigação do fator masculino da infertilidade conjugal, definindo a propedêutica básica e a necessidade de exames específicos e orientando as formas de tratamento.

PROPEDÊUTICA BÁSICA

Avaliar o histórico sexual e reprodutivo do casal

Classificar a infertilidade em primária, sem ocorrência de gravidez, ou secundária, quando o casal já tiver filhos. As alterações no hábito sexual podem

ser causas de simples resolução. Descontinuidade de contatos sexuais por problemas sociais ou disfunção erétil; masturbação entre as relações e práticas sexuais alternativas podem explicar a infertilidade do casal.

Antecedentes

Mesmo unilateral, criptorquidia pode provocar diminuição da qualidade global do sêmen em relação ao homem normal. Aproximadamente 50% dos homens com criptorquidia unilateral e 75% com bilateral têm concentração espermática com menos de 20 milhões/ml, mesmo tratados em fase adequada.

Orquite pós-caxumba no pós-púbere destrói o epitélio germinativo e é reconhecida como causa de infertilidade.

Doenças venéreas, como gonorreia, podem obstruir o sistema ductal.

Antecedentes cirúrgicos podem explicar alguns casos de infertilidade, como lesão dos ductos deferentes em crianças submetidas a herniorrafia. Meninos submetidos a plástica Y-V do colo vesical concomitante à correção de refluxo vesicoureteral geralmente têm ejaculação retrógrada.

Sobreviventes de tratamento para neoplasia de testículo apresentam sequelas da quimioterapia, da radioterapia e da linfadenectomia retroperitoneal que podem resultar em infertilidade. Além disso, 60% dos pacientes com câncer testicular e 30% dos meninos com linfoma de Hodgkin apresentam espermogramas alterados pré-tratamento, indicando que a própria neoplasia condiciona alteração da espermatogênese.

Fatores gonadotóxicos

Agentes inalados, ingeridos ou injetados que alterem a produção dos espermatozoides são chamados de fatores gonadotóxicos e podem estar presentes na rotina por contaminação ambiental, prescritos como tratamento médico, envolvidos na atividade profissional ou utilizados como drogas ilícitas.

São exemplos de agentes gonadotóxicos: pesticidas, sulfasalazina, nitrofurantoína, cimetidina, caféina, nicotina, álcool, maconha, tabaco, anabolizantes, quimioterápicos, radioterapia e fontes de calor.

Diagnóstico das alterações perceptíveis ao exame físico

Exame Físico	
Pênis Posição do meato uretral Curvatura/calcificação Tamanho Fimose	Escroto Tamanho Cordão inguinal/ Veias (varicocele) Presença de deferente (agenesia)
Testículos Dimensões (déficit hormonal) Consistência (tumores) Posição (criptorquidia) Epidídimos/consistência (agenesia, infecção)	Toque retal Consistência da próstata (infecção) Cisto mediano (obstrução) Aumento das vesículas seminais (obstrução)

Face, atitude e virilização: identificar sinais de deficiência androgênica.

Bolsa testicular: traz informações indiretas sobre presença e dimensão dos testículos e alterações de seu conteúdo, como nas grandes varicoceles.

Cordão inguinal: com o paciente em posição ortostática auxiliada pela manobra de Valsalva, permite o diagnóstico de pequenas e médias varicoceles, verifica a presença do ducto deferente e de alterações, como granulomas ou falhas decorrentes da vasectomia.

Testículos: avaliar seu posicionamento, volume, e consistência. Diminuição no volume testicular traduz-se em menor quantidade de ductos seminíferos e pode ser consequência de deficiência hormonal durante a puberdade ou de alterações locais. Tumores testiculares podem causar alterações da espermatogênese.

Epidídimos: verificar sua presença e alterações de forma ou de consistência que sugiram processo inflamatório.

Pênis: verificar anomalias que impeçam o ato sexual ou a deposição adequada do sêmen no fundo vaginal. Deve-se verificar tamanho da haste peniana, posição do meato uretral, curvatura e calcificação nos corpos cavernosos.

Toque retal: avaliar consistência e existência de dor ou de cistos na linha mediana da próstata que possam indicar obstrução dos ductos ejaculadores.

Avaliação da qualidade seminal com diagnóstico de azoospermia e oligozoospermia severa

Análise seminal deve ser coletada preferencialmente por masturbação após um período de abstinência sexual de 48 a 72 horas, e analisado por laboratório com experiência, seguindo os parâmetros propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS 1999 – Tabela 1). São necessárias no mínimo duas amostras com intervalo de 15 dias entre as coletas para minimizar as chances de erros por variações sazonais ou alterações momentâneas da espermatogênese.

Tabela 1 – Parâmetros normais na análise seminal

Volume ejaculado	2-5 ml
pH	7,2-8,0
Concentração de espermatozoides	20 milhões/ml
Motilidade A+B	>50%
Morfologia	>14% (Kruger) ^b > 30% (OMS)
Concentração de leucócitos	<1 milhão/ml

A avaliação deve ser completa, em todos os seus parâmetros, com atenção especial ao volume ejaculado, pH, concentração de leucócitos, motilidade e à morfologia e concentração dos espermatozoides.

Volume seminal: volume abaixo de 1,0 ml sugere perda de ejaculado durante a coleta, ejaculação retrógrada ou obstrução dos ductos ejaculatórios.

pH: quando ácido, sugere obstrução dos ductos ejaculatórios; quando alcalino, infecção.

Leucócitos: concentração superior a 1 milhão/ml a suspeita é infecção.

Concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides: alterações nesses parâmetros são comuns a todas as causas de infertilidade. É importante a classificação de oligozoospermia severa quando a concentração for inferior a 5 milhões/ml e houver diagnóstico de azoospermia, uma vez que nesses pacientes existe a necessidade de investigação com perfil hormonal e pesquisa genética.

Azoospermia: quando não se encontram espermatozoides no líquido seminal. A amostra deve ser

centrifugada e novamente analisada. Encontro de espermatozoides no centrifugado estabelece o diagnóstico de criptozoospermia e essa informação deve vir expressa no laudo do resultado, uma vez que tem valor prognóstico para realização de ICSI. Azoospermia pode ser classificada como obstrutiva (espermatogênese normal com obstrução das vias eferentes) ou não obstrutiva (alteração da espermatogênese).

EXAMES COMPLEMENTARES

A propedêutica básica determina a necessidade de complementação da investigação com exames adicionais com o objetivo de diagnosticar a etiologia do fator masculino.

Exames laboratoriais e avaliação genética

Urina emitida pós-masturbação: confirma a hipótese de ejaculação retrógrada, caso sejam achados espermatozoides.

Cultura de sêmen: solicitada nos casos em que houver aumento de leucócitos no ejaculado.

Dosagem de FSH, LH, Testosterona e Prolactina: nos casos com oligozoospermia grave ou azoospermia não obstrutiva para diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico (dosagens de FSH, LH e testosterona baixa), falência testicular (FSH elevado) e hiperprolactinemia.

Cariótipo de banda G: para diagnosticar alterações cromossômicas responsáveis pela infertilidade e que incidem em até 25% dos pacientes com oligozoospermia grave ou azoospermia não obstrutiva. Isoladamente, a mais prevalente é o Klinefelter.

Pesquisa sobre microdeleções do cromossomo Y: nos casos com oligozoospermia grave ou azoospermia não obstrutiva para determinar a causa genética, e na azoospermia não obstrutiva como fator prognóstico de recuperação de espermatozoides.

Pesquisa sobre mutações da fibrose cística: nos casais em que o homem tenha ausência congênita bilateral do vaso deferente (ACBVD).

Exames de imagem

Ultrassonografia: utilizada para medir o testículo e diagnosticar situações associadas à infertilidade,

como microlitíase testicular, criptorquidía e tumor de testículo. Pela via transretal, visualiza-se vesículas seminais e cistos prostáticos, que podem estar associados a quadros de obstrução do ducto ejaculatório. Ausência da vesícula seminal pode acompanhar os casos de ausência congênita bilateral dos vasos deferentes. Exame de todo o abdome é útil para diagnóstico de outras malformações congênitas das vias urinárias que acompanham as do trato genital. Em pacientes com varicocele unilateral à direita, há a suspeita de tumores de testículo. O diagnóstico de varicocele por ultrassonografia associada ao Doppler é controversa e carece de padronização.

Deferentografia: utilizada na suspeita de obstrução do ducto ejaculatório ou do deferente, é realizada em centro cirúrgico imediatamente antes da desobstrução, caso se confirme o diagnóstico.

DEFINIÇÃO DO TRATAMENTO

Tratamento clínico

Hipogonadismo hipogonadotrófico: administração de FSH 75 U três vezes por semana, associado a HCG 2000 U uma vez por semana com reavaliação, da testosterona em 30 dias. Caso a dosagem de testosterona aumente, mantém-se o tratamento por mais dois meses e reavalia-se o espermograma.

Infecção: para bactérias gram-negativas utilizam-se trimetoprim ou derivados das quinolonas. Para *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum* preconiza-se o uso de tetraciclina ou de seus derivados. Em todos os casos, a duração do tratamento deve ser, no mínimo, por 4 semanas, devido ao difícil acesso dos antibióticos ao ambiente prostático.

Terapia antioxidante: clinicamente, antioxidantes não foram efetivos, uma vez que os resultados *in vitro* não se repetiram nos estudos clínicos realizados em pequenas casuísticas que mostraram taxa de gravidez variando de 4,5 a 13%, apesar da melhora dos parâmetros seminais.

Ejaculação retrógrada: tratamento com medicamentos simpaticomiméticos, alfaestimulantes (efedrina e fenilpropalamina) ou com imipramina. Na ausência de ejaculação anterógrada, indicam-se recuperação de espermatozoides da urina e ICSI.

Tratamento cirúrgico

Na presença de alterações tratáveis, o tratamento cirúrgico é a primeira opção porque trata a causa, devolve autonomia reprodutiva ao casal e tem menor custo em relação ao uso de TRA.

Varicocele: sua correção cirúrgica visa a ligadura das veias espermáticas e suas tributárias. O acesso pode ser retroperitoneal, inguinal ou subinguinal. É sempre importante a preservação da artéria testicular e da drenagem linfática. A técnica microcirúrgica subinguinal supera as anteriores por não abrir aponeurose ou musculatura, permitindo a identificação e preservação de linfáticos e da artéria, evitando-se assim atrofia testicular e alterações da espermatogênese (Tabela 2).

Reversão de vasectomia: reanastomose do deferente deve ser realizada com magnificação de imagem. As chances de sucesso dessa operação em termos de patência da anastomose e de taxa de gestação são inversamente proporcionais ao tempo da vasectomia (Figuras 1 e 2).

Obstrução do ducto ejaculador: o tratamento recomendado é a ressecção endoscópica para criar uma fístula entre ele e a uretra posterior, mas os resultados são incertos em virtude de possível recidiva por fibrose cicatricial.

Técnicas de reprodução assistida

Na impossibilidade, falha de tratamento ou associação de fator feminino indica-se o tratamento com técnicas de reprodução assistida (TRA). A escolha da técnica a ser utilizada depende da avaliação conjunta dos fatores masculino e feminino. O fator determinante para escolha no fator masculino são concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides obtidos após processamento seminal.

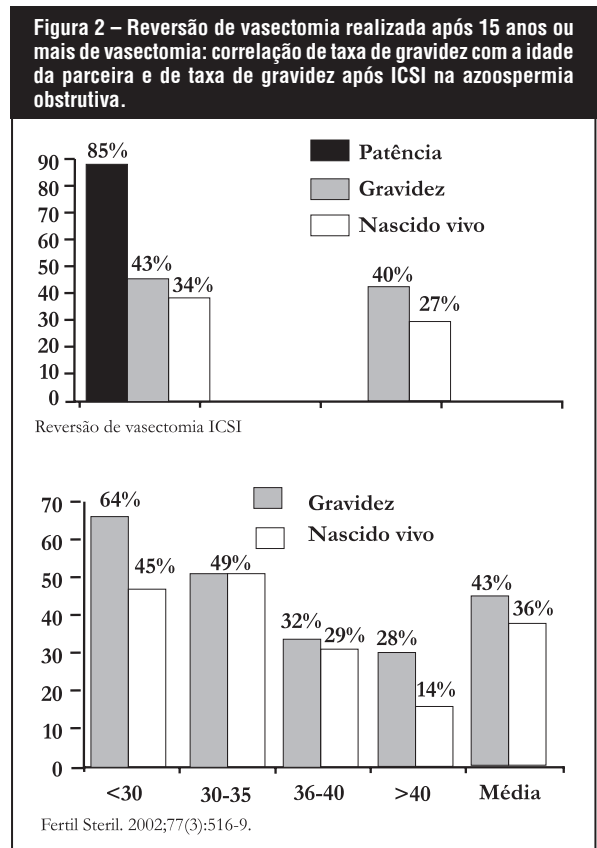
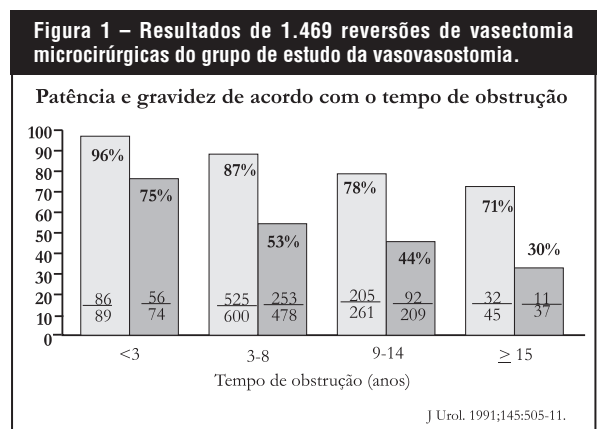


Tabela 2 – Frequência de complicações pós-operatórias nas diferentes técnicas de varicocelectomia

Técnica	Preservação da artéria	Hidrocele (%)	Recidiva (%)	Alto risco de complicações graves
Retroperitoneal	não	7	15-25	não
Inguinal	não	3-30	5-15	não
Laparoscópica	sim	12	5-15	sim
Inguinal microcirúrgica	sim	0	1	não

Fretz e Sandlow, Urol Clin N Am. 2002;29:930.

Inseminação intrauterina (IIU): concentração mínima de 5 milhões de espermatozoides/ml de sêmen, motilidade A e B e morfologia de Kruger superior a 4%.

Fertilização *in vitro* (FIV): concentração mínima entre 1,5 e 5 milhões de espermatozoides/ml de sêmen, motilidade A e B e morfologia de Kruger superior a 4%.

ICSI: qualidade inferior ao mínimo indicado nas técnicas anteriores e azoospermia.

Técnicas de recuperação de espermatozoides

ICSI trouxe a possibilidade de homens com azoospermia obstrutiva que não tenham tratamento (ACBVD), que tiveram falha reversão ou que não desejam reverter a vasectomia. Na azoospermia não obstrutiva, desde que encontrados espermatozoides

testiculares, também se pode realizar a técnica de ICSI. Nessas situações, será necessária a recuperação de espermatozoides, que são procedimentos cirúrgicos sob o epidídimo ou os testículos na dependência da causa da azoospermia. De acordo com o padrão histológico testicular, pode-se prognosticar o achado de espermatozoides na biópsia. Assim, na hipospermatogênese a chance é de 80%, na parada de maturação, de 50% e na celularidade única de Sertoli, de 20%.

LEITURA RECOMENDADA

1. Glina S, Vieira M, Soares JB. Infertilidade masculina. In: Lopes AC, editor. Tratado de clínica médica. São Paulo: São Paulo; 2006. p.2950-72.
2. Cedenho AP, Bortoluzzo CE, Vieira M. O que é importante na propedêutica do homem infértil. In: Glina S, Damiano R, editores. I Consenso Brasileiro Sobre Infertilidade Masculina. São Paulo: BG Cultural; 1999. p.17-26.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
9

Disfunções Sexuais

Archimedes Nardoza Júnior

DISFUNÇÃO ERÉTIL

Fisiologia e fisiopatologia da ereção

O processo de ereção tem por base o relaxamento das fibras musculares lisas dos corpos cavernosos, o que permite maior fluxo sanguíneo arterial aos espaços lacunares, com concomitante vasodilatação das artérias cavernosas. Distensão dos espaços lacunares, promovida pelo aumento de fluxo arterial, comprime o plexo venoso subalbugíneo contra a túnica albugínea, com consequente diminuição do fluxo venoso (mecanismo venoclusivo). Pressão intracavernosa eleva-se como resultante desse mecanismo, promovendo a rigidez peniana.

Óxido nítrico é o principal neurotransmissor periférico que promove o relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, sintetizado pela enzima óxido nítrico sintetase. Ele atua sobre a célula muscular lisa, promovendo aumento da concentração intracelular de GMP cíclico, segundo mensageiro que induz dissociação do complexo actina-miosina, com diminuição da concentração intracelular de cálcio e consequente relaxamento das fibras musculares lisas.

Aspecto importante no processo de ereção peniana é a transmissão de informações entre as células musculares lisas por meio de conexões intercelulares conhecidas como *gap junctions*, que permitem troca de íons cálcio e também de GMP cíclico, o que explica a sincronização do relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos no processo de ereção.

Existem diversas áreas do sistema nervoso central associadas à sexualidade. Em relação à ereção peniana, propriamente ao núcleo paraventricular, núcleos paragigantocelulares e hipocampo são as áreas mais estudadas. Diversos neurotransmissores centrais têm participação na modulação da função sexual e erétil. Os principais neurotransmissores excitatórios são dopamina, acetilcolina, prostanoídeos, oxitocina e peptídeo vasointestinal (VIP).

Entre os neurotransmissores inibidores mais importantes, peptídeos opioides e endotelinas são relacionados à noradrenalina.

Habitualmente, o pênis permanece no estado de flacidez, determinado pela manutenção da musculatura lisa intracavernosa em estado de semicontração. Provavelmente, esse estado resulta de três fatores: atividade miogênica intrínseca, neurotransmissão adrenérgica e fatores de contração derivados do endotélio, como prostaglandina F₂-alfa e endotelinas.

Detumescência peniana, que se segue ao estado de ereção, pode resultar da parada ou da diminuição da liberação de óxido nítrico pelas fibras não adrenérgicas/não colinérgicas, pela inativação do segundo mensageiro (GMP cíclico) pela fosfodiesterase ou por atividade do sistema nervoso simpático durante a ejaculação.

No ser humano, existem 11 tipos de fosfodiesterases, sendo que apenas as dos tipos 5, 6 e 9 têm como substrato único o GMP cíclico. No tecido cavernoso do pênis, fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) é a enzima responsável pela hidrólise do GMP cíclico e consequente retorno do pênis ao estado flácido. Foram também identificados os tipos 2, 3 e 4 da fosfodiesterase no tecido erétil peniano, mas parece que não têm maior importância na fisiologia da ereção.

PDE5 é encontrada em outras células e em órgãos do ser humano, como plaquetas, cérebro, pulmões, medula espinhal, musculatura esquelética, coração, pâncreas, intestino, aorta e glândula suprarrenal. Durante o estado de flacidez do pênis, o fluxo sanguíneo das artérias cavernosas e seus ramos helicinais para os espaços cavernosos é minimizado, permitindo fácil passagem de sangue venoso pelo plexo subalbugíneo e pelas veias emissárias. Independentemente do mecanismo etiológico envolvido, sugere-se que o problema básico em pacientes com disfunção erétil (DE) é um desequilíbrio entre contração e relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso e pode ser classificada em três grandes grupos: psicogênico, orgânico e misto (orgânico e psicogênico).

DE de causa psicogênica pode ser primária ou secundária e estar relacionada a estresse emocional, coerção sexual, coerção pré-puberal, problemas de relacionamento (conflitos conjugais e separações), problemas com emprego (desemprego e diminuição de renda), depressão, insatisfação com a vida e atitude pessimista.

Dentro do grupo orgânico, a fisiopatologia permite classificá-la em vascular (arterial), endócrina, neurogênica, tecidual e medicamentosa.

Arterial: alterações hemodinâmicas determinadas por obstruções arteriais crônicas ou traumáticas diminuem aporte sanguíneo aos sinusoides dos corpos cavernosos, podendo reduzir de forma significativa a qualidade da ereção.

Neurogênica: como ereção peniana é um evento neurovascular, qualquer doença ou disfunção que afete o cérebro, a medula espinhal ou a inervação periférica do pênis pode induzir DE.

Endócrina: hormônios modulam não só a libido como também a ereção peniana. Hipogonadismo, hiperprolactinemia e distúrbios no perfil hormonal tireoidiano podem interferir negativamente na ereção.

Tecidual: aumento de fibras colágenas e diminuição de fibras elásticas e do percentual de fibras musculares lisas dos corpos cavernosos, que podem ocorrer com o processo de envelhecimento e em doenças degenerativas, explicam a fisiopatologia da DE, denominada disfunção venoclusiva.

Medicamentosa: efeitos secundários provocados por medicamentos podem promover distúrbios da libido, das disfunções ejaculatórias e da DE. Medicamentos de ação sobre o sistema nervoso central, como ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos, são frequentemente relacionados com piora da função erétil. Algumas classes de anti-hipertensivos, sobretudo diuréticos e certos betabloqueadores, e diversas drogas com atividade antiandrogênica também podem atuar de forma negativa na qualidade da ereção peniana.

Diagnóstico

Como a DE não é doença que necessita obrigatoriamente de tratamento específico, a modalidade terapêutica desejada pelo paciente, idade e condições clínicas devem ser consideradas no plano propedêutico. Segundo tais tendências, a proposição atual é o emprego da avaliação básica, menos invasiva e de menor custo, orientada pelas probabilidades de melhora do desempenho sexual e pelo desejo do paciente. O advento dos medicamentos orais com índices expressivos de respostas terapêuticas originou uma nova tendência, que é a de incluir na avaliação inicial o teste de medicação oral com a finalidade de se dimensionar a resposta já na primeira visita.

O objetivo inicial do diagnóstico é distinguir DE de origem psicogênica, orgânica e mista. Sistemáticamente, realizamos anamnese, exame físico e exames laboratoriais, como glicemia, perfil lipídico e dosagens da testosterona e prolactina (quando houver queixas de diminuição da libido ou níveis baixos de testosterona), para todos os pacientes.

A história clínica deve ser obtida de maneira criteriosa, com informações sobre as situações sexual, psicológica, social e médica. Deve ainda fornecer dados sobre fatores de riscos, como hipertensão arterial, tabagismo, drogas recreacionais, medicamentos, diabetes, hiperlipi-

demia, doença arterial coronariana, distúrbios vasculares periféricos, bem como antecedentes de radioterapia, cirurgias e traumas perineais ou pélvicos. História sexual, incluindo relato sobre qualidade, frequência e duração das ereções, assim como alterações na libido, no orgasmo e na ejaculação, são fundamentais nessa análise.

Exame físico deve ser geral e específico, incluindo análise de caracteres sexuais secundários (sinais de hipogonadismo) e dados que forneçam informações sobre a integridade dos sistemas vascular, nervoso e endócrino.

Na primeira consulta, sugere-se o teste oral (domiciliar) com inibidores da PDE5, obedecendo critérios de contraindicações e desejo do paciente. É fundamental orientá-lo quanto à forma de administração e os mecanismos de ação dos inibidores de PDE5 (sildenafil, tadalafila, vardenafila e iodenafila). As doses recomendadas para a sildenafil, por exemplo, são de 50 mg, não excedendo uma vez ao dia e, no mínimo, quatro tentativas. Tal posologia pode ser aumentada para o máximo 100 mg em casos de respostas não significativas. Efeitos adversos considerados significativos indicam interrupção dos testes orais, independentemente do fármaco utilizado.

Avaliação vascular pelo teste da ereção farmacoinduzida (TEFI) com papaverina ou prostaglandina E1 ou associações de medicamentos, merece destaque por ser realizada na maioria dos pacientes que, por qualquer motivo, não realizaram ou não responderam aos testes farmacológicos orais.

Semiologia vascular tecnicamente mais sofisticada, como ultrassonografia (US) com Doppler e arteriografia, devem ser indicadas em situações de dúvida quanto à interpretação do TEFI quando houver desejo do paciente de conhecer sua situação vascular e nos casos em que o tratamento cirúrgico das anormalidades for passível de cura.

Testes de tumescência noturna (Rigiscan) são úteis nos casos duvidosos de componentes psicológicos, cujas informações obtidas na anamnese forem inconclusivas. Realizam-se testes especiais de avaliação neurológica em situações específicas, quando existe forte suspeita de envolvimento do sistema nervoso central.

Tratamento

Tratamento da DE pode ser dividido em:

Primeira linha: inibidores da PDE5 (tratamento oral) e/ou psicoterapia.

Segunda linha: autoinjeção intracavernosa.

Terceira linha: implante de prótese peniana.

Tratamento oral

Inibidores da PDE5, que são vasodilatadores, agem impedindo que essa enzima, presente no corpo cavernoso, transforme o GMP cíclico em GMP, mantendo o estado de ereção (Figura 1).

Inibidores da PDE5 são indicados na terapia oral sob demanda em homens portadores de DE de causa orgânica, psicogênica e mista; nitratos são contraindicados.

Sildenafil: inibidora da PDE5, é apresentada em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. A dose inicial sugerida é de 50 mg administrado pelo menos 1 hora antes da atividade sexual. Dependendo da efetividade e da tolerabilidade, doses podem ser aumentadas para 100 mg ou diminuídas para 25 mg e a frequência máxima recomendada é de uma vez ao dia. Ingestão de alimentos, ou de bebidas alcoólicas em excesso próximo da administração de sildenafil pode interferir em sua absorção. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 a 5 horas e seu efeito clínico pode se estender por até 5 horas.

Tadalafila: inibidora da PDE5, é apresentada em comprimidos de 20 mg. A dose recomendada é de 20 mg, via oral, 30 a 60 minutos antes da atividade sexual. Sua concentração plasmática máxima é obtida

em torno de 2 horas e sua vida média é de aproximadamente 17,5 horas. O efeito clínico pode se estender por aproximadamente 36 horas. Ingestão de alimentos ou de bebidas alcoólicas não interferem na absorção e na ação da medicação.

Vardenafila: inibidora de PDE5, tem composição química semelhante à sildenafil. É apresentada em comprimidos de 5, 10 e 20 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg por via oral, 25 a 60 minutos antes da atividade sexual. Com base na eficácia e na tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 20 mg ou reduzida para 5 mg. A frequência máxima recomendada é de uma vez ao dia. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 4 a 5 horas e o efeito clínico pode se estender por aproximadamente 10 horas. Absorção da vardenafila pode sofrer interferência com ingestão de alimentos e de bebidas alcoólicas.

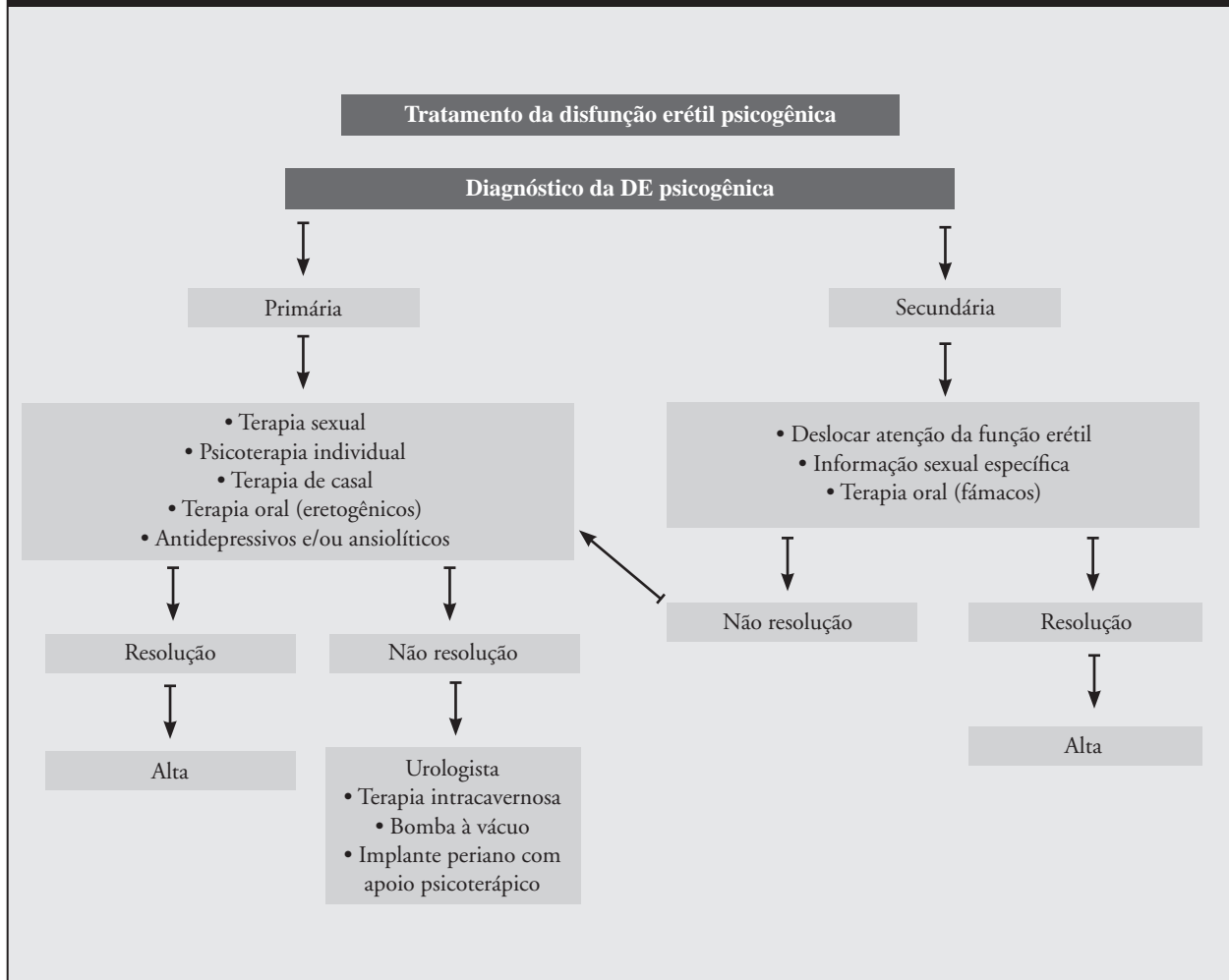
Iodenafla: inibidora seletiva da PDE5 com propriedades farmacocinéticas lineares nas doses de 40, 80 e 160 mg, indicando comportamento dose-dependente. Lançado em 2007, tem uma molécula original desenvolvida inteiramente no Brasil. Sua ação se dá após 17 a 20 minutos e seu tempo de duração é de até 18 horas. Sua eficácia não é influenciada pela ingestão de alimentos ou de álcool.

Tratamento da DE psicogênica está resumido na Figura 2.

Figura 1 – Mecanismo de ação dos inibidores de PDES.



Figura 2 – Tratamento da DE psicogênica.



Autoinjeção intracavernosa de drogas vasoativas

Prostaglandina E1 tem sido bastante eficaz, alcançando sucesso em 79% dos casos, independentemente da etiologia. Além disso, graças a sua rápida metabolização intracavernosa, ocorrência de priapismo é inferior a 1% e não é frequente o aparecimento de fibrose dos corpos cavernosos causada pela prostaglandina E1. Efeito colateral mais importante da PGE1 é dor no local de sua aplicação, que ocorre em até 40% dos pacientes. De forte intensidade, essa dor pode durar até 3 horas após a aplicação e é a principal causa de abandono do tratamento. Com o objetivo de aumentar o índice de sucesso da autoinjeção e reduzir o custo do tratamento, várias associações de medicamentos foram desenvolvidas. A mais utilizada atualmente, conhecida como Trimix, é a associação de PGE1, de fentolamina e de papaverina. Essa asso-

ciação de medicamentos vasodilatadores e relaxantes do músculo liso cavernoso permitiu a utilização de doses muito pequenas de cada um deles, com sucesso superior a 95% nos casos de DE de qualquer etiologia e praticamente isenta de efeitos colaterais. Priapismo é inferior a 0,5% dos casos e praticamente não existe fibrose nos corpos cavernosos. Além disso, essa associação não causa dor peniana.

Implante de prótese peniana

As primeiras próteses penianas utilizadas eram de acrílico rígido, colocadas no tecido subcutâneo do pênis, mas esse método apresentava complicações graves. Por isso, foram rapidamente substituídas por próteses confeccionadas com silicone e colocadas dentro dos corpos cavernosos que provocavam ereção rígida e permanente, porém com desconforto ao paciente. Somente

a partir de 1973, Jonas introduziu as próteses maleáveis, utilizadas até hoje, que consistem num fio de prata revestido por silicone. Esse modelo de prótese maleável é mais confortável, conciliando ereção plena com bom resultado estético.

Quase simultaneamente, foram desenvolvidas próteses penianas infláveis, que evoluíram de forma ainda mais marcante que as maleáveis. Elas são constituídas por mecanismos hidráulicos contidos por silicone. Os cilindros dessas próteses expandem-se em diâmetro e resultam em ereção plena. Existem dois tipos de próteses infláveis, de dois ou de três volumes. As primeiras são compostas pelos cilindros e por um reservatório, que também funciona como bomba para enchê-los; nas segundas, reservatório e bomba ficam em compartimentos distintos.

A decisão do tipo de prótese a ser utilizado deve se basear na patologia prévia, na experiência do cirurgião, nos hábitos e nível socioeconômico do paciente.

O índice de sucesso de implante de próteses penianas é muito alto, atingindo 90% com as próteses maleáveis e 85% com as infláveis. As principais complicações são infecção e extrusão das próteses. Particularmente nas infláveis, existe ainda risco de defeitos mecânicos, como perfuração dos cilindros, da bomba ou do reservatório, obstrução das conexões do sistema, aneurisma dos cilindros e mau funcionamento da bomba.

DOENÇA DE PEYRONIE

Definição

Doença de Peyronie (DP) é uma degeneração estrutural, adquirida, fibrótica e multifocal da túnica albugínea do pênis. Fibrose e formação de placas, inclusive com calcificações, pode resultar em deformidade, encurtamento e tortuosidade peniana, evidentes principalmente durante a ereção. Pode haver também dificuldade na penetração vaginal e insatisfação no intercursos sexual, sendo, portanto, uma causa de disfunção sexual. O diagnóstico baseia-se no relato de ereções dolorosas, na curvatura peniana e na palpação de nódulos no pênis. Estima-se que essa afecção acometa 0,39 a 3,9% dos homens, podendo chegar a 16% da população masculina adulta, sendo mais frequente na faixa dos 40 aos 70 anos de idade.

Etiologia

Desde os primeiros casos descritos por François Gigot de la Peyronie, em 1743, sua etiologia permanece indeterminada. Nessa patologia, nota-se desarranjo localizado do tecido conjuntivo por causa de mudanças na composição e na quantidade do colágeno na túnica albugínea, com substituição do tecido elástico normal por uma placa fibrótica que altera a anatomia do pênis, com consequente alteração na função erétil.

Existem inúmeras hipóteses para explicar a etiologia da DP, dentre elas, deficiência de vitamina E, exposição a medicamentos (propranolol e metotrexato), aumento dos níveis de serotonina, predisposição genética sugerida pela associação com contratura de Dupuytren e antígeno HLAB27, fatores autoimunes, produção de radicais livres, alterações citogenéticas, instrumentação uretral e associação com outras doenças (diabetes, doença de Paget e gota).

Apesar de muitas teorias sugeridas, a mais aceita é a que DP seria o resultado final de traumas agudos e repetitivos ao pênis. Como consequência, haveria delaminação das camadas da túnica albugínea, normalmente em nível do septo, com formação de hematomas, processo inflamatório, fibrose e até calcificação. Haveria, então, um desarranjo entre tecido de cicatrização e matriz extracelular formados e quantidade de colágeno e matriz extracelular reabsorvidos.

Quadro clínico

Pacientes portadores de DP podem apresentar qualquer combinação dos seguintes sintomas: curvatura peniana, placa ou nódulo palpável, ereção dolorosa e DE. Essa afecção manifesta-se em duas fases. A fase inflamatória aguda, normalmente autolimitada, com duração de 6 a 18 meses, comumente caracteriza-se por dor, curvatura peniana e formação de nódulo(s) no pênis. A fase crônica é marcada por mínima ou nenhuma dor, estabilidade nas dimensões da placa e da curvatura ou alterações estruturais, mas a curvatura residual geralmente está presente. DE está mais associada à fase crônica. História natural da doença ainda não foi bem caracterizada. Cerca de 13% dos pacientes apresentam resolução completa em um ano após diagnóstico, 40% apresentam progressão da doença e 47% ficam inalterados. Por característica, a curvatura peniana localiza-se ipsilateral à placa, frequentemente na região dorsal, determinando inclinação ascendente

quando em ereção, mas essas placas também podem se localizar na região ventral ou lateral do pênis. Enquanto a maioria dos pacientes queixa-se de encurtamento peniano, outros também relatam deformidades variadas, como estreitamento, formação de “cinturas”, pênis “em ampulheta” ou em forma de “pescoço de cisne”.

Avaliação clínica acurada da deformidade secundária à DP requer mensurações subjetivas e objetivas, que são úteis não só ao diagnóstico propriamente dito, mas também para discussão da evolução da doença, do resultado e do tratamento. Avaliação inclui história clínica, observação da evolução (por parte do paciente) e exame físico. Análise objetiva inclui mensuração peniana, avaliação da placa (tamanho e localização), capacidade de ereção (TEFI com/sem Doppler das artérias penianas) e avaliação da curvatura peniana (penograma ou fotografia). Exames de imagem não são obrigatórios, pois não contribuem de forma significativa para decisão terapêutica, mas podem ser úteis no acompanhamento, na evolução pós-tratamento e em protocolos clínicos.

Tratamento

Ainda não há tratamento médico padronizado e estabelecido para DP. *A priori*, o tratamento inicial deve ser sempre clínico e conservador, principalmente durante os primeiros 12 meses de evolução. Nessa fase, inflamatória ou aguda, quando a ereção é dolorosa e na qual curvatura peniana e placa mostram-se progressivas e instáveis, é que os pacientes devem ser considerados para tratamento clínico. Embora a evolução natural da doença seja variável, há relato de até 13% de resolução completa das placas após algum tempo de evolução.

Tratamento clínico

Embora existam descrições de inúmeros tratamentos não cirúrgicos com graus de sucesso variáveis, não há um tratamento clínico padrão a ser referendado para DP. Faltam estudos randomizados, controlados, prospectivos e duplo-cegos, com casuísticas adequadas, com qualquer forma de tratamento para essa patologia. Classificam-se as opções terapêuticas em sistêmica (oral) e local (intralesional).

Tratamento sistêmico

Vitamina E (tocoferol) é um antioxidante e teve seu

uso proposto por Scardino e Scott em 1948. Embora não exista nenhum estudo controlado e duplo-cego, recomenda-se seu uso, na dose de 400 a 1000 UI/dia, por ser de baixo custo, seguro e possivelmente efetivo.

Inicialmente, para-aminobenzoato de potássio (Potaba®) apresentou resultados animadores na dose de 12 g/dia em 4 a 6 doses, mas em função dos fracos resultados na prática clínica, de seu alto custo e dos efeitos colaterais importantes, não é muito utilizado. Tamoxifeno, inibidor de TGF- β pelos fibroblastos, foi sugerido como possível opção terapêutica eficaz na dose recomendada de 20 mg 2 vezes ao dia.

Uso de colchicina foi embasado em seu efeito antimicrotubular e anti-inflamatório. Em pacientes com dor, alguns autores sugerem um teste terapêutico na dose de 0,5 mg de 12 em 12 ou de 8 em 8 horas durante três meses. Aproximadamente 30% dos pacientes terão diarreia; seu custo é baixo.

Tratamento local

Terapia local com injeções intralesionais ou perilesionais é uma alternativa disponível, com 30 a 80% de resultados benéficos. Verapamil, antagonista dos canais de cálcio, foi a primeira terapia intralesional descrita na literatura. Utilizam-se 10 mg semanais por 8 a 12 semanas, de acordo com a evolução. Interferon alfa-2b também tem sido sugerido e estudado na terapia intralesional da DP.

Tratamento cirúrgico

Um paciente torna-se candidato à cirurgia para correção da curvatura/alterações anatômicas da DP quando: (a) as curvaturas são muito severas, (b) há história de mais de 12 meses de evolução da doença, (c) a curvatura permaneceu estável por no mínimo três meses, (d) houve falha das terapêuticas conservadoras e (e) há interferência na relação sexual (penetração vaginal difícil ou dolorosa).

Avaliação da função erétil pré-operatória é obrigatória, uma vez que o implante de prótese de pênis é indicado caso haja DE associada que não responda ao tratamento clínico, seja por via oral ou por farmacoterapia intracavernosa.

Há três formas de tratamento cirúrgico: encurtamento do lado convexo, alongamento do lado côncavo da túnica albugínea ou implante de prótese peniana. Procedimentos de encurtamento do lado convexo são

boa opção para pacientes selecionados. Os melhores resultados são obtidos quando o pênis é longo, função erétil satisfatória, curvatura mínima e distal, e não existe deformidade “em ampulheta”. As diferentes técnicas cirúrgicas incluem procedimento de Nesbit (resseção de segmentos naviculares da túnica albugínea com posterior sutura), técnica de Yachia (incisão longitudinal na túnica albugínea com posterior sutura transversal) ou simples plicaturas da túnica albugínea, sem nenhuma incisão.

As vantagens desse tipo de abordagem são mínimo risco de DE por lesão neurovascular, poder ser feita sob anestesia local com ou sem sedação e facilidade na realização. Esses procedimentos associam-se a alta taxa de recidiva e a resultados limitados a longo prazo, além do encurtamento do pênis, queixa sempre relevante no seguimento pós-operatório.

Procedimentos de alongamento do lado côncavo são considerados a melhor opção cirúrgica para curvaturas graves e/ou proximais, pênis encurtados ou com deformidades de estreitamento ou “em ampulheta”.

A técnica inclui incisão ou excisão da placa e colocação de enxerto. Apesar dos avanços nas técnicas e nos materiais para enxertia, ainda não se sabe qual o melhor enxerto para túnica albugínea. O material para enxerto deve ter as seguintes características: complacência, boa disponibilidade (vários tamanhos), produzir pequena morbidade, não prolongar muito o tempo operatório, baixo custo e baixo risco de transmissão de infecções e antigenicidade. O tamanho do enxerto deve ser, pelo menos, 10% acima do defeito na túnica albugínea para compensar sua contração. Diversos enxertos já foram descritos, o que indica que não há um ideal, e entre eles estão fâscia temporal, dura-máter, veia safena, pericárdio bovino, derme, pericárdio de cadáver, fâscia lata, dacron, goretex e albugínea, entre outros.

O fator mais relevante quanto a esses procedimentos parece ser a função erétil pré-operatória, uma vez que pode ocorrer piora das ereções em homens que já referiam algum grau de DE antes da cirurgia. Excisão da placa e do enxerto apresenta maior incidência de DE quando comparada com incisão e enxerto. Em pacientes portadores de DE, sem resposta a tratamento específico, indica-se implante de prótese peniana. Podem ser utilizadas próteses semirrígidas ou infláveis.

Tratamento da placa, por incisão ou por excisão e substituição por enxerto, é reservado para curvaturas muito significativas. Terapia por ondas de choque, que

tem sido proposta há algum tempo, não segue uma única metodologia, não tem casuística adequada, avaliação objetiva dos resultados, e não é uma forma de medicina baseada em evidências. Por apresentar etiologia ainda não bem compreendida e evolução variável, DP deve ser sempre tratada de forma conservadora na fase inicial, isto é, nos primeiros 12 a 18 meses, quando a tentativa é para controlar a dor e a curvatura peniana. Após esse período, se houver curvatura residual que atrapalhe a atividade sexual, indica-se cirurgia, mas só depois da confirmação de que essa curvatura permaneceu estável nos últimos três meses, pois se pode perder o procedimento se a doença evoluir.

DISTÚRBIOS DO ORGASMO E EJACULAÇÃO

Ejaculação rápida

Definição

Ejaculação que ocorre sempre ou quase sempre antes de um minuto após penetração vaginal e incapacidade de retardar a ejaculação em todas ou quase todas as penetrações vaginais. É sempre acompanhada de consequências pessoais negativas, como ansiedade, frustração ou até mesmo desinteresse sexual.

Existem dois tipos de ejaculação rápida: primária, quando o indivíduo nunca consegue controlá-la; e secundária, tendo controlado, ela ocorre de forma rápida, geralmente associada à DE. Tratando-se a DE com inibidores da PDE5, geralmente o paciente resgata o controle ejaculatório.

Tratamento

Psicoterapia

O processo prevê técnicas como comportamental, cognitiva e outras psicoterápicas.

Terapia psicosssexual:

- Fornece informações sobre sexualidade, reeducando o paciente e a parceira.

- Reduz focos de ansiedade associados às interações afetivas ou relacionadas à atividade sexual por meio de técnicas cognitivo-comportamentais, nas quais a prescrição de tarefas objetiva a dessensibilização (redução da ansiedade). Técnicas de treinamento do controle ejacula-

tório, como a de Semans (*stop-start*), auxiliam o homem a ficar dentro da mulher. Com a redução da ansiedade, ele pode prolongar o tempo para ejaculação, ou seja, quebra o reflexo condicionado penetração-ejaculação.

- Propõe mudanças no comportamento sexual individual e/ou do casal, estimulando a comunicação.

O período de terapia é de 4 a 6 meses, com uma a três sessões semanais e a participação da parceira contribui para melhores resultados.

Medicamentos

Os principais medicamentos utilizados para tratar a ejaculação precoce são:

- Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina: fluoxetina, paroxetina, sertralina e citalopram.

- Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina e clomipramina.

- Alguns medicamentos ansiolíticos em casos selecionados: alprazolam e lorazepam.

- Ultimamente, alguns estudos indicam a eficácia dos inibidores da PDE5 em aumentar o tempo de latência ejaculatória, usando-os separadamente ou em associação com os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (Tabela 1).

Tabela 1 – Principais antidepressivos utilizados para tratamento da ejaculação rápida	
Droga	Dose
Paroxetina	20 a 40 mg
Fluoxetina	20 a 40 mg
Sertralina	50 a 100 mg
Citalopram	30 a 60 mg
Clomipramina	10 a 50 mg
Dapoxetina	30 a 60 mg

- Anestésicos tópicos, como lidocaína, têm sido usados isoladamente ou em associação com inibidores da recaptação da serotonina. Esse tipo de tratamento pode tanto anestésiar a glândula, a ponto do paciente não ter sensação prazerosa, como a vagina da parceira.

- Antidepressivos tricíclicos e também inibidores da recaptação da serotonina podem apresentar efeitos colaterais importantes, fazendo muitos pacientes aban-

donarem o tratamento. Os principais efeitos colaterais são náuseas, fadiga, insônia, constipação e inapetência, mas também podem diminuir a libido e provocar DE.

- Administração de inibidores da recaptação da serotonina 4 a 6 horas antes da relação sexual é bem tolerado, mas menos efetivo do que se o medicamento for tomado diariamente.

- Dapoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina de meia-vida curta. Dados sugerem que a administração desse medicamento 1 a 2 horas antes da relação sexual é efetiva e bem tolerada, superior ao placebo e aumenta o tempo de latência ejaculatória de duas a três vezes.

Ejaculação retrógrada

Definição

É a ejaculação para a bexiga, ou seja, o colo vesical permanece aberto durante a fase de emissão do sêmen. É classificada como anatômica, neurológica, farmacológica e idiopática.

- **Anatômica:** ressecção transuretral da próstata, adenomectomia aberta da próstata, ressecção do colo vesical (doença de Marion), fibrose do colo vesical, válvula de uretra posterior e extrofia vesical.

- **Neurológica:** cirurgias que lesam o plexo simpático toracolombar e seus ramos (cirurgias colorretais, linfadenectomia retroperitoneal etc.), trauma raquimedular, neuropatia autonômica (p. ex., diabetes) e esclerose múltipla.

- **Farmacológica:** alfabloqueadores, principalmente tamsulosina, antipsicóticos (p. ex., clorpromazina), antidepressivos e diuréticos tiazídicos.

Diagnóstico

Realizado por meio da história de nenhum ou muito pouco ejaculado. Nos antecedentes pessoais, pesquisar sobre doenças, condições e medicamentos listados anteriormente. Para confirmação, solicitar exame de urina pós-orgasmo. O achado de cinco a dez espermatozoides em campo de alta magnificação após centrifugação confirma o diagnóstico de ejaculação retrógrada.

Tratamento

Dependerá do fator desencadeante da ejaculação retrógrada. Nos casos pós-cirurgias de próstata ou colo

vesical, a literatura é pobre sobre tratamentos efetivos. Portanto, a melhor conduta é orientar o paciente e, se ele necessitar dos espermatozoides para fertilização, usar algum método de coleta.

Quando a etiologia é farmacológica, a conduta é a retirada do medicamento que produziu o quadro, o que geralmente resolve o problema.

Nos casos de pacientes com doenças neurológicas, como trauma raquimedular, neuropatia autonômica ou esclerose múltipla, o principal medicamento utilizado é a imipramina, mas com resultados bastante variáveis. A resposta dependerá do grau de comprometimento do colo vesical. A dose utilizada varia de 25 a 75 mg.

Anejaculação

Anejaculação pode resultar da não produção do sêmen por agenesia das vesículas seminais e da próstata, obstrução dos ductos ejaculatórios, ou por extirpação cirúrgica desses órgãos (prostatovesiculectomia radical). Pode ser diagnóstico diferencial da ejaculação retrógrada. Se o paciente não tem os órgãos de produção do esperma, não há nada a ser feito. Se anejaculação for um caso de ejaculação retrógrada, é só tratá-la como tal.

Ejaculação retardada e anorgasmia

Definição

Dificuldade persistente e recorrente de ejacular após estímulo sexual suficiente. Anorgasmia acontece quando o indivíduo não consegue atingir o orgasmo. Suas causas são abuso de bebidas alcoólicas, psicotrópicos, hipogonadismo, culpa e ansiedade de ejacular por motivos religiosos, medo de engravidar a parceira e homens que preferem masturbação à parceira.

Tratamento

Deve ser específico à etiologia do problema, mas a melhor abordagem é multidisciplinar, urologista e terapeuta sexual. Grande parte desses pacientes acaba precisando de psicoterapia.

DISTÚRBO ANDROGÊNICO DO ENVELHECIMENTO MASCULINO

Diagnóstico

Com o envelhecimento, 20 a 30% dos homens apresentam queda dos níveis de testosterona com repercussão clínica, caracterizando distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM), cujos sinais e sintomas, isolados ou associados, são diminuição da libido, DE, diminuição da massa e da força muscular, aumento de gordura abdominal e visceral, diminuição da densidade mineral óssea, alterações cognitivas, alterações do humor, astenia e sonolência. Esses sinais e sintomas também podem aparecer em outras condições clínicas que não DAEM, como depressão. Existem diversos questionários para classificar e/ou diagnosticar DAEM, porém com baixa especificidade e pouca aplicabilidade clínica. Frequentemente, o exame físico é normal e raramente encontram-se diminuição do volume testicular, prostático, dos pelos e aparecimento de ginecomastia.

DAEM fundamenta-se na presença de sintomas clínicos associados à redução dos níveis plasmáticos de testosterona. Suas manifestações clínicas são inespecíficas e comuns a diversas outras situações médicas, tornando a dosagem da testosterona sérica instrumento indispensável para confirmação do diagnóstico.

Até a quarta década de vida, o nível plasmático de testosterona tem variação circadiana, apresentando valores mais elevados no período matinal e mais baixo no período noturno. Recomenda-se que a coleta de amostras para dosagem do hormônio seja realizada no período matinal.

Testosterona circula no sangue, em quase sua totalidade, ligada a proteínas séricas, principalmente à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e à albumina. Somente 2 a 3% da testosterona plasmática é livre de ligação proteica. A livre e a ligada à albumina conseguem unir-se aos receptores teciduais de testosterona, que são alvo de sua ação androgênica. Essas duas formas constituem o que se denomina testosterona biodisponível.

Homens entre a quarta e a sétima décadas de vida apresentam tendência de queda da testosterona total em 1,6% ao ano, da testosterona biodisponível em 2 a 3% ao ano e aumento da SHBG em 1,3% ao ano. Valores normais de testosterona variam de acordo com a metodologia empregada pelos laboratórios; definição bioquímica de hipotestosteronemia em homens idosos

ainda não foi claramente estabelecida. Utilização de diferentes técnicas resulta em faixas de normalidade bastante variáveis (Tabela 2). Esses diferentes métodos de avaliação não consideram outros parâmetros que podem determinar variações nos níveis séricos do hormônio, como faixa etária, grupo étnico, índice de massa corpórea e outros.

Método	Valores normais
Eletroquimioluminométrico	240 a 820 ng/dl
Imunoensaio competitivo por quimioluminescência	300 a 1.000 ng/dl
Radioimunoensaio	280 a 1.100 ng/dl
Conversão: testosterona total ng/dl x 0,0347 = testosterona total nmol/l.	

Homens adultos com níveis de testosterona total superiores a 320 ng/dl (ou 11,1 nmol/l) são considerados eugonádicos e aqueles com dosagens inferiores a 200 ng/dl (ou 6,9 nmol/l) são catalogados como hipogonádicos. A faixa compreendida entre 200 e 320 ng/dl (ou 6,9 a 11,1 nmol/l) ainda gera grande controvérsia.

Para se estabelecer o diagnóstico de DAEM, a dosagem subnormal de testosterona deve ser confirmada por meio de segunda dosagem. Como hiperprolactinemia pode causar baixa de testosterona, deve-se dosar a prolactina para afastar esse diagnóstico.

Apesar da baixa de testosterona, muitos homens idosos têm níveis normais de hormônio luteinizante (LH) e sua dosagem não é requerida para diagnóstico de DAEM. O método de escolha para diagnóstico laboratorial de DAEM é a dosagem da testosterona total pela técnica de radioimunoensaio em duas amostras distintas. Quando houver dúvida no diagnóstico laboratorial de hipogonadismo pela dosagem da testosterona total, recomenda-se utilizar a medida da testosterona livre calculada a partir das dosagens dos valores do SHBG e da albumina.

O método de dosagem de testosterona livre por radioimunoensaio, amplamente utilizada pelos laboratórios clínicos, não fornece resultado preciso, não sendo recomendado. Dosagens da testosterona livre pelos métodos de diálise de equilíbrio ou por ultracentrifugação são bastante confiáveis, porém são técnicas complexas disponíveis apenas em laboratórios de referência ou em centros de pesquisa.

Testosterona livre e biodisponível pode ser calculada com base na dosagem do SHBG, da testosterona total e da albumina sérica, empregando-se a fórmula descrita por Vermeulen e disponível no site www.issam.ch/freetesto.htm. Os valores obtidos correlacionam-se significativamente com aqueles encontrados em dosagens consideradas ideais para medição da testosterona livre com as técnicas de diálise e de ultracentrifugação.

Tratamento

Indica-se reposição de testosterona quando sintomas sugestivos de DAEM forem acompanhados de níveis subnormais desse hormônio. As formas de tratamento com testosterona diferem em vários aspectos, incluindo perfil de segurança, via de administração, dosagem e intervalo de uso. O objetivo da reposição hormonal é restabelecer os níveis séricos fisiológicos da testosterona.

Terapia de reposição de testosterona (TRT) pode ser feita pelas vias oral, bucal, transdérmica ou injetável. Todas as preparações comercialmente disponíveis de testosterona, com exceção dos derivados 17-alfa-alkilados, são eficazes e seguras.

Formas orais

Formas alkiladas de uso oral (metiltestosterona e fluoximesterolona) revelaram índices inaceitáveis de hepatotoxicidade, inclusive com indução de neoplasias hepáticas, o que as excluíram das opções terapêuticas de DAEM.

Undecilato de testosterona, absorvido preferencialmente pelo sistema linfático e metabolizado em testosterona, é uma opção para reposição oral. Sua utilização tem uso limitado pela necessidade de várias doses diárias e da alta variabilidade de absorção. Deve ser utilizada após as refeições em razão de sua lipossolubilidade. Seu custo é elevado.

Formas transdérmicas

Formas transdérmicas são as que mais se assemelham à fisiológica e englobam gel de testosterona e adesivos.

Na forma de gel hidroalcoólico a 1%, a testosterona é aplicada na pele limpa e seca dos ombros, dos

braços e/ou do abdome, liberando o hormônio de forma contínua por 24 horas; aproximadamente 10% da dose aplicada é absorvida para circulação sistêmica. Recomenda-se que o paciente lave as mãos com água e sabão após a aplicação, evitando contato indesejável com os olhos, e cubra a área após a secagem do gel, evitando contato com outras pessoas nas primeiras horas.

Gel de testosterona não deve ser aplicado na genitália. Ainda que seja recomendado aguardar de 5 a 6 horas após a aplicação para tomar banho ou nadar, a realização dessas atividades após 1 hora da aplicação parece não influir na absorção. Ocasionalmente, ocorre reação inflamatória discreta no local da aplicação (3 a 5%), mas não há relatos de suspensão de tratamento por esse motivo.

Para início do tratamento, recomendam-se 5 g de gel testosterona a 1% aplicado uma vez ao dia. Níveis séricos de testosterona devem ser medidos 14 dias após o início do tratamento e a dose pode ser aumentada caso não se atinja o patamar desejado.

Adesivos têm apresentação de 5 e 10 mg de testosterona e a concentração sérica máxima é obtida em 2 a 4 horas após administração. São aplicados na pele seca e limpa das costas, do abdome, das coxas, dos braços e do escroto. Podem induzir irritação na pele e, em alguns locais, ser de difícil fixação.

Níveis séricos normais de testosterona são atingidos no primeiro dia de tratamento. Em homens com mais de 65 anos de idade, a quantidade de testosterona absorvida é aproximadamente 20% menor do que nos mais jovens. Não existem dados sobre uso de adesivos de testosterona em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Formas injetáveis

Essas formas de reposição hormonal incluem uso intramuscular e implantes. Formulações intramusculares de testosterona podem ser de curta (cipionato, enantato, propionato e associação de ésteres de testosterona) ou de longa ação (undecilato). As primeiras devem ser administradas a cada 2 a 4 semanas em dosagens que variam de 50 a 250 mg. Têm a desvantagem de produzirem níveis supra e subfisiológicos da testosterona sérica.

Undecilato de testosterona pode ser encontrado em ampolas de 1.000 mg em 4 ml de solução oleosa.

Recomenda-se o intervalo de seis semanas entre a primeira e a segunda injeção; depois disso, de 10 a 14 semanas entre as outras administrações. Têm a vantagem de não apresentarem níveis séricos supra ou subfisiológicos após sua utilização. Seu custo é elevado se comparado aos de curta duração.

Implantes subcutâneos são administrados na forma de cilindros de 200 mg (4 a 6 implantes: 800 a 1.200 mg) a cada 4 a 6 meses. Não promovem níveis séricos supra ou subfisiológicos de testosterona, com a desvantagem de necessitar pequena cirurgia para sua aplicação, além de eventual dor local, infecção e extrusão dos cilindros.

Formas transmucosas

A forma bucal é um comprimido mucoadesivo com 30 mg de testosterona biodegradável de alta solubilidade. Idealizado para evitar o metabolismo de primeira passagem hepática, esse sistema promove liberação controlada e sustentada de testosterona e deve ser aplicado na gengiva duas vezes ao dia, logo acima do dente incisivo, alternando-se os lados. Pode ocorrer irritação gengival, mas geralmente é transitória; eventos importantes são incomuns. Nível sérico de testosterona deve ser avaliado após 4 a 12 semanas do início do tratamento.

Na Tabela 3 encontram-se as doses comumente usadas das diversas formas de reposição de testosterona.

Efeitos da reposição hormonal

Reposição androgênica no DAEM proporciona amplos benefícios ao homem hipogonádico, como melhora na libido, densidade óssea, massa muscular, composição corporal, humor, ritropoiese e na cognição. Entretanto, ainda há controvérsias sobre seu efeito real. Recente metanálise indicou não haver alterações significativas na composição corporal, no condicionamento físico e na qualidade de vida de homens tratados com testosterona quando comparados a placebo, apesar de amostragem pequena.

Ensaio clínico randomizado mostram efeitos importantes da reposição de testosterona na redução da massa adiposa corporal média e no incremento da massa corporal magra, sem alteração significativa no peso total. Com respeito à força muscular, observou-se incrementos moderados da força muscular, principal-

Tabela 3 – Posologia de cada forma de reposição de testosterona

Via	Medicamento	Dose/intervalo
Oral	Undecilato de testosterona	120 a 160 mg em várias doses diárias
Subcutânea – Implantes*	Buciclato de testosterona	1.200 mg/4 a 6 meses
Transdérmica – Gel*	Gel de testosterona	hidroalcoólica 5 a 10 mg/dia
Transdérmica – Adesivo*	Testosterona	2,5 a 5 mg/dia
Transmucosa – Bucal*	Testosterona	30 mg/2 vezes ao dia
Intramuscular	Ésteres de testosterona	50 a 250 mg/2 a 4 semanas
Intramuscular	Cipionato de testosterona	50 a 400 mg/2 a 4 semanas
Intramuscular*	Enantato de testosterona	50 a 400 mg/2 a 4 semanas
Intramuscular*	Propionato de testosterona	25 a 50 mg/2 a 3 vezes por semana
Intramuscular	Undecilato de testosterona	1.000 mg/3 meses

*Produtos não disponíveis comercialmente no Brasil.

mente nos membros inferiores. Com reposição de testosterona, houve melhora na densidade mineral óssea.

Embora a metanálise que enfocou função sexual, humor e cognição não tenha constatado alterações significativas com reposição de testosterona, ensaios individuais mostraram-se favoráveis, particularmente à libido. Com respeito à cognição e ao humor, o grau de evidência tem sido aferido à custa de ensaios clínicos pequenos, daí a necessidade de futuras publicações sobre essas questões.

Início e acompanhamento terapêutico

Não existem estudos definindo a forma ideal de seguimento de pacientes em TRT. O que é proposto para aqueles em reposição hormonal é a realização de consulta e de exames a cada 3 a 6 meses no primeiro ano e, depois, anualmente. A cada visita, recomenda-se analisar a história e exame físico com avaliação da próstata, hematócrito e hemoglobina, níveis de testosterona e do PSA.

Antes do início da reposição hormonal, é importante pesquisar a história de apnéia do sono, avaliar sintomas prostáticos, realizar exame digital da próstata, dosagem de PSA, hematócrito e hemoglobina. Avaliação da fração lipídica é opcional.

Uma vez iniciada a reposição, deve-se avaliar a resposta clínica em 2 a 3 meses, considerando o escalonamento da dose em função da eventual resposta inadequada sempre que os níveis de testosterona estiverem subnor-

mais. As demais avaliações acontecem em intervalos de 3 a 6 meses no primeiro ano e anualmente depois disso.

Na hipótese de aumentos do hematócrito ou da hemoglobina acima dos níveis de referência, deve-se considerar a redução da dose hormonal, a retirada temporária da reposição ou sangria.

Recomenda-se biópsia prostática para homens submetidos à reposição de testosterona quando ocorrer aumento dos níveis séricos de PSA acima de 1 ng/dl nos primeiros seis meses de terapia ou acima de 0,4 ng/dl por ano após esse período.

Riscos e contraindicações da reposição hormonal

Literatura sobre TRT para homens com DAEM carece de estudos a longo prazo. Isso dificulta a avaliação de complicações após cinco ou dez anos da TRT.

Riscos cardiovasculares: ação dos andrógenos no sistema cardiovascular é controversa e aparentemente decorre de sobrecarga por aumento da retenção de sódio, de líquidos e do hematócrito. Níveis séricos de testosterona no limite inferior da normalidade em homens normais aumentaram discretamente o risco cardiovascular. Entretanto, estudos randomizados e controlados com placebo, mostraram que a taxa de eventos cardiovasculares não foi significativamente diferente entre os homens que receberam placebo ou testosterona.

Hematócrito: testosterona estimula eritropoiese e homens hipogonádicos apresentam níveis de hemo-

globina mais baixos que os normogonádicos. Aumento do hematócrito para mais de 50% foi o evento adverso mais comum relacionado à TRT. Análise desses estudos mostrou que homens que receberam testosterona tiveram 3,6 vezes mais chances de desenvolver hematócrito acima de 50% dos que os que receberam placebo, mas não há relato de fenômenos tromboembólicos relacionados à terapia.

Lípides séricos: embora existam relatos na literatura de que a TRT possa reduzir os níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL), isso não foi universal em estudos randomizados e controlados com placebo.

Apneia do sono: análise da literatura mostrou que não existem evidências de que reposição hormonal em doses fisiológicas desencadeie ou aumente significativamente o risco de apneia do sono. Existe apenas um estudo de curta duração, que usou doses supra-fisiológicas de testosterona, no qual ocorreu piora ou aparecimento de apneia do sono em idosos.

Genitais: TRT em homens com reserva testicular pode provocar infertilidade. Nesses casos, a reposição deve ser feita com uso de gonadotrofinas ou de agentes como clomifene e tamoxifen. Existem descrições de casos em que o início da TRT desencadeou episódios de priapismo com 250 mg mensais de enantato de testosterona intramuscular.

Efeitos sobre a próstata: estudo randomizado e controlado sobre os efeitos da TRT em homens hipogonádicos, durante 12 meses, não mostrou aumento ou aparecimento de sintomas relacionados à hiperplasia prostática.

Em metanálise randomizadas e placebo controladas, o número de eventos prostáticos (biópsias, diagnóstico de câncer de próstata, piora dos sintomas urinários, aumento do PSA e retenção urinária aguda) foi significativamente maior nos homens tratados com testosterona. Entretanto, nenhum desses eventos analisados isoladamente foi significativamente mais frequente no grupo que recebeu testosterona. Reposição com testosterona provocou discreto aumento nos níveis de PSA (de 0,3 ng/ml por ano).

Revisão sistemática da literatura que avaliou a relação entre testosterona e câncer de próstata não mostrou que TRT para hipogonadismo tenha aumentado o risco para câncer prostático ou tenha piorado a diferenciação histológica nos casos em que a neoplasia de próstata já havia sido diagnosticada.

Hepatotoxicidade: embora as evidências de riscos hepáticos existam apenas nas formas metiladas de testosterona por via oral (metiltestosterona) e que não devem ser utilizadas, laboratórios farmacêuticos incluem na bula de quase todas as formas de administração, por razões regulatórias, advertências sobre riscos hepáticos.

Mama: ginecomastia é infrequente, geralmente reversível e ocorre pela aromatização da testosterona em estradiol nos tecidos periféricos; essa ação pode ser deletéria para homens com neoplasia de mama não tratada. Em estudo com 45 homens que receberam TRT por hipogonadismo, 2 deles desenvolveram câncer de mama ao longo do tratamento.

Contraindicações relativas: apneia do sono, doenças pulmonares crônicas, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, cirrose e insuficiência hepática e obstrução infravesical por aumento prostático.

Contraindicações absolutas: câncer de próstata não tratado e de mama.

LEITURA RECOMENDADA

1. Abdo CHN, Rubio-Aurioles E, Kusnetzov JC. Disfunção erétil e distúrbios da ejaculação. In: SLAIS, editor. Consenso Latino-Americano de Disfunção Erétil. São Paulo: BG Cultural; 2003.
2. Fregonesi A, Da Ros CT, Fácio Jr FN, Faria GE, Schiavini J. Diretrizes de doença de Peyronie. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia e Associação Médica Brasileira; 2005.
3. Abdo CN, Bertero EB, Faria GE, Torres LO, Glina S. Diretrizes de disfunção erétil - tratamento com inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia e Associação Médica Brasileira; 2006.
4. Diretrizes de declínio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM). Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia e Associação Médica Brasileira; 2009.
5. Khoury S, Montorsi F. Sexual medicine sexual dysfunctions in men and women. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F. (eds.). Paris: Health Publications; 2004. p. 345-82.
6. Glina S, Toscano I, Gromatzky C, de Góes PM, Nardoza A Jr., Claro JF, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: A phase II clinical trial. *J Sex Med.* 2009;6:553-7.
7. Nardoza A Jr., Gromatzky C, Fácio FN Jr. Indicações, dosagens e administração dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5. *Int Braz J Urol.* 2005;31(Suppl 1):21-3.
8. Nardoza Jr. A, Fregonesi A, Jardim CR, Guilhermino DA. Definição e epidemiologia do distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM). *Intern Braz J Urol.* 2006;32:1-4.
9. Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil. São Paulo: BG Cultural; 2002.
10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, et al. Consensus statement. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:507-14.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
10

Hipertensão
Renovascular

Antonio Marmo Lucon
Marcos Lucon

INTRODUÇÃO

Doença renovascular pode ser definida como aquelas situações clínicas consequentes a obstruções totais ou parciais de uma ou das duas artérias renais. Hipertensão arterial sistêmica, aqui chamada de hipertensão renovascular, e insuficiência renal crônica por nefropatia isquêmica são as manifestações mais importantes. Proteínúria, hiper-reninismo e risco aumentado da doença cardiovascular são associações frequentes. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), 67% das obstruções das artérias renais foram de origem arterosclerótica, 19% de displasias fibromusculares e 14% de arterite primária da aorta. Causas raras foram lesões traumáticas, luéticas e malformações congênitas. Outras séries mostram números um pouco diferentes, com aterosclerose entre 80 e 90%, displasias fibromusculares entre 10 e 20% e arterites mais raras. Arterites têm sido relatadas com maior incidência no Brasil e em países do sudeste asiático do que na Europa e na América do Norte. Aterosclerose acomete mais indivíduos a partir dos 50 anos de idade, especialmente fumantes e dislipidêmicos. Embora possa ser encontrada em crianças, adultos jovens entre 20 e 50 anos de idade estão na faixa etária em que displasias fibromusculares das artérias renais são mais diagnosticadas. Arterite primária da aorta é doença de crianças e de jovens, mais raramente de adultos abaixo dos 45 anos de idade. Todas as lesões progridem com o tempo e as oclusões totais são frequentes na aterosclerose e na arterite primária da aorta. Há três tipos de displasias fibromusculares: da camada íntima (10%), que evolui com trombos frequentes; da média (80%), em que trombozes são raras; e da adventícia ou periarterial (10%), em que trombozes também são frequentes.

FISIOPATOLOGIA

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um mecanismo fisiológico bem conhecido de controle da pressão arterial. O rim produz uma enzima chamada renina, que atua sobre um substrato produzido no fígado chamado angiotensinogênio, produzindo angiotensina I, que tem leve efeito hipertensor. Angiotensina I é convertida em angiotensina II por ação das enzimas de conversão produzidas em vários órgãos, principalmente rins e pul-

mões. Angiotensina II eleva a pressão arterial por dois mecanismos: é um potente vasoconstritor e estimula as camadas corticais das suprarrenais a produzirem aldosterona. Aldosterona aumenta excreção de K^+ , retenção de Na^+ , aumento de volemia e, como consequência, da pressão arterial. Esse mecanismo regulatório funciona ininterruptamente: quando há queda da pressão de perfusão do rim (posição ortostática, desidratação e hemorragias), aumenta a produção de renina, e quando há aumento da pressão de perfusão do rim (decúbito horizontal, hipervolemia e excesso de ingestão da Na^+), diminui a produção de renina.

Células do aparelho justaglomerular, que são locais onde a renina é produzida, são sensíveis às tendências de variação da pressão arterial. Barorreceptores espalhados pelo corpo e concentrados no seio carotídeo contribuem de maneira primordial para essa tarefa. Havendo estenose da artéria renal, há queda do fluxo plasmático renal e aumento da produção de renina, mas agora não de modo fisiológico, mas patológico. Não basta simplesmente haver estenose da artéria renal para que haja hipertensão renovascular. Estudos experimentais mostram que estenoses menores que 50% da luz não comprometem o fluxo sanguíneo ao rim, nem a pressão de perfusão, e não há elevação de pressão arterial. Estenoses entre 50 e 70% da luz ainda mantêm o fluxo sanguíneo no rim em níveis normais e diminuem a pressão de perfusão, mas não causam aumento da pressão arterial. É provável que o mecanismo fisiológico da regulação ainda consiga funcionar até esses níveis. A partir de 70% da oclusão de luz arterial, existe queda do fluxo sanguíneo e de pressão de perfusão e aumento da pressão arterial, que são mais evidentes quanto maior for o grau da estenose.

A fisiopatologia é diferente se houver comprometimento de apenas um dos rins, e com o outro normal; daquele em que há comprometimento dos dois rins ou de rim único, isto é, não há rim normal. Quando apenas um rim é isquêmico, a hipertensão gerada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona chega ao rim normal, que normalmente reage diminuindo a produção da sua renina e excretando sódio e o sistema se equilibra da maneira descrita. Se não houver rim normal (rim único ou estenose bilateral) há retenção de sódio e aumento da volemia, que por si diminui a produção de renina, e o sistema equilibra-se de maneira diferente.

Além da hipertensão arterial grave, de difícil tratamento e todas as suas conhecidas consequências, este-

noses induzem atrofia isquêmica do rim e insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal crônica terminal, nefropatia isquêmica é encontrada em 16% dos que tem mais de 50 anos, e; até 43% dos pacientes com mais de 60 anos de idade. É possível que muitos deles, se tivessem suas doenças diagnosticadas e tratadas, não evoluíssem à fase terminal ou provavelmente aconteceria de maneira mais lenta.

Sendo a aterosclerose uma doença sistêmica, é de se esperar comprometimento de outras artérias. Em doentes com estenose das artérias coronárias são encontrados 9 a 14% de estenoses importantes das artérias renais; sabe-se que esses pacientes sobrevivem menos do que os que têm apenas estenoses das artérias coronárias, tratados ou não com angioplastia coronariana.

SINTOMAS

Não existe sintoma ou sinal patognomônico de hipertensão renovascular. O que há são indicadores clínicos de probabilidade: 0,2% nos pacientes com hipertensão limítrofe, leve ou moderada não complicada e 5 a 15% nos pacientes com hipertensão grave ou refratária, início da hipertensão abaixo dos 30 ou acima dos 50 anos de idade, assimetria de pulsos, sopros abdominais ou lombares, insuficiência renal, disfunção cardíaca inexplicada, hipocalemia, fatores de risco para aterosclerose e resposta exacerbada ao uso de inibidores das enzimas da conversão. Além disso, 25% em pacientes com hipertensão maligna com uso de três ou mais medicamentos, insuficiência renal, assimetria renal ou elevação de creatinina após administração de inibidores das enzimas de conversão.

Essa ocorrência tem explicação. Filtração glomerular depende da pressão de perfusão dos capilares glomerulares, dada pela diferença entre as pressões das arteríolas aferente e eferente. Na hipertensão renovascular, ambas as arteríolas ficam contraídas e a diferença se mantém. Entretanto, nesses pacientes a administração de inibidores de enzima de conversão é seguida da diminuição de produção de angiotensina II, dilatação e aumento do fluxo da arteríola eferente. Como a arteríola aferente não responde da mesma maneira porque existe obstrução anatômica a montante, cai a pressão de perfusão glomerular, o rim filtra menos e a creatinina sobe, às vezes a níveis de diálise.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico das lesões das artérias renais é feito com angiotomografia ou angiorressonância. Arteriografia é até mais precisa, mas tem o inconveniente de ser mais invasiva, sendo raramente necessária. Há uma série de outros exames usados no passado que não tem mais lugar atualmente, a não ser que estejam atrelados a protocolos de pesquisa. A sensibilidade e a especificidade deles é bem menor que das angiotomografias ou das angiorressonâncias. Além disso, não fornecem a anatomia das lesões, portanto, não permitem definição de opções terapêuticas. São eles: urografia excretora minutada, renograma radioisotópico, renina periférica, renina das veias renais, renina periférica após uso de captopril, renograma com captopril e ultrassonografia com Doppler.

Resumindo, suspeita-se de hipertensão renovascular nos casos de hipertensão refratária, assimetria renal pela ultrassonografia, hipertensão mais insuficiência renal e necessidade de mais de três medicamentos para controlar a pressão. O diagnóstico é realizado por angiotomografia ou angiorressonância.

TRATAMENTO

Diagnosticada hipertensão renovascular, isto é, hipertensão arterial mais lesões das artérias renais, qual o melhor tratamento, clínico ou intervencionista? Tratamento clínico com medicamentos cada vez mais eficientes pode controlar a hipertensão por algum tempo, mas não corrige a isquemia, que fatalmente provoca insuficiência renal, sendo progressiva na maioria dos casos. Obstruções coronarianas, das artérias do sistema nervoso central e mesmo das artérias periféricas acompanham-se de maior gravidade quando há também obstrução das artérias renais não corrigidas. O tratamento clínico fica reservado a pacientes que não tenham condições cirúrgicas, que não queiram ser operados ou quando não houver técnica capaz de corrigir as obstruções.

Tratamento intervencionista por meio de angioplastia é mais atraente por ser mais fácil, menos invasivo e não requerer anestesia geral. Desde sua introdução por Grüntzig, em 1972, tem evoluído com novos cateteres, *stents*, novos *stents* e dois *stents* de tal forma que os últimos resultados sempre são considerados melhores que os anteriores, muitas vezes pelos mesmos autores que já os consideravam bons. O grande óbice é que todos

esses resultados têm sido reportados a curto prazo, em geral menos de três anos, e esse tempo é muito pequeno para controle de hipertensão arterial. Nossa experiência pessoal mostra que a longo prazo os doentes submetidos a angioplastia das artérias renais com ou sem *stents*, novos *stents*, dois *stents* ou *stents* com antibióticos apresentam recidivas significativas de estenoses e dos níveis iniciais de hipertensão.

Recuperação da função renal é raramente vista pelos métodos precários que dispomos. O que foi dito é válido para casos de aterosclerose e de arterite primária da aorta de maneira quase absoluta. Casos de displasias fibromusculares evoluem melhor a curto prazo (menos de três anos), mas a partir daí recidivam com frequência. Angioplastias funcionam melhor em outros órgãos que suportam bem algum grau de isquemia e nos quais a circulação colateral permite manter função adequada. Mesmo assim, pela facilidade são muito utilizadas. Dessa forma, as revascularizações têm sido reservadas à casos de angioplastia impossível, falha, complicações ou de recidivas, aneurismas, trombozes e a preferência do paciente. Possivelmente, isso será revisto quando se conhecerem os resultados a longo prazo. As técnicas a serem utilizadas dependem do caso, mas serão resumidas a seguir.

Enxerto aortorrenal com PTFE de 5 a 7 mm quando as lesões forem junto da aorta e houver coto único de artéria renal distal à lesão (Figura 1). A parede da aorta infrarrenal deve ter local favorável à implantação do enxerto. Enxertos de veia safena interna devem ser abandonados porque dão bons resultados iniciais (Figura 2), mas fatalmente evoluem para grandes dilatações aneurismáticas.

Autotransplante renal quando as lesões forem justa hilares ou de ramos das artérias renais (Figuras 3 e 4). Essas pequenas artérias podem ser anastomosadas entre si em cirurgia extracorpórea e o coto remanescente anastomosado preferencialmente à artéria ilíaca interna ou à ilíaca externa, se necessário (Figura 5). Reconstrução de lesões intra-hilares com o rim *in situ* é muito difícil, por isso é quase sempre acompanhada de maus resultados. Artéria epigástrica profunda pode ser usada para revascularização de artérias polares no autotransplante.

Anastomose esplenorrenal é uma opção do lado esquerdo quando as condições da aorta infrarrenal forem ruins para enxerto (Figuras 6 e 7). É fundamental que o tronco celíaco seja estudado e que não haja estenose dele ou da artéria esplênica. A desvantagem é que a artéria esplênica tem paredes finas e quebrações e fluxo arterial

Figura 1 – Enxerto de PTFE entre o rim e a aorta.

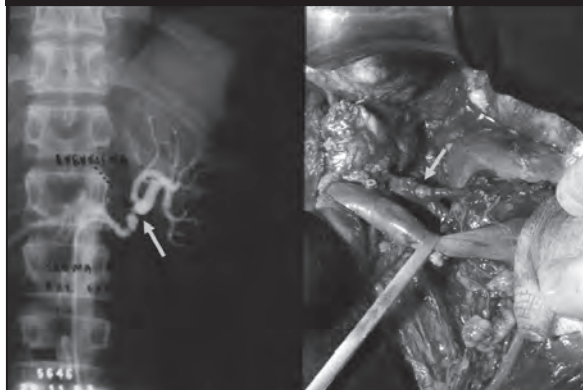


Figura 2 – Enxerto aortorrenal com veia safena.

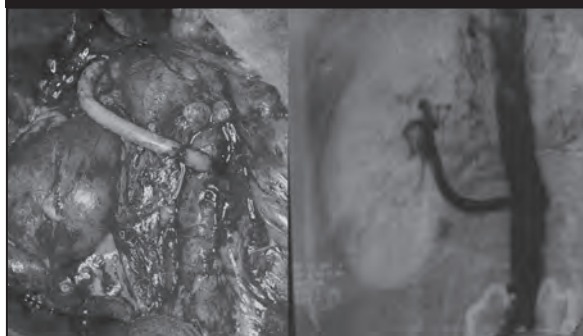


Figura 3 – Lesão da artéria renal junto a sua bifurcação.

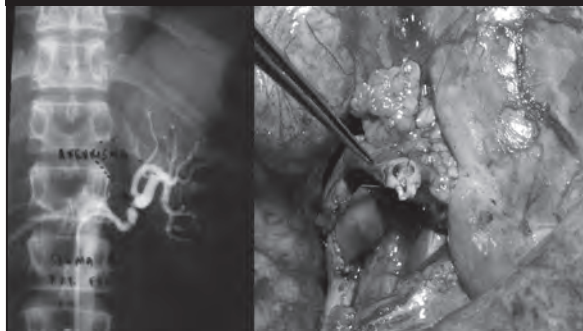


Figura 4 – Anastomose posterior da artéria renal na artéria ilíaca interna.



Figura 5 – Anastomose anterior da artéria renal na artéria íliaca interna e angiografia pós-operatória mostram perfusão do rim transplantado.

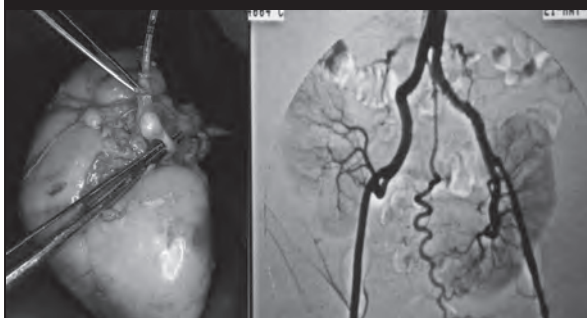


Figura 6 – Aneurisma comprometendo ramos da artéria renal.



Figura 7 – Anastomose esplenorrenal: aspectos cirúrgico e tomográfico.

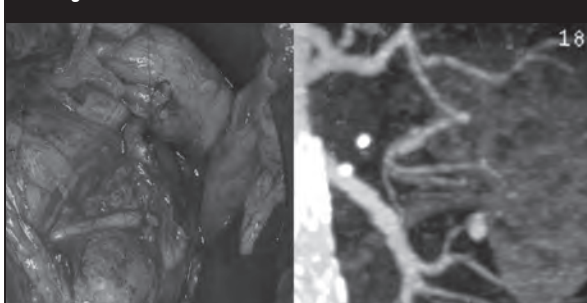
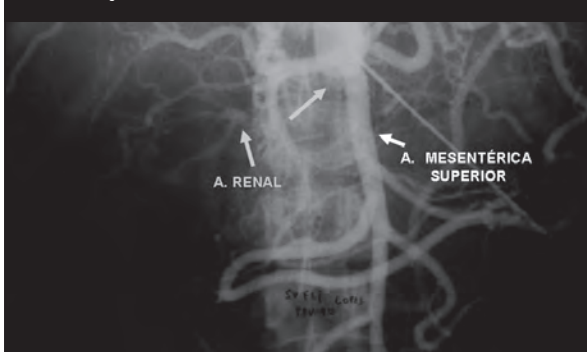


Figura 8 – Rim direito perfundido por vasos colaterais em função de obstrução total da aorta.



menor que o proporcionado pelo enxerto aortorrenal ou pelo autotransplante. A vantagem é que pode ser feita por lombotomia e, portanto, por via extraperitoneal, que pode ser vantajosa em indivíduos obesos. Não há necessidade de esplenectomia.

Enxerto com PTFE de 5 mm entre a artéria hepática e a artéria renal direita para casos de obstrução total da aorta abaixo do tronco celíaco (Figuras 8 e 9). Esses casos são consequência de arterite primária da aorta de grande gravidade e, mais raramente, de doença aterosclerótica. Enxerto com PTFE de 5 a 7 mm entre a aorta torácica distal e a artéria renal esquerda nos casos de obstrução total da aorta abaixo do tronco celíaco (Figuras 10 e 11). A aorta logo acima do diafragma é menos comprometida por aterosclerose do que as outras artérias.

Figura 9 – Enxerto hepatorenal direito com PTFE.

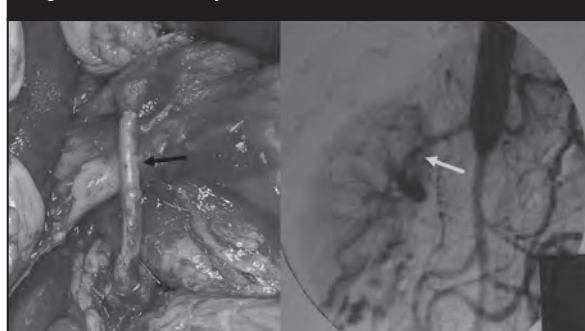


Figura 10 – Obstrução total da aorta.

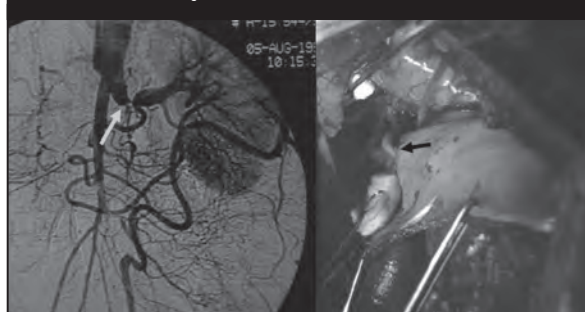
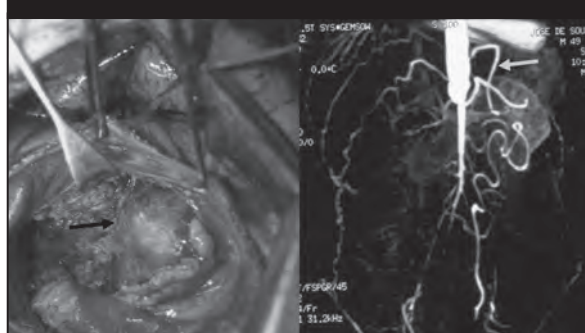


Figura 11 – Enxerto tóraco-renal esquerdo com PTFE.

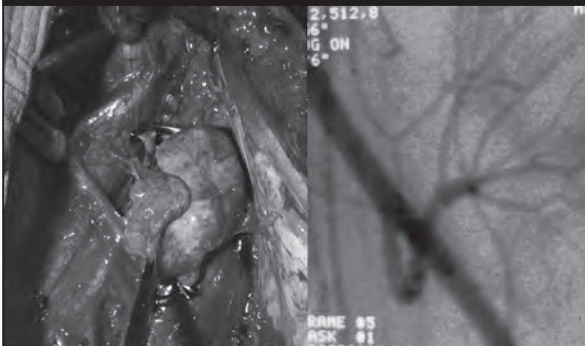


Nefrectomia de rins atróficos e praticamente sem função. Não vale a pena ser revascularizados porque mesmo que esses procedimentos sejam bem-sucedidos, não há recuperação de função (Figuras 12 e 13). Há melhora ou cura da hipertensão em 70% dos casos, sem piora de função renal global.

Figura 12 – Obstrução da artéria renal esquerda em rim diminuído.



Figura 13 – Autotransplante do rim diminuído: aspectos cirúrgico e angiográfico.



CONCLUSÃO

O cirurgião não deve esperar que todos os pacientes que tiveram revascularização bem-sucedida voltem a ter pressões arteriais normais. Os resultados devem ser interpretados considerando-se que a hipertensão arterial pode existir mesmo sem lesão das artérias, por isso o paciente pode continuar precisando de medicamentos. Mesmo nesses casos, a revascularização tem papel importante, prevenindo a piora progressiva da hipertensão e a atrofia isquêmica do rim. Para entender melhor o comportamento após revascularização renal, enfatizamos que há três fases a partir do aparecimento da obstrução.

Na fase I, há aumento na produção de renina, de angiotensina II e da hipertensão arterial. Tratamento da obstrução ou uso de inibidores da enzima de conversão

normalizam a produção de renina, de angiotensina II e da pressão arterial.

Na fase II, as próprias lesões de microcirculação ocasionadas pela hipertensão impedem a natriurese compensatória à hipertensão e há retenção de sal. A produção de renina diminui, mas a sensibilidade à angiotensina II aumenta. Correção da estenose ou administração de inibidores de enzima de conversão podem melhorar ou não a pressão arterial, dependendo do comprometimento já instalado.

Na fase III, cai a produção de renina e de angiotensina, e aumenta a sensibilidade dos receptores de angiotensina localizados no endotélio vascular, de modo que nessa fase existe um componente endotelial responsável pela hipertensão. Mesmo removendo a obstrução arterial não há melhora de hipertensão, apenas de perfusão renal.

LEITURA RECOMENDADA

1. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiology and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:573-87.
2. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(4):309-16.
3. Garovic VD, Kane CG, Schwartz GL. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(12):1135-44, 1146-7.
4. Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(2):167-87.
5. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease. Incidence, clinical correlates and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney.* 1994;24(4):622-9.
6. Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, et al. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol.* 1998;18:221-7.
7. Simon P, Benarbia S, Charasse C, Stanescu C, Boulahrouz R, Le Cacheux, et al. Ischemic renal diseases have become the most frequent cause of end stage renal disease in the elderly. [Article in French]. *Arch Mat Coeur Vaiss.* 1998;91(8):1065-8.
8. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(6):1184-90.
9. Mio D Jr., Nobre F, Kohlmann O Jr., Machado CA, Gomes MAM, Amodeo C, et al. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2002. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/ivdiretriz/ivdiretriz.asp>.
10. Thomaz MJ, Lucon AM, Praxedes JN, Bortolotto LA, Srougi M. The role of nephrectomy of the atrophic kidney in bearers of renovascular hypertension. *Int Braz J Urol.* 2010;36(2):159-70.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
11

Transplante Renal

Roni de Carvalho Fernandes

INTRODUÇÃO

A história dos transplantes de órgãos inicia-se no começo do século XX com os modelos experimentais de transplante renal. A partir da metade desse século, com aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, conhecimento do sistema imunológico e surgimento dos imunossuppressores, ampliaram-se as chances de êxito do transplante renal, que passou a ser realizado em vários serviços do mundo.

Legislações específicas para diagnóstico de morte encefálica e retirada de órgãos proporcionaram aumento de doadores portadores desse quadro clínico. O maior número de transplantes renais realizados em todo o mundo, acrescido cada vez mais de doadores com morte encefálica, ampliou a área de atuação dos urologistas, que começaram a participar do processo de retirada de órgãos de doadores mortos.

AVALIAÇÃO DO RECEPTOR

O paciente que apresenta insuficiência renal, dialítica irreversível ou em progressão acelerada é geralmente inscrito num programa de transplante em algum centro nefrológico, que o coloca na lista de espera pelo órgão baseado em suas características sanguíneas e em seu painel imunológico. Depois disso, realizam-se várias avaliações multidisciplinares, incluindo nefrológica, urológica, nutricional e psicológica, além da social. Listadas na Tabela 1, estão algumas circunstâncias que podem impedir a entrada do paciente na lista e outras que são permitidas, porém com ressalvas.

A avaliação do paciente começa com sua história clínica por meio de dados importantes, como a doença de base que provocou insuficiência renal. Resultado de biópsias renais progressivas é fundamental. Observam-se também antecedentes urológicos, história dialítica e antecedentes cirúrgicos; doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, hepatopatia, pneumopatia, neoplasia, transfusões e transplantes; antecedentes obstétricos; e medicações em uso atual e progressivo.

Segue-se a avaliação com exame físico completo na busca de outras doenças, além das alterações esperadas pelas doenças já conhecidas; terminando com a qualificação do risco cirúrgico para possível transplante. Nessa fase, além da avaliação cardiovascular, são fundamentais as avaliações vasculares e abdominais, muito importantes para verificar os sítios possíveis de colocação do enxerto. Além dos exames da rotina de pacientes que realizam hemodiálise, são necessários exames laboratoriais e radiológicos, sorologias (HIV, hepatites, citomegalovírus e Epstein-Barr), PSA, mamografia, ultrassonografia (US) de vias urinárias, papanicolaou, sangue oculto nas fezes e, em casos selecionados com doenças urológicas progressivas, cistografia miccional, estudo urodinâmico e tomografia sem contraste de abdome, ou com doenças vasculares prévias, arteriografia ou angioressonância magnética.

Nesse ponto, o urologista deve avaliar se a insuficiência renal foi por alguma disfunção urológica e se essa pode prejudicar o enxerto no pós-transplante. De modo geral, deve-se avaliar o padrão miccional do doente e realizar as condutas necessárias para haver bom armazenamento

Tabela 1 – Contraindicações para transplante renal

Critérios relativos	Critérios temporários	Critérios absolutos
Antecedente de má aderência ao tratamento	Infecções bacterianas/Tuberculose em atividade com tratamento incompleto	Neoplasias malignas não tratadas ou já tratadas, com tempo insuficiente de seguimento
Doenças psiquiátricas ou retardo mental	Infecção por hepatite B e/ou C em investigação ou ativa	Vasculopatia periférica grave com Doppler mostrando lesões graves em ambas as artérias ilíacas
Doenças urológicas e/ou disfunção vesical grave	Úlcera gastroduodenal ativa	Doença cardíaca grave sem indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista
Obesidade mórbida	Glomerulonefrite ou vasculite ativa	Doença pulmonar avançada
Sorologia + HIV		Cirrose hepática avançada (considerar transplante hepático e renal)

Fonte: Paula FJ et al. Manual de Transplante Renal, 2007.

e esvaziamento vesical. Além disso, pode ser necessário realizar nefrectomia do(s) rim(ns) primitivos nos casos de doença litiásica ativa, hematúria macroscópica, hipertensão refratária ao tratamento clínico, tumores renais, cistos renais infectados, pielonefrites de repetição, proteinúria maciça (superior a 10 g por dia) ou de rins policísticos gigantes que, pelo tamanho, impossibilitem a colocação do enxerto no retroperitônio. Entretanto, rins primitivos podem auxiliar na eliminação hídrica e ureteres primitivos podem ser usados em possíveis complicações cirúrgicas do enxerto.

Do ponto de vista social, os receptores de transplantes passam por testes cognitivos e comportamentais, por avaliações socioeconômica, da relação familiar, educacional e profissional pregressa e atual e para descoberta de vícios, além de histórico de aderência a tratamentos medicamentosos prévios, pois todos esses fatores são preponderantes para boa evolução do enxerto.

TESTE DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Sucesso do transplante renal depende da resposta imune do receptor frente ao enxerto doado. Para obter melhores resultados e diminuir a disparidade genética entre doador e receptor, o órgão doado deve ser encaminhado para um doente com perfil imunológico favorável. Para essa avaliação é fundamental o teste de histocompatibilidade do sistema sanguíneo ABO e do antígeno humano leucocitário (HLA). Com essas compatibilidades, a possibilidade de rejeição hiperaguda é diminuta.

PREPARO DO RECEPTOR

Se necessário, o paciente a ser transplantado deve ser dialisado um a dois dias antes do transplante com doador vivo ou no mesmo dia nos casos de doador morto. Deve-se evitar hipovolemia (recomenda-se que fique com 1 kg acima de seu peso seco). Em pacientes que receberão medicamentos antilinfocitários (OKT3 ou ATG), é obrigatória a correção da hiper-hidratação (se presente) para prevenção de edema agudo de pulmão.

Os exames laboratoriais mínimos necessários são sódio, potássio, bicarbonato, hematócrito, creatinina e provas de coagulação. Hematócrito, de preferência, não deve ser inferior a 25%; se for, deve ser transfun-

dido durante o ato cirúrgico. O valor da creatinina sérica é importante para avaliação da função renal no pós-operatório. O restante deve ser compensado para o procedimento cirúrgico.

Uma hora antes da cirurgia deve-se iniciar antibioticoterapia profilática com três opções: dose única, mantido por 48 a 72 horas ou até a retirada da sonda vesical. Durante o ato cirúrgico, o paciente deve ser expandido com solução fisiológica de modo a permanecer euvolêmico ou ligeiramente hipervolêmico. Quando o transplante for com doador vivo, a hidratação pode ser feita com solução de ringer lactato. Cateter venoso central pode ser útil em alguns casos de doador morto e em receptores pediátricos. Antes do término das anastomoses vasculares, administram-se 40 mg de furosemida endovenosa e/ou manitol a 20% – 250 ml. A pressão arterial média deve ser mantida por volta de 100 mmHg. Anestesia geral pode ser a combinada com peridural, evitando-se o uso de medicamentos de excreção renal.

É fundamental que se conheça as medicações que o paciente utiliza no pré-operatório. Inibidores da enzima de conversão de angiotensina interferem com anestésicos, provocando hipotensão arterial frequentemente associada à bradicardia, que pode ser corrigida com infusão de cristaloides e efedrina. Os de meia-vida curta, como captopril, devem ser suspensos na véspera da cirurgia e os de meia-vida longa, 48 horas antes, quando possível. Bloqueadores do canal de cálcio não precisam ser suspensos, porém é importante lembrar que as associações verapamil-halotano e verapamil-influrano podem causar bradicardia e depressão miocárdica, enquanto a associação nifedipina-influrano pode causar hipotensão arterial. Betabloqueadores não devem ser suspensos. Antes da indução anestésica, é importante tomar cuidado com a fístula arteriovenosa, protegendo-a e evitando canular veias ou artérias em sua proximidade.

CUIDADOS COM O ENXERTO

Para perfusão do rim, as soluções mais usadas são Euro-Collins ou Belzer a 4 °C, mantendo-se o rim em sistema refrigerado a seguir. No caso de doador vivo, o rim perfundido é mantido em bacia estéril, em banho com solução fisiológica gelada (ou ringer lactato) mais blocos de gelo dessa solução até o momento do implante. No caso de doador morto, deve ser embalado em sacos plásticos estéreis, com solução gelada (normalmente

usa-se de três a quatro sacos). O órgão, assim embalado, é então colocado em recipiente térmico com gelo, onde permanece até o momento do implante.

Tempo de “isquemia quente” é o período entre a parada da circulação sanguínea do doador e o início da perfusão com a solução de preservação resfriada; tempo de “isquemia fria” é o período entre a perfusão e o restabelecimento do fluxo sanguíneo no receptor. Esses períodos podem interferir na recuperação da função do enxerto.

TÉCNICA CIRÚRGICA

Receptores adultos

Em transplante renal com rim esquerdo em fossa ilíaca direita ou com rim direito em fossa ilíaca esquerda, realiza-se anastomose da artéria renal com a artéria ilíaca interna (término-terminal), ou com a artéria ilíaca externa (término-lateral); e da veia renal com a veia ilíaca externa (término-lateral) (Figura 1). Em transplante renal com rim direito em fossa ilíaca direita ou com rim esquerdo em fossa ilíaca esquerda, realiza-se anastomose da artéria renal com artéria ilíaca externa (término-lateral) e da veia renal com veia ilíaca externa (término-lateral).

Eventualmente, as técnicas descritas acima não podem ser realizadas por causa da prévia utilização da fossa ilíaca em transplantes de pâncreas-rim (no qual o pâncreas é colocado na fossa ilíaca direita para facilitar a anastomose venosa) e nos casos de cirurgia corretiva simultânea do ureter do receptor (p. ex.: refluxo vesicoureteral).

A sugestão técnica para não cruzamento do pedículo vascular (artéria e veia renais) é de colocar o rim em situação invertida ou afastar as anastomoses vasculares.

ANASTOMOSES EM MULTIPLICIDADE DE ARTÉRIAS

a) Rins de doadores vivos

1. Cirurgia de banco tem como objetivo principal a realização de uma única anastomose arterial do enxerto no receptor. Anastomoses entre as artérias do enxerto podem ser látero-laterais em “cano de

espingarda” (Figura 2), se estiverem suficientemente próximas, e de calibres semelhantes ou término-laterais na artéria de maior calibre nas demais situações (Figura 3).

2. Quando a disposição arterial no enxerto não favorecer a confecção de um tronco arterial único, podem-se utilizar anastomoses isoladas com artéria ilíaca interna, epigástrica superficial (término-terminal se os calibres forem semelhantes) e artéria ilíaca externa (término-lateral) (Figura 4).

b) Rins de doador morto

1. Utilização de segmento da aorta (*patch*) com múltiplas artérias, anastomosando-o à artéria ilíaca externa ou comum (término-lateral) (Figura 5).

2. Interposição de segmentos autólogos (veia safena e segmento de ilíaca interna) entre as artérias múltiplas e a artéria do receptor (Figura 6).

Independentemente da origem do enxerto, em casos de artérias múltiplas, artéria hilar ou polar superior, podem ser ligadas desde que somente pequena área do rim seja isquemiada. É importante manter a

Figura 1

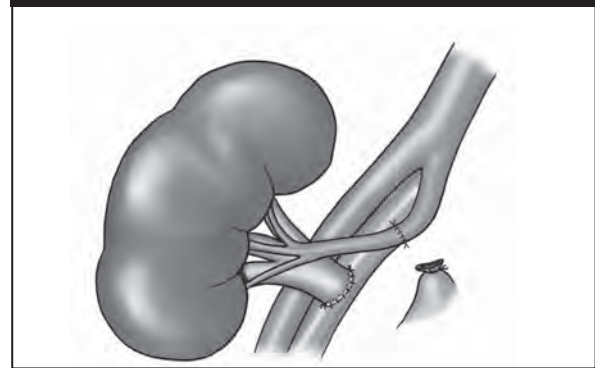


Figura 2

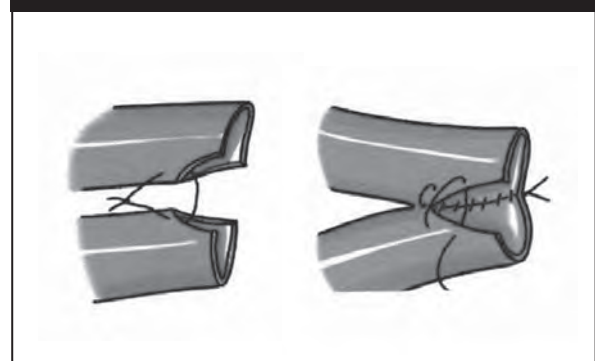


Figura 3

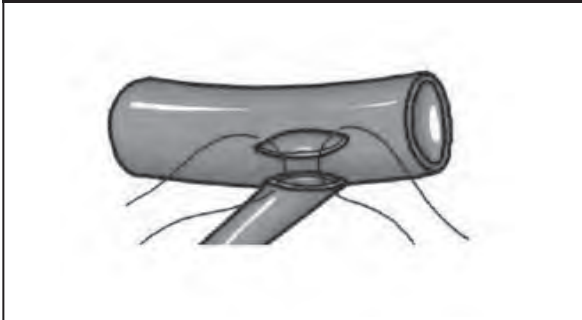


Figura 4

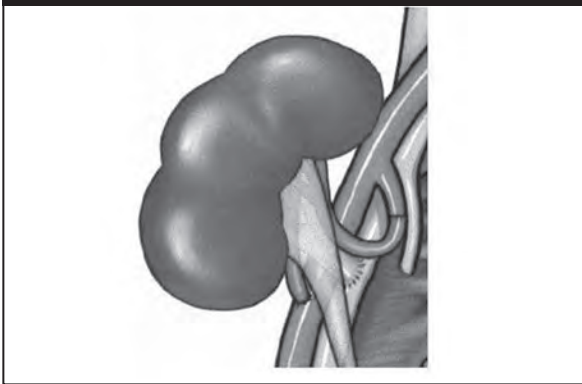


Figura 5

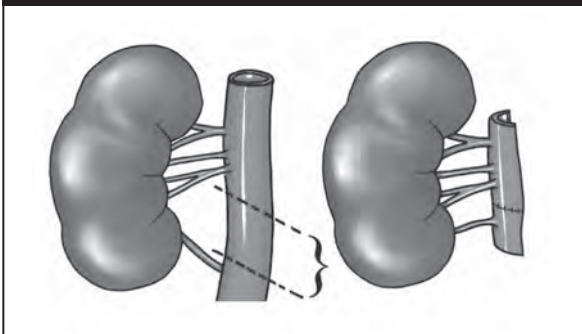
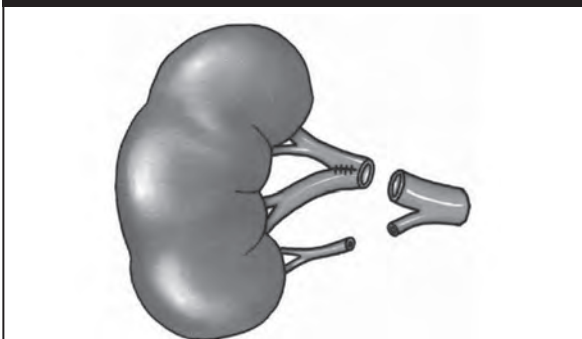


Figura 6



artéria renal polar inferior para que não haja isquemia ureteral. Nos transplantes ortotópicos realizados em decorrência de arteriopatia aorto-ílfaca severa, são alternativas possíveis a utilização da artéria esplênica ou de próteses sintéticas. Quando o rim nativo ainda estiver presente, a nefrectomia deverá ser realizada com secção do pedículo vascular junto ao hilo renal, permitindo aproveitamento da veia renal do receptor para anastomose com enxerto.

Em casos de multiplicidade venosa, deve-se proceder a ligadura das veias de menores calibres para realizar uma única anastomose venosa no receptor. Em rins de doador morto com veia renal direita curta, é possível seu alongamento com segmento de veia cava inferior (Figura 7), de veia ílfaca externa do doador ou segmento de veia safena do receptor.

Preparo das anastomoses vasculares

- Ligadura dos vasos linfáticos perivasculares.
- Escolher vaso com bom diâmetro e fluxo.
- Isolamento de todo o vaso com controle distal e proximal do fluxo (Figura 8).
- Na artéria receptora de anastomose término-laterais, recomenda-se a ressecção de um fuso de 1 mm da parede vascular para prevenir estenose da anastomose (Figura 9).
- Evitar que vasos renais fiquem redundantes para impedir angulações.
- Colocar em posição anatômica para não cruzar as anastomoses.
- Respeitar a disposição do pedículo, evitando que vasos sejam comprimidos.
- Manutenção da pressão arterial média.
- Controle do sangramento.

Suturas

- Iniciar pela anastomose venosa (Figura 10).
- Calcular diâmetros semelhantes entre a veia renal e veia ílfaca e para a artéria renal com a ílfaca externa ou interna.
- Manipulação mínima dos cotos vasculares.
- Incluir todos os planos de parede vascular.
- Utilização de fios inabsorvíveis com agulhas atraumáticas.
- Suturas herméticas e não estenosantes (sugerem-se pontos separados para anastomoses término-terminais e contínuas para término-laterais).

Figura 7

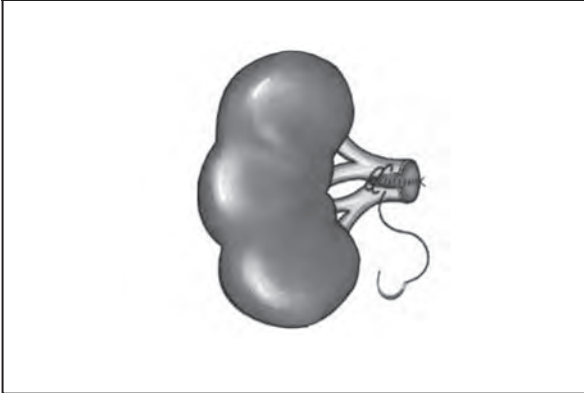


Figura 8



Figura 9

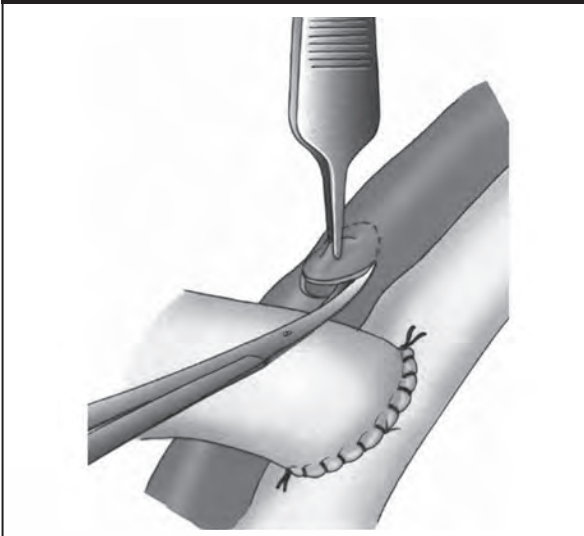
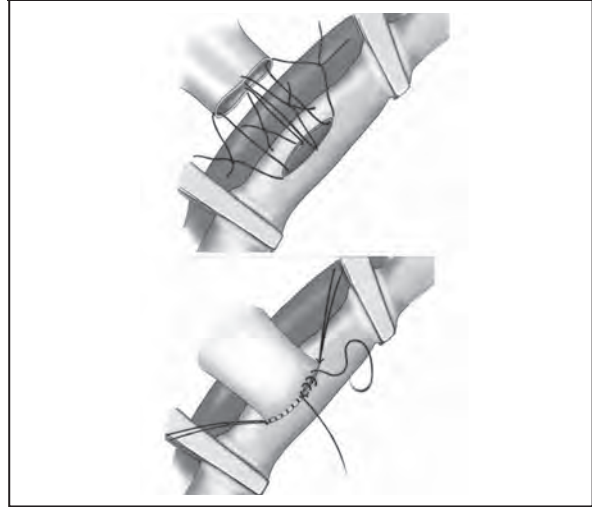


Figura 10



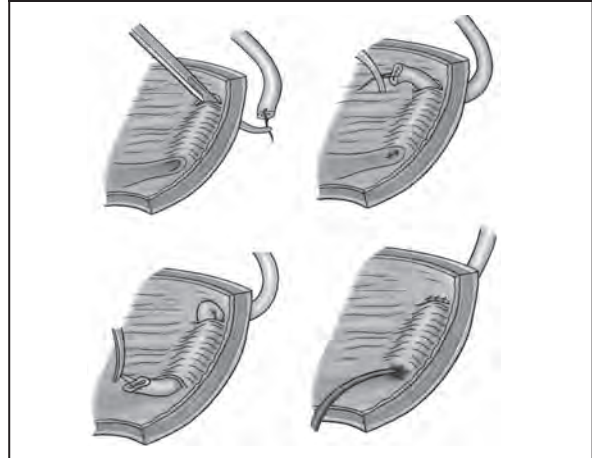
ANASTOMOSES URINÁRIAS

Anastomoses ureterovesicais podem utilizar técnica intra ou extravesical.

Intravesical

A técnica de Politano-Leadbetter, publicada em 1958, originalmente descrita para tratamento de refluxo vesicoureteral, tem como princípios básicos a abertura inicial da bexiga, a introdução do ureter por contra-abertura e a criação de um túnel submucoso a ser percorrido pelo ureter, para estabelecimento de um mecanismo antirrefluxo. Essa técnica difundiu-se, passando a ser utilizada pela maioria dos autores para ureterocistoneostomias nos transplantes renais (Figura 11).

Figura 11



Extravesical

O acesso extravesical foi descrito pela primeira vez por Witzel, em 1896, e em 1905, estudado por Sampson. Lich et al, em 1961, publicaram sua experiência com a utilização dessa técnica na correção do refluxo vesicoureteral. Mas foi Gregoir, em 1964, que a estudou profundamente e a utilizou em larga série como forma de tratamento do refluxo vesicoureteral.

A maioria dos serviços a utiliza, sendo que algumas modificações, descritas como a invaginação do ângulo inferior da sutura do ureter para uma área de musculatura íntegra, podem ser realizadas, assim como outras modificações que passaram a receber o nome de seus autores. A melhor forma é descrever a técnica como ureterocistoneostomia ou implante ureterovesical extravesical invaginante (Figura 12).

A proteção da anastomose com colocação de um molde ou cateter de duplo J tem sido indicada de forma seletiva. Um exemplo seria quando as situações do ureter doado ou da bexiga do receptor não permitirem bom reimplante, aumentando os riscos, que devem ser correlacionadas à eventuais complicações da permanência desse tipo de cateter em pacientes imunossuprimidos.

Preparo da anastomose

- Ampliar o diâmetro do ureter.
- Avaliar a integridade circulatória do ureter distal.
- Hemostasia rigorosa da parede vesical.
- Escolher a face lateral ou cúpula da bexiga.

- Evitar que o ureter fique redundante para não favorecer acotovelamentos.
- Colocar em posição anatômica para não torcer a anastomose.
- Respeitar a disposição do ureter, evitando que seja comprimido por vasos ou pelo cordão espermático.
- Manter anastomose sem tensão.

Suturas

- Manipulação mínima do coto ureteral.
- Incluir todos os planos da parede ureteral.
- Utilização de fio absorvível com agulha atraumática.
- Sutura contínua hermética e não estenosante.
- Confecção de um túnel submucoso 2 a 3 vezes maior que o diâmetro do ureter.

CASOS ESPECIAIS

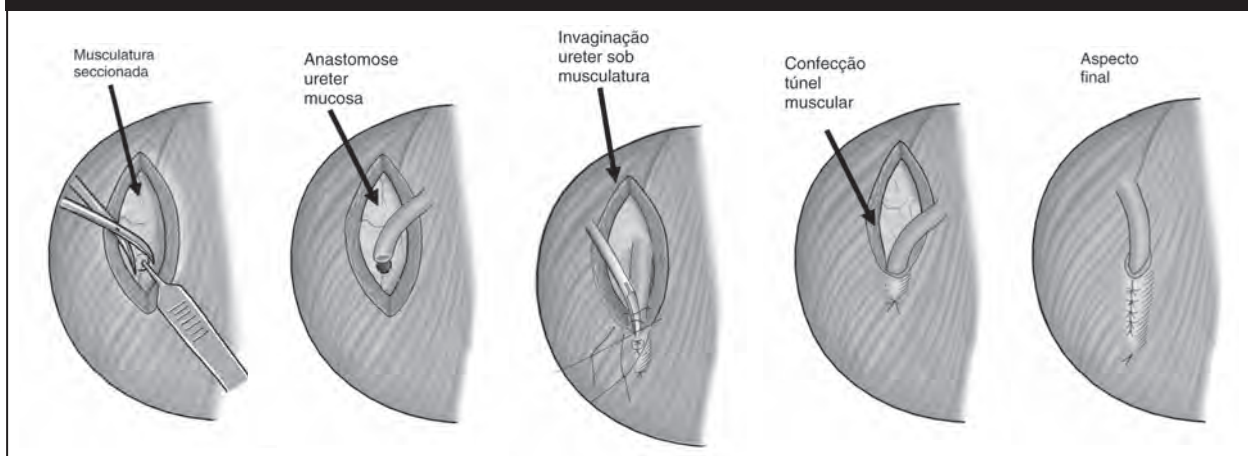
1. Transplante renal em crianças

Peso superior a 20 kg: técnica semelhante à do adulto; peso inferior a 20 quilos: por causa da dificuldade em posicionar o rim na fossa ilíaca, o implante deverá ser realizado em situação mais alta, de preferência por via extraperitoneal.

Anastomose venosa: término-lateral na veia cava inferior.

Anastomose arterial: término-lateral na artéria ilíaca comum ou na aorta. Rotação cranial da artéria hipogástrica pode ser uma alternativa para anastomose arterial término-terminal.

Figura 12



2. Comprometimento do trato urinário baixo

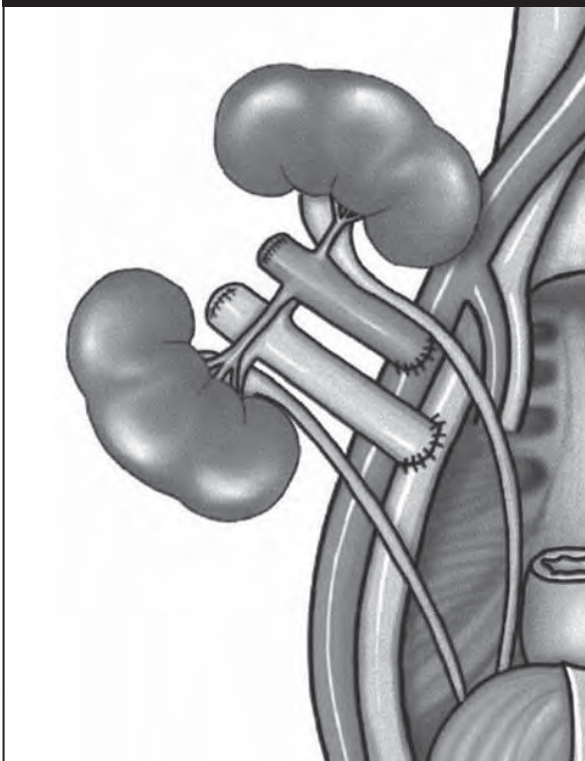
Reimplante ureteral na presença de ampliação vesical deverá ser realizado preferencialmente no detrussor, podendo eventualmente ser anastomosado no segmento intestinal utilizado para ampliação.

3. Rins limítrofes

A falta de doadores em número suficiente para suprir as necessidades de transplantes tem aumentado a aceitação de rins com anomalias congênitas e de rins retirados em bloco de doadores com peso inferior a 15 kg. Rins com anomalias de fusão podem ser separados. Na impossibilidade de separá-los, devem ser implantados em bloco.

Em casos com duplicidade ureteral, o implante deverá ser único, evitando-se, dessa forma, isquemia do ureter distal. Rins de doadores com menos de 15 kg devem ser implantados em bloco. Nessa situação, a anastomose arterial se fará entre o segmento distal da aorta do enxerto e a artéria íliaca externa ou comum, e a venosa entre a veia cava inferior do enxerto e a veia íliaca externa ou comum (Figura 13).

Figura 13



COMPLICAÇÕES

Vasculares

a) Arteriais

- Sangramento.
- Trombose.
- Estenose.
- Fístula arteriovenosa.
- Aneurisma da artéria renal.

b) Venosas

- Sangramento.
- Trombose.

c) Linfáticas

- Linforreia.
- Linfocele.

Vias urinárias

- Fístula urinária.
- Obstrução ureteral.
- Hematúria.
- Refluxo vesicoureteral.
- Infecção urinária.

Outras

- Ruptura do enxerto.
- Infecção da ferida operatória.
- Deiscência de parede.
- Hérnia incisional.

Complicações vasculares

São eventos sérios que podem afetar a sobrevivência do enxerto e do receptor. A incidência dessas complicações pode chegar a 10%, porém mantém-se próxima de 2% nos grandes centros transplantadores.

Trombose arterial

Trombose arterial é a complicação vascular menos comum do transplante renal, com incidência de 0,9 a 3,5%. É mais frequente em crianças devido ao calibre dos vasos e, em pacientes com distúrbios de coagulação, como aqueles com anticorpos anticardiolipina. Outras causas importantes são multiplicidade de artérias, ate-

rosclerose nas artérias do doador e/ou do receptor, lesão da íntima durante nefrectomia ou perfusão em banco com cateteres e líquidos de preservação, acotovelamento (*kinking*) arterial, rejeição e falha técnica.

O quadro clínico caracteriza-se por anúria e pode ser confundido com necrose tubular aguda, principalmente em transplante com doador morto. Na presunção de trombose arterial, deve-se realizar Ecodoppler imediatamente. Opções a esse exame são cintilografia renal dinâmica e angiorressonância. Arteriografia também pode ser utilizada, mas por seu caráter invasivo, tem emprego restrito. Uma vez diagnosticada essa complicação, é quase impossível salvar o enxerto.

Trombose venosa

Incidência de trombose venosa varia de 0,9 a 7,6% e, como a arterial, pode ocorrer precocemente no pós-operatório. Algumas causas são acotovelamento (*kinking*) da veia renal, estenose da anastomose, hipotensão no período perioperatório, estados de hipercoagulabilidade, rejeição e trombose venosa profunda com extensão intrarrenal.

O quadro clínico é de parada da diurese, podendo ser acompanhada de dor e abaulamento no local do enxerto. O diagnóstico pode ser estabelecido com US com Doppler e confirmado com cintilografia ou venografia. O tratamento é a retirada do enxerto, apesar de alguns casos terem sido tratados com sucesso, com uso de trombolíticos.

Estenose arterial

Complicação vascular mais comum, com incidência de 1,6 a 12%, sendo que a maioria ocorre até três anos após transplante. O quadro clínico é de hipertensão, perda de função e, em alguns casos, sopro e frêmito sobre o enxerto. Suas etiologias são erro técnico na realização da anastomose, trauma durante a perfusão, dano vascular durante o clampeamento do pedículo, rejeição aguda importante ou mesmo processo imunológico crônico, mediado por anticorpos, com subsequente fibrose.

O diagnóstico pode ser confirmado com Doppler ou com ressonância, porém o padrão-ouro ainda é a arteriografia. Tratamento preferencial é angioplastia arterial percutânea, que tem altos índices de sucesso,

porém também elevada probabilidade de recidiva da estenose. Por isso, os *stents* vasculares são cada vez mais colocados primariamente, junto com a angioplastia, com resultados excelentes, no local das anastomoses e em segmento médio das artérias. Na sua impossibilidade ou nos casos de insucesso, a correção cirúrgica é utilizada, sempre de difícil realização, que pode resultar na perda do enxerto em 20% dos casos, com mortalidade de 5,5%.

Fístula arteriovenosa

A causa mais frequente de fístulas arteriovenosas em rins transplantados é a biópsia renal percutânea. Acredita-se que as fístulas se formam em até 30% dos casos biopsiados, porém poucos são sintomáticos. Podem apresentar hematuria, sopro e frêmito sobre o enxerto. O diagnóstico é realizado com Doppler e arteriografia. A maioria dos casos tem resolução espontânea, porém embolização da fístula pode ser necessária em casos persistentes.

Ruptura renal

Ruptura renal é uma complicação infrequente nos dias de hoje, graças ao melhor controle da rejeição aguda e aprimoramento técnico, evitando-se trombose da veia renal. O quadro clínico é de dor, abaulamento no local do enxerto e queda de hematócrito com ou sem instabilidade hemodinâmica; exploração cirúrgica é obrigatória. Nos casos secundários à trombose venosa, o tratamento é a retirada do rim, porém até 80% das unidades renais podem ser salvas em roturas por rejeição. Nessa situação, deve-se evacuar o hematoma e estancar a hemorragia com suturas no parênquima ou com telas de material absorvível em casos de lacerações mais extensas, envolvendo o rim com sacos para conter o sangramento. Além disso, o esquema de imunossupressão é intensificado para controlar a rejeição.

Linfoceles

Linfocele é um achado frequente no pós-operatório de transplante renal, apresentando grande variação (de 0,6 a 18%) ao longo da história do transplante. Uma explicação para isso é a forma de diagnóstico,

pois nem todas são sintomáticas e muitas vezes ele é feito com exames de imagem, sendo que a maioria tem resolução espontânea. O importante é diferenciá-la de outros tipos de coleção, sendo necessárias punção e análise do líquido. Quando o líquido é muito semelhante à concentração sérica, confirma a linfocele e a diferencia da urina (potássio alto), do hematoma e do abscesso.

Múltiplas causas já foram analisadas em estudos prospectivos e os fatores diretamente relacionados são ligadura dos vasos linfáticos do rim e da fossa ilíaca e menor número de rejeições agudas, o que diminui a incidência de linfocele.

Recentemente, levantaram outra possível causa: o tipo de imunossupressor por Langer (2002) e por Goel (2004). Porém, Tondolo (2005) estudou três grupos de imunossupressores, padronizou a técnica de ligadura dos vasos linfáticos e não encontrou diferenças significativas para o grupo que usou imunossupressor Sirulimos.

O tratamento de escolha das linfoceles com repercussão clínica (que exercem efeitos de massa comprimindo ureter, rim e/ou pedículo) é a marsupialização por meio de videolaparoscopia. Ocasionalmente, pode haver necessidade de realizá-la por cirurgia aberta. Linfoceles sem infecção podem ser tratadas com medicamento recentemente estudado, o octreotida (análogo da somatostatina), utilizado em quilotórax e em ascites quilosas, por exemplo. Mostra ser promissor, mas necessitamos de estudos com grupos maiores de pacientes. Linfoceles infectadas devem ser drenadas externamente logo após diagnóstico.

Complicações ureterais

Fístula ureteral

A incidência de fístulas ureterais tem diminuído nos últimos anos e depende da experiência da equipe e do tipo de técnica utilizada para implante, podendo variar de 2,5 a 14,1%. As possíveis causas são isquemia do ureter por desvascularização, torção ou má perfusão do rim como um todo. Erro técnico também não pode ser esquecido, como sutura inadequada do ureter na bexiga. Fístulas são complicações precoces do transplante renal, já que cerca de 86% ocorrem no primeiro mês e 90%, nos primeiros três meses. Sua ocorrência é semelhante em receptores de rim

de doadores vivos ou mortos. O diagnóstico deve ser o mais precoce possível, com dosagem do líquido extravasado pela incisão, pelo dreno ou por punção de coleções suspeitas, o que vai confirmar a composição do líquido. Exames de imagem, como pielografia, ureterocistografia e tomografia, podem localizar e quantificar o tamanho da fístula.

Obstrução ureteral

Obstruções ureterais podem variar de 2 a 7,5% e são classificadas em precoces, até 30 dias do pós-operatório, e tardias após esse período. Essa divisão ajuda na suspeita das possíveis causas, sendo as precoces geralmente causadas por erro técnico (torção e hematoma), edema e coágulo intraureteral. As tardias podem ser causadas por fibrose periureteral, rejeição crônica, isquemia ureteral distal, linfoceles e cálculos.

Refluxo vesicoureteral

É a complicação ureteral menos investigada, porém pode ser uma das causas de perda do enxerto por predispor a infecções ascendentes e à dilatação. Tem como fatores predisponentes implantes em bexigas neurogênicas ou obstruções uretrais. Uretrocistografia miccional ou cistocintilografia podem esclarecer o diagnóstico. Deve-se realizar tratamento específico para evitar refluxo após tratamento da infecção.

TRATAMENTO

Dividimos o tratamento em dois momentos, dependendo das condições do paciente e do local onde está o rim, sempre objetivando atuar de forma definitiva e evitar muitas manipulações. Atuação cirúrgica direta é indicada quando as condições do paciente e de infecção local estão sob controle, corrigindo a fístula, a obstrução ou o refluxo. Atuação cirúrgica indireta é indicada para melhorar as condições locais e do paciente antes da correção definitiva.

Atuação cirúrgica direta

- Reimplante ureterovesical.
- Anastomose pieloureteral ou ureteroureteral.
- Plástica antirrefluxo.

- Injeções periureterais.
- Endoscópica: dilatação com balão e ureterotomia (faca, laser ou acucise).

Atuação cirúrgica indireta

- Externa – nefrostomia.
- Interna – cateterização ureteral.

Recomendações em fístulas (diretriz SBU)

Fístula vesical

- Primeira opção: cateterismo vesical.
- Persistência ou comprometimento sistêmico: cirurgia.

Fístula ureterovesical

- Primeira opção: reimplante ureterovesical.
- Infecção ou comprometimento do estado geral: nefrostomia com ou sem ligadura ureteral.
- Excepcionalmente: cateter duplo J.

Fístula ureteral

- Primeira opção: reimplante ureterovesical.
- Segunda opção: anastomose com ureter primitivo.
- Infecção ou comprometimento do estado geral: nefrostomia com ou sem ligadura ureteral.

CONCLUSÃO

Atualmente, o transplante renal é a melhor opção terapêutica para paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico quanto social ou econômico. São poucas as contra-indicações para esse procedimento. O número crescente de pacientes em lista de espera por um rim, somado à escassez de órgãos, exige que os cirurgiões contornem quase todos os tipos de alterações anatômicas para utilizarem o maior número de rins doados.

Sabemos que houve melhora significativa na sobrevivência do enxerto e do paciente. Os conhecimentos adquiridos nos últimos anos na imunologia, biologia molecular e genética contribuíram para aumentar a compreensão sobre os mecanismos envolvidos no reconhecimento e no processamento de antígenos e sobre os detalhes da ativação linfocitária, contribuindo para melhor elucidada-

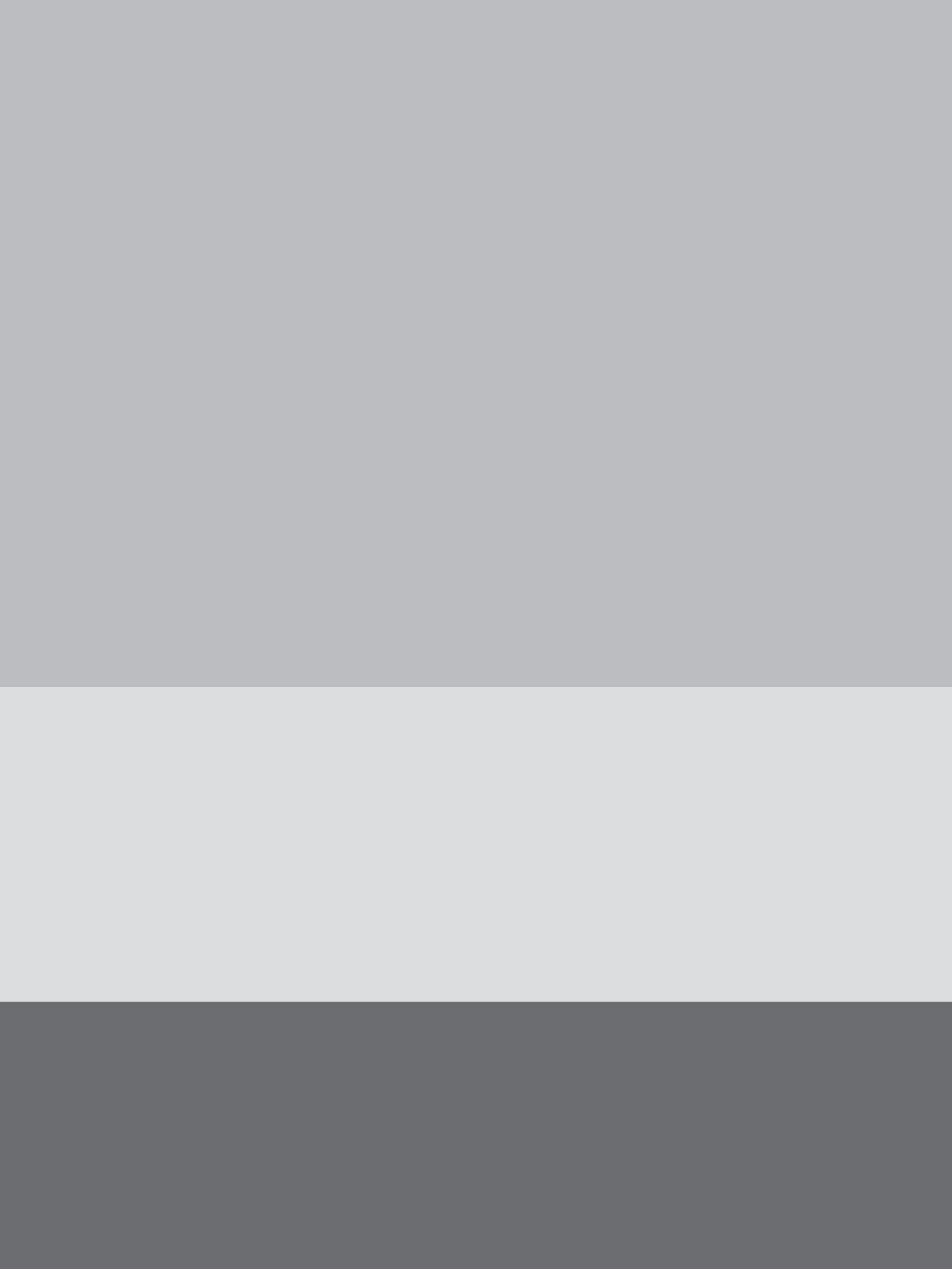
ção dos processos de rejeição. Entretanto, rejeição ainda continua sendo a maior causa de perda do enxerto e uso de medicamentos imunossupressores para evitá-la ou tratá-la também é causa de morbidade e de mortalidade em transplante renal.

Hoje, todos os grupos de medicamentos imunossupressores empregados em transplante renal na Europa e nos Estados Unidos são encontrados no Brasil: corticosteroides, inibidores da síntese de purinas, de calcineurina e de TOR e anticorpos policlonais e monoclonais.

Complicações cirúrgicas no transplante renal têm diminuído nas últimas décadas graças ao aperfeiçoamento das equipes, à melhora nos esquemas de imunossupressão e aos melhores cuidados hospitalares. São importantes o diagnóstico precoce e o estabelecimento de conduta adequada no manuseio de todas as complicações pós-operatórias. Assim, no seguimento do paciente transplantado o urologista deve estar apto a reconhecer as complicações cirúrgicas, ajudando em sua diferenciação, para realizar a melhor conduta.

LEITURA RECOMENDADA

1. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, van Son WJ, Tegzess AM. Primary renal graft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(1):140-7.
2. Van Lieburg AF, de Jong MC, Hoitsma AJ, Buskens FG, Schroder C, Monnens LA. Renal transplant thrombosis in children. *J Pediatr Surg.* 1995;30(4):615-9.
3. Benedetti E, Troppmann C, Gillingham K, Sutherland DE, Payne W, Dunn DL, et al. Short and long term outcomes of kidney transplants with multiple renal arteries. *Ann Surg.* 1995;221(4):406-14.
4. Benoit G, Jaber N, Moukarzel M, Douguet D, Bensadoun H, Jardin A, et al. Incidence of vascular complications in kidney transplantation: Is there any interference with the nature of the perfusion solution? *Clin Transplant.* 1994;8(5):485-7.
5. Murphy BG, Hill CM, Middleton D, Doherty CC, Brown JH, Nelson WE, et al. Increased renal allograft thrombosis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(8):1166-9.
6. Mohan P, Murphy DM, Counihan A, Cunningham P, Hickey DP. The role of intraoperative heparin in cyclosporine treated cadaveric renal transplant recipients. *J Urol.* 1999;162(3 pt 1):682-4.
7. Odland MD. Surgical technique/post-transplant surgical complications. *Surg Clin North Am.* 1998;78(1):55-60.
8. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, El-Dein ABS, et al. Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol.* 2003;169(3):859-62.
9. Merkus JWS, Zeebregts CJAM, Hoitma AJ, van Asten WNJC, Koene RAP, Skotnicki SH. High incidence of arteriovenous fistula after biopsy of kidney allografts. *Br J Surg.* 1993;80(3):310-2.
10. Pinsach EL, Areal CJ, Bayona AS, Bucar T, Ibarz SL, Benages PJ, et al. The therapeutic management of the rupture of a kidney graft. *Arch Esp Urol.* 1993;46(9):783-91.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
12

Fisiopatologia e
Tratamento Clínico
da Litíase Urinária

Valdemar Ortiz
Cláudio Ambrogini

INTRODUÇÃO

Doença litíásica acomete o homem desde a antiguidade, com relatos que datam de 5.000 a.C. e achados arqueológicos que confirmam a patologia em egípcios que viveram em 4.200 a.C. Com o progresso da ciência e o aumento do conhecimento em relação à anatomia do trato urinário e à fisiologia renal, diversas teorias foram desenvolvidas a respeito da patogênese dos cálculos.

Aliado a isso, o advento de técnicas analíticas permitiu entender a ultraestrutura do cálculo e sua composição. Embora a fisiopatologia da litíase renal ainda seja repleta de questões e não exista um processo único e universal de formação que se aplique a todos os cálculos e pacientes, o modo como um mineral se acumula numa solução e se torna um cálculo clinicamente evidente parece ser semelhante.

FÍSICO-QUÍMICA DA FORMAÇÃO DO CÁLCULO

Saturação

Para haver a formação de cálculo, a urina deve conter uma quantidade excessiva de minerais. Para todas as soluções, a urina inclusive, existe uma quantidade máxima de sal que se pode ser dissolvida numa solução estável. A concentração nesse ponto é denominada de produto de solubilidade termodinâmico (Figura 1).

Quando a concentração de um sal é menor que o produto de solubilidade, a solução é dita subsaturada e nesse ponto não ocorre cristalização desse sal nem a formação de cálculo.

Com aumento na concentração do sal acima de seu produto de solubilidade, existe um segundo ponto em que a solução torna-se instável e começa o processo de cristalização. Esse ponto é chamado de produto de formação.

A região entre o produto de solubilidade e o produto de formação é chamada de região metaestável. Nessa região, o processo de cristalização *de novo* é pouco provável de ocorrer, embora o crescimento de um cristal já existente seja possível.

Nucleação

É a formação da menor unidade de um cristal, o primeiro passo na formação de um cálculo.

Agregação

É o processo em que ocorre a junção dos cristais, resultante de forças intermoleculares e que leva ao aparecimento de grandes partículas que podem ficar retidas no sistema coletor.

Retenção

Para formação do cálculo é necessário a retenção do cristal. Se cristais que sofreram nucleação e agregação forem eliminados com o fluxo urinário, um cálculo clinicamente evidente não se formará.

Existem dois mecanismos propostos de retenção de um cristal. Numa delas (hipótese da partícula livre), o processo de nucleação ocorreria dentro da luz do túbulo. Com deslocamento do cristal pelos túbulos renais, ocorre-

Figura 1 – Estados de saturação.



ria rápida agregação e formação de uma estrutura grande o suficiente para ficar retida em nível das papilas renais.

A segunda teoria (hipótese da partícula fixa) preconiza que após lesão química no urotélio, que normalmente atua impedindo a aderência do cristal, ocorreria aderência de cristais num ponto do sistema coletor renal, prolongando o tempo de exposição à urina supersaturada e facilitando a agregação e o crescimento do cálculo.

INIBIDORES DO CRESCIMENTO DO CÁLCULO

Eventualmente, na urina encontram-se sais formadores de cálculo em concentrações acima do ponto de saturação sem que ocorra cristalização. Isso acontece por causa de moléculas que aumentam o produto de solubilidade ou que diminuem a agregação e o crescimento do cálculo.

Foram identificados inibidores da formação de cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, embora não sejam conhecidos inibidores específicos que afetam a cristalização do ácido úrico.

Dentre os diversos inibidores, citrato, magnésio e pirofosfato são responsáveis por 20% da atividade inibitória.

Citrato atua como inibidor de cálculos de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio por meio da redução de cálcio iônico disponível, reduzindo sua precipitação, sua agregação e seu crescimento.

Magnésio diminui a concentração de oxalato iônico e eleva o ponto de saturação do oxalato de cálcio. De forma semelhante, pirofosfato altera a saturação do fosfato de cálcio, diminuindo sua cristalização.

Glicoproteínas também são descritas como inibidoras, em particular nefrocalcina e proteína de Tamm-Horsfall, sintetizadas nos túbulos renais e que diminuem a agregação de cristais de oxalato de cálcio monoidratado.

Há descrição de outras moléculas inibitórias, mas seu exato mecanismo de ação ainda precisa ser elucidado. Dentre elas estão matriz proteica, uropontin, fragmento de protrombina, albumina, fragmento de RNA e DNA e glicosaminoglicanos.

PLACA DE RANDALL

Em 1940, Alexander Randall conduziu um estudo para análise detalhada da papila renal. Ele observou que em 20% dos indivíduos existia depósito de fosfato de

cálcio no interstício. Foi proposto então que esse local, denominado placa, seria o local ideal para fixação e crescimento de cálculos de oxalato de cálcio.

PATOGÊNESE DOS CÁLCULOS DE OXALATO DE CÁLCIO IDIOPÁTICOS

Dentre os cálculos renais, o mais comum decorre da hipercaleiúria familiar idiopática, ou seja, cálculo de oxalato de cálcio sem identificação de nenhuma causa sistêmica.

Análise histológica do tecido papilar desses indivíduos mostrou acúmulo de sais de cálcio, que se localiza na membrana basal da alça de Henle até a base do urotélio e não na luz dos túbulos. Análise por microespectroscopia revelou que em todos os casos o cristal inicial foi de hidroxiapatita (fosfato de cálcio), confirmando os estudos de Randall de que a placa é fundamental ao processo de formação do cálculo.

PATOGÊNESE DOS CÁLCULOS DECORRENTES DE *BYPASS* INTESTINAL

Pacientes submetidos a cirurgia bariátrica com técnica de *bypass* jejunoileal são potenciais formadores de cálculos renais de oxalato de cálcio decorrentes de distúrbios metabólicos induzidos pelo procedimento.

Estudos no tecido papilar, semelhantes aos realizados nos pacientes formadores de cálculos de oxalato de cálcio idiopático, revelaram não haver qualquer evidência de placas de Randall. O que se observou nesses indivíduos foram depósitos de cristais, também de fosfato de cálcio, aderidos às paredes e preenchendo a luz dos ductos coletores, o que sugere patogênese distinta de formação de cálculos nesse grupo.

PATOGÊNESE DOS CÁLCULOS DE BRUSHITA

Aproximadamente 15% dos pacientes produzem cálculos de fosfato de cálcio e, desses, um quarto formam cálculos que contém brushita (fosfato de cálcio mono-hidrogenado).

Análise papilar mostrou que o depósito de cristais se faz tanto nas placas de Randall quanto na luz dos túbulos renais.

Em pacientes formadores de cálculo de cistina e em portadores de acidose tubular renal distal, que formam cálculos de fosfato de cálcio, os depósitos ocorreram no interior dos túbulos e não nas placas (Tabela 1).

Composição		Incidência (%)
Cálculos com cálcio	Oxalato de cálcio	60
	Hidroxiapatita	20
	Brushita	2
Cálculos sem cálcio	Ácido úrico	7
	Estruvita	7
	Cistina	1-3
	Indinavir	<1

CÁLCULOS COM CÁLCIO

Grande parte dos cálculos renais em adultos e crianças é composta por sais de cálcio (Tabela 2). Em 76% dos pacientes, cálculos são compostos de oxalato de cálcio (mono ou di-hidratado) e em 12% são formados por fosfato de cálcio (hidroxiapatita ou brushita).

Recorrência nesses pacientes é frequente, com 30% de probabilidade em 5 anos, 50% em 10 anos e 75% em 20 anos. Pacientes com doenças precursoras de cálculos têm taxas de recorrência maiores que aqueles que têm cálculos idiopáticos.

Assim como em outras patologias, a doença calculosa decorre de predisposição genética aliada a eventos diversos como, por exemplo, dieta.

Hipercaleiúria idiopática (HI)

É o distúrbio metabólico mais comum, encontrado entre 30 e 60% dos adultos formadores de cálculos e definida como excreção urinária aumentada de cálcio com dosagens séricas normais de cálcio, fósforo e pa-

Hipercaleiúria	
- Com normocalcemia	Hipercaleiúria idiopática
	Doenças granulomatosas (p. ex., sarcoidose)
- Com hipercalecemia	Hiperparatiroidismo primário
	Doenças granulomatosas
	Neoplasia
	Hipertiroidismo
- Com normocalcemia e acidose metabólica	Acidose tubular renal distal
Hipocitraturia	
- Idiopática	Idiopática
	Secundária à acidose metabólica
	Secundária à hipocalcemia
Hiperocalcemia	
- Dieta	Dieta pobre em cálcio
	Excesso de vitamina D
- Entérica	Ressecção intestinal
	Cirurgia bariátrica
	Má absorção de gordura
- Hiperocalcemia primária	Tipo I
	Tipo II
Hiperuricosúria	
- Dieta rica em purinas	Dieta rica em purinas
	Doenças mieloproliferativas
Volume urinário baixo	Diarreia crônica

ratormônio (PTH), na ausência de outras causas de hipercaleiúria, como hiperparatiroidismo primário, sarcoidose, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, uso de glicocorticoides, acidose tubular renal e doença de Paget.

HI envolve maior absorção intestinal de cálcio e maior excreção de cálcio na urina decorrente de diminuição da reabsorção tubular renal, eventualmente com excreção superior ao que foi absorvido, o que significa que parte do cálcio urinário é proveniente dos ossos e que a HI pode levar a eventos ósseos como rarefação e fraturas.

Tratamento

Medidas dietéticas são de grande valia para diminuir a recorrência. Ingesta hídrica deve ser suficiente para promover volume urinário superior a um litro por dia. Estudos epidemiológicos sugerem que dieta rica em cálcio diminui a taxa de formação de cálculos, assim como restrição de sal e de proteínas.

Diuréticos tiazídicos podem ser utilizados, pois têm a propriedade de diminuir a excreção urinária de cálcio, o que resulta em balanço positivo de cálcio no organismo e aumento da mineralização óssea.

Hiperparatiroidismo primário

Calculose renal ocorre em 20% dos indivíduos com hiperparatiroidismo e representa 5% dos pacientes com litíase. Em 85 a 95% dos casos o adenoma localiza-se somente numa glândula paratireoide.

Elevação dos níveis paratormônios aumenta reabsorção tubular renal de cálcio e maior produção de calcitriol, o que provoca maior absorção intestinal de cálcio. Níveis séricos de cálcio ficam elevados, os de fosfato, diminuídos (PTH resulta em menor reabsorção tubular) e paratormônio pode estar aumentado, mas nem sempre acima do limite superior. Hipercalemia que não suprime adequadamente o PTH é altamente sugestiva de hiperparatiroidismo. Há elevação no cálcio urinário e os cálculos podem conter tanto oxalato de cálcio quanto fosfato de cálcio.

O tratamento é cirúrgico, com remoção da glândula afetada, o que resulta em normalização dos níveis de cálcio e de fosfato, com diminuição das recorrências.

Doenças granulomatosas

Sarcoidose e outras doenças granulomatosas podem provocar aumento de cálcio sérico e urinário em 20 a 50% dos casos, respectivamente. Isso é causado pelo aumento na produção de calcitriol nos macrófagos dos granulomas, que não são influenciados pelo PTH. Com isso, ocorre aumento na reabsorção de cálcio no trato gastrointestinal e supressão do PTH. O tratamento visa a supressão da produção do calcitriol com uso de corticosteroides, cloroquina ou cetoconazol.

Hipocitratúria

Citrato é um ânion encontrado na urina, que se liga ao cálcio urinário e forma um complexo solúvel, o que

diminui o cálcio iônico disponível para se ligar ao oxalato ou ao fosfato, reduzindo assim a formação de cálculos.

Citrato é filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal, portanto, o urinário é o citrato que foi filtrado e não foi reabsorvido. O equilíbrio ácido-base parece ser o responsável pelo controle da excreção do citrato.

Concentração urinária de citrato é aumentada pela alcalose e reduzida pela acidose, que pode ser ocasionada por alta ingestão proteica, diarreia e hipocalemia. Hipocitratúria também pode ser idiopática.

O tratamento é realizado com agentes alcalinizantes, como citrato de potássio, metabolizado em bicarbonato e que induz maior excreção de citrato na urina.

Hiperoxalúria

Em média, metade do oxalato da urina é proveniente da dieta e metade da produção endógena. Hiperoxalúria pode resultar de aumento na absorção ou na produção.

Hiperoxalúria da dieta

Encontrada em indivíduos que adotam dietas com baixa ingestão de cálcio, o que provoca maior absorção intestinal de oxalato e dietas com alto teor de proteínas e de oxalato.

Outro fator que pode afetar a absorção de oxalato é a presença de uma bactéria (*Oxalobacter formigenes*) no intestino que consegue metabolizar oxalato. Pacientes formadores de cálculos têm taxa menor de colonização dessas bactérias.

Pacientes com hiperoxalúria devem evitar alimentos ricos em oxalato, como espinafre, nozes, tomate e chocolate.

Hiperoxalúria entérica

Há aumento na absorção intestinal de oxalato em situações que resultem em má absorção de gorduras, como na doença pancreato-duodenal e após cirurgias com ressecção ileal ou *bypass*. No intestino, o cálcio proveniente da dieta se liga a ácidos livres de gordura, permitindo absorção de oxalato livre.

Não há nenhum tratamento específico, mas os pacientes podem se beneficiar de dieta pobre em gordura e em oxalato. Dietas ricas em cálcio ou suplementação de cálcio ingerida durante a refeição pode ser útil por reduzir o oxalato livre.

Hiperoxalúria primária

Rara doença autossômica recessiva que interfere na síntese de oxalato. No tipo I, ocorre deficiência da enzima alanina glioxilato aminotransferase (AGT), que provoca aumento na síntese e na excreção de oxalato. No tipo II, hiperoxalúria resulta da deficiência das enzimas glioxilato redutase e hidroxipiruvato redutase.

Tratamento inclui ingesta hídrica abundante, ortofosfato e em casos extremos com perda renal e insuficiência hepática, transplante de fígado-rim.

CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

Cálculos de ácido úrico (AU) representam cerca de 7% dos cálculos e sua fisiopatologia envolve mecanismos congênitos, adquiridos e idiopáticos (responsável pela maior parte). Estudos epidemiológicos mostram associação com diabetes tipo II, obesidade e ganho de peso, situações em que ocorre aumento na produção endógena de AU.

As principais fontes de AU são síntese *de novo*, lesão tecidual (decorrente de doenças mieloproliferativas, quimioterapia) e dieta.

Baixo volume urinário é um dos principais fatores para formação de cálculo de AU. Saturação do cristal ocorre mais rapidamente em pequenos volumes, ocasionados por diarreia crônica, ambiente de trabalho excessivamente quente e atividade física extenuante.

Hiperuricosúria decorre de alterações genéticas ou relacionada à dieta. Fatores como gota, alta ingesta proteica, aumento do catabolismo tecidual visto em neoplasias e durante quimioterapia, medicamentos, como probenicida e salicilatos, e meios de contraste estão relacionados ao aumento do AU.

Urina com pH baixo é a principal alteração metabólica em pacientes com cálculos idiopáticos de AU e se deve à baixa eliminação de amônia na urina. O tratamento consiste de alta ingesta hídrica (em torno de três litros por dia), restrição ao consumo de proteínas e elevação do pH da urina, que pode ser feito com alcalinizantes de potássio ou de sódio. A vantagem do uso do alcalinizante de potássio é a queda na excreção de cálcio urinário e dessa forma diminui também o risco de cálculos de oxalato de cálcio. pH urinário deve ser monitorado após três meses do início do tratamento e mantido entre 6,1 e 6,7 para evitar formação de cálculos de fosfato de cálcio.

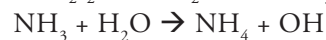
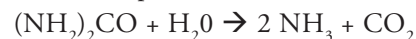
CÁLCULOS INFECCIOSOS

Conhecidos desde a Antiguidade, foi no século XIX que os cálculos infecciosos tiveram sua composição química descrita como sendo de fosfato amoníaco magnésiano ou estruvita. Representam 10% dos cálculos renais e 75% dos cálculos coraliformes. Têm como características seu potencial de morbidade e de mortalidade, rápido crescimento e alta taxa de recorrência a partir de fragmentos residuais de tratamento incompleto.

Cálculos infecciosos se formam quando o pH da urina é superior a 7,2 e há saturação de magnésio, amônia e de íons fosfato. Urina humana é abundante em cálcio, magnésio de fosfato, porém não se encontra amônia em concentrações suficientes para precipitação da estruvita, que necessita de pH básico para cristalizar.

Urease, produzida por certas bactérias durante episódio de infecção urinária, ocasiona uma cascata de reações químicas que são pré-requisitos para formação dos cálculos infecciosos (Tabela 3).

Ureia, elemento normal da urina, é primeiro hidrolizada em amônia e em dióxido de carbono na presença de urease, elevando o pH urinário. Em condições normais, o aumento do pH impede a formação de mais amônia, mas por causa das ações da urease, ela continua a ser produzida, elevando ainda mais o pH.



O ambiente alcalino provoca hidratação de dióxido de carbono e formação de ácido carbônico, que é dissociado em bicarbonato.



pH elevado é ideal também para precipitação de carbonato de cálcio apatita e explica a típica coexistência de cristais nos cálculos coraliformes. Urease tem sido encontrada em numerosas bactérias, fungos e parasitas, porém é mais comum em bactérias gram-negativas. Oitenta e sete por cento das infecções relacionadas com cálculos são causadas pelo *Proteus mirabilis*.

Tratamento do cálculo coraliforme é sua completa remoção para prevenir reaparecimento, perda da função renal e infecção persistente. Eficácia e segurança das técnicas minimamente invasivas e endourológicas

tornaram a cirurgia aberta e o tratamento clínico pouco recomendados, dando-se preferência à nefro-

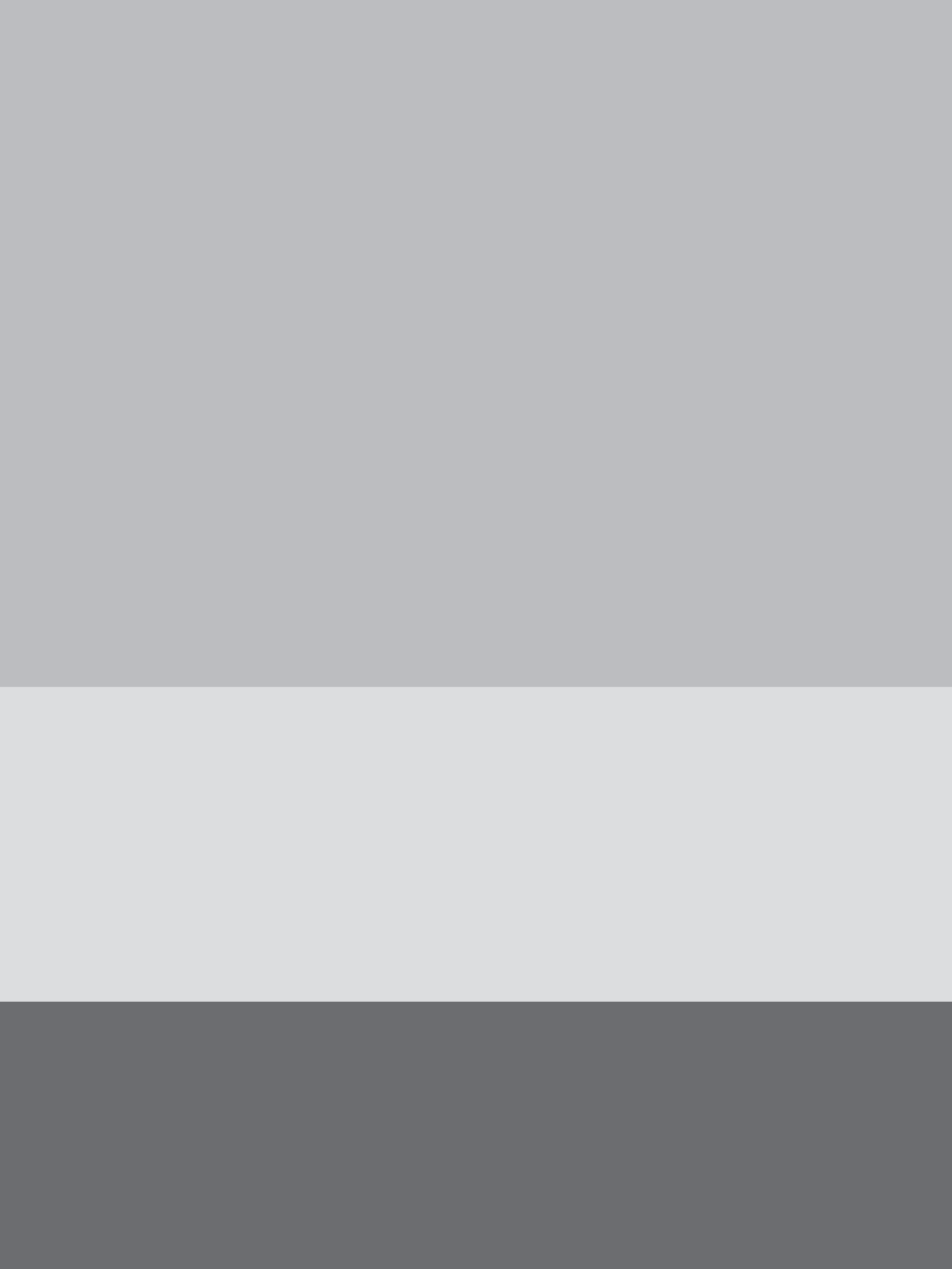
litotomia percutânea, à litotripsia extracorpórea e à associação desses procedimentos.

Tabela 3 – Organismos produtores de urease

Organismo	Geralmente	Ocasionalmente
Gram-negativo	<i>Proteus rettgeri</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Hemophilus parainfluenzae</i>
	<i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>	
Gram-positivo	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Corynebacterium renale</i>	<i>Clostridium tetani</i>
Mycoplasma	<i>Mycoplasma</i>	
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

LEITURA RECOMENDADA

- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell - Walsh Urology. 9. Ed. Philadelphia: Sanders; 2007.
- Guidelines - European Association of Urology - 2010 edition
- Guidelines - American Urological Association - Staghorn Calculi - 2005
- Urolithiasis - Medical and Surgical Management - 2009, Pearle M, Nakada.
- Evan A, Lingeman J. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2006;69(8):1313-8.
- Borghi L, Meschi T. Urinary volume, water and recurrences of idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5 year randomized prospective study. *J Urol.* 1996;155:839-43.
- Segura JW. Staghorn calculi. *Urol Clin North Am.* 1997;24(1):71-80.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
13

Litotripsia
Extracorpórea
e Tratamento
Cirúrgico da Litíase
Urinária

Antonio Corrêa Lopes Neto

INTRODUÇÃO

Litíase urinária é uma afecção muito frequente em nosso meio. Muitas pessoas padecem de suas complicações, como infecções, quadros dolorosos e até perda de função renal. Neste capítulo, abordaremos apenas as formas intervencionistas de tratamento da litíase, deixando a visão clínica para outra sessão.

Após os anos 1980, o advento da endourologia transformou radicalmente o tratamento cirúrgico de cálculos urinários. O surgimento da litotripsia extracorpórea e de procedimentos endoscópicos menos invasivos mudou o panorama, antes constituído apenas por litotomias, caracterizadas por incisões cirúrgicas, piores resultados estéticos e convalescenças mais prolongadas e dolorosas. Avanços na cirurgia minimamente invasiva continuam por meio de aperfeiçoamento das técnicas, evolução dos equipamentos, disponibilidade de materiais endourológicos auxiliares (cateteres, guias e sondas) e do desenvolvimento da laparoscopia. Assim, atualmente dispomos de várias alternativas para tratamento da litíase urinária. Devemos analisar cada caso e, à luz dos conhecimentos e da disponibilidade de equipamentos, oferecer a opção que traga bons resultados com menor invasibilidade e menor número de intervenções (Quadro 1).

Quadro 1 – Opções de tratamento intervencionista para litíase urinária

- Litotripsia extracorpórea (LECO)
- Nefrolitotripsia percutânea (NLP)
- Nefrolitotripsia retrógrada endoscópica (RIRS)
- Ureterolitotripsia retrógrada endoscópica (URS)
- Laparoscopia
- Cirurgia aberta (litotomias)

LITOTRIPSIA EXTRACORPÓREA POR ONDAS DE CHOQUE (LECO)

Histórico

Em 1982, Chaussy publicou os primeiros resultados da LECO no tratamento de cálculos renais, com resultado de 88,5% dos casos livres de cálculo, utilizando uma máquina Dornier HM-2. Esse artigo gerou grande revolução no meio urológico, pois tratava-se de um método promissor para tratamento da litíase, com excelentes resultados iniciais e baixa morbidade. Rapidamente, tornou-se a primeira opção para a maioria dos casos de litíase urinária. Evolução

tecnológica proporcionou o surgimento de aparelhos mais compactos com bolha líquida de acoplamento, que substituiu a banheira na qual o paciente era imerso em HM-2 e em HM-3. Tais equipamentos oferecem uma sessão menos dolorosa e mais confortável, mas com resultados inferiores aos HM-3.

Princípios físicos

Durante a sessão, o cálculo é localizado no ponto F2 (ponto de mira) com uso de ultrassonografia ou de fluoroscopia. O gerador das ondas de choque pode ser por meio de sistema eletro-hidráulico, eletromagnético ou piezoelétrico. Os dois primeiros são os mais utilizados atualmente (Figura 1). Essas ondas atravessam o meio líquido (bolha) e a gordura do paciente (componente líquido) e convergem para o cálculo localizado no ponto F2. A pedra fragmenta-se por mecanismo de força na superfície do cálculo que vence a coesão interna, por gradiente de pressão entre componente compressivo/tensional e por cavitação. Se existir alguma interface gasosa, a onda de choque não progride e não atinge o ponto F2.

Figura 1 – Máquina de litotripsia extracorpórea.



Resultados

Os resultados da LECO dependem de alguns fatores expostos no Quadro 2.

Quadro 2 – Fatores que influenciam os resultados da LECO

- Máquina utilizada e forma de realização do tratamento
- Imobilidade do paciente/Anestesia
- Frequência dos impulsos
- Número de impulsos
- Potência dos impulsos
- Composição do cálculo
- Localização do cálculo
- Tamanho do cálculo

Durante a sessão de LECO, o paciente deve ficar imóvel para evitar impactos em órgãos adjacentes e ocorrer o maior número de impulsos sobre o cálculo. Assim, anestesia proporciona tratamento mais confortável e mais eficiente. Alguns estudos mostram maior taxa *stone-free* em procedimentos sob anestesia quando comparados à apenas analgesia. Para amenizar desconfortos na pele (local de entrada dos impulsos), principalmente em crianças, utiliza-se EMLA® tópico.

Em relação à composição dos cálculos, compostos de oxalato de cálcio mono-hidratado, brushita e de cistina são mais resistentes à fragmentação, enquanto os de ácido úrico, oxalato de cálcio di-hidratado e estruvita são mais frágeis. Em geral, não dispomos previamente da informação sobre tal composição. Podemos utilizar dois artifícios para prever o grau de resistência do cálculo à LECO: seu aspecto ao raio-X e o coeficiente de atenuação, unidades de Hounsfield (UH) mensurado à tomografia computadorizada (TC). Suspeita-se que cálculos regulares, bem homogêneos e mais brancos que o aspecto das costelas, resistem mais à fragmentação. A acurácia de tal parâmetro é inferior a 40%, segundo estudo de Ramakumar em 1999. Avaliação do coeficiente UH parece ser mais precisa e quanto mais alto for, menor a probabilidade de fragmentação, conforme relatado por Joseph et al. em 2002 (Tabela 1) e ratificado por vários outros estudos.

Valor UHn	N.º de pacientes	Taxa de fragmentação
< 500	12	100 %
500 a 1.000	7	85,7%
> 1.000	11	54,5%

Outro critério é a relação entre a distância da pele e o cálculo, mensurada pela TC. Quando ela for maior que 9 a 10 cm, provavelmente o resultado da LECO não será bom.

Na HM-3, a geração dos impulsos era sincronizada com o eletrocardiograma (ECG) do paciente, logo, a frequência dos impulsos variava entre 60 a 80/min. Equipamentos mais atuais permitem variação de 60 a 120/min. Alguns estudos experimentais e *in vitro* mostraram melhor fragmentação quando utilizada menor frequência de impulsos. Estudo clínico randomizado conduzido por Pace e publicado em 2005 comparou resultados da

LECO com 60 ou 120/min e mostrou melhor índice de fragmentação quando utilizada frequência menor.

Quanto maior a massa calcárea, a LECO apresenta menores taxas de sucesso, maior número de reaplicações, mais fragmentos residuais e maior necessidade de procedimentos auxiliares, como colocação de duplo J e ureteroscopias.

As taxas médias de sucesso pós-LECO são de 79,9% (63 a 90%), 64,1% (50 a 82,7%) e 53,7% (33,3 a 81,4%) para cálculos renais <10 mm, 11 a 20 mm e >20 mm, respectivamente.

Considerando-se a localização, cálculos em divertículos calicinais, em rins ectópicos ou em ferradura e com estenose de JUP apresentam maus resultados em virtude da dificuldade de eliminação dos fragmentos. Nos divertículos calicinais, LECO alivia a dor em 36 a 70% dos pacientes, mas o índice *stone-free* varia de 4 a 20%. Apenas um estudo atingiu 58% livre de cálculos. Nos rins em ferradura, a inserção alta da JUP e os cálices anômalos geram má drenagem dos fragmentos, resultando em taxas *stone-free* em 28 a 78% dos casos, além de necessitar de maior número de reaplicações quando comparado aos rins anatomicamente normais.

No cálice inferior, as taxas *stone-free* pós-LECO atingiram 74%, 56% e 33% para cálculos <10 mm, 11 a 20 mm e >20 mm, respectivamente. Estudos de Sampaio mostraram que esses resultados são piores por causa da drenagem inadequada dos fragmentos, principalmente em cálices com ângulo agudo em relação à pelve renal e infundíbulo mais longo e estreito. Contrariando esse conceito, resultados obtidos do *Lower Pole Study Group* não encontraram correlação entre resultados da LECO e parâmetros anatômicos do cálice inferior.

Resultados da LECO em cálculos ureterais foram avaliados em metanálise recente e publicados por meio de diretrizes da AUA/2007 e variam de acordo com topografia ureteral e tamanho do cálculo, conforme Tabela 2.

Localização	<i>Stone-free</i> (%)	<i>Stone-free</i> (%)	<i>Stone-free</i> (%) <10 mm >10 mm geral
Ureter proximal	90% (85 a 93%)	68% (55 a 79%)	82% (79 a 85%)
Ureter médio	84% (65 a 95%)	76% (36 a 97%)	73% (66 a 79%)
Ureter distal	86% (80 a 91%)	74% (57 a 87%)	74% (73 a 75%)

Contraindicações/Complicações

Nos casos de gestação, coagulopatias, hipertensão arterial não controlada, infecção urinária e obstrução decorrente do cálculo não se deve realizar LECO e outra modalidade terapêutica deve ser escolhida ou os distúrbios devem ser corrigidos previamente. Crianças necessitam de proteção gonadal e pulmonar quando possível. Trata-se de procedimento seguro, mas podem ocorrer algumas complicações, como hematuria macroscópica persistente, ruína de cálculos, prejuízo transitório da função renal, eventos sépticos, hematomas renais e lesões de órgãos adjacentes. Questiona-se o surgimento de diabetes e de hipertensão arterial pós-LECO, o que ainda é motivo de estudo e discussão.

NEFROLITOTRIPSIA PERCUTÂNEA (NLP)

Histórico

O primeiro acesso renal percutâneo para realização de nefrostomia foi descrito por Goodwin em 1955. Fernstroem e Joahansson realizaram a primeira extração de cálculo renal em 1976. A partir da década de 1980, o método foi sendo aprimorado, popularizado e tornou-se rotineiro na prática urológica.

Indicações

Por seu caráter menos invasivo, LECO é a opção mais atraente para tratamento de cálculos renais e a maioria dos casos pode ser resolvida com esse método. Quando as características apontam para resultado ruim com LECO, NLP é uma opção interessante. O Quadro 3 expõe as principais indicações para NLP.

Quadro 3 – Principais indicações de nefrolitotripsia percutânea

- Cálculos >20 mm ou coraliformes
- Cálculos em divertículos calicinais
- Cálculos em rim ferradura ou ectópicos
- Cálculos não resolvidos ou com contraindicação de LECO
- Cálculo calicinal inferior
- Cálculos grandes/impactados no ureter proximal

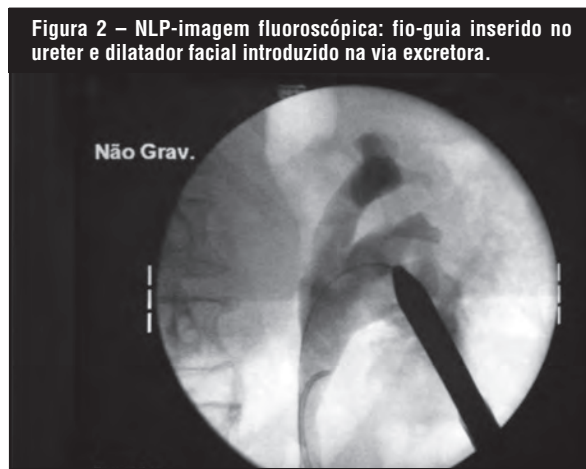
Técnica cirúrgica

Inicialmente, deve-se fazer um planejamento cirúrgico

baseado na localização e no tamanho do cálculo, determinando qual o melhor grupo calicinal para realização da punção, que deve ser realizada sempre no fórnix do cálice posterior, local de menor risco para sangramento. Acredita-se que punção no grupo superior permite melhor acesso a toda via excretora, mas deve-se considerar o elevado risco de lesões torácicas.

O paciente pode ser posicionado em DVH ou DDH (posição de Valdivia-Uría). Após a punção e a passagem do fio-guia, procede-se a dilatação do trajeto renocutâneo com uso de dilatadores faciais, metálicos ou com balão, a fim de colocar a bainha de Amplatz e introduzir o nefroscópio (Figura 2). O cálculo pode ser fragmentado com litotridor pneumático-balístico, laser ou ultrassônico. O último apresenta a vantagem de aspiração simultânea dos fragmentos. Caso seja necessário, podem ser realizadas outras punções e utilizar-se de materiais flexíveis, objetivando eliminar toda massa calcárea. Ao final do procedimento, habitualmente coloca-se nefrostomia no trajeto para drenagem da via excretora e tamponamento. Vários estudos indicam a possibilidade de, em casos selecionados, não se utilizá-la (*tubeless*), o que traria menos morbidade ao procedimento e desconforto ao paciente.

Figura 2 – NLP-imagem fluoroscópica: fio-guia inserido no ureter e dilatador facial introduzido na via excretora.



Resultados

NLP é a melhor opção de tratamento para cálculos coraliformes, conforme sugerido pelas diretrizes da AUA/2005. Comparando-se os resultados dessa metanálise, NLP e LECO obtiveram, respectivamente, 78 e 54% de taxas *stone-free* e tratamento combinado NLP+LECO alcançou 66% de pacientes livres de cálculo. Se a análise dos fragmentos mostrar que se trata

de cálculo de estruvita, deve-se instituir antibioticoprofilaxia prolongada. Da mesma forma, cálculos renais maiores que 20 mm devem ser tratados com NLP, vistos os resultados ruins da LECO.

Para cálculos em divertículos calicinais os resultados são excelentes, variando de 87,5 a 100% dos casos. Além disso, acesso percutâneo permite fulguração do divertículo ou abertura de seu óstio para evitar recidiva do cálculo.

Para litíase em cálice inferior, NLP também apresenta resultados superiores, atingindo sucesso que varia de 80 a 100% dos casos.

Complicações

Apesar de ser um procedimento bem padronizado, podem ocorrer complicações e o cirurgião deve saber como conduzi-las.

Sangramento

Pode ocorrer no intra ou no pós-operatório e algumas medidas podem ser utilizadas. Punção adequada no fórnix do cálice, dilatação pouco traumática, não perfuração da via excretora e suave movimentação do nefroscópio diminuem o risco de sangramento. Davidorf et al. encontraram menor índice de sangramento e de transfusão ao se utilizar balão no processo de dilatação em comparação aos dilatadores fasciais, embora tal achado não tenha sido confirmado por outros autores. Se a dilatação progredir muito medialmente, há aumento no risco de lesão de pelve renal, que causa laceração de vasos hilares e sangramento. Lam et al. mostraram que utilização de materiais flexíveis e outras punções minimizam o risco de sangramento, pois evitam grandes angulações e trações no parênquima e no urotélio renal. Quando ocorre hemorragia no intraoperatório e de forma excessiva, algumas medidas podem ser tomadas, como tamponamento do trajeto com reposicionamento do Amplatz, colocação de balão e nefrostomia mais calibrosa fechada. Em menos de 1% dos casos pode ser necessário realizar angiografia com embolização seletiva. As principais causas de sangramento tardio são pseudoaneurismas e fístulas arteriovenosas. Perfuração da via excretora ocorre durante dilatação do trajeto ou de fragmentação do cálculo. Lee et al. relataram incidência de 7% em 582 casos analisados; suspeitando-se da lesão quando se

visualiza gordura perirrenal durante a cirurgia. Derivação urinária com duplo J e/ou nefrostomia promovem cicatrização do urotélio geralmente entre 3 a 4 semanas. Exame contrastado pode ser realizado após esse período para confirmar ausência de extravasamento e regeneração da via excretora, permitindo retirada das derivações urinárias.

Estenoses de infundíbulo e ureter

São pouco frequentes, com incidência abaixo de 2%. Métodos endourológicos podem ser necessários para tratamento dessas estenoses.

Fístula renocutânea

Caracterizada por persistência na drenagem pela nefrostomia, pode significar obstrução distal da via excretora decorrente de edema, fragmento de cálculo, coágulos ou de estenose precoce. Desobstrução do trato urinário resolve o quadro. Lesão de órgãos adjacentes pode ocorrer durante a punção e caracteriza grave complicação.

Lesão de pulmão e de pleura

É mais frequente quando se realiza acesso intercostal, o que obriga a realização de fluoroscopia no intraoperatório ou raio-X no pós-operatório para avaliar complicações torácicas. Pneumotórax e hidrotórax têm sido relatados respectivamente em 0 a 4% e 0 a 8% das punções intercostais. Drenagem torácica pode ser necessária em casos de grandes volumes ou de prejuízos ao padrão respiratório.

Perfuração de cólon

Ocorre em menos de 1% dos casos. TC pré-operatória pode mostrar se o cólon encontra-se retrorrenal, o que predispõe sua lesão. Nessas situações, a punção guiada por TC pode auxiliar. É possível suspeitar dessa complicação no intraoperatório se o paciente apresentar diarreia ou enterorragia, sinais de peritonite ou saída de material fecaloide pelo Amplatz. Ao ser diagnosticada, pode-se realizar tratamento conservador quando a lesão for retroperitoneal e o paciente estiver clinicamente estável. Coloca-se cateter duplo J e a nefrostomia é mobilizada para dentro do cólon e instituem-se antibiótico de largo espectro e dieta específica. Após dez dias, realiza-se exame contrastado pela

nefrostomia e, se não houver fístula nefrocolônica, retira-se a nefrostomia. Quando esse tratamento conservador não evolui bem ou o paciente apresenta sinais de sepse ou de extravasamento intraperitoneal, é necessário realizar abordagem cirúrgica.

Lesão duodenal

É rara e pode ocorrer durante punção ou se houver perfuração piélica e avanço sobre o duodeno, geralmente nas segunda e terceira porções.

Lesão de fígado e de baço

Também são pouco frequentes e sua incidência aumenta nos casos de hepatoesplenomegalia.

URETEROLITOTRIPSIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (URS) NEFROLITOTRIPSIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (RIRS – *RETROGRADE INTRA- RENAL SURGERY*)

Histórico

A primeira URS foi descrita em 1912 por Young, que, com um cistoscópio 9,5 Fr, progrediu até a pelve renal de uma criança com megaureter. Em 1977, Goodman, utilizando um cistoscópio 11 Fr, fulgurou um tumor em ureter distal. Em 1980, Pérez-Castro descreveu a utilização de ureteroscópio longo (39 cm) para inspecionar a pelve renal. Avanço nas lentes e menor calibre dos aparelhos e do canal de trabalho permitiram a idealização de probes e de litotritores intracorpóreos para fragmentação de cálculos. Surgimento de ureteroscópios flexíveis facilitou acesso ao ureter superior e permitiu tratamento de cálculos dentro da pelve e dos cálices renais (RIRS).

Indicações

Evolução e miniaturização dos ureteroscópios ampliaram as indicações de ureterosopia. Atualmente, existem várias, como abordagem de neoplasias do trato urinário, remoção de corpo estranho, biópsia de lesões uroteliais, tratamento de estenoses ureterais e procedimentos diagnósticos para pesquisa de hematúria e de falhas de enchimento em exames contrastados. Mas, sem

dúvida, uma das principais indicações é o tratamento da litíase urinária. Apesar de mais invasivo que a LECO, os excelentes resultados e a baixa morbidade tem tornado tal procedimento altamente atrativo. Utilização do litotritador de holmium: Yag laser permite fragmentação de pedras de qualquer composição, gerando mínima lesão no urotélio. As principais indicações são para litíase no terço distal do ureter. Com os materiais flexíveis, qualquer segmento do ureter e cálices intrarrenais podem ser acessados e ter as pedras removidas.

Técnica cirúrgica

Inicia-se com ureterocistoscopia que permite, além de inspecionar a bexiga, introduzir um fio-guia no meato ureteral a ser acessado. Uma alternativa é a cateterização do meato com cateter ureteral e realização de pielografia ascendente prévia à introdução do fio-guia para avaliar a anatomia a ser percorrida. É prudente o acompanhamento da progressão do fio-guia por meio da fluoroscopia. Após sua colocação, introduz-se o ureteroscópio. No caso de dificuldade técnica, pode-se dilatar o meato com dilatadores, introduzir um segundo fio-guia e aumentar a pressão do fluxo de irrigação. Na ureterosopia flexível, a utilização de bainhas permite fácil acesso ao ureter. Visualizado o cálculo, avalia-se o aspecto local (tamanho da pedra e edema) para definir a extração com Dormia ou fragmentação com litotritador, seguida da remoção. Ao final do procedimento, o cirurgião avalia a necessidade de cateter duplo J, mas não existe consenso quanto a sua utilização. Sua colocação aumenta a morbidade do procedimento, decorrente do desconforto, mas geralmente previne cólica renal no pós-operatório. Alguns estudos randomizados tentaram responder essa questão e a conclusão é que procedimentos mais prolongados, com realização de litotripsia, edema local e fragmentos residuais devem ser derivados com duplo J.

Resultados

Em 2007, com base em extensa análise, a AUA e a EAU idealizaram uma diretriz para tratamento de cálculos ureterais. Os resultados de ureterosopia nos diversos segmentos e nas dimensões estão na Tabela 3.

Provavelmente, o motivo para os resultados inferiores no tratamento de litíase no ureter proximal é a incapacidade de acessar esse segmento ureteral ou a ocorrência de *push-up* para o rim, que pode tornar o cálculo inacessível. Utilização de ureterosopia flexível e de litotritador Holmium laser elevam esses índices, conforme resultados

Tabela 3 – Resultados da ureteroscopia nos segmentos ureterais

Localização	Stone-free (%)	Stone-free(%)
		<10 mm >10 mm geral
Ureter proximal	80% (73 a 85%)	79% (71 a 87%)
Ureter médio	91% (81 a 96%)	78% (61 a 90%)
Ureter distal	97% (96 a 98%)	93% (88 a 96%)

de Lam e Tawfik, que em suas séries encontraram taxas *stone-free* acima de 93% no tratamento de pedras no ureter proximal utilizando esses aparelhos. Em nosso meio, custo alto e baixa durabilidade do aparelho flexível não permitem sua realização em larga escala. Tratamento de cálculos renais com ureteroscopia flexível vem ganhando espaço com os excelentes resultados, conforme publicados por Grasso e apresentados na Tabela 4.

Cálculo em cálice inferior é o mais desafiador. Grau de hidronefrose, ângulo infundíbulo-pélvico, comprimento e largura do infundíbulo são fatores que influenciam no sucesso. Ao avaliarem tais parâmetros em 90 procedimentos, Grasso e Ficazzola descobriram que apenas infundíbulo maior que 3 cm comprometeu o resultado.

O resultado promissor da ureterorenoscopia flexível tem estimulado a ampliação de suas perspectivas. Cálculos renais maiores que 2 cm e coraliformes parciais têm sido tratados com algumas sessões, com boas taxas de sucesso. Apesar disso, essa indicação deve se restringir a situações como pacientes com alta morbidade, recusa para NLP, coagulopatias, obesidade mórbida, ectopia renal, rim único ou após falha de outras opções de tratamento.

Complicações

Podem ocorrer no momento da introdução do ureteroscópio ou na retirada do cálculo e são classificadas em maiores e menores. As maiores são graves e

geralmente necessitam de intervenção cirúrgica para ser corrigidas. Avulsão, intussuscepção e estenose ureteral, além de septicemia, trazem risco iminente de morte. Complicações menores são conduzidas mais facilmente, como perfuração ureteral, falso trajeto, lesão de mucosa e sangramento.

Avulsão e intussuscepção ureteral

A causa pode ser excesso de tração na remoção do cálculo ou na introdução do ureteroscópio. Cirurgia para reconstrução depende do local e da extensão da lesão. Pode-se realizar reimplante ureterovesical, bexiga psoica ou utilização de retalho de Boari, uretero-uretero anastomose, interposição de alça de delgado ou autotransplante renal. Felizmente, a incidência desse evento é menor que 0,5%. Utilização de antibióticos no pré-operatório reduz a incidência de infecção urinária (ITU) e de febre para 1,2 a 3,7% das ureteroscopias.

Quadros sépticos

Não ultrapassam 0,3 a 1% dos casos. A literatura não diferencia bem a ocorrência de apenas febre e ITU de septicemia, o que causa larga variação descrita na incidência desses eventos.

Estenose ureteral

Complicação tardia que ocorre em 0 a 4% dos casos. Essas taxas vêm diminuindo com a utilização de ureteroscópios mais finos. A etiologia decorre de trauma ou de perfuração ureteral, de cálculo impactado ou de edema intenso de mucosa. Nesses casos, é prudente o acompanhamento radiológico, pois a estenose instala-se de forma silenciosa e pode provocar hidronefrose e prejuízo da função renal.

CIRURGIA ABERTA (LITOTOMIAS)

Em virtude de maior morbidade, maior tempo de

Tabela 4 – Resultados de ureteroscopia para cálculos renais

Localização	N.º de Pacientes	Tamanho (Médio-mm)	Sucesso (%)	
			1 procedimento	2 procedimentos
Cálice superior	58	10,6 (4-35)	90	97
Cálice médio	30	11,1 (4-23)	90	93
Cálice inferior	103	14,8 (3-40)	79	85
Pelve renal	37	20,5 (6-60)	78	95
Total	228		81	90

convalescença e pior aspecto estético sua indicação foi rapidamente diminuída, principalmente em centros que dispõem de LECO e de técnicas endourológicas. Nesses locais, a realização de litotomias não ultrapassa 1 a 2% dos casos e se restringe a falhas endourológicas, anormalidades anatômicas, cirurgias concomitantes, cálculos ou via excretora muito complexa e litíase vesical.

LAPAROSCOPIA

A utilização desse método no tratamento de litíase deve ser considerada como exceção. Após falha de técnicas endourológicas ou quando há indicação de cirurgia aberta convencional, a laparoscopia pode ser considerada. Também pode ser cogitada quando existe outra patologia concomitante, como estenose de JUP. A literatura apresenta várias séries com índices de sucesso que variam de 90 a 100% dos casos de litíase ureteral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando as informações acima descritas, seguem abaixo algumas considerações em relação ao tratamento intervencionista da litíase urinária:

- Avanço endourológico trouxe várias alternativas para abordagem intervencionista da litíase.

- O objetivo do tratamento intervencionista da litíase é deixar o paciente livre de cálculos. Assim, com base nas características do cálculo e do paciente, deve-se escolher a opção terapêutica que seja mais resolutiva, com menor morbidade e menor número de procedimentos auxiliares. Para tal, a avaliação completa pré-tratamento visa obter informações sobre o caso.

- Atualmente, TC é o exame de escolha para diagnóstico de litíase urinária, atingindo 95% de sensibilidade, 98% de especificidade e 97% de acurácia. Permite localizar precisamente o cálculo e mensurá-lo, além de avaliar o coeficiente UH e a distância pele-pedra. Urocultura é necessária para garantir a ausência de infecção.

- A literatura apresenta vários trabalhos sobre resultados e complicações de cada método nas diversas situações.

- Apesar da baixa incidência de complicações, é fundamental saber como evitá-las e corrigi-las.

- A seguir, algumas sugestões de tratamento para cálculo renal e ureteral.

Litíase renal

- Cálculo <10 mm → LECO

Cálculos múltiplos <10 mm → Cogitar RIRS ou insucesso da LECO

- Cálculo 10 mm–20 mm → LECO

Casos com fatores de mau prognóstico:

coeficiente UH >1.000

distância pele-pedra >9cm → Cogitar NLP ou RIRS

Calicinal inferior

- Cálculo >20 mm → NLP

Casos muito selecionados → Cogitar RIRS

Litíase ureteral

- Ureter proximal <10 mm → LECO

>10 mm → LECO

Cogitar URS (preferencialmente com material flexível e laser) ou NLP

- Ureter médio → URS

- Ureter distal <10 mm → URS ou LECO

>10 mm → URS

Deve-se cogitar laparoscopia para casos que LECO, URS e NLP não resolveram ou para cálculos ureterais grandes, em que a ureterolitotomia convencional estiver indicada.

LEITURA RECOMENDADA

1. Chaussy CG, Schmidt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 1982;127(3):417-20.
2. Ramakumar S, Patterson DE, LeRoy AJ. Prediction of stone composition from plain radiographs: A prospective study. *J Endourol.* 1999;13(6):397-401.
3. Psihramis KE, Jewett MAS, Bombardier C, Caron D, Ryan M. Lithostar extracorporeal shock wave lithotripsy: The first 1,000 patients. *J Urol.* 1992;147(4):1006-9.
4. Sampaio FJB, D'Anunção AL, Silva EC. Comparative follow up of patients with acute and obtuse infundibulum-pelvic angle subjected to extracorporeal shock wave lithotripsy for lower calyceal stones: Preliminary report and proposed study design. *J Endourol.* 1997;11:157-61.
5. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M, et al. Guideline for the management of ureteral calculi. *J Urol.* 2007;178(6):2418-34.
6. Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf JS Jr, et al. AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2005;173(6):1991-2000.
7. Lam JS, Greene TD, Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi: holmium: YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 2002;167(5):1972.
8. Kijviki K, Haleblan GE, Preminger GM, de la Rosette J. Shock wave lithotripsy or ureteroscopy for the management of proximal ureteral calculi: an old discussion revisited. *J Urol.* 2007;178(4):1157-63.
9. Smith's. *Textbook of endourology.* 2nd ed. Hamilton: BC Decker; 2007.
10. Wen CC, Nakada SY. Treatment selection and outcomes: Renal calculi. *Urol Clin N Am.* 2007;34:409-19.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
14

Patologias Cirúrgicas
da Adrenal

Fabiano André Simões
Lísias Nogueira Castilho

INTRODUÇÃO

Tumores que acometem as glândulas adrenais no córtex e na medula atingem áreas de intensa atividade endócrina, podendo ter expressão metabólica expressiva. Muitas vezes, são difíceis de ser categorizados como benignos ou malignos tanto do ponto de vista clínico (por meio dos exames laboratoriais e de imagem) como no próprio exame anatomopatológico após sua remoção cirúrgica. Além dos tumores do tecido adrenal (cortical e medular), outras lesões também podem causar aumentos volumétricos da glândula. Para efeitos didáticos, neste capítulo serão abordadas apenas doenças adrenais de tratamento primariamente cirúrgico.

Tumores do córtex

Classificados como funcionantes e não funcionantes, dependendo da manifestação endócrina estar ou não presente, de maneira clínica ou laboratorial. De maneira geral, tumores não funcionantes manifestam-se por processo expansivo local, frequentemente como achados de exames em pacientes assintomáticos. Nesses casos, o uso consagrou o termo “incidentaloma”. Entre 0,6 a 1,1% de exames radiológicos abdominais realizados por diversas indicações evidenciam tumores adrenais dos mais variados tipos. O que também ocorre em 1,4 a 8,7% das necrópsias.

Tumores funcionantes geralmente têm manifestação clínica decorrente da secreção de hormônios pela camada cortical. Essa síntese se dá a partir do colesterol e os hormônios produzidos pelo córtex adrenal são mineralocorticoides (aldosterona), corticosteroides e hormônios sexuais. Expressão clínica da produção hormonal anômala decorre do tipo de hormônio produzido; por sua vez, esse hormônio é produto da camada histológica envolvida no processo tumoral.

Tumor cortical produtor de aldosterona

Provém da camada mais externa do córtex, zona glomerulosa, onde se dá a síntese de mineralocorticoides. Aldosterona age nos túbulos distais dos néfrons, promovendo reabsorção de sódio e de água e excreção de potássio. O resultado desse mecanismo bioquímico são hipervolemia e hipertensão arterial, que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona inibindo a produção de renina. Dessa forma, o quadro completo do tumor

produtor de aldosterona é a hipertensão arterial sistêmica com potássio e renina séricos baixos e aldosterona alta, conhecido como hiperaldosteronismo primário. O quadro pode ser descrito como síndrome de Conn em homenagem ao endocrinologista norte-americano Jerome W. Conn, que descreveu seus achados clínicos em 1955: hipertensão arterial sistêmica, paralisia periódica, alcalose, hipocalemia e hipernatremia.

Hiperaldosteronismo primário é causa primária da hipertensão arterial em cerca de 1% dos pacientes hipertensos e pode ter adenoma cortical ou hiperplasia adrenal como causa. Classicamente, adenomas são mais comuns (dois terços dos casos), especialmente em pacientes jovens do sexo feminino. Costumam causar níveis pressóricos mais elevados e hipocalemia mais acentuada. Podemos suspeitar de hiperaldosteronismo primário em pacientes hipertensos, com potássio sérico abaixo de 3,5 mEq/L, renina sérica baixa e dosagens elevadas, em urina de 24 horas, de aldosterona (>15 mcg) e de sódio (>40 mEq).

Tumor cortical produtor de corticosteroide

Proveniente das zonas fasciculada e/ou reticular, histologicamente distintas, porém funcionalmente indissociáveis. Clinicamente, traduz-se pela clássica síndrome de Cushing, assim nomeada em homenagem ao neurocirurgião norte-americano Harvey W. Cushing, pioneiro em sua descrição no ano de 1932. Seus achados clínicos mais comuns incluem obesidade centrípeta (face e tronco, com membros normais), face em “lua cheia”, giba, estrias violáceas, acne, atrofia muscular, tontura, embaçamento visual, pele fina e friável, dificuldades de cicatrização, hirsutismo, depressão, alterações cognitivas, instabilidade emocional, distúrbios do sono, fadiga, hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus*. No sexo feminino, ocorre virilização, graus diversos de aumento de massa muscular, distribuição masculina de fâneros, aumento do clitóris, alterações menstruais e engrossamento da voz.

Doença de Cushing, que se manifesta pela síndrome de mesmo nome, caracteriza-se pela origem hipofisária por meio da hipersecreção de hormônio adeno-corticotrófico (ACTH). Na sua suspeita, o exame radiológico de eleição para confirmação diagnóstica é a ressonância magnética (RM) da sela túrcica, com alta sensibilidade e especificidade. Nesse caso, o tratamento

é eminentemente neurocirúrgico, por meio de ablação transesfenoidal da lesão hipofisária.

Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing se faz pela dosagem de cortisol em urina de 24 horas. Dosagem sérica do cortisol é possível, bem como sua dosagem salivar. Tipicamente, há perda do padrão circadiano de secreção de cortisol. Em indivíduos normais, o pico ocorre no período matutino, com diminuição no final da noite; na síndrome de Cushing, os valores são persistentemente elevados, sem oscilação durante o dia.

Outros tumores do córtex adrenal

Aqui, incluem-se tumores corticais produtores de hormônios sexuais (que causam virilização ou feminização), que originam-se na mesma região dos tumores produtores de corticosteroides, ou seja, as zonas reticular e fasciculada. Também podem ocorrer tumores mistos, situação em que pode haver hipersecreção de dois ou mais tipos de hormônios com seus respectivos quadros clínicos. Em casos de tumores mistos com características de hipersecreção de hormônios sexuais, há maior possibilidade de malignidade no tumor adrenal.

Tumores da medula

Medula da glândula adrenal é formada por células provenientes da crista neural, fazendo parte do sistema nervoso periférico simpático. Dessa forma, neoplasias com origem na medula adrenal podem ser igualmente encontradas em outros lugares do corpo onde haja gânglios simpáticos, particularmente na cadeia para-aórtica.

Feocromocitoma

Tumor proveniente dos feocromócitos, as células dominantes da medular adrenal e que também são encontradas nos gânglios do sistema nervoso simpático. A grande maioria dos feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas produz somente norepinefrina, uma vez que a enzima responsável pela transformação de norepinefrina em epinefrina existe somente na medula adrenal e em poucas áreas do sistema nervoso central.

Produção exacerbada de catecolaminas responde pelo quadro clínico típico de manifestações adrenérgicas: hipertensão arterial sistêmica, sudorese, taquicardia, cefaleia, tonturas e vômitos, entre outros. Geralmente,

os sintomas manifestam-se em surtos quando quantidades excessivas de catecolaminas são lançadas na circulação sanguínea. Dez por cento dos feocromocitomas têm pressão arterial normal e em alguns casos o tumor pode se manifestar pelas complicações tardias da hipertensão arterial sistêmica, como infarto do miocárdio, insuficiência renal crônica, acidente vascular encefálico, aneurisma dissecante ou insuficiência cardíaca congestiva. Não há correlação entre tamanho do tumor e gravidade do quadro clínico.

Feocromocitoma é causa de menos de 1% dos casos de hipertensão arterial sistêmica. Pode haver existência concomitante com outros tumores, particularmente na síndrome de von Hippel-Lindau, esclerose tuberosa, neurofibromatose e nas síndromes de endocrinopatias múltiplas tipos IIa e IIb. Os casos têm comportamento familiar em 10% dos pacientes, podendo ser bilaterais na mesma proporção. Incidência de feocromocitomas em crianças e localização extra-adrenal também fica ao redor de 10%, bem como achado de malignidade nesse tipo de tumor.

Suspeita clínica deve ser confirmada pela dosagem urinária de catecolaminas elevadas, o que ocorre em 95% dos casos. Podem ser dosados ácido vanilmandélico, metanefrinas e normetanefrinas.

Investigação radiológica deve ser feita com tomografia computadorizada de abdome, que tem acurácia próxima de 90%. Em caso de impossibilidade de sua realização, pode-se lançar mão da ressonância magnética (RM); nessa situação, o tumor classicamente aparece com hipersinal em T2 (sinal do bulbo de lâmpada). Outra opção em exames de imagem é a utilização de cintilografia com I_{131} -MIBG (metaiodobenzilguanidina), marcador inespecífico de atividade adrenérgica. Esse exame é especialmente útil em casos de tumor extra-adrenal ou na recidiva após ressecção cirúrgica.

Tratamento de feocromocitoma é sempre cirúrgico, com exceção dos casos com má condição clínica e no terceiro trimestre da gestação. Não se deve menosprezar o preparo pré-operatório. É obrigatório o bloqueio adrenérgico dos receptores alfa, que deve ser realizado com prazosin ou fenoxibenzamina. O paciente deve receber adequada medicação pré-anestésica para chegar ao centro cirúrgico calmo e alheio à movimentação da sala operatória. O anestesista deve ter acesso venoso calibroso para adequada hidratação e, via de regra, acesso venoso central e monitoração invasiva de pressão

arterial para vigilância rigorosa dos parâmetros pressóricos. Recomenda-se que nitroprussiato de sódio e norepinefrina estejam facilmente disponíveis durante todo o ato cirúrgico.

Neuroblastoma

Tumor também derivado das células provenientes da crista neural, é encontrado na medular adrenal e nos gânglios simpáticos. Raro na população adulta, neuroblastoma é o terceiro tumor mais frequente na infância, atrás apenas das leucemias e dos tumores cerebrais. Portanto, trata-se do tumor abdominal mais frequente em crianças, respondendo por 50% das massas em menores de dois anos e por 90% até oito anos; a idade média ao diagnóstico é de 17,3 meses. Em 37% dos casos são encontrados nas adrenais, sendo a localização mais frequente, seguida do retroperitônio e tórax.

Quem primeiro o descreveu foi o patologista alemão Rudolf Ludwig Virchow, em 1864. Via de regra, a evolução é insidiosa e silenciosa, apresentando-se com metástases em 70% dos casos por ocasião do diagnóstico, especialmente em fígado e ossos. Existe grande produção de ácido vanilmandélico, de forma que 95% dos pacientes apresentam metabólito elevado no exame de urina de 24 horas.

Investigação radiológica é feita por meio de TC e, em casos de proximidade ao canal vertebral, pela RM. Diagnóstico diferencial inclui tumor de Wilms e hepatoblastoma.

Ganglioneuroma

Trata-se da forma benigna do neuroblastoma, sem metástases e com função endócrina em geral ausente.

Ganglioneuroblastoma

Forma intermediária entre neuroblastoma e ganglioneuroma.

Tumores de estroma, vasos e nervos

São tumores raros, constituindo cerca de 1% dos tumores adrenais. Aqui, incluem-se fibromas, lipomas, miomas, mielolipomas, neurofibromas, neurinomas,

angiomiolipomas, hemangiomas, teratomas, hamartomas e suas correspondentes formas sarcomatosas. Não produzem hormônios nem têm quadro clínico característico. De maneira geral, manifestam-se clinicamente pela compressão de estruturas vizinhas.

Hiperplasia cortical

Quando bilateral, é condição rara. Está presente em pacientes com síndrome de Cushing por tumores hipofisários produtores de ACTH, em que a produção adrenal se dá de maneira autônoma, ocorrendo hiperplasia difusa cortical. Nessa situação, as glândulas ficam habitualmente aumentadas, com múltiplos nódulos pigmentados ao exame macroscópico. Nesse caso, adrenalectomia bilateral é a terapêutica de eleição.

Hiperplasia cortical primária, micro ou macronodular, com quadro clínico de hiperaldosteronismo, Cushing, virilização ou feminização tem tratamento eminentemente clínico, raramente de interesse do urologista.

Cistos e pseudocistos

Cistos são processos expansivos em uma ou em ambas as adrenais, de tamanhos variados e que acometem mais mulheres que homens, numa proporção de 3:1. Têm limites nítidos e não se impregnam com contraste iodado. Sua densidade é próxima à da água, tendo distribuição homogênea e correspondem de 4 a 22% dos "incidentalomas".

Pseudocistos são lesões bastante similares aos cistos, porém com septos em seu interior, paredes espessas e geralmente acompanhados de sintomas dolorosos. Via de regra, suas causas são benignas: infecções, evolução de hemorragias pregressas, abscessos ou degeneração de neoplasias benignas. Raramente coexistem com carcinoma de córtex adrenal em sua parede.

Infecções e abscessos

São lesões uni ou bilaterais, de dimensões variadas e assimétricas. Seu conteúdo é geralmente heterogêneo, amorfo e com áreas líquidas e de necrose. Histoplasmoze, coccidioidomicose, blastomicose, tuberculose e sarcoidose são as entidades responsáveis por esse tipo de lesão. Se o diagnóstico não puder ser feito com testes

laboratoriais específicos para cada agente etiológico, remoção cirúrgica da lesão e posterior diagnóstico anatomopatológico podem ser empregados.

Tumores metastáticos

Adrenais são sítios comuns de metástases neoplásicas, perdendo em frequência apenas para fígado e pulmões. As lesões são bilaterais em 50% dos casos e os tumores primários que mais metastatizam para elas são melanomas, tumores pulmonares, renais e de mama. O tratamento depende das características do tumor primário. De maneira geral, a ressecção cirúrgica das metástases para adrenais é indicada quando a metástase é única e existe bom prognóstico. Eventualmente, pode-se ressecar a metástase em adrenal nos casos de tumor primário desconhecido para diagnóstico anatomopatológico.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Todos os pacientes portadores de tumores das glândulas adrenais devem ser avaliados do ponto de vista laboratorial, mesmo aqueles clinicamente não funcionantes. A avaliação laboratorial visa a exclusão definitiva de hipercortisolismo, de hiperaldosteronismo, de hipersecreção de hormônios sexuais e de aumento da secreção de catecolaminas. Para tanto, devem ser dosados hormônios séricos ou urinários (Tabela 1). Além disso, hormônios podem servir como marcadores tumorais, com sua normalização indicando controle da doença e sua persistência ou recorrência sugerindo atividade.

Tabela 1 – Patologias cirúrgicas da adrenal	
Avaliação laboratorial recomendada para pacientes com tumores das glândulas adrenais	
Dosagem sérica	-ACTH -Cortisol após dexametasona -Andrógenos (testosterona, androstenodiona, dihidroepiandrostenodiona e DHEA-S) -Estradiol -Atividade da renina -Aldosterona
Dosagem urinária (24 horas)	-Cortisol -Ácido vanilmandélico (VMA) -Metanefrinas

DIAGNÓSTICO POR MEIO DE EXAMES DE IMAGEM

Com relação aos exames de imagens, há duas situações a serem consideradas. Na primeira, já se estabeleceu diagnóstico clínico e/ou laboratorial de tumor funcionante e realizam-se exames de imagens para sua correta localização. Na segunda, trata-se de massas ou de tumores não funcionantes, em sua maioria descobertos por exames de imagens realizados por finalidades diversas.

Ultrassonografia (US) é útil como exame inicial para localização do tumor. Apesar de sensibilidade de aproximadamente 90%, seu custo é baixo, não é invasivo, bastante disponível e não utiliza radiações ionizantes ou contrastes. Entretanto, deve ser sempre complementado com TC (sensibilidade de virtualmente 100% para localização de tumores adrenais e de 94% quando se incluem os paragangliomas) ou RM, com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais e extra-adrenais. Além desses, pode-se lançar mão de cintilografia com iodo 131 – metaiodobenzilguanidina (I_{131} -MIBG) para localização de feocromocitomas e de neuroblastomas. Tal método tem sensibilidade de 88% (menor que TC ou RM), mas sua especificidade é de 100% para feocromocitoma ou neuroblastoma, contra 70% da TC e 67% para a RM.

ESTADIAMENTO

Estadiamento clínico do carcinoma de adrenal, o mais frequente dos tumores malignos primários, pode ser feito por meio do sistema TNM, que é, todavia, pouco útil na maioria dos casos. Carcinoma adrenal é funcionante na maioria dos casos (70 a 80%) e tem péssimo prognóstico, com sobrevida de 19 a 30% em cinco anos. A única chance de cura é a adrenalectomia precoce. Estadiamento patológico tem mais utilidade, uma vez que a malignidade não pode ser definida senão por invasão de órgãos adjacentes e/ou metástases ganglionares ou a distância. Os nove critérios histopatológicos preconizados por Weiss são os mais difundidos para essa finalidade.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Existe consenso de que todos os tumores corticais ou medulares funcionantes devem ser removidos, visando

o desaparecimento de sintomas e de sinais geralmente marcantes decorrentes desses tumores. Com relação aos tumores não funcionantes, biópsia não traz qualquer benefício. Primeiro, porque pode não ser representativa da área tumoral de maior gravidade; além disso, deve-se reafirmar a ausência de critérios histopatológicos confiáveis para caracterização da malignidade ou não desses tumores. Dessa forma, a única contraindicação aceitável ao procedimento cirúrgico para tratamento dos tumores adrenais é a falta de condições clínicas do paciente.

Os princípios de qualquer procedimento cirúrgico sobre a glândula adrenal com tumor são universais: tumores devem ser extirpados com a menor manipulação possível, evitando sua rotura e possível implante de células tumorais. Todo o tecido adiposo que envolve a neoplasia, com o peritônio parietal sobre a glândula adrenal, deve ser retirado. Além disso, recomenda-se que a ligadura da veia adrenal principal seja feita antes da manipulação direta da glândula ou do tumor, o que é especialmente recomendado nos casos de feocromocitoma suspeito ou confirmado.

Até o início da década de 1990, adrenalectomia de glândulas tumorais era feita por meio de incisão ampla, lombotomia extensa ou toracofrenolaparotomia. Na década de 1990, a videolaparoscopia ganhou força em virtude de melhores resultados pós-operatórios em qualquer parâmetro analisado: período de internação, complicações intra ou pós-operatórias, cura em tumores malignos e sobrevida. Dessa maneira, adrenalectomia laparoscópica é considerada, atualmente, o método de eleição para abordagem cirúrgica das adrenais.

SEGUIMENTO

Todos os pacientes operados precisam ser seguidos por, no mínimo, cinco anos, por meio de exames de imagens, especialmente TC do abdome, e de exames

metabólicos, quando funcionantes. Além disso, casos de feocromocitoma devem ser seguidos por meio de I_{131} -MIBG também. A necessidade de seguimento se deve ao fato de que a malignidade de um tumor de adrenal, cortical ou medular, só pode ser definida ao longo do tempo, já que somente recorrência local ou surgimento de metástases podem definir a natureza maligna do tumor. O seguimento deve ser feito uma vez por semestre nos primeiros dois anos e anualmente nos três anos restantes.

LEITURA RECOMENDADA

1. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Ver.* 1995;16(4):460-84.
2. Elashry OM, Clayman RV, Soble JJ, McDougall EM. Laparoscopic adrenalectomy for solitary metachronous contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997;157:1217-22.
3. Vaughan ED Jr, Blumenfeld JD, Pizzo JD et al. The adrenals. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. *Campbell's urology.* Philadelphia: Saunders.; 2002. p.3507-69.
4. Michel LA, de Cannière L, Hamoir E, Hubens G, Meurisse M, Squifflet JP. Asymptomatic adrenal tumors: criteria for endoscopic removal. *Eur J Surg.* 1999;165:767-71.
5. Castilho LN, Simões FA, Carcinoni TM. Adrenalectomia total e parcial. In: Milfont JCA, Fortes MAQR, editores. *Urologia minimamente invasiva - endourologia e videolaparoscopia.* Rio de Janeiro: Revinter; 2008. p.361-7.
6. Acosta E, Pantoja JP, Gamino R, Ruil JA, Herrera MF. Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease. *Surgery.* 1999;126:1111-6.
7. Bendinelli C, Materazzi G, Puccini M, Iacconi P, Bucciante P, Miccoli P. Laparoscopic adrenalectomy: a retrospective comparison with traditional methods. *Minerva Chir.* 1998;53:871-5.
8. Bonjer HJ, Sorm V, Berends FJ, Kazemier G, Steyerberg EW, de Herder WW, et al. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy: lessons learned from 111 consecutive cases. *Ann Surg.* 2000;232:796-803.
9. Castilho LN. Laparoscopic adrenalectomy - experience of 10 years. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:776-83.
10. Fernández Cruz L, Sáenz A, Taurá P, Benarroch G, Astudillo E, Sabater L. Retroperitoneal approach in laparoscopic adrenalectomy: is it advantageous? *Surg Endosc.* 1999;13:86-90.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
15

Câncer de Rim

Ubirajara Ferreira
Emerson Luis Zani

INTRODUÇÃO

Neoplasias malignas do rim apresentaram incidência crescente ao longo das últimas décadas, numa média de 2% ao ano. Câncer renal em adultos corresponde a 2 a 3% de todas as neoplasias malignas, com estimativa de cerca de 57 mil novos casos nos Estados Unidos e quase 13 mil óbitos pela doença em 2009. É o mais letal dos cânceres urológicos; tradicionalmente, mais de 40% dos pacientes morrem da sua doença, em contraste com 20% de mortalidade associada aos cânceres de próstata e de bexiga. Tumor renal é duas a três vezes mais frequente em homens, sendo mais prevalente dos 50 aos 70 anos de idade.

Câncer de rim pode ser esporádico ou estar associado a fatores genético/hereditários (como doença de Von-Hippel-Lindau e carcinoma renal hereditário), insuficiência renal crônica, doença renal cística adquirida e esclerose tuberosa. Estima-se que 4% dos tumores são hereditários, geralmente multifocais, bilaterais e ocorrem em pacientes mais jovens. Tabagismo é um fator de risco definitivo para câncer renal – duplica a chance de desenvolvimento desse tumor e contribui com pelo menos um terço de todos os casos. Outros fatores relacionados, porém não esclarecidos definitivamente, incluem obesidade, hipertensão arterial, cádmio, derivados da gasolina e de chumbo, irradiações e terapêutica com estrogênios.

O aumento na incidência dos tumores renais se deve ao uso mais prevalente de ultrassonografia (US) e de tomografia computadorizada (TC) para avaliação de uma variedade de queixas abdominais ou gastrintestinais. No entanto, aumento dos diagnósticos de tumores assintomáticos não tem sido acompanhado de redução concomitante nas taxas de mortalidade.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS

Sintomas

Mais de 60% dos casos de tumores renais são diagnosticados incidentalmente durante realização de exames de imagem. Naqueles sintomáticos, as apresentações clínicas são variadas. Sinais e sintomas mais comuns são hematuria, dor lombar ou no flanco e massa palpável; associados ou não a outros menos específicos, como emagrecimento, febre, sudorese noturna, hipertensão e varicocele. Hematuria macro ou microscópica é o sinal

urológico mais frequente, presente em 30 a 60% dos casos. Massa palpável no flanco e dor lombar aparecem isoladamente em cerca de um terço dos pacientes. A tríade clássica – dor lombar, hematuria e massa palpável no flanco – é vista em menos de 10% dos casos. São muitas as manifestações possíveis decorrentes de metástases (em 20% dos casos ao diagnóstico) ou de síndromes paraneoplásicas (em 20% dos casos), incluindo febre, disfunção hepática, anemia, perda de peso, caquexia, hipercalemia, eritrocitose e hipertensão arterial.

Estadiamento clínico

Estadiamento clínico do tumor renal começa com história clínica completa, exame físico e uso judicioso dos testes laboratoriais. Apresentação sintomática, perda de peso significativa (superior a 10% do peso corpóreo), dor óssea e *performance status* ruim sugerem doença avançada, assim como achados, ao exame físico, de massa palpável ou linfadenopatia. Varicocele não redutível e edema de membros inferiores sugerem envolvimento venoso.

US é o método de imagem mais empregado para rastreamento de patologias renais. Seu papel principal consiste em detectar lesões parenquimatosas focais e classificá-las em três categorias: definitivamente cisto simples, definitivamente nódulo sólido ou natureza indeterminada.

TC possibilita a diferenciação entre cistos e nódulos sólidos, além de estadiar e auxiliar na programação cirúrgica dos tumores renais (Tabela 1). Ela fornece informações sobre extensão tumoral primária, envolvimento venoso, aumento de linfonodos locorregionais e condições das glândulas adrenais e do fígado, além da função e da morfologia do rim contralateral.

Ressonância magnética (RM) pode ser utilizada como exame complementar à TC, além de ser o método de escolha para pacientes nefropatas crônicos ou com alergia ao contraste iodado. Melhor indicada para investigação de tumores com suspeita de invasão das veias renal e da cava inferior.

Arteriografia renal seletiva fica reservada para casos inconclusivos após realização de TC e de RM ou quando há necessidade de conhecimento específico sobre a vascularização renal, como planejamento de nefrectomia parcial (NP) em paciente com rim único ou em tumores próximos ao hilo renal.

Tabela 1 – Classificação de lesões renais císticas, segundo Bosniak

Classificação de Bosniak	Percentual de malignidade	Significado	Conduta
Tipo I: paredes finas e regulares, sem septos ou calcificações, densidade 0-20 UH, não realça com contraste	0	Com certeza um cisto simples	Observação
Tipo II: paredes com septações finas <1 mm, calcificações lineares, regulares, cisto hiperdenso <3cm (densidade >20UH), sem realce de contraste	0	Provavelmente um cisto simples	Observação
Tipo IIF: similares ao tipo II, mas sem características bem definidas, cistos hiperdensos >3cm	<10	Cisto simples complicado	Seguimento constante
Tipo III: paredes espessadas, septações espessas, irregulares ou múltiplas, calcificações periféricas ou difusas, septos realçam com contraste	40-60	Cisto complexo – pode ser cisto ou tumor	Exploração cirúrgica
Tipo IV: paredes espessas, septos espessos, calcificações grosseiras, realça com contraste, massa sólida junto às paredes ou aos septos	80-100	Provavelmente tumor	Nefrectomia

Avaliação de metástases pulmonares deve ser feita por radiografia de tórax, reservando-se a TC para casos inconclusivos, pacientes com sintomas pulmonares ou com radiografia de tórax anormal. Indica-se TC de crânio quando há suspeita de metástases cerebrais.

Exames laboratoriais recomendados incluem hemograma, velocidade de hemossedimentação, provas de função hepática e renal, fosfatase alcalina e cálcio plasmático. Para pacientes com alterações da fosfatase alcalina, recomenda-se prosseguir o estadiamento com realização de cintilografia óssea, que por sua vez é indicada para tumores localmente avançados (estádio clínico/tomográfico T3b ou superior), presença de dor óssea, hipercalemia ou elevação de fosfatase alcalina.

Resultados de testes de função hepática anormais, elevação da fosfatase alcalina sérica ou da velocidade de hemossedimentação e anemia significativa apontam à probabilidade de doença avançada.

Tomografia de emissão de pósitrons com utilização da 18-fluoro-2-desoxiglicose tem pouca aplicabilidade em tumores do trato urinário em geral, devido a excreção urinária do fármaco e, possivelmente também, pela reduzida atividade metabólica desses tumores, não sendo,

portanto, indicada para avaliação inicial rotineira de câncer renal. Esse exame oferece boa acurácia nos casos suspeitos de metástases de câncer renal.

Biópsia renal por agulha fina tem papel limitado na avaliação de pacientes com câncer renal, mas pode ser considerada em casos selecionados. Sensibilidade e especificidade da biópsia são bem determinadas e variam de 80 a 95%. Pode ser recomendada para pacientes com suspeita de doença metastática nos rins, abscesso renal ou linfoma, todos tratados clinicamente. Outra indicação para biópsia é a necessidade de estabelecer um diagnóstico patológico de câncer renal em pacientes com metástases disseminadas, tumores primários irrisecáveis, comorbidades extensivas ou outras contraindicações à cirurgia.

Classificação e prognóstico

Quanto às características patológicas, 70 a 80% dos tumores do parênquima renal são carcinomas de células claras. Tumores papilares aparecem em 10 a 15% dos casos e tumores cromófbos em cerca de 3 a 5%. O restante são tipos mais raros de neoplasia, como tumores de ducto coletor (de Bellini) e não

classificados (Tabela 2). Qualquer um desses subtipos pode ter componente sarcomatoso. Quando isso ocorre, o prognóstico é reservado e mais de 80% dos pacientes não sobrevivem em cinco anos.

Tumores renais tendem a apresentar crescimento e invasão tecidual local, podendo disseminar-se por via linfática ou hematogênica. Linfáticos acometidos

geralmente estão na região peri-hilar do rim, mas qualquer linfonodo retroperitoneal pode ficar comprometido. Preferencialmente, metástases hematogênicas se espalham para pulmões, ossos, pele, fígado e cérebro, em ordem decrescente, e, virtualmente, para qualquer outro sítio.

O estadiamento mais utilizado é do sistema TNM (tumor, nódulos, metástases) da *American Joint Committee on Cancer*, atualizado em 2009 (Tabela 3).

Os maiores determinantes da sobrevida dos pacientes com câncer renal são extensão anatômica do tumor (estadiamento), subtipo histológico, características sarcomatoides, grau de anaplasia celular (grau de Furhman), estado clínico geral do paciente, sintomas locais, tempo de aparecimento de metástases (sincrônico ou metacrônico com a nefrectomia) e realização de nefrectomia prévia. Fatores secundários incluem ploidia nuclear, índices de proliferação do tumor e densidade microvascular.

Tabela 2 – Padrão histológico do carcinoma de células renais (histiótipos primários)

Tipo tumoral	Frequência	Prognóstico
Clássico (células claras)	70 a 80%	Intermediário
Papilífero (cromófilo)	10 a 15%	Favorável intermediário
Cromóforo	3 a 5%	Favorável
Ducto coletor (Bellini)	1%	Desfavorável
Não classificado	1%	Desfavorável

Tabela 3 – Estadiamento do carcinoma de células renais – TNM (AJCC, 2009)

Estádio	Descrição
Tx	Falta informação quanto ao tumor primário
T0	Sem evidências de tumor primário
T1a	Tumor <4 cm limitado ao rim
T1b	Tumor >4 cm e <7 cm limitado ao rim
T2a	Tumor >7 cm e <10 cm limitado ao rim
T2b	Tumor >10 cm limitado ao rim
T3a	Tumor compromete gordura perirrenal, gordura do seio renal ou adrenal, sem ultrapassar a fásia de Gerota
T3b	Tumor estende-se para veia renal, seus ramos segmentares ou veia cava inferior abaixo do diafragma
T3c	Tumor estende-se para veia cava inferior acima do diafragma ou invade a parede da veia cava inferior
T4	Tumor estende-se para além da fásia de Gerota
Nx	Sem informações sobre linfonodos regionais
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase num único linfonodo regional
N2	Metástases em mais de um linfonodo regional
Mx	Sem informações sobre metástases a distância
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância
Grupo de estágio	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1 ou T2 N1 M0
	T3 N0 ou N1 M0
IV	T4 qualquer N M0
	Qualquer T N2 M0
	Qualquer T qualquer N M1

Algumas variáveis predizem sobrevida curta e incluem níveis de DHL superiores a 1,5 vezes o normal, baixos níveis de hemoglobina, níveis de cálcio sérico corrigido superiores a 10mg/dl, intervalo de tempo inferior a um ano do diagnóstico original e o início da terapia sistêmica, escore de Karnofsky de 70 ou menos e dois ou mais sítios de metástases em órgãos.

No carcinoma de células renais, a estimativa de sobrevida em cinco anos é de 96% para pacientes com doença estágio I, 82% para estágio II, 64% para estágio III e 23% para estágio IV (Tabela 3).

TRATAMENTO

Tumores localizados

Nefrectomia radical

Cirurgia ainda é o único tratamento curativo para câncer renal localizado e tem por objetivo remover completamente a neoplasia com adequada margem cirúrgica. Para tanto, pode ser realizada nefrectomia radical ou parcial preservadora de néfrons. A radical é mais indicada para tratamento de pacientes com rim contralateral normal, na impossibilidade de realização de Nefrectomia parcial (NP) com margem livre.

Via de acesso para nefrectomia radical (NR) aberta depende da preferência do cirurgião, das características do tumor e das condições clínicas do paciente, podendo ser por lombotomia ampliada com ressecção da 12^a ou da 11^a costela, laparotomia transversa ou toraco-freno-laparotomia. Os princípios da NR, estabelecidos por Robson, incluem ligadura precoce das artérias e das veias renais, remoção completa do rim envolto pela gordura perirrenal, remoção da glândula adrenal ipsilateral e linfadenectomia retroperitoneal extensa. Alguns desses princípios têm sido questionados atualmente.

Necessidade da realização de linfadenectomia retroperitoneal e seus limites permanecem incertos. Cerca de 10 a 25% dos pacientes submetidos a NR apresentam linfonodos retroperitoneais comprometidos, sem indício de metástases a distância. Linfadenectomia no câncer renal tem o estadiamento como objetivo principal, sendo raramente curativa; para esse propósito, linfadenectomia hilar seria suficiente. Linfadenectomia ampliada (da crura diafragmática até a bifurcação dos grandes vasos,

bilateralmente) ficaria restrita a pacientes com comprometimento linfonodal macroscópico.

O comprometimento da glândula adrenal ocorre em torno de 5% dos casos e na maioria das vezes relaciona-se à extensão direta de grandes tumores do polo superior. Assim, adrenalectomia ipsilateral deve ser realizada apenas para pacientes com grandes tumores no polo renal superior e quando houver alteração da glândula em relação a seu tamanho ou a sua densidade no exame de imagem (TC tem especificidade acima de 99% e sensibilidade próxima de 90% para detectar acometimento adrenal antes da cirurgia).

Resultados oncológicos a longo prazo da nefrectomia laparoscópica (NRL) são semelhantes aos da cirurgia aberta, com sobrevida livre de doença em cinco anos de 91% para NRL e de 87% para cirurgia aberta. Há menor morbidade para casos operados por via laparoscópica, com menos tempo de hospitalização e retorno mais rápido às atividades, além de efeito cosmético superior.

Nefrectomia parcial

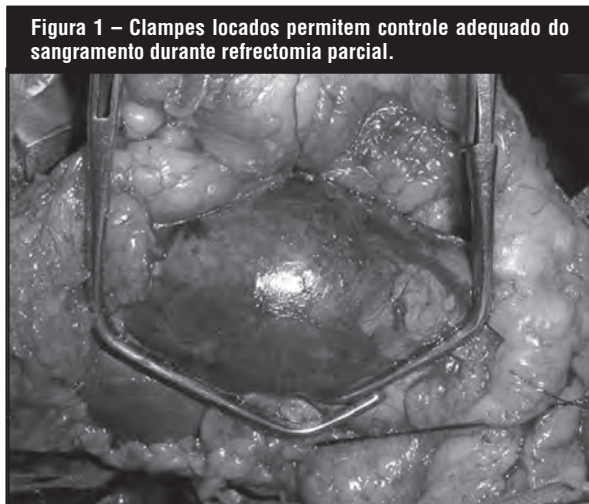
Atualmente, NP é o tratamento padrão nos casos de lesões pequenas (<4cm) e periféricas, nas quais a chance de multifocalidade é reduzida, e nos cistos complexos (Bosniak III e IV), devendo ser indicada mesmo quando o rim contralateral for normal, sempre que se obtiver uma margem cirúrgica mínima de segurança. Há também uma tendência de se considerar a realização de NP em lesões de até 7 cm em casos selecionados.

São várias as motivações para realização desse procedimento: melhor diagnóstico de lesões sólidas pequenas e de cistos complexos; melhores condições de planejamento pré-operatório possibilitadas pelos métodos de imagem; conhecimento sobre a anatomia vascular do rim e sobre as técnicas de prevenção de isquemia transoperatória; excelentes taxas de sobrevida, comparáveis às séries de nefrectomia radical tradicional (80 a 95% em cinco anos); baixas taxas de complicações (7 a 11%); e excelente controle local (recorrência local em menos de 5% dos casos). Além disso, 15 a 20% das lesões menores que 4 cm foram benignas nas séries contemporâneas e até 28% das menores que 3,5 cm são benignas.

Comparações combinadas mostram que há pequeno, mas significativo aumento na incidência de insuficiência renal após cirurgia radical em relação à cirurgia poupadora de néfrons. Em geral, esse declínio na função renal não é evidenciado por muitos anos, mas pode resultar em

dependência de diálise para uma minoria de pacientes. Outros estudos confirmam que NR associa-se a aumento no risco de doença renal crônica, e esta, por sua vez, correlaciona-se diretamente com riscos cardiovasculares e mortalidade aumentada.

Lesões pequenas geralmente permitem NP sem clampeamento do pedículo renal. Uma modificação técnica também foi descrita, utilizando clampeamento do parênquima renal seletivo com auxílio de um ou de dois clampes vasculares Satinsky grandes. Essa abordagem permite NP sem clampeamento do pedículo renal e sem necessidade de hipotermia da superfície renal, não limitando o tempo cirúrgico (Figura 1).



Quando clampeamento do pedículo renal for necessário, preconiza-se a adoção de medidas para preservação da função renal, como uso de manitol; entretanto o tempo de isquemia quente não deve ultrapassar 30 minutos. Cirurgia de banco pode ser necessária em casos mais complexos.

NP também tem sido realizada por via laparoscópica. No entanto, em estudo prospectivo comparando as duas técnicas, verificou-se que a abordagem laparoscópica esteve associada a mais tempo de isquemia quente, a maior número e a maior gravidade de complicações intraoperatórias e a índices mais altos de complicações renais e urológicas pós-operatórias. Portanto, o tratamento padrão é realizar o procedimento por via aberta, pois NP laparoscópica é uma tecnologia em evolução ainda restrita a centros especializados. Os melhores casos para NP laparoscópica são tumores menores que 4 cm, exofíticos e localizados no polo inferior, que geralmente permitem a cirurgia sem clampeamento do pedículo renal.

Técnicas ablativas e tratamentos minimamente invasivos

Técnicas de ablação dos tumores renais visam a destruição do mesmo tecido renal que seria excisado durante NP convencional ou laparoscópica. Crioblação e ablação por radiofrequência são as principais alternativas minimamente invasivas.

Recente metanálise, publicada pela *American Urological Association* (AUA), revelou taxa mais alta de recorrências locais e decréscimo nas chances de sobrevida com terapias ablativas em comparação com NP, sugerindo que essas terapias sejam indicadas seletivamente e esses achados sejam considerados. Efetividade oncológica e complicações induzidas por esses procedimentos ainda precisam ser melhores avaliadas. Salvamento cirúrgico com cirurgia parcial ou laparoscópica pode ser difícil por causa de fibrose reativa extensa.

Candidatos ideais para procedimentos ablativos termais são pacientes com lesões renais pequenas e detectadas incidentalmente, com idade avançada ou com comorbidades significativas, que prefiram abordagem ativa e aceitem a necessidade de acompanhamento radiológico a longo prazo e não sejam considerados bons candidatos para cirurgia convencional. Incluem-se também pacientes com recorrência local após cirurgia preservadora de néfrons prévia e pacientes com câncer renal hereditário, que tenham lesões multifocais para as quais NPs múltiplas sejam difíceis, se não impossíveis.

Biópsia tumoral deve ser realizada sempre antes do tratamento para definir a histologia e deve ser considerada após tratamento, particularmente se houver suspeita de recorrência.

Observação de pacientes com tumores renais e lesões císticas

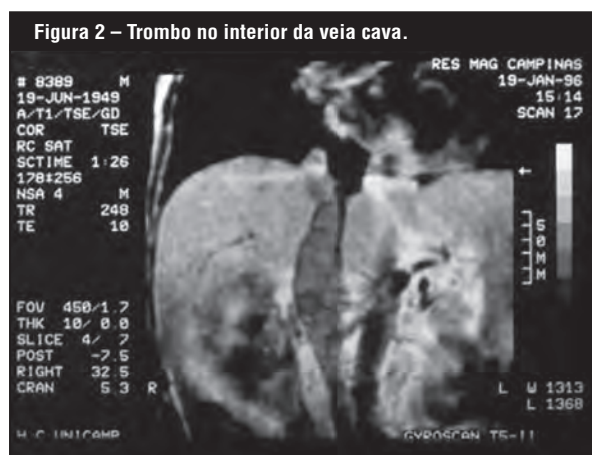
Entre 15 a 20% das lesões renais sólidas com diâmetro inferior a 4,0 cm são benignas (angiomiolipomas, adenomas e fibrose) após ressecção cirúrgica, existindo relação diretamente proporcional entre tamanho da lesão e probabilidade de malignidade. Em estudo retrospectivo, Bosniak descreveu que tumores sólidos de rim menores que 3,5 cm crescem em velocidades lentas (média de 0,36 cm/ano) e raramente metastatizam enquanto pequenos. Dessa forma, passaram a ser aceitos biópsia pré-operatória e mesmo acompanhamento mais conservador de lesões

pequenas e inaracterísticas ao exame de imagem em pacientes selecionados. Incluem-se, aqui, pacientes com comorbidades importantes, idade avançada, função renal marginal e crescimento tumoral lento. A observação é sugerida mais fortemente na doença de Von-Hippel-Lindau, que cursa com tumores multifocais e bilaterais. Por essa razão, aguarda-se o crescimento do tumor até o tamanho de 3 cm para se indicar NP, evitando-se múltiplos procedimentos desnecessários e permitindo melhor qualidade de vida ao paciente.

Tumores localmente avançados

Tumor renal com trombo vascular

Invasão da veia cava por trombos tumorais ocorre em 4 a 10% dos casos de tumores renais e pode ocasionar edema de membros inferiores, varicocele (que não se altera com decúbito), alteração de função do rim comprometido ou mesmo embolias pulmonares (Figura 2).



RM é o exame de eleição para avaliação de trombo na veia cava e substituiu a cavografia, mas TC com alta resolução pode ser suficiente. Raramente há indicação de ecografia transesofágica em casos de extensão torácica.

Evidências clínicas indicam que pacientes com invasão da veia cava sem linfonodos comprometidos (T3N0) e cujo trombo tumoral seja cirurgicamente extraído têm sobrevida, em cinco anos, ao redor de 50%, semelhante à encontrada em pacientes com tumores em estágio T2N0. Dessa forma, trombo tumoral venoso, isoladamente, não confere pior prognóstico e deve-se realizar NR com trombectomia, apesar de sua morbidade e mortalidade.

Invasão da parede da veia cava é fator prognóstico mais importante que o nível de extensão do trombo, com sobrevida de 69% nos casos sem invasão e de 25% nos casos com invasão da parede.

Exérese cirúrgica de pacientes com trombo tumoral na veia cava inferior é complexa e de grande magnitude, principalmente quando o tumor compromete a veia cava retro-hepática ou estende-se acima das veias supra-hepáticas. Campo cirúrgico adequado é necessário para controle precoce dos vasos e para minimização das chances de embolia e sangramento. Pode ser necessária a reconstrução da veia cava com enxertos (pericárdio bovino, próteses) ou mesmo cavectomia em casos selecionados. Nos casos de extensão intra-atrial, a abordagem deve ser mediante circulação extracorpórea com hipotermia e abertura do átrio pela equipe de cirurgia cardíaca.

Tratamento neoadjuvante e adjuvante

Tratamento adjuvante (quimioterapia, imunoterapia, terapia com medicamentos de alvo molecular ou radioterapia) após nefrectomia ainda não tem papel estabelecido para pacientes submetidos a ressecção completa do tumor. Há vários estudos clínicos em andamento para avaliar o papel da terapia de células-alvo no sítio adjuvante.

Neoadjuvância com medicamentos de alvo molecular tem sido sugerida em casos selecionados de doença irrisecável, mas há preocupações quanto à cicatrização e ao sangramento transoperatório. Além disso, nas séries recentes a diminuição tumoral é da ordem de 10%. A maioria dos especialistas sugere que se evite o uso de inibidores da tirosina – quinase nas duas semanas que antecedem e que sucedem o procedimento cirúrgico.

Tumores metastáticos

Tratamentos sistêmicos na doença metastática

Aproximadamente 20% dos tumores renais são metastáticos ao diagnóstico e, além disso, uma proporção significativa dos pacientes tratados com intenção curativa (20 a 50%) evolui com metástases durante o seguimento oncológico. Nesses casos, o prognóstico é reservado – a sobrevida mediana é de 6 a 12 meses e menos de 20% dos pacientes sobrevivem mais de dois anos.

Por quase duas décadas, até 2005, os esquemas de primeira linha para tratamento de câncer renal avançado

contemplavam protocolos de imunoterapia com interleucina-2 e interferon-alfa, mas os índices de resposta a esses agentes eram baixos, variando entre 5 a 20%, com resposta fugaz.

Em 2005, a compreensão mais abrangente sobre as bases genéticas e moleculares do câncer renal ajudou na descoberta de medicamentos que modificariam completamente o panorama de seu tratamento sistêmico. Surgiu a terapia de alvo molecular ou terapia de células-alvo. Tais medicamentos atuam sobre proteínas-chave na via metabólica associadas ao gene de Von-Hippel-Lindau (VHL) e ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), com importante papel na angiogênese tumoral dessas neoplasias.

Taxas de respostas objetivas com essas medicações são superiores a 40%. Apesar de respostas completas serem virtualmente inexistentes e da doença geralmente progredir após período de resposta inicial, esses medicamentos mostraram aumento das taxas de sobrevidas específica e global.

Escolha da terapia de alvo molecular a ser utilizada considera critérios de risco de progressão tumoral (Tabela 4). Atualmente, a terapia de primeira linha para pacientes de risco baixo ou intermediário contempla sunitinibe ou bevacizumabe + interferon.

Tabela 4 – Recomendações de tratamento sistêmico no carcinoma renal metastático (European Association of Urology)		
Tratamento	Grupo de risco ou tratamento prévio	Agente recomendado
Primeira linha	Risco baixo ou intermediário	Sunitinibe Bevacizumabe + IFN (opção)
	Risco alto	Temsirolimus
Segunda linha	Falha a citocinas	Sorafenibe
	Falha a inibidores do VEGFR	Everolimus
	Falha a bloqueadores da mTOR	Estudos clínicos

Estudos de fase III mostraram sobrevida livre de progressão mais longa (11 meses *versus* 5 meses), melhor sobrevida global (26,4 meses *versus* 21,8 meses) e taxas mais altas de resposta objetiva (47% *versus* 12%)

com uso de sunitinibe comparado a interferon-alfa. Ademais, 42% dos pacientes no braço de sunitinibe conseguiram atingir três anos de sobrevida após início do tratamento.

Temsirolimus é a primeira escolha para pacientes com doença de alto risco, seja carcinoma de células claras ou carcinoma de células renais não células claras. Sorafenibe costuma ser utilizado como segunda linha de tratamento, após falhas de citocinas ou de terapia de alvo molecular com outros medicamentos, com redução tumoral em até 33% dos pacientes tratados. Everolimus é opção nos casos de falha dos inibidores de tirosina-quinase (sorafenibe e sunitinibe).

Papel da nefrectomia nos tumores de rim metastáticos

Cirurgia citorrredutora para tumor de rim metastático em pacientes selecionados melhora a resposta ao tratamento sistêmico com citocinas e a qualidade de vida dos pacientes e tem função no tratamento dos sintomas locais.

Os poucos dados existentes com advento do uso da terapia de alvo molecular indicam que, também nesse cenário, nefrectomia parece ser importante, oferecendo melhores resultados.

Pacientes mais prováveis de se beneficiarem da nefrectomia antes da terapia sistêmica são aqueles com metástases pulmonares apenas, boas condições prognósticas, bom *performance status*, ausência de comorbidades significativas e doença primária ressecável.

Ressecção de metástases (metastasesectomias)

O melhor tratamento para metástases de carcinoma renal ainda é a ressecção cirúrgica, quando possível, por promover aumento real de sobrevida. Os melhores resultados são vistos em pacientes jovens, sem comorbidades significativas e com NR progressa e em lesões metastáticas únicas de localização pulmonar e de aparecimento tardio (assíncronas com a cirurgia radical). Para esse pequeno grupo de pacientes, que em geral representa 2 a 4% do total daqueles com doença metastática, a sobrevida em cinco anos, após ressecção de metástases, pode atingir 35 a 60%.

SEGUIMENTO

Recentemente, esquemas diferentes de seguimento têm sido propostos em função dos diversos fatores prognósticos, da opção cirúrgica utilizada (NP ou NR) e

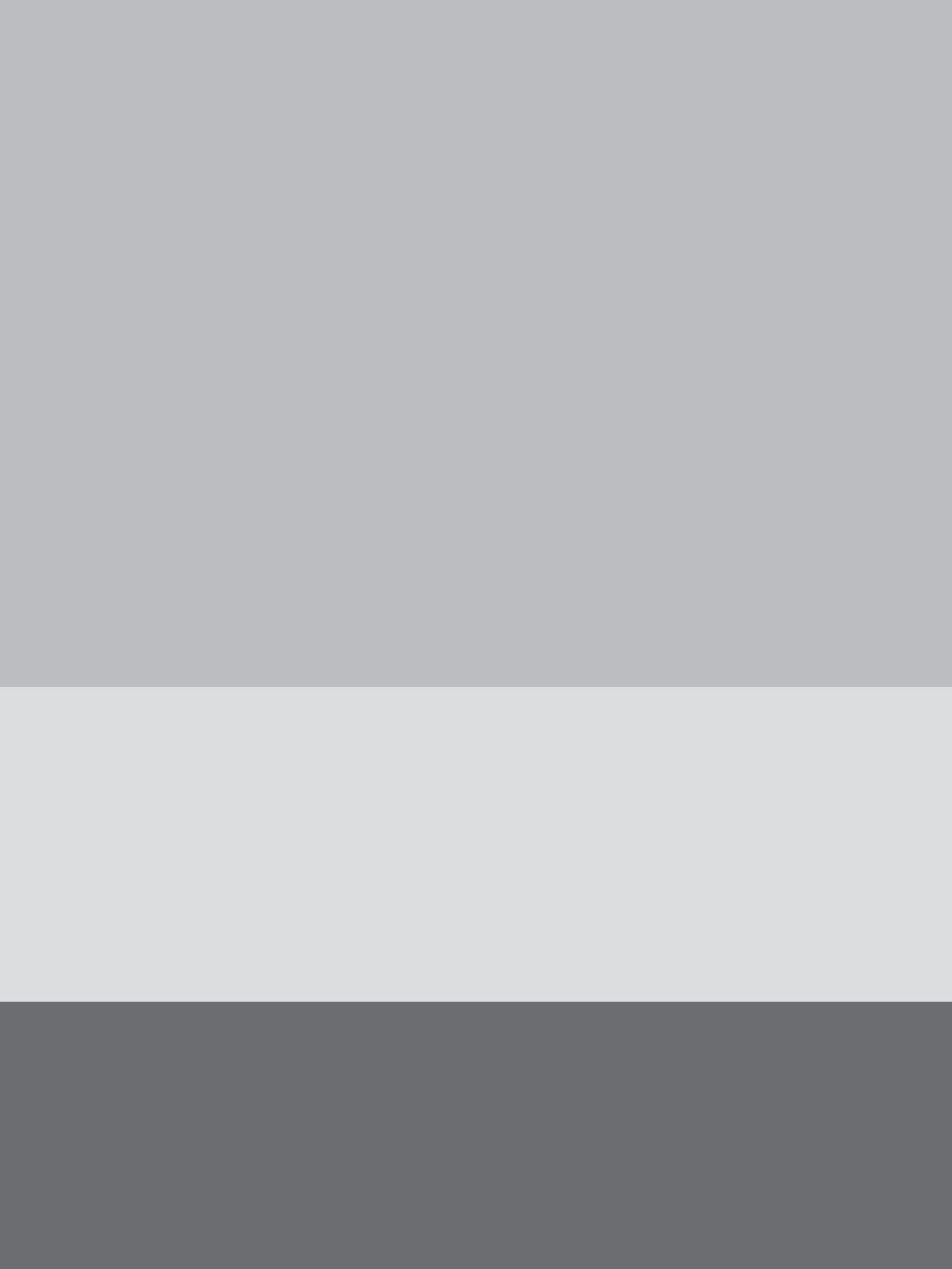
eventual influência genética. Carcinoma de células renais apresenta risco de recidiva e de metástases a distância muito tempo após tratamento, por vezes mesmo após 15 anos (Tabela 5).

Tabela 5 – Esquema de seguimento para pacientes com carcinoma renal

Risco	Intervalo de avaliação	Exames recomendados	Exames opcionais, quando justificado
Todos	4 a 6 semanas após cirurgia	Exame físico Creatinina Hemoglobina	Fosfatase alcalina*
Baixo risco	Semestral (2 anos) Anualmente (2 a 5 anos) (considerar > 5 anos em casos selecionados)	Exame físico e laboratorial US abdome (6 meses) e a seguir anual	Fosfatase alcalina* TC abdominal RX tórax
Moderado	3 a 6 meses (2 anos) Semestral (2 a 5 anos) (considerar >5 anos se T3)	Exame físico e laboratorial** RX tórax TC abdome (6 meses) e a seguir US/TC abdome (anual)	TC tórax Cintilografia óssea
Alto risco	3 meses (2 anos) Semestral (2 a 5 anos) Anual (a seguir)	Exame físico e laboratorial** Radiografia de tórax a cada 6 meses (2 anos) e anual (a seguir) TC abdome aos 6 meses e a seguir US/TC abdome a cada 6 meses	TC tórax Cintilografia óssea
* Se fosfatase alcalina elevada no pré-operatório. ** Hemograma, creatinina, fosfatase alcalina.			

LEITURA RECOMENDADA

- Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(6):618-30.
- Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271-9.
- Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? *Curr Opin Urol*. 2005;15(2):75-8.
- Denardi F, Borges GM, Silva W Jr., Stopiglia RM, Ferreira U, Billis A, et al. Nephron-sparing surgery for renal tumours using selective renal parenchymal clamping. *BJU Int*. 2005;96(7):1036-9.
- Zimmermann R, Janetschek G. Complications of laparoscopic partial nephrectomy. *World J Urol*. 2008;26(6):531-7.
- Denardi F, Reis LO, Oliveira RR, Ferreira F, Ferreira U. Renal tumor with inferior vena cava thrombus. Surgical approach and prognosis. *Actas Urol Esp*. 2009;33(4):372-7.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-90.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
16

Carcinoma de Pelve
Renal e de Ureter

Antônio Antunes Rodrigues Júnior
Rodolfo Borges dos Reis

INTRODUÇÃO

Tumores uroteliais de pelve renal e de ureter são raros e correspondem a aproximadamente 5% das neoplasias uroteliais, e entre 5 a 7% das renais, sendo 17 vezes menos frequentes do que tumores de bexiga. São mais comuns na sexta e sétima décadas de vida e incidem três vezes mais nos homens. Nos Estados Unidos, ocorrem entre 0,69 a 0,73 casos por 100.000 habitantes e sua maior incidência é observada nos países da região dos Bálcãs, onde podem ser responsáveis por até 40% dos tumores renais. Acometem todo o sistema coletor, porém são mais frequentes na pelve que no ureter, onde há mais envolvimento distal, seguido das porções média e proximal. Assim como os tumores uroteliais de bexiga, também apresentam características de recorrência. Acometem ambos os rins equitativamente, porém tendem a apresentar recorrências ipsilaterais, com apenas 3% de ocorrências contralaterais. Podem acometer entre 3 a 5% dos pacientes após cistectomias ou cistoprostatectomias radicais. Essa probabilidade aumenta com o tempo de seguimento, chegando a 10% em 5 anos, 26% em 10 anos e 34% em 15 anos.

ETIOLOGIA

As causas dos tumores uroteliais altos aparentam ser as mesmas dos tumores uroteliais de bexiga. Exposição a tabaco, analgésicos e agentes químicos industriais, como derivados de indústrias de borracha e de têxteis. Infecções crônicas, inflamações, obstruções e cálculos urinários são relacionados a adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas, também no trato urinário alto. Ciclofosfamida e cafeína têm sido associadas a essa neoplasia, assim como fatores hereditários. Múltiplas ressecções de tumores de bexiga são descritas como fator de risco para acometimento do trato urinário alto. Aproximadamente 70% dos pacientes com neoplasias uroteliais de pelve renal e 95% com neoplasias ureterais apresentaram ressecções prévias de neoplasias uroteliais de bexiga.

PATOLOGIA

Carcinomas uroteliais representam 90% dos tumores do trato urinário superior. A morfologia é

similar à dos tumores do trato urinário inferior, com graduação histológica em tumores de baixo e de alto grau. Entre os 10% restantes, predominam os carcinomas de células escamosas; aproximadamente 1% corresponde aos adenocarcinomas que, quando identificados, demandam excluir metástases de neoplasias do trato gastrointestinal. Sarcomas e linfomas são raros.

O grau da lesão e seu estadiamento patológico são os principais fatores prognósticos (Tabela 1). Presença ou não de invasão linfovascular, ocorrência ou não de lesões vesicais, estadiamento inicial e marcadores moleculares também estão relacionados com a progressão. Genes supressores, como p53 e outros genes do cromossomo 9, participam da etiopatogênese dos tumores uroteliais em 50 a 75% dos pacientes e associam-se a displasias e lesões de alto grau. Alterações em regiões microsatélites e nas proteínas reparadoras MSH2, MLH1 e MSH6 também são encontradas em 20 a 30% dos casos.

DIAGNÓSTICO

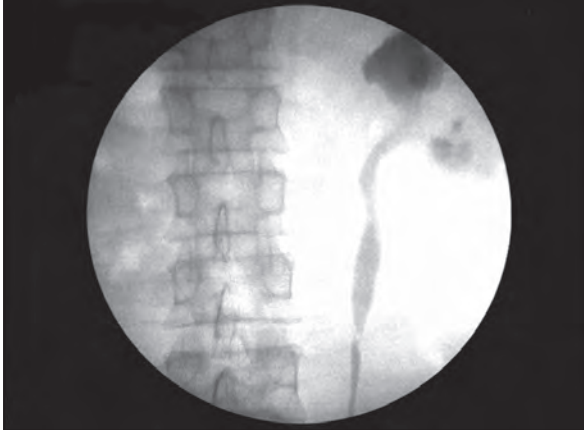
Os principais sinais e sintomas dos tumores uroteliais do trato urinário alto incluem hematuria macroscópica em 60 a 75% dos pacientes, dor lombar em 30 a 40% e raramente massa palpável. Sintomas sistêmicos podem incluir anorexia, perda de peso e dor óssea, que geralmente estão associados a doença metastática.

Falhas de enchimento visualizadas em exames contrastados, como urografia excretora e tomografia computadorizada (TC), são achados frequentes e sugestivos. Exames complementares incluem estudos citológicos seletivos do trato urinário alto, cistoscopias e uretero-pielografias retrógradas, particularmente indicadas para pacientes com azotemia e alergia a contrastes radiográficos. TC também pode excluir causas secundárias, como cálculos e coágulos intraluminais (Figura 1).

Exames de imagem

TC, ressonância magnética (RM) e tomografia emissora de pósitrons (PET-scan), associada ou não a TC, têm sido utilizadas para diagnóstico, estadiamento e seguimento de neoplasias uroteliais, incluindo tumores de pelve e de ureter (Figura 2). Imagens de TC apresentam alto índice de detecção,

Figura 1 – Pielografia ascendente mostra falha de enchimento em ureter proximal. Realizada em paciente com história clínica de hematúria, achado de hidronefrose em ultrassonografia prévia e ureteroscopia sem outras lesões. Biópsia por escovação confirmou diagnóstico de neoplasia urotelial.



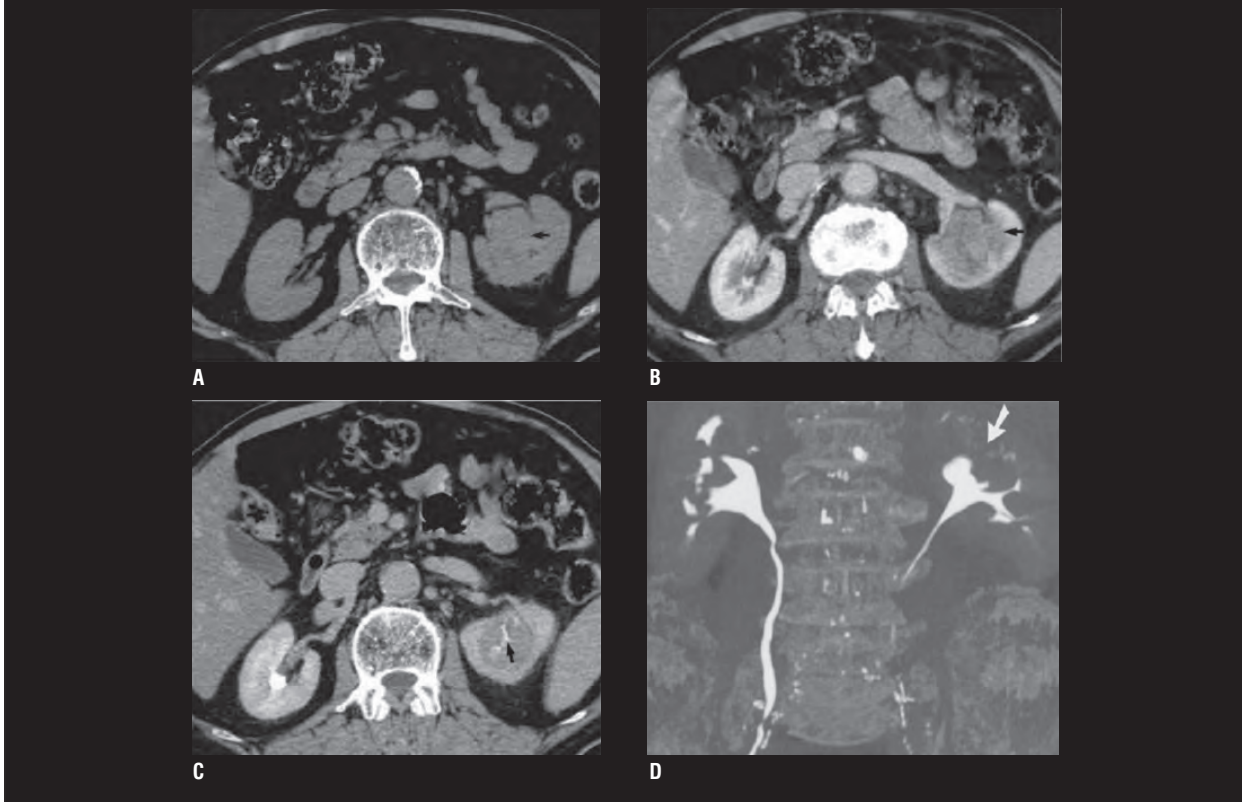
chegando a 97%, com discrepâncias em relação ao estadiamento local quando comparadas ao resultado final pós-nefroureterectomia. Quando comparadas, imagens de TC e de RM apresentam pequenas diferenças. RM tem melhor resolução de imagens

de partes moles e aparente vantagem em determinar invasões em gordura perirrenal, periureteral e perivesical. PET-scan e PET-CT são ferramentas de imagem, mas também de avaliação metabólica, porque exploram o maior metabolismo das células neoplásicas. Traçador marcado com radioisótopo é administrado endovenosamente e captado preferencialmente pelas células cancerosas. Entretanto, no caso específico das neoplasias uroteliais essa ferramenta não é confiável para diagnóstico, pois o traçador é eliminado na urina. Apesar disso, pode ser usado na detecção de recorrências, metástases, na distinção entre fibrose e necrose e; na avaliação de acometimento linfonodal.

Ureteroscopia diagnóstica e citologia oncótica

Na ureteroscopia diagnóstica, os passos técnicos habituais de cistoscopia e de pielografia retrógrada podem prescindir da subida do fio-guia de seguran-

Figura 2 – Neoplasia urotelial de pelve renal em mulher de 61 anos de idade com dor lombar e hematúria. A) TC axial sem contraste. B) Imagem axial em fase nefrográfica mostra massa em pelve com reforço precoce, porém menor que o visualizado no parênquima renal. C) TC axial em fase excretora mostra massa com falha de enchimento. D) Imagem coronal mostra tumor em formato de urografia excretora (Imagens retiradas de artigo de Browne et al. 2005).



ça, que pode causar traumas e dificultar a visualização da lesão suspeita. Acesso ao ureter proximal e à pelve deve ser realizado com ureteroscópio flexível. Identificada a lesão, faz-se biópsia com auxílio de um *basket* extrator de cálculos urinários ou uma pinça de biópsia específica. Realizadas sob visão direta, essas biópsias concordam entre 90 a 92% com o grau histológico da peça cirúrgica final após nefroureterectomia. Biópsia por escovação retrógrada pode ser uma alternativa e tem valor preditivo positivo entre 75 a 100%, com sensibilidade de

91% e especificidade de 88%. Citologia oncótica também pode ser colhida com ureteroscopia e sua sensibilidade varia com o grau do tumor, chegando a 80% de acurácia nos tumores indiferenciados. A preocupação de que a biópsia possa ser responsável por focos de disseminação desses tumores não tem respaldo na literatura; ureteroscopia diagnóstica tem emergido como conduta de eleição para avaliação de lesões suspeitas do trato urinário superior.

TRATAMENTO

Nefroureterectomia radical

Considerada a cirurgia padrão-ouro para neoplasias uroteliais do trato urinário superior de alto grau ou invasivas em pacientes com o rim contralateral normal. Deve-se retirar a porção vesical ao redor da implantação do ureter. Para tumores de baixo grau e não invasivos, pode-se cogitar tratamentos conservadores, mas nos de baixo grau extensos, multifocais e recorrentes deve-se indicar nefroureterectomia radical.

A técnica aberta deve incluir ressecção do rim, do ureter e da porção vesical periureteral com aproximadamente 1 cm de extensão circundando a implantação do ureter, incluindo nessa ressecção a gordura perirrenal, a fâscia de Gerota e os linfonodos perirrenais. Geralmente, o acesso cirúrgico é realizado por uma combinação de incisões, como lombotomia ou subcostal, associada a Gibson ou mediana infraumbilical, podendo ser realizada totalmente por via extraperitoneal.

Laparoscopia tem sido adotada como técnica de escolha em diversos centros, sem aparente prejuízo do controle oncológico. Por laparoscopia, realiza-se o procedimento em dois tempos, com o primeiro tempo reservado a nefrectomia radical laparoscópica, que também pode ser realizada por retroperitoneoscopia, e o segundo a ressecção do ureter distal com o *cuff* vesical periureteral. Diversas técnicas são descritas para realização do segundo tempo, de ressecções endoscópicas da implantação ureteral à ressecção via aberta. Na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, após nefrectomia radical laparoscópica transperitoneal escolhemos a ressecção aberta da porção distal do ureter e *cuff* vesical, por acesso através de

Tabela 1 – Classificação TNM - American Joint Committee on Cancer (2002)

TNM	Descrição
T	Tumor primário
X	Tumor primário não avaliado
0	Sem evidências de tumor primário
is	Carcinoma <i>in situ</i>
a	Carcinoma papilífero não invasivo
1	Tumor invade o tecido conectivo subepitelial
2	Tumor invade camada muscular
3	Tumor invade além da camada muscular, tecido periureteral, gordura peripelvica ou parênquima renal
4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
N	Linfonodos regionais
X	Linfonodos não avaliados
0	Sem evidência de acometimento de linfonodos regionais
1	Metástase num único linfonodo com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
2	Metástases num único linfonodo maior que 2 cm, porém menor que 5 cm, ou múltiplos linfonodos menores que 5 cm em sua maior dimensão
3	Metástases em pelo menos um linfonodo maior que 5 cm em sua maior dimensão
M	Metástases a distância
X	Metástases a distância não podem ser avaliadas
0	Sem evidência de metástases a distância
1	Metástases presentes

pequena incisão Pfannenstiel, aproveitada também para retirada da peça cirúrgica. Morcelação não é recomendada.

Ureterectomia parcial

Pacientes com função renal limítrofe e tumores localizados na porção distal do ureter, mas com a pelve e ureter proximal livres da doença podem se beneficiar da ressecção distal do ureter. O ureter pode ser implantado com auxílio de bexiga psóica ou *flap* de Boari. Ressecções segmentares do ureter são exceções por fugirem do padrão para indicação de ressecções endoscópicas em pacientes com rim único.

Ressecções endoscópicas

Podem ser realizadas por ureteroscopia retrógrada ou por nefroscopia percutânea. É uma opção excelente para pacientes com rim único, função renal debilitada e tumores pequenos ou de baixo grau. Ressecções com eletrodos podem ser utilizadas, mas a preferência atual são as ressecções a laser.

As pelve-ureteroscopias retrógradas

Podem ser realizadas com aparelhos semirrígidos ou flexíveis. Fio-guia e radioscopia são pré-requisitos de segurança, sendo opcional o uso de um segundo fio-guia para introdução do ureteroscópio. A subida do ureteroscópio em busca de porções proximais do ureter deve ser realizada sob visualização direta. Neodymium (Nd:YAG) e Holmium (Ho:YAG) laser podem ser utilizados para ablação endoscópica dessas lesões. Nd:YAG tem penetração tecidual de 5 a 6 mm em potência de 20 Watts. Potências maiores desse laser têm sido relacionadas a necrose ureteral em estudos experimentais e sugere-se duração máxima de 10 a 15 segundos. Ho:YAG tem penetração tecidual de apenas 0,5 mm. Fibras de 200 ou 365 µm podem ser usadas numa potência entre 0,6 a 1,0 Joules e frequência de 5 a 10 Hertz.

Perfurações ureterais foram relatadas em 0 a 10,2% dos procedimentos e tratadas com sucesso com manejo conservador, utilizando-se cateteres duplos J ou nefrostomias. Alguns autores relatam recorrências locais e implantes extraluminais associados à perfura-

ções ureterais e pélvicas, assim como uso de pressões de irrigação acima de 200 mmHg, mas em geral considera-se essa possibilidade remota.

Estenoses ureterais podem acontecer em 4,9 a 13,6% dos procedimentos. Relatos recentes comparando o procedimento endoscópico retrógrado com nefroureterectomias radicais mostram a segurança do manejo endoscópico, principalmente em pacientes com tumores de baixo grau. Estudos sugerem menor incidência de complicações, seguimento oncológico comparável e aparentemente sem comprometimento de sobrevida ao procedimento radical. Aplicações adjuvantes de mitomicina C, 40 mg diluída em 100 ml de solução isotônica, e BCG também têm sido utilizadas para tumores recorrentes e de alto grau, extrapolando dados do tratamento de tumores uroteliais de bexiga, porém sem estudos randomizados que comprovem vantagens inequívocas.

Ressecções percutâneas

Apresentam algumas vantagens em relação às ureteropieloscopias endoscópicas, que incluem melhor visualização da lesão, possibilidade de uso de instrumentais maiores, como ressectoscópios, e possibilidade de abordagem de unidades renais mesmo após derivações urinárias, como pós-cistoprostatectomias ou cistectomias radicais. Implantes extraluminais têm sido descritos após ressecção de tumores de alto grau. Recorrências locais relacionam-se com o grau da lesão, chegando a 5 a 33% para tumores de baixo grau e 6 a 66% para os de alto grau, e diminuem drasticamente com uso de BCG tópica, por meio de nefrostomia ou pelo uso de cateter duplo J como indutor de refluxo da sua instilação intravesical.

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia de escolha para neoplasias urotelias invasivas e metastáticas está na combinação de metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina (MVAC). Remissões completas são raras, com duração de resposta limitada, determinando sobrevida média de 12 a 24 meses na doença metastática. Estudos mais recentes indicam que combinação de gencitabina e cisplatina (GC) pode substituir o esquema MVAC em pacientes com neoplasias vesicais.

Mesmo em neoplasias uroteliais de bexiga, que são muito mais prevalentes que os tumores urotelias de pelve e de ureter, ainda existem dúvidas quanto ao uso de quimioterapia adjuvante. Entretanto, resultados recentes indicam que quimioterapia adjuvante pode retardar recorrências, justificando seu uso em pacientes de alto risco. Toxicidade do esquema GC inclui granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, mucosite e celulite. Estudos randomizados ainda são necessários e, até o momento, uso de quimioterapia adjuvante nos tumores uroteliais de pelve e de ureter baseia-se em extrapolações dos dados obtidos de tratamento de tumores de bexiga e de estudos com baixo número de pacientes.

SEGUIMENTO

Seguimento das neoplasias do trato urinário alto deve ser individualizado, variando de acordo com grau e estadiamento das lesões e tipo de tratamento inicial. Acometimento vesical frequente impõe a realização de cistoscopias e de citologia oncológica urinária com intervalos trimestrais no primeiro ano, semestrais no segundo e terceiro anos, e anuais a partir de então. A cada seis meses deve ser realizadas endoscopias ipsilaterais e, a cada ano, pielografia ascendentes contralaterais ou exames contrastados, como urografia excretora ou TC.

Em pacientes sob alto risco de progressão, com lesões de alto grau ou elevado estadiamento, são necessários exames de reestadiamento periodicamente. Exame físico, radiografia de tórax e exames laboratoriais, que incluem cálcio, fosfatase alcalina, enzimas hepáticas, hemograma e função renal, principalmente se associados a quimioterapias, devem ser feitos a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo e no terceiro anos, e a

partir daí anualmente. TC ou RM de abdome e de pelve devem ser repetidos a cada seis meses nos dois primeiros anos e, a seguir, anualmente até o quinto ano. Cintilografias ósseas são solicitadas em casos de suspeita clínica ou quando houver elevação da fosfatase alcalina sérica.

LEITURA RECOMENDADA

1. Gupta R, Paner GP, Amin MB. Neoplasms of the upper urinary tract: A review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Adv Anat Pathol.* 2008;15:127-39.
2. Palvio DH, Anderson JC, Falk E. Transitional cell tumors of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. *Cancer.* 1987;59:972-6.
3. Shimomura T, Ohtsuka N, Yamada H, Miki J, Hayashi N, Kimura T, Kumura H, et al. Patterns of failure and influence of potential prognostic factors after surgery in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(3):213-8.
4. 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.
5. Gkougkousis EG, Mellon JK, Griffiths TR. Management of the distal ureter during nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: A review. *Urol Int.* 2010;24:1-8.
6. Bastide C, Paparel P, Guillonnet B. Minimally invasive surgery in oncologic urology: a recent review. *Curr Opin Urol.* 2008;18(2):190-7.
7. Bagley DH, Grasso III M. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol.* 2010;28:143-9.
8. Lucas SM, Svatek RS, Olgin G, Arriaga Y, Kabbani W, Sagalowsky AI, et al. Conservative management in selected patients with upper tract urothelial carcinoma compares favourably with early radical surgery. *BJU Int.* 2008;102:172-6.
9. Soga N, Arima K, Sugimura Y. Adjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin chemotherapy has potential to prevent recurrence of bladder tumors after surgical removal of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Int J Urol.* 2008;15(9):800-3.
10. Song YS, Cho JS, Cho KS, Doo SH, Chung BH, Kim SJ et al. Efficacy of adjuvant gemcitabine-cisplatin chemotherapy: A comparative study between locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *Urol Int.* 2010;16:1-5.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
17

Câncer de Bexiga
Pta, Ptis e Pt1

Wagner Eduardo Matheus

INTRODUÇÃO

Cerca de 70% dos tumores vesicais apresentam-se como tumores PTa, PTis ou PT1 que, no passado, eram classificados como superficiais. No entanto, devido ao aspecto heterogêneo desse grupo e ao comportamento invasivo do PT1, a nomenclatura “superficial” foi abandonada por muitos autores e tem-se dado preferência à denominação específica de cada subgrupo: PTa, PTis e PT1.

Com relação à epidemiologia, câncer de bexiga é a segunda neoplasia maligna mais frequente do trato genitourinário e corresponde a aproximadamente 6% de todos os tumores malignos. Atualmente, é a quarta neoplasia mais prevalente no sexo masculino e a oitava no feminino. Além disso, é mais frequente na raça branca, mais comum em homens que mulheres (proporção 3:1), com maior incidência na sexta década de vida.

Esse grupo de tumores apresenta alta taxa de recorrência após ressecção completa do tumor, podendo chegar a 90% caso não seja realizado tratamento complementar intravesical.

CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DE BEXIGA

Carcinoma urotelial

Em nosso meio, mais de 90% dos tumores de bexiga são carcinomas uroteliais, que difere do urotélio normal por apresentar mais camadas epiteliais, alteração na maturação celular, nucléolos proeminentes e mais mitoses.

A forma de apresentação macroscópica do carcinoma urotelial pode ser papilífero (mais frequente), séssil, infiltrativo (característica maligna), nodular, misto e carcinoma *in situ*.

No exame de cistoscopia, carcinoma *in situ* (CIS) pode aparecer como área de hiperemia e plana, ou frequentemente passar despercebido. Consiste em tumor de células uroteliais pouco diferenciado e confinado ao epitélio, podendo ocasionar sintomas de polaciúria, disúria e urgência miccional. Ultrassonografia (US) e outros métodos de imagem não conseguem identificar CIS por causa de seu aspecto plano. Nesse caso, os melhores exames para diagnóstico e acompanhamento são cistoscopia, citologia urinária e biópsia vesical.

Carcinoma de Células Escamosas (CCE)

Prevalência de carcinoma de células escamosas (CCE) varia de acordo com as regiões de ocorrência, correspondendo a cerca de 3 a 7 % dos casos de tumores de bexiga nos Estados Unidos e 80 % no Egito. Sua alta prevalência em países mediterrâneos pode ser explicada pela infecção crônica da bexiga por *S. haematobium*, endêmico nessas regiões. Nesses casos, os ovos do *Schistosoma* podem atingir a parede vesical e causar processo inflamatório crônico, metaplasia escamosa e, por último, CCE.

Casos não relacionados ao *S. haematobium*, que são mais comuns em nosso meio, ocorrem principalmente por irritação da parede vesical provocada por cálculos, infecção urinária e cateter vesical de demora.

Cerca de 80% dos pacientes paraplégicos em uso de cateter de demora, por longos períodos, apresentam metaplasia escamosa na bexiga e, desses, 5% desenvolvem CCE.

CCEs geralmente ocorrem entre 50 a 60 anos de idade, sendo que a maior parte desses apresenta prognóstico ruim, frequentemente com doença avançada no momento do diagnóstico.

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma de bexiga representa menos de 2% dos tumores vesicais e pode ser classificado em primário, de uraco ou não uraco, e secundário ou metastático com etiologia de: reto, estômago, endométrio, mama, próstata e ovário.

Em geral, adenocarcinomas ocorrem na cúpula vesical, são tumores pouco diferenciados e mais frequentes em pacientes com extrofia vesical. Normalmente, são diagnosticados em estágio avançado, com pior prognóstico e sobrevida de 11 a 55% em cinco anos.

Carcinomas de uraco são extremamente raros, podendo ocasionar descarga mucoide ou sanguinolenta no umbigo e, eventualmente, massa abdominal palpável. Em alguns casos, quando o tumor invade a parede vesical, pode ocorrer hematúria e eliminação de muco na urina. Adenocarcinomas de uraco tem pior prognóstico que não-uraco e podem apresentar metástases precocemente para linfonodos ilíacos inguinais, omento, fígado, pulmões e ossos.

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

No passado, carcinomas uroteliais eram representados pela classificação de Koss em graus 1, 2 e 3. Por esse método, quanto maior o grau, maior o padrão de indiferenciação celular.

Em 1998, uma nova classificação foi proposta pela *World Health Organization* (WHO) e pela *International Society of Urological Pathology* (ISUP) e permanece até os dias atuais. Entre outras mudanças, a principal diferença foi o agrupamento dos tumores: grau 1 – carcinoma urotelial papilífero de baixo grau e graus 2 e 3 – carcinoma papilífero de alto grau (Tabela 1).

Com relação ao prognóstico, tumores de alto grau apresentam maior possibilidade de recidiva e progressão e, portanto, de piores prognósticos quando comparados aos de baixo grau histológico.

Tabela 1 – Comparação da classificação histológica da <i>World Health Organization</i> (WHO) de 1973 e 2004	
WHO classificação 1973	WHO classificação 2004
Grau 1: bem diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau
Grau 2: moderadamente diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau
Grau 3: pouco diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau

ETIOLOGIA

Agentes carcinogênicos podem atuar de diversas formas no DNA da célula urotelial, causando alterações genéticas, descontrole nos mecanismos de proliferação celular e apoptose, todos relacionados ao surgimento do processo neoplásico.

Dentre os agentes estudados, com certeza tabagismo é o mais importante e o que apresenta maior relação com aparecimento de câncer de bexiga. Além disso, fumantes apresentam risco quatro vezes maior para desenvolvimento dessa doença, que está diretamente relacionada ao tempo de tabagismo e à quantidade de cigarros consumidos.

Aminas aromáticas e anilinas relacionam-se ao câncer de bexiga em até 20% dos casos de carcinoma urotelial de bexiga, com longos períodos de latência. Essa correlação pode ser observada, principalmente, em trabalhadores de indústrias relacionadas a produtos químicos aromáticos, como corantes, borracha,

tecidos, tintas, solventes, couros, papéis, carvão, produtos de combustão do diesel, alguns metais etc.

Alguns produtos farmacêuticos e modalidades terapêuticas também parecem estar relacionados à maior incidência do tumor de bexiga, como analgésicos contendo fenacetina, acetaminofen, citostáticos, ciclofosfamida e radioterapia pélvica.

Por último, alterações genéticas no P53, assim como de outros genes supressores, também têm sido associadas ao surgimento, desenvolvimento e ao prognóstico de câncer de bexiga.

ESTADIAMENTO

Estadiamento histopatológico é determinado pela profundidade de invasão tumoral da parede vesical e dependerá da ressecção transuretral (RTU) do tumor, por via endoscópica, para seu diagnóstico correto. Fragmentos de ressecção superficiais e profundos devem ser analisados separadamente (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação TNM 2002 do câncer de bexiga
<p>Tumor primário (T) TX: Tumor primário não pode ser avaliado 0: Nenhuma evidência de tumor primário Ta: Carcinoma papilar não invasivo (restrito a mucosa) Tis: Carcinoma <i>in situ</i> T1: Tumor com invasão subepitelial (invasão da lâmina própria) T2: Tumor com invasão da muscular pT2a: Superficial (metade interna) pT2b: Profunda (metade externa) T3: Tumor invade tecido perivesical pT3a: Microscopicamente pT3b: Macroscopicamente (massa extravesical) T4: Tumor invade qualquer dos órgãos adjacentes pT4a: Tumor invade a próstata, útero ou vagina pT4b: Tumor invade a parede pélvica-abdominal</p>
<p>Linfonodos regionais (N) NX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados N0: Nenhuma metástase para linfonodo regional N1: Metástase linfonodos ≤2 cm N2: Metástase linfonodos ≤5 cm N3: Metástase linfonodos >5 cm</p>
<p>Metástases a distância (M) MX: Metástases a distância não podem ser avaliadas M0: Nenhuma metástase a distância M1: Metástases a distância</p>

Ainda para estadiamento, recomenda-se sempre radiografia de tórax (RX) para investigação de metástases pulmonares. Em caso de lesões suspeitas, tomografia computadorizada (TC) de tórax poderá complementar a RX.

Por causa da possibilidade de lesão urotelial no trato urinário superior concomitante ser de 5%, justifica-se sua investigação com exame de urografia excretora ou TC de abdome. Atualmente, essa investigação tem sido restrita aos tumores grau 3 ou de alto grau.

No caso de tumores invasivos, realiza-se sempre TC abdominal completa para avaliação de acometimento muscular e/ou extravescical, pesquisa de adenomegalia pélvica e retroperitoneal. Ressonância magnética (RM) não acrescenta informações à estes casos e fica reservada para situações de contra-indicação da TC.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os principais fatores relacionados com o prognóstico do tumor de bexiga são:

- grau histológico;
- estadiamento;
- carcinoma *in situ* (CIS);
- multifocalidade (mais de três lesões);
- tamanho de lesões (>3 cm);
- aspecto endoscópico da lesão tumoral (sésil ou sólido é pior);
- tempo de recidiva após tratamento (menos de um ano, pior prognóstico);
- outros fatores menos importantes: invasão linfoscavular, idade, sexo, ploidia tumoral, marcadores tumorais, perfuração vesical durante RTU e invasão prostática.

TRATAMENTO

Ressecção transuretral (RTU) de bexiga

A RTU é o procedimento inicial de escolha para diagnóstico e tratamento das lesões tumorais, sendo indicada para todos os casos de tumores ou de lesões vesicais suspeitas. Re-RTU é indicada para casos de estágio PT1 e na ausência de camada muscular própria nos fragmentos analisados 4 a 6 semanas após a primeira ressecção.

Tratamento complementar intravesical, após ressecção completa da lesão

Na tentativa de diminuir as taxas de recidivas, vários agentes de uso intravesical foram utilizados e hoje fazem parte do arsenal terapêutico para o carcinoma urotelial de bexiga. Esses medicamentos podem ser divididos em quimioterápicos e imunoterápicos.

Dentre o grupo de quimioterápicos, os principais são mitomicina C, doxorubicina e epirrubicina. Mitomicina é a que apresenta melhores resultados terapêuticos, com baixa incidência de efeitos colaterais.

Utilização de mitomicina C intravesical em dose única nas primeiras 24 horas após RTU pode diminuir as taxas de recidivas em lesões de baixo grau e tem sido amplamente utilizada com essa finalidade.

Dos imunoterápicos, bacilo Calmette-Gúerin (BCG) é o agente de maior eficácia e preço mais acessível, no entanto, vários relatos ressaltam seus efeitos colaterais.

BCG é preparado a partir do *Micobacterium bovis* atenuado e reduz de forma significativa as taxas de recidiva tumoral, sendo terapia intravesical de escolha em pacientes com tumores superficiais de alto risco (Tabela 2).

Risco	Definição
Baixo	PTA baixo grau <3cm
Intermediário	PTA alto grau ou >3 cm PT1 baixo grau Risco baixo multifocais ou recidivados
Alto	PT1 alto grau Presença de CIS Risco intermediário multifocais ou recidivados

BCG pode apresentar efeitos colaterais, como febre, prostaticite granulomatosa, pneumonite, hepatite, artralgia, hematúria, *nash*, obstrução ureteral, epididimite, bexiga contraída, abscesso renal, septicemia e mesmo óbito em casos mais graves. Em 1992, Lamm et al. mostraram taxa de efeitos colaterais abaixo de 5% em 2.602 pacientes tratados com BCG.

Aplicação intravesical de BCG deve ser iniciada 30 dias após RTU, com dose ideal de 5×10^8 a 5×10^9 ufc por aplicação. O melhor esquema de ataque ou de indução e de manutenção ainda são controversos. Os mais utiliza-

dos são indução semanal: 6 a 8 semanas, e manutenção; mensal ou série de miniciclos de três semanas, repetidos aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses, após o término do ciclo de indução (Esquema SWOG).

Com exceção dos pacientes portadores de tumores de baixo risco, os demais casos apresentam 60 a 80% de chance de apresentarem recidivas em 5 anos, portanto devem receber tratamento complementar com BCG (Tabela 2).

São contraindicações absolutas ao uso do BCG: tuberculose ativa, leucemias, linfoma de Hodgkin, infecção urinária, gravidez, pacientes transplantados e lactação.

Cistectomia

Cistectomia radical é o tratamento mais eficiente para tumor invasivo de bexiga. No entanto, alguns autores têm preconizado sua indicação em tumores superficiais de mau prognóstico.

O principal argumento favorável a essa indicação são as taxas de sobrevida em 5 anos, que diminuem de 90% para 50% se o tratamento radical for realizado antes da recorrência ou progressão tumoral.

No entanto, como os índices de progressão desses tumores de alto risco são de 25% com RTU + BCG, cistectomia traria de maneira exagerada 75% desses pacientes. Outro aspecto importante a ser considerado, são as taxas de morbidade (30%) e de mortalidade (1 a 4%) associadas à cistectomia, nos melhores centros de tratamentos, que não são desprezíveis e deverão ser levadas em conta com impacto na qualidade de vida.

Dessa forma, cistectomia no carcinoma vesical superficial está reservada a pacientes de alto risco após segunda falha no tratamento intravesical, sempre considerando taxas de morbi-mortalidades relacionadas à cirurgia.

Tópicos importantes do carcinoma de bexiga, inclusive com grau de recomendação (baseado nos guidelines da AUA e EUA):

I - Cistoscopia: durante cistoscopia, toda área suspeita deve ser biopsiada (grau B).

II - Citologia urinária: citologia urinária tem papel importante na detecção de CIS e de tumores de alto grau (grau B).

III - Biópsias randomizadas: biópsias randomizadas de áreas normais são indicadas somente para pacientes de alto risco (PT1 alto grau, tumores múltiplos, recorrentes ou CIS) (grau C).

IV - Investigação do trato urinário superior (TUS):

1) recomenda-se investigação do TUS somente para tumores de alto grau ou PT1 (grau B) e na ausência de tumores vesi-

cais, pacientes sintomáticos ou com citologia urinária positiva deverão ser submetidos a investigação do TUS (grau A).

V - Fatores prognóstico e seguimento no PTa baixo grau:

1) embora tumores PTa G1 apresentem taxas de progressão muito baixas, o número de recorrências continuam altas (grau B).

2) número e tamanho das lesões são fatores prognósticos mais importantes do PTa G1 (grau B).

3) recorrência na primeira cistoscopia ou no primeiro ano de acompanhamento também são fatores de mau prognóstico (grau B).

VI - Re-resssecção (Re-RTU): pacientes com tumores PT1 estão indicados para re-RTU (grau B).

VII - Quimioterapia intravesical no PO imediato de RTU:

1) instilação de mitomicina C em dose única reduz recorrência de tumores de bexiga, principalmente os de baixo grau (grau A).

2) recomenda-se realizar instilação intravesical no mesmo dia da RTU, no máximo até 24 horas (grau B).

VIII - Cigarro:

1) cigarro aumenta risco de tumor de bexiga (Grau A).

2) pacientes tabagistas apresentam eventos adversos piores quando comparados a não fumantes (grau B).

IX - Quimioterapia e imunoterapia intravesical para tumores PTa baixo grau:

1) recomenda-se quimioterapia intravesical como primeira linha de tratamento para tumores PTa baixo grau; a duração do tratamento deverá ser menor de seis meses (grau B).

2) BCG intravesical deverá ser reservada como segunda linha de tratamento (grau A).

X - Tratamento e seguimento de CIS:

1) indica-se tratamento de CIS com BCG, pois apresenta altas taxas de resposta completa, assim como sobrevida livre de doença (grau A).

2) se após seis meses de tratamento com BCG não houver resposta completa, indica-se cistectomia radical (grau B).

3) pacientes com CIS deverão ser acompanhados por longos períodos por causa do risco elevado de recorrência e de progressão (grau A).

XI - BCG:

1) terapia com BCG intravesical não deve ser iniciada antes de duas semanas pós-RTU (grau B).

2) deve-se sempre adotar tratamento de manutenção com BCG para pacientes com tumor vesical PT1. Enquanto estudos comparativos não definem o melhor esquema, o recomendado é o do SWOG (grau A).

LEITURA RECOMENDADA

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AE, Craig AP. (eds). Campbell-Walsh Urology. 9. ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Urologia oncológica (COBEU): melhores evidências para a decisão clínica. São Paulo: Planmark; 2007.
3. Sociedade Brasileira de Urologia. I Consenso Brasileiro de Tumores de Bexiga, 1999.
4. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. In: World Health Organization international histologic classification of tumours. 2. ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
5. Mungan NA, Witjes JA. Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. Br J Urol 1998;82(2):213-23.
6. American Joint Committee on Cancer. Urinary bladder. In: Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP. AJCC cancer staging manual. 6. ed. New York: Springer; 2002. p.335-40.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2007. Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp. Acesso: maio de 2009.
8. Soloway M, Carmarck A, Khouy S. Bladder tumors. 1st International Consultation on Bladder Tumors. Co-sponsored by UICC, ICUD, SIU and EORTC-GU. 2006.
9. American Urological Association. Clinical guidelines - Bladder cancer 2007. Disponível em: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bc>. Acesso: dezembro de 2009.
10. European Association of Urology. Guidelines - guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer 2009. Disponível em: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/TaT1_BC.pdf. Acesso: dezembro de 2009.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
18

Câncer Invasivo
de Bexiga

Marcus Vinícius Sadi
David Jacques Cohen

INTRODUÇÃO

Cerca de 40% dos tumores uroteliais de bexiga são de alto grau, sendo que a metade deles se apresenta de forma músculo invasiva no diagnóstico inicial. Cistectomia radical é o tratamento mais eficaz para pacientes portadores de tumor urotelial músculo-invasivo da bexiga, oferecendo sobrevida câncer-específica no quinto ano de 75 a 80% para casos com doença restrita ao órgão.

ESTADIAMENTO

Estadiamento de câncer de bexiga baseia-se no sistema TNM-AJCC e é determinado pelo grau de invasão da parede vesical após ressecção endoscópica (RTU) da lesão (Tabela 1 e Figura 1).

Para estadiamento clínico-regional e a distância prefere-se tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) do abdome superior e da pélvis. Ambas têm acurácia semelhante, ao redor de 90%, para identificação correta do acometimento da parede vesical e de linfonodos regionais. Alguns estudos sugerem que RM é superior para estadiamento dos tumores de cúpula vesical, quando RTU foi realizada em período inferior a 60 dias e para tumores T3b - T4.

Urografia excretora tem baixo poder de detecção de tumores invasivo de bexiga, mas pode ser útil em serviços com poucos recursos, especialmente quando existe obstrução da junção ureterovesical pelo tumor. Ultrassonografia (US) do abdome e suas variantes (US transretal e US transuretral) não oferecem boa acurácia no estadiamento local dos tumores vesicais invasivos e não devem ser utilizados para essa finalidade.

Avaliação do tórax é importante e deve ser feita com radiografia ou com TC de tórax.

Detecção de metástases ósseas com uso rotineiro da cintilografia é baixa. Recomenda-se seu uso apenas nos casos de dor óssea, elevação da fosfatase alcalina ou nos tumores T3 e T4.

PET-CT não é indicado para estadiamento local, pois seu traçador 18FDG- (fluorodeoxiglicose) tem excreção renal, dificultando a visualização do tumor vesical.

Tabela 1 – Estadiamento TNM 2002 do tumor vesical
(retirado de Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em uro-oncologia. Elsevier; 2007)

TNM	Descrição
T	Tumor primário
T0	Ausência de tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Tumor papilífero não invasivo
T1	Tumor papilífero invasão lâmina própria
T2	Invasão muscular
T2a	Invasão superficial
T2b	Invasão profunda
T3	Invasão gordura perivesical
T3a	Invasão microscópica
T3b	Invasão macroscópica
T4	Invasão órgãos adjacentes
T4a	Invasão próstata, útero, vagina
T4b	Invasão da parede pélvica e/ou abdominal
N	
N	Linfonodos regionais
N1	Linfonodo único ≤ 2 cm
N2	Linfonodo único entre 2 a 5 cm ou múltiplos ≤ 5 cm
N3	Linfonodos > 5 cm
M	
M	Metástases a distância
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases presentes

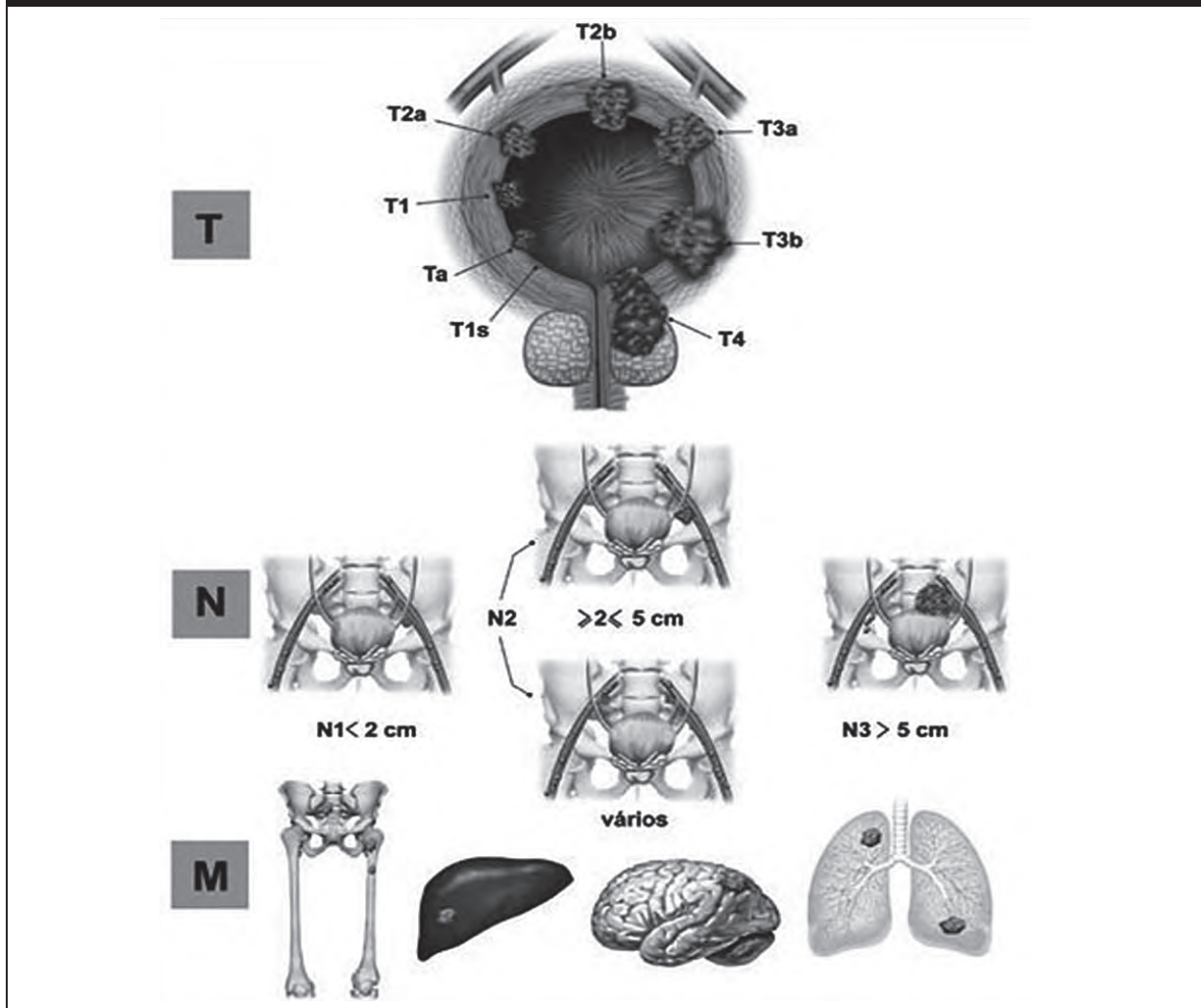
TRATAMENTO

Cistectomia radical

Cistectomia radical associada à linfadenectomia pélvica bilateral é o tratamento padrão para tumor de bexiga músculo invasivo. Taxas de sobrevida câncer específica em cinco anos são de 80% na doença confinada, 60% na doença extravesical completamente ressecada e 30 a 35% nos casos com linfonodos comprometidos.

Estudos dos últimos anos mostram taxas de morbidade e de mortalidade perioperatórias de 10% e 2%, respectivamente, comprovando o avanço das técnicas cirúrgicas.

Figura 1 – Estadiamento TNM 2002 do tumor vesical (retirado de Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. *Algoritmos em uro-oncologia*. Elsevier, 2007).



Taxas de recidivas pélvicas são de 7 a 10% quando não há comprometimento linfonodal e de 20% com linfonodos positivos. Recorrência local ocorre em geral nos 18 primeiros meses, enquanto recorrência a distância pode ser mais tardia.

Linfadenectomia pélvica bilateral consiste na remoção de linfonodos situados nas fossas obturadoras, na topografia das artérias ilíacas externas, internas e comum. Entretanto, há controvérsias se existe a necessidade de remoção de linfonodos situados acima da bifurcação da aorta.

O papel da linfadenectomia pélvica no câncer invasivo de bexiga é fundamental. Não há dúvidas de que a ressecção de maior número de linfonodos proporciona melhor estadiamento. Mais de uma dezena de linfonodos devem ser ressecados para se aceitar que o procedimento

tenha sido feito corretamente. Além disso, acredita-se que a linfadenectomia possa ter benefícios terapêuticos, especialmente na doença nodal micrometastática.

Volume de tumor em cada linfonodo, número de linfonodos acometidos, doença linfonodal extracapsular e relação linfonodos ressecados/linfonodos acometidos já foram analisados como fatores prognósticos. No entanto, esses dados estão baseados em trabalhos retrospectivos e necessitam de melhores evidências para comprovação de seus valores prognósticos.

Uretrectomia deve ser realizada quando houver margens uretrais comprometidas, invasão do parênquima prostático no homem ou colo vesical na mulher. Nesses casos, deve-se evitar confecção de neobexigas ortotópicas por causa do alto risco (40 a 50%) de recorrência tumoral.

Deve-se evitar cistectomia radical com preservação da cápsula prostática e das vesículas seminais com intuito de melhorar a preservação da função erétil e da continência urinária. Até o presente não existem estudos científicos controlados de boa qualidade que comprovem sua segurança oncológica a longo prazo.

Terapia de preservação vesical

Tentativas de preservação da bexiga nos casos de tumores invasivos vêm sendo realizadas há várias décadas. Resultados iniciais da monoterapia com RTU, radioterapia (RTX) ou quimioterapia sistêmica (QT) contendo cisplatina mostraram resultados desapontadores, com menos de 30% de sobrevida global em cinco anos e recidivada local entre 38 a 78%.

Estudos pioneiros das universidades de Harvard, nos EUA, de Paris, na França, e de Erlangen, na Alemanha mostraram que a associação de RTU com QT-RTX poderia promover preservação da bexiga em casos selecionados de tumores invasivos, com sobrevida similar à obtida com cistectomia radical. No entanto, até o momento não existem estudos randomizados que compararam cistectomia radical com protocolos de tratamento conservador.

O *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) conduziu seis estudos clínicos com intuito de preservar a bexiga de pacientes com tumores invasivos que seriam candidatos a cistectomia. A abordagem foi similar em todos os estudos: os pacientes receberam RTU “máxima” do tumor vesical, seguida de QT-RTX de indução contendo cisplatina. Nova biópsia endoscópica foi realizada 4 a 6 semanas após o início do tratamento. Pacientes com respostas completas continuaram no protocolo e receberam QT-RT de consolidação.

Respostas completas ocorreram em até 75% dos casos, sobrevida global em cinco anos foi de 48 a 62% e preservação vesical entre 36 a 44% dos casos (Tabela 2).

Nesses protocolos, a principal forma de recorrência foi como tumor superficial de bexiga, que ocorreu em até 30% dos casos. Nessa situação, em geral há boa resposta com QT intravesical com BCG, com taxa de sobrevida global em dez anos semelhante à dos pacientes sem recidiva. Tumores que recidivam de forma músculo-invasiva devem ser submetidos imediatamente a cistectomia radical.

Cistectomia parcial

Com o avanço das técnicas cirúrgicas, principalmente na realização das derivações urinárias ortotópicas e na preservação da função erétil, as vantagens da cistectomia parcial para casos de tumores com invasão muscular da bexiga tornaram-se menos óbvias.

Indicação cirúrgica de cistectomia parcial nos tumores invasivos pode ocorrer em cerca de 5% dos pacientes. O percentual baixo se explica porque a doença, sendo panurotelial, frequentemente é multifocal na bexiga e acomete a região do trígono. Além disso, existe sempre o risco de implante tumoral intra ou extravesical, gerando graves consequências. Candidatos a esses procedimentos devem preencher as seguintes características: ter tumor único <3 cm, margens cirúrgicas negativas de 2 cm de extensão, ausência de carcinoma *in situ*, o tumor deve estar localizado “distante” do trígono ou colo vesical e a bexiga deve apresentar boa capacidade e complacência.

Não existem estudos adequados sobre o papel da QT pré-operatória nem sobre o valor da linfadenectomia associada à cistectomia parcial.

Tabela 2 – Características e resultados dos estudos RTOG para preservação vesical em tumores T2-T4

Estudo RTOG	N	Desenho neoadjuvante	Adjuvante	Consolidação	Respostas completas (%)	Sobrevida global 5 anos (%)	Sobrevida global 5 anos (com bexiga preservada)
85-12	42	RTU	C + 40 Gy	C + 24 Gy	66	52	42
88-02	91	RTU + 2 ciclos de CMV	C + 39,6 Gy	C + 25,2Gy	75	62	44
89-03	123	RTU + 2 ciclos de CMV vs RTU	C + 39,6 Gy	C + 25,2Gy	61 vs 55	49 vs 48	36 vs 40

C: cisplatina; CMV: cisplatina, metotrexato e vinblastina.

Papel da QT neoadjuvante e adjuvante

Cerca de 50% dos pacientes com câncer de bexiga localmente invasivo apresentam micrometástases ao diagnóstico. Na tentativa de diminuir as taxas de recidivas local e sistêmica pode-se associar QT neoadjuvante ou adjuvante.

Estudos randomizados com QT neoadjuvante (metrotexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatina - MVAC) mostram maior sobrevida nesses casos, particularmente nos estádios T3. Duas metanálises mostraram ganho de sobrevida global e câncer específica de 5% e de 9% em cinco anos, respectivamente.

O papel da QT adjuvante é mais controverso. Embora a grande vantagem dessa abordagem seja não atrasar a cistectomia radical e de instituir o tratamento pós-operatório somente para pacientes de alto risco baseado no resultado anatomopatológico, não existem estudos randomizados que mostrem ganho de sobrevida com essa terapêutica. Vários problemas metodológicos são encontrados nesses estudos com QT adjuvante, que podem explicar a ausência de resultados estatisticamente benéficos; porém sabemos, que a terapia adjuvante retarda o aparecimento de recidivas locais e sistêmicas, o que por si só, já é significativo e importante para os pacientes.

Fatores prognósticos

A capacidade para predizer quais tumores vesicais invasivos apresentarão metástases a distância ou recidivas pélvicas está predominantemente relacionada ao estadiamento TNM. Historicamente, os principais fatores estudados são profundidade da invasão da parede vesical, graduação histológica, carcinoma *in situ*, variantes histológicas, multicentricidade e invasão linfovascular.

Profundidade da invasão da parede vesical pelo tumor é reconhecido como o fator prognóstico mais importante. Pacientes com tumores pT2N0 têm sobrevida global de 78% em cinco anos, estatisticamente superior a pacientes com tumores pT3N0 (58%) ou pT4N0 (47%).

Idade avançada, *status* funcional ruim, carcinoma *in situ*, tumores de alto grau, diferenciação escamosa padrão de crescimento invasivo *versus* nodular/trabecular, hidronefrose e invasões perineural e vascular

conferem piores prognósticos. Mas além do estágio TNM, somente invasão vascular e hidronefrose são fatores independentes em análises multivariadas.

Prognóstico também está claramente relacionado ao comprometimento linfonodal pélvico. Pacientes com linfonodos negativos após cistectomia radical têm risco de recidivas locais ou a distância de 30 a 40%, comparado aos 70 a 80% nos casos com linfonodos comprometidos. Grau de comprometimento linfonodal, assim como número de linfonodos retirados durante linfadenectomia pélvica, também são importantes. Em análises multivariadas, extensão tumoral extracapsular e envolvimento neoplásico em mais de cinco linfonodos são fatores adversos para sobrevida global. Outros estudos mostram que a retirada de menos de dez linfonodos pélvicos é fator prognóstico adverso independente.

Recidivas uretrais estão diretamente relacionadas à invasão tumoral da próstata ou à presença de tumor no colo vesical nas mulheres. Nos homens, recidivas uretrais ocorrem em 17 a 37% dos pacientes com invasão tumoral da próstata, mas somente entre 1 a 6% dos casos sem comprometimento prostático. Há ainda um paralelismo entre grau de invasão da próstata e probabilidade de recidiva uretral. Invasão direta do estroma prostático pela neoplasia promove risco de recidiva uretral de 21 a 64%, enquanto que isso só ocorre em 10 a 25% dos casos com invasão ductal, e; é mínimo quando existe comprometimento somente da uretra prostática.

Com relação à recidiva tumoral no trato urinário superior, o único fator preditivo atual é a presença de carcinoma *in situ* no ureter distal. Margens intraoperatórias, carcinoma *in situ* na bexiga ou na uretra prostática, grau histológico, estágio e multiplicidade do tumor não foram fatores prognósticos independentes num estudo retrospectivo com 430 pacientes.

Estadiamento TNM é insuficiente para determinar adequadamente a evolução individual desses pacientes, por isso, há a necessidade da incorporação de marcadores moleculares que forneçam informações prognósticas adicionais. Os marcadores de maior potencial prognóstico no câncer de bexiga avançado são aqueles relacionados ao ciclo celular – p53, p21, p27 – e a focos de novas terapias, como fatores de angiogênese. Todavia, não existem estudos prospectivos com esses marcadores tumorais.

Dentre todos, anormalidades do p53 têm sido relacionadas com pior prognóstico tanto nos tumores superficiais quanto nos invasivos da bexiga. Análise de 138 publicações retrospectivas com 3.764 pacientes mostrou que p53 não é fator prognóstico independente. Após mais de dez anos de pesquisas clínicas com tumores vesicais, p53 não é considerado como marcador molecular útil na prática clínica.

Seguimento de tumores invasivos

Não existem estudos de boa qualidade que definam qual o seguimento ideal para pacientes com tumores vesicais invasivos. Risco de progressão após cistectomia radical depende, predominantemente, do estágio histopatológico e, é maior durante os primeiros dois anos do tratamento, declinando consideravelmente após 36 meses. Assim, o maior benefício dos exames utilizados no seguimento ocorrem nos primeiros três anos após cirurgia radical. Recidivas podem ser pélvicas, retroperitoniais, a distância ou intraluminares.

Recidivas pélvicas ou retroperitoniais podem ser detectadas precocemente por TC ou RM. Mais de 50% dos pacientes com progressão tumoral têm metástases hematogênicas. Metástases a distância ocorrem principalmente nos pulmões e nos ossos. Radiografia de tórax, US do abdome (fígado e rins) e mapeamento ósseo regulares são recomendados pelos primeiros 2 a 3 anos.

Recidivas intraluminares ocorrem com maior frequência na uretra não ressecada. Citologia oncótica da uretra e/ou uretoscopia são recomendados. Como não existem evidências que o risco de recidiva neoplásica na uretra diminua com o tempo, monitoração uretral deve ser feita por toda a vida dos pacientes. Risco de comprometimento tumoral do trato urinário superior é baixo, por isso exames de imagem podem ser realizados com intervalo mais longos, a cada dois anos. Investigações radiológicas e/ou endoscópicas para confirmação da adequação da derivação/substituição urinária devem ser realizadas a critério clínico.

DERIVAÇÕES URINÁRIAS

Embora a cistectomia radical seja considerada o tratamento mais eficaz para pacientes portadores de tumor invasivo da bexiga, eles enfrentam uma multiplicidade

de problemas com esse procedimento, principalmente relacionados à reconstrução do trato urinário.

Numa análise de 6.577 casos registrados no sistema de saúde norte-americano, complicações precoces ocorreram em 28,4% dos pacientes e houve mortalidade de 2,5%. Fatores preditivos de complicações incluíram idade avançada (>70 anos) e não terem sido operados em centros universitários urbanos, nem por cirurgias com experiência nesses procedimentos.

Não existe um substituto ideal para a bexiga até o momento. A meta a ser alcançada pós-cistectomia inclui confecção de reservatório que tenha capacidade de armazenamento urinário com baixa pressão, proteja o trato urinário superior, produza mínima interferência no equilíbrio hidroeletrólítico, mantenha a imagem corporal e promova continência urinária, garantindo, com isso, melhora da qualidade de vida (QV).

O tipo de derivação urinária a ser realizada após cistectomia radical depende de vários fatores, que incluem idade, sexo, comorbidades, *status* da função renal e hepática, estágio da neoplasia, antecedentes de irradiação e cirurgia pélvica, destreza manual, desejo do paciente, além da estrutura hospitalar e experiência da equipe cirúrgica.

Derivações urinárias após cistectomia podem ser incontinentes ou continentas, externas ou internas, ortotópicas ou heterotópicas. Basicamente, na maioria dos casos, a escolha final termina na confecção de um reservatório intestinal continente anastomosado à uretra (neobexiga ortotópica) ou a uma derivação urinária externa incontinente com estoma cutâneo (conduto ileal – cirurgia de Bricker).

Para pacientes ativos e motivados de ambos os sexos, sem comorbidades significativas, com boa função renal e com neoplasia de prognóstico favorável, a melhor opção para reconstrução do trato urinário após cistectomia parece ser neobexiga ortotópica ileal (Quadro 1).

Estima-se que 80% dos homens e 65% das mulheres com câncer de bexiga invasivo são candidatos à reconstrução urinária continente. Nos centros universitários dedicados a cirurgia reconstrutiva, neobexiga continente representa o procedimento de escolha, mas quando analisamos todos os casos de cistectomia radical, um número significativamente menor de pacientes é submetido a esse procedimento. Dados do sistema de saúde da Suécia mostraram que em 2002, 64% dos pacientes foram

Quadro 1 – Principais critérios utilizados na confecção de reservatório urinário continente ortotópico pós-cistectomia (retirado de Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em uro-oncologia. Elsevier; 2007)

1. Função renal: creatinina <2,5 ng/ml
2. Biópsias negativas: Homem: uretra prostática – uretra Mulher: colo vesical – uretra
3. Condições clínica, física e mental satisfatórias
4. Competência esfinteriana
5. Segmentos intestinais adequados e sem patologia
6. Estadiamento precoce: prognóstico favorável da neoplasia
7. Vontade do paciente

submetidos a derivação incontinente pós-cistectomia, enquanto somente 21% receberam neobexiga ortotópica. Nos EUA, em 1999, esses números foram de 91% e 7%, respectivamente.

Derivação urinária continente (ortotópica ou heterotópica) é tecnicamente mais desafiadora do que a criação de um conduto ileal, especialmente em pacientes mais idosos. Os resultados publicados são provenientes, em geral, de grandes séries de pacientes operados em poucos centros universitários ao redor do mundo e esses resultados podem, não necessariamente, serem reproduzíveis pela população geral de urologistas com menor volume cirúrgico, incluindo-se aqui o tratamento das complicações.

O tipo ideal de reconstrução urinária continente e do segmento intestinal a ser utilizado ainda não está firmemente estabelecido, pois existem vários tipos de reservatórios (*pouchs*) e de técnicas cirúrgicas estabelecidas. Evidências científicas a longo prazo sugerem que os melhores resultados clínicos são obtidos com reservatórios ortotópicos confeccionados com íleo detubularizado e sem necessidade de mecanismo antirrefluxivo da anastomose ureteroileal.

Entretanto, cada tipo de derivação urinária apresenta problemas pós-operatórios específicos que afetam a QV de seu portador. Em pacientes com conduto ileal, são frequentes os problemas com estoma cutâneo, dificuldades na colocação da bolsa coletora de urina, escoriações da pele, dermatites e medo de extravazamento urinário durante atividades sociais, com consequente impacto negativo na QV. Por outro lado, reservatórios continentes também apresentam problemas peculiares. Incontinência noturna é uma queixa importante que os

obriga a usarem fraldas e coletores penianos externos, ou a dormirem em camas separadas do cônjuge. Pielonefrite e cateterismo do reservatório, necessário quando há urina residual elevada ou hipercontinência, promove desconfortos e traumas, afetando negativamente a QV.

Parece ser intuitivo que pacientes com reservatórios continentes ortotópicos, com as vantagens potenciais da manutenção anatômica e fisiológica da micção e preservação da imagem corporal, desfrutem de melhor QV do que aqueles com estoma cutâneo e bolsa coletora de urina. No entanto, a maioria dos estudos, todos não randomizados, não dá suporte a essa assertiva. Problemas específicos, como diminuição da atividade sexual, práticas esportivas e pior imagem corporal são mais relatados naqueles com derivações incontinentes. Algumas análises mostram que pacientes com reservatórios continentes viajam mais e participam mais de atividades sociais do que aqueles com estomas incontinentes.

Estudos que compararam a QV de pacientes com derivações continentes *versus* incontinentes têm baixa qualidade científica e são de difíceis interpretação devido a grande heterogeneidade das metodologias empregadas e dos pacientes avaliados. Dados da Universidade do Sul da Califórnia não mostraram diferenças na QV entre pacientes com conduto ileal, reservatório continente ortotópico ou heterotópico após cistectomia radical. Uma série prospectiva com 44 pacientes submetidos a derivações urinárias continentes e incontinentes na Universidade de Mainz mostrou bom grau de satisfação dos pacientes, independentemente da cirurgia escolhida.

De fato, duas revisões sistemáticas mostraram que, quando corretamente selecionados para o tipo de reconstrução urinária, a QV global parece ser similar em ambos os grupos de pacientes. Somente uma revisão da Universidade de Vanderbilt mostrou vantagem marginal na QV dos portadores de reservatórios continentes ortotópicos; contudo havia grande número de jovens nessa amostra. Estudos com predomínio de pacientes mais jovens podem apresentar viés nos resultados porque as mensurações convencionais de QV costumam ser melhores por causa de menor comorbidades.

Por outro lado, com o envelhecimento da população, um grande percentual de idosos portadores de tumor urotelial da bexiga, tem se tornado candidatos a cistectomia radical. Há poucas informações sobre o impacto do envelhecimento na capacidade dos pacientes em gerenciar uma derivação continente. Não sabemos qual o

impacto que esse tipo de reconstrução urinária tem com a piora cognitiva dessa população e qual a capacidade fisiológica do idoso para lidar com eventuais distúrbios hidroeletrolíticos, comuns após esses procedimentos.

Diminuição das funções cognitiva e física poderiam prejudicar o esvaziamento da neobexiga, implicando em eventual necessidade de cateterismo e de irrigação do reservatório, aumentando as complicações e o ônus socioeconômico.

O percentual de pacientes com reservatórios continentais que apresentam incontinência urinária também é pouco estudado; e, seu tratamento é complexo e de difícil resolução. Um estudo dinamarquês com 166 pacientes submetidos ao Kock *pouch* mostrou que 55% ainda estavam usando algum tipo de proteção noturna após três anos. Numa série combinada de Hautmann e Studer com mais de 1.300 pacientes, as taxas de incontinência urinária persistente após um ano foram de 8% durante o dia e de 20% à noite. É bem possível que essas taxas estejam subvalorizadas, pois estão baseadas no número total de procedimentos realizados, e sabemos que um número significativo de pacientes, falece precocemente pela doença, a maioria portadora do pior quadro geral e oncológico.

Embora pareça real que a prevalência de incontinência urinária em pacientes com neobexiga continente tem sido subestimada pelos cirurgiões, também é verdade que muitos pacientes aceitam algum comprometimento da continência urinária em troca de não ter estoma externo, para manter micção pela uretra e preservar sua imagem corporal.

Dados científicos atuais não permitem recomendações seguras sobre qual o melhor tipo de derivação uri-

nária após cistectomia e qual a melhor técnica cirúrgica a ser empregada. Discussão franca sobre benefícios, riscos e complicações relacionados a esses procedimentos são fundamentais para que as expectativas futuras sobre a QV desejada não sejam superestimadas.

LEITURA RECOMENDADA

1. Kataja VV, Pavlidis N. ESMO guidelines task force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of invasive bladder cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(Suppl 1):43-4.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, 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.
3. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005;48(2):202-5.
4. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD005246.
5. Efsthathiou JA, Zietman AL, Kaufman DS, Heney NM, Coen JJ, Shipley WU. Bladder-sparing approaches to invasive disease. *World J Urol.* 2006;24(5):517-29.
6. Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2006;175(6):2058-62.
7. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(2):CD006018.
8. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology.* 2006;68(1):58-64.
9. Pompeo AC, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em uro-oncologia. São Paulo: Elsevier; 2007.
10. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W. Urinary diversion. *Urology.* 2007;69(1A Suppl):17-49.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
19

Câncer de Pênis

Antonio Carlos Lima Pompeo

INTRODUÇÃO

Câncer de pênis é neoplasia rara em países desenvolvidos, contrariamente ao que ocorre em regiões de baixo padrão socioeconômico. Nos Estados Unidos e na Europa, carcinoma epidermoide de pênis (CEP) representa 0,4 a 3% das neoplasias do homem, enquanto em alguns países da América do Sul e da África sua ocorrência atinge níveis muito expressivos. Na década de 1980, nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, CEP representava 16% dos tumores malignos em homens adultos e era a terceira neoplasia mais frequente do trato geniturinário, superada apenas pelos tumores de próstata e bexiga.

A prevalência desse câncer é maior na sexta década de vida, sendo pouco encontrado em jovens e raramente na infância. Estudos epidemiológicos mostram que acomete com mais frequência indivíduos incircuncidados, portadores de fimose e com más condições de higiene e nutrição. Infecção por certos subtipos de papilomavírus humano (HPV), principalmente dos grupos 16 e 18, também tem sido implicada na gênese tumoral, o que sugere que CEP possa ser uma moléstia sexualmente transmissível.

Várias entidades clínicas consideradas benignas, como eritroplasia de Queirat, doença de Bowen, leucoplasia, condiloma gigante ou doença de Buschke-Lowenstein, estão relacionadas ao desenvolvimento de neoplasia peniana e são reconhecidas como pré-malignas.

HISTOPATOLOGIA

O CEP representa cerca de 95% dos tumores malignos no pênis. Outras neoplasias, como melanomas e sarcomas, são exceções. Tumores metastáticos ao pênis também são muito raros, havendo relatos de casos originados na bexiga, na próstata e no retossigmoide.

Microscopicamente, CEP é constituído por células escamosas e forma tumorações exofíticas ou ulceradas que infiltram em diferentes profundidades os tecidos vizinhos. Sua graduação histológica é estabelecida de acordo com grau de atipia celular, número relativo de mitoses e presença de “pontes” intercelulares, agregados queratínicos e necrose tecidual. Com base nesses princípios, CEPs são classificados em três grupos bem diferenciados: grau I, moderadamente

diferenciados; grau II ou mal diferenciados; grau III. Essa classificação tem importância prognóstica. A probabilidade de metástases linfonodais aumenta com o grau de indiferenciação celular (25%, grau I; 50%, grau II e 80%, grau III).

HISTÓRIA NATURAL

O comportamento biológico do CEP tende a ser uniforme. Desenvolve-se sob a forma de lesão exofítica, superficial ou ulcerada, que pode se tornar invasiva. Ocorre mais comumente na glândula – cerca da metade dos casos – e no prepúcio, mas pode acometer a haste peniana e o escroto. Invasão uretral não é comum, sendo encontrada apenas em casos avançados, como ocorre com auto-amputação peniana por necrose tecidual.

Disseminação acontece predominantemente por via linfática para linfonodos inguinais, pélvicos e periaórticos. Comprometimento visceral é raro, bem como metástases por via hematogênica. A progressão da doença é lenta, e pacientes não tratados em geral morrem de complicações, como infecção inguinal, necrose e erosão dos vasos femorais.

DIAGNÓSTICO

Paciente apresenta lesão peniana com mau aspecto e odor, resistente a tratamento local, evolutiva e muitas vezes exsudativa, ocasionando dificuldades no convívio social e interferindo na qualidade de vida. Dor e sintomas sistêmicos são incomuns na apresentação inicial, quando 70 a 80% têm doença restrita ao pênis. Envolvimento dos linfonodos inguinais é visto em 10 a 30%, e somente em 1 a 3% a apresentação acompanha-se de metástases viscerais aos pulmões, fígado ou aos ossos.

O diagnóstico diferencial se faz com outras lesões penianas com comportamento biológico distinto.

ESTADIAMENTO

Além de orientar o tratamento, estadiamento tumoral fornece informações sobre probabilidade de cura e sobre o prognóstico. Exame físico criterioso pode levantar suspeita sobre infiltração tumoral e metástase

inguinal. Linfadenopatia à inspeção e à palpação não é conclusivo, visto que metade desses casos não tem comprometimento tumoral. Por outro lado, 10 a 20% dos que não apresentam linfadenopatia têm doença microscópica linfonodal.

Na fase inicial, raramente identificam-se metástases linfonodais. Ressonância magnética (RM) tem mais sensibilidade para isso, embora ultrassonografia (US) e tomografia computadorizada (TC), por suas maiores disponibilidades, sejam os exames mais empregados. Linfangiografia podálica, muito utilizada no passado, apresentava baixa especificidade e sensibilidade.

Linfocintilografia dinâmica com tecnécio marcado injetado perilesional e detectado nas regiões inguinais, pode ser indício de metástase, porém é um exame que ainda necessita de validação clínica.





Biópsias percutâneas têm valor limitado em virtude da grande possibilidade de resultados falso-negativos.

A escolha do método para avaliação de linfonodos inguinais em portadores de CEP ainda é contraditória. Isso se deve à dificuldade de distinguir entre processos infecciosos e neoplásicos. Por essa razão é que o estadiamento cirúrgico, por meio de linfadenectomia inguinal após tratamento da lesão primária, é o mais empregado, embora persistam controvérsias quanto a sua indicação, seu momento e sua extensão.

Os dois sistemas de estadiamento mais utilizados são TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC), e de Jackson (Quadros 1 e 2). TNM fornece estadiamento mais detalhado, porém o de Jackson ainda é utilizado com frequência na prática clínica.

Quadro 1 – Sistema de estadiamento TNM-2002 – carcinoma epidermoide de pênis	
TNM	Descrição
T	Tumor primário
TX	Tumor primário não avaliado
T0	Sem evidências de tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Tumor verrugoso não invasivo
T1	Tumor invade o tecido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade o corpo cavernoso ou esponjoso
T3	Tumor invade a uretra ou próstata
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
N	Linfonodos regionais
NX	Linfonodos não avaliados
N0	Sem metástase em linfonodos
N1	Metástase única em linfonodo inguinal superficial
N2	Metástases múltiplas ou bilaterais em linfonodos inguinais superficiais
N3	Metástase(s) em linfonodo(s) inguinal(is) profundo(s) ou pélvico(s)
M	Metástases a distância
MX	Metástase não avaliada
M0	Sem metástase a distância
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases presentes

Quadro 2 – Classificação de Jackson: Estadiamento do carcinoma de pênis

<p>Estádio I: Tumor limitado à glândula e/ou ao prepúcio</p> <p>Estádio II: Tumor invade corpo cavernoso</p> <p>Estádio III: Tumor com metástase(s) para linfonodo(s) inguinal(is)</p> <p>Estádio IV: Tumor invade estrutura adjacente ou presença de linfonodos inoperáveis ou metástase(s) a distância</p>			
			
I	II	III	IV

TRATAMENTO

Tratamento de CEP deve ser individualizado, baseando-se nas características da lesão primária e no estadiamento.

Lesão primária: tratamento da lesão peniana visa a exérese completa do tumor com margem de segurança de 1 a 2 cm (Figura 1).

Na penectomia parcial, a uretra deve ser seccionada com 1 cm a mais que os corpos cavernosos, o que diminui os riscos de estenose e retração. Preservação de segmento peniano que permita atividade sexual satisfatória é sempre desejável, desde que não comprometa o resultado oncológico da operação. Extensão da excisão dependerá da localização e da dimensão do tumor. Lesão pequena no prepúcio pode ser tratada por postectomia, porém o índice de recorrência é de 30% e o seguimento clínico é obrigatório. Técnica de cirurgia micrográfica de Mohs constitui opção relatada por alguns autores para tumores de pequenas dimensões. Inclui remoção da lesão com exame microscópico de cada camada retirada. Embora essa técnica preserve a haste peniana, o tamanho da lesão constitui fator limitante para sua aplicação. Lesões ≥ 2 cm ou com histologia desfavorável apresentam alto índice de recidiva.

A partir dos anos 1980, uma opção ao tratamento cirúrgico de lesões pequenas e superficiais, tem sido o uso da fotorradiação com laser (laser Nd YAG, 3 a 6 mm e o CO₂ < 0,1 mm). A escolha da modalidade depende da preferência do cirurgião, disponibilidade

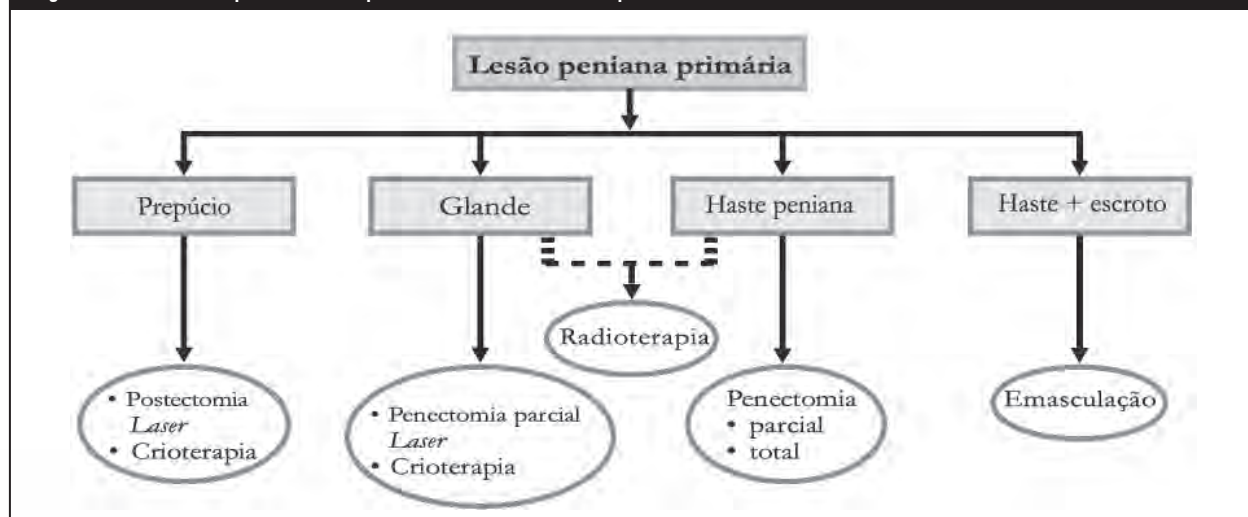
do material e do tamanho da lesão. Tecido necrótico produzido pela fotorradiação é eliminado gradativamente no período pós-operatório. Radioterapia externa pode ser oferecida a um grupo restrito de pacientes que rejeitam o tratamento cirúrgico. CEP costuma ser resistente à radioterapia e casos com boa resposta inicial têm níveis significativos de recidiva local, sendo frequentes as complicações locais secundárias à radiação, como estenose uretral, fístula urinária, fibrose dos corpos cavernosos, edema e necrose. Por todas essas razões, uso de radioterapia no CEP é muito limitado.

Crioterapia também é alternativa para lesões pequenas localizadas na extremidade peniana ou para doentes que recusam tratamento cirúrgico.

Tumores que acometem extensamente o pênis são melhor tratados por penectomia total e uretrotomia perineal. Para tumores mais avançados que invadem proximalmente os corpos cavernosos e o escroto, deve-se considerar emasculação. Essa cirurgia consiste em penectomia total, escrotoectomia e orquiectomia, que pode ser evitada em casos selecionados. Em casos extremos, o tratamento cirúrgico para controle da doença ou para melhora da qualidade de vida pode incluir cistoprostatectomia, ressecção da parede abdominal ou hemipelvectomia.

Poliquimioterapia neoadjuvante sistêmica pode ser aplicada excepcionalmente em casos de lesões localmente avançadas com objetivo de preservação peniana. Esse tratamento não mostrou resultados uniformes para validá-lo como opção universalmente aceita.

Figura 1 – Carcinoma epidermoide de pênis – Tratamento da lesão primária.



Linfonodos regionais: a cura de pacientes com infiltração de linfonodos regionais está significativamente comprometida. Reconhece-se que a extensão do envolvimento linfonodal constitui o fator preditivo mais importante para sua sobrevida. Embora exista tendência ao tratamento cirúrgico ou mesmo radioterápico dos linfonodos após excisão da lesão primária, esse tema ainda é controverso pela dificuldade na avaliação clínica de seu envolvimento de maneira não invasiva. Controvérsias versam sobre a indicação da cirurgia, sua técnica e momento, lateralidade, extensão e complicações. Estadiamento clínico desses tumores é impreciso, permitindo erros de subestadiamento, em exame propedêutico considerado normal, ou de superestadiamento, em linfonodos palpáveis.

Essa imprecisão diagnóstica não teria repercussão se as técnicas cirúrgicas de linfadenectomia tivessem índices aceitáveis de complicações pós-operatórias. Dessa forma, apesar de seu eventual papel terapêutico, seu emprego em pacientes com regiões inguinais normais não tem sido universalmente recomendado, dando lugar à observação vigilante.

Linfadenectomias menos extensas têm sido recomendadas com menores índices de complicações, porém com questionável eficiência. Destas, exploração dos linfonodos sentinela (Cabanas), que acreditava-se serem sempre os primeiros locais de comprometimento metastático se não mostrassem infiltração, dispensaria dissecação complementar. Essa conduta tem sido objeto de críticas, pois há relatos de casos de pacientes com linfonodos sentinela histologicamente negativos, que desenvolveram metástases inguinais alguns meses após o procedimento.

Linfadenectomia inguinal modificada, proposta por Catalona, é outra técnica que visa minimizar complicações e tem como objetivo explorar apenas as áreas linfáticas mais acometidas que, superficialmente, correspondem ao quadrante súpero-medial da classificação de Rouvière e no plano profundo, aos linfonodos mediais e laterais à veia femoral. Nos casos com limitada infiltração tumoral mantém-se a veia safena para diminuir o edema dos membros inferiores no pós-operatório.

Linfadenectomia inguinal superficial convencional, embora tenha maior potencial de complicações locais, apresenta menor risco de resultado falso-negativo e é recomendada nos casos com suspeita de infiltração

neoplásica regional. Nesse procedimento, a dissecação restringe-se ao triângulo formado medialmente pelo músculo adutor longo, lateralmente pelo músculo sartório, superiormente pelo ligamento inguinal e inferiormente pelo ângulo formado pelos músculos sartório e adutor longo. A conduta que preconizamos é a realização sistemática de linfadenectomia bilateral superficial em todos os casos com linfonodos palpáveis ou naqueles com lesão primária estádios T2-T4 e/ou com grau de diferenciação celular G2-G3, características de mau prognóstico. Todo o material que contém linfonodos e tecido adiposo areolar deve ser avaliado histologicamente por exame de congelação. Não havendo comprometimento neoplásico, considera-se a cirurgia encerrada; caso contrário, prossegue-se com a dissecação dos linfonodos profundos que acompanham os vasos femorais. O comprometimento deles define doença avançada grave e deve ser tratada com quimioterapia sistêmica adjuvante. Em raros casos de infiltração maciça de linfonodos profundos, próteses vasculares em substituição a segmentos dos vasos femorais podem ser empregadas para diminuir os riscos de infiltração destes pelo tumor e as complicações hemorrágicas.

Ainda objetivando diminuir as complicações cutâneas da linfadenectomia inguinal, temos realizado esse procedimento por via videoendoscópica. Os resultados iniciais com essa técnica são animadores, revelando grande potencial.

Comprometimento maciço de linfonodos regionais associa-se a cerca de 30% de doença ganglionar pélvica (N3) e nessas condições, embora existam controvérsias, acreditamos que a quimioterapia tenha indicação preferencial sobre linfadenectomia pélvica.

O grupo de pacientes considerado ideal para seguimento clínico sem realização de linfadenectomia é aquele com lesão primária Tis ou T1-G1, cujos linfonodos inguinais não sejam palpáveis. Classicamente, o momento da linfadenectomia é de quatro a seis semanas após tratamento da lesão peniana, período no qual o paciente é submetido a antibioticoterapia, benéfica nos casos de lesão primária ulcerada e infectada, com propósito de reduzir as complicações cirúrgicas inguinais. Entretanto, casos de lesão primária pequena e limpa permitem cirurgia desta e dos linfonodos inguinais no mesmo tempo operatório.

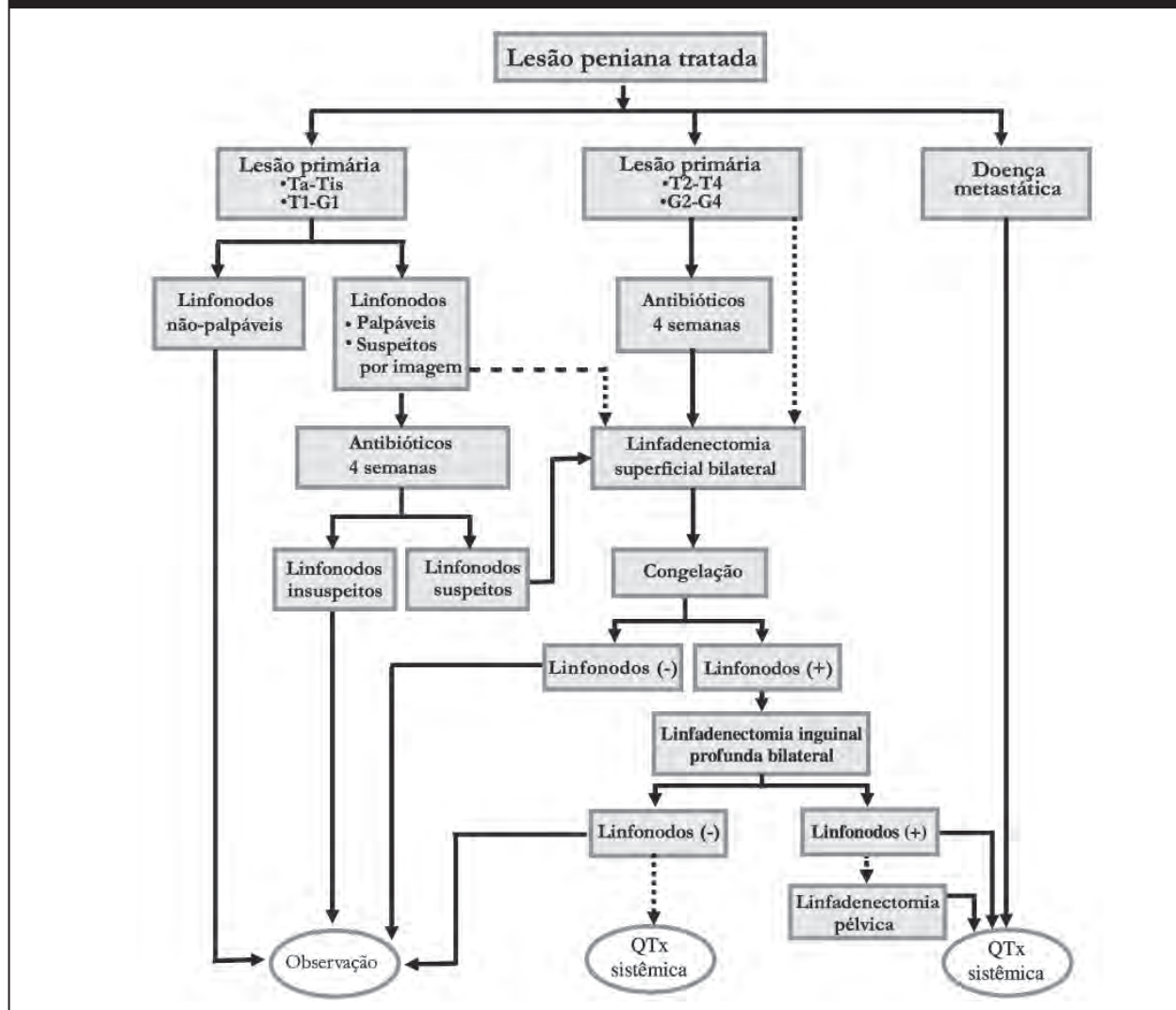
Tratamento radioterápico das regiões inguinais preconizado no passado está em desuso, visto que toleram mal

as doses necessárias de radiação, pelos riscos de linfedema, ulcerações e de necrose. Radioterapia inguinal profilática parece não alterar o curso da doença e compromete a avaliação clínica dessa região, inclusive aumentando os riscos cirúrgicos de pacientes que necessitem de linfadenectomia subsequente. Quando utilizada com intenção curativa em pacientes com metástases linfonodais, apresenta resultados

inferiores aos da linfadenectomia. Seu uso adjuvante ou neoadjuvante tem sido proposto, mas o pequeno número de pacientes tratados não permite conclusões, e a morbidade faz com que seu emprego clínico seja restringido.

Radioterapia inguinal raramente deve ser empregada como tratamento paliativo em pacientes com linfonodos inoperáveis (Figura 2).

Figura 2 – Carcinoma epidermoide de pênis – Tratamento complementar da lesão primária.



Tumores metastáticos

Pacientes com metástases a distância devem ser tratados com medidas sistêmicas após exérese cirúrgica da lesão primária com finalidade paliativa ou mesmo higiênica. Não há consenso sobre o melhor momento para se empregar quimioterapia neoadjuvante, adjuvante, complementar ou de salvamento nem sobre o regime ideal de medicamentos.

Nossa experiência é com a associação mitomicina C,

metrotrexato, bleomicina e cisplatina, mas sem respostas uniformes. Raramente observam-se respostas completas e duradouras, e; respostas parciais ocorrem em menos de 40% dos casos. Comprometimento de linfonodos pélvicos traduz doença avançada e linfadenectomia pélvica tem indicação inconsistente, pois aparentemente não agrega sobrevida. Quimioterapia sistêmica deve ser considerada nesses casos.

Tabela 1 – Seguimento recomendado para pacientes portadores de carcinoma epidermoide de pênis

PROPEDEÚTICA	Conduta	Intervalo de tempo		
		1º ao 2º ano 4 em 4 meses	2º ao 5º ano 6 em 6 meses	>5º ano anual
	Exame físico	+	+	+
	Laboratório	+	+	+
	US inguinal	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica
	US de abdome	+	+	+
	CT abdominal	Se suspeita na US	Se suspeita na US	Se suspeita na US
	RX de tórax	Alternadamente	Alternadamente	+
	Cintilografia óssea	Se dor óssea	Se dor óssea	Se dor óssea

PROGNÓSTICO

Nos estádios iniciais da doença o prognóstico é bom, obtendo-se cura na maioria dos casos. O fator prognóstico mais importante de CEP é o comprometimento linfonodal regional. Sobrevida de cinco anos em pacientes com infiltração linfática inguinal (N2) varia de 20 a 50%, porém 80% daqueles cuja linfadenectomia detecta moléstia mínima (N1) alcançam essa sobrevida. Pacientes com acometimento pélvico (N3) ou com metástases a distância (M1) raramente sobrevivem por cinco anos.

Quanto à sexualidade, em indivíduos previamente potentes, nos quais se preservou haste peniana ≥ 4 cm, observamos que a maioria manteve capacidade de penetração.

HPV ou p53 mutado associa-se à maior agressividade biológica e o seguimento clínico deve considerar esses fatores quando houver disponibilidade de testes para sua detecção.

PREVENÇÃO

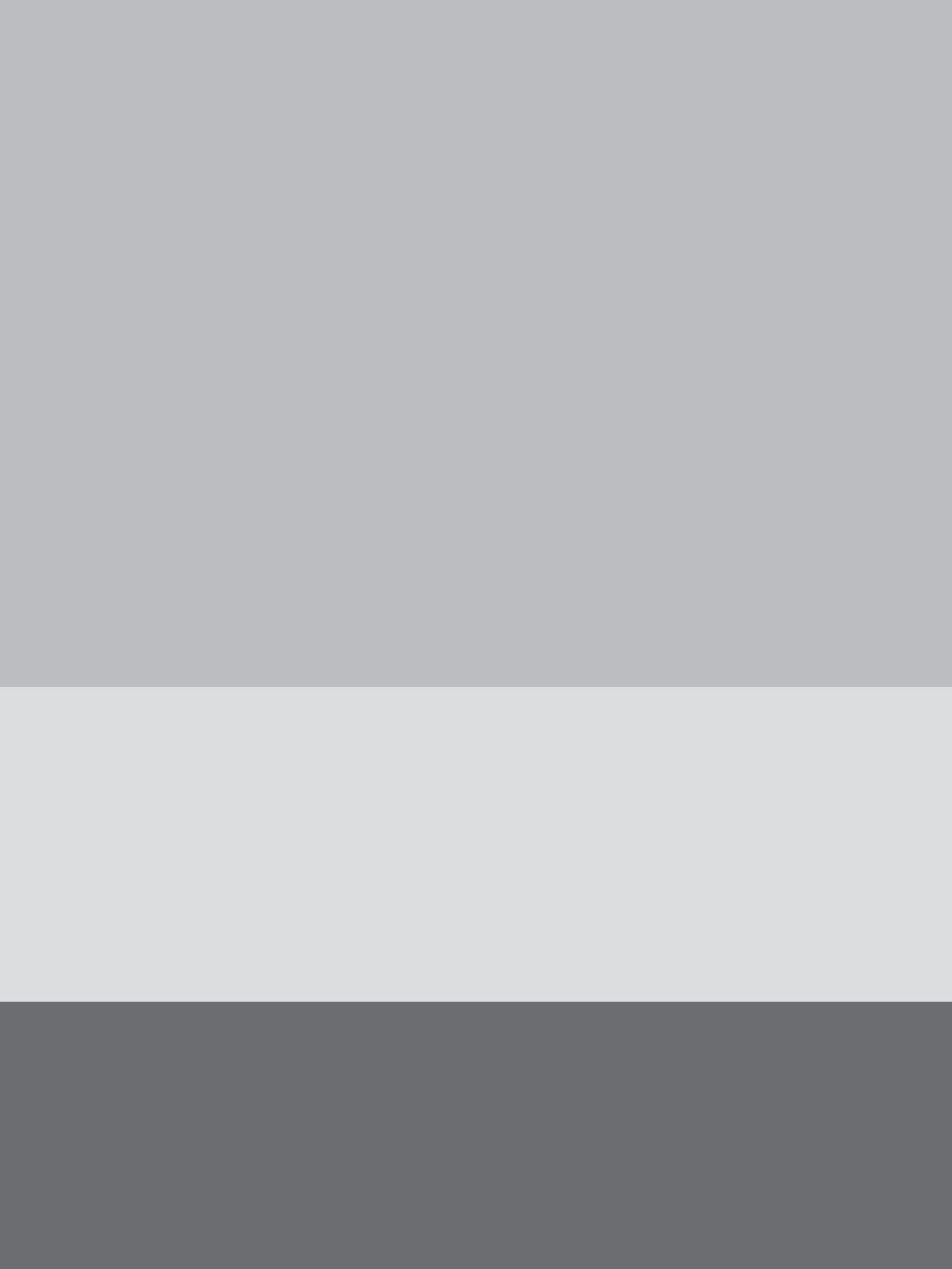
Há muito tempo associa-se má higiene genital ao desenvolvimento de CEP. Dificuldade de exposição da glândula, balanopostite de repetição e infecção pelo HPV são consideradas situações predisponentes e, nesse contexto, postectomia tem expressivo papel preventivo. Recentemente, observou-se forte associação entre tabagismo e CEP, com incidência desse tumor quase cinco vezes mais alta entre fumantes, o que também justifica uma política de combate ao fumo.

SEGUIMENTO

Seguimento dos pacientes tratados, apesar de seguir um padrão básico, deve ser individualizado, baseado no estadiamento e no grau histológico do tumor (Tabela 1).

LEITURA RECOMENDADA

- Pompeo ACL, Hejns CF, Abrams P (eds). Penile Cancer. Montreal: Société Internationale d'Urologie (SIU); 2009.
- Pompeo ACL, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em Uro-Oncologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- Tobias-Machado M, Tavares A, Molina Jr WR, Zambon JP, Medina JA, Forseto PH Jr et al. Videoendoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): initial case report and comparison with open radical procedure. Arch Esp Urol. 2006;59:849-52.
- Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ., Minhas S. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. BJU Int. 2006;98:526-31.
- Kroon BK, Valdes Olmos RA, van Tinteren H, Nieweg OE, Horenblas S. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. J Urol. 2005;174:2214-7.
- Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. Can J Urol. 2005;2:30-6.
- Lynch BF, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR (eds). Campbell's Urology. 8. ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.2945-82.
- Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol. 2001;9:111-20.
- Agrawal A, Pai D, Ananthkrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int. 2000;85:299-301.
- Brunini R. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80: resultados. Rio de Janeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde; 1982.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
20

Câncer de Testículo

Eliney Ferreira Faria
Celso Heitor de Freitas Júnior

INTRODUÇÃO

Neoplasia maligna de testículo é doença rara, com prevalência global de 1 a 2%. É a neoplasia mais comum em homens jovens (15 a 35 anos de idade) e associa-se a elevadas taxas de cura com tratamento multimodal, atingindo até 96% de sucesso. Incidência de câncer de testículo tem aumentado nos últimos 40 anos, principalmente em nações industrializadas com elevada densidade populacional. Abordaremos de maneira objetiva os principais aspectos da neoplasia maligna testicular.

EPIDEMIOLOGIA

Incidência de câncer de testículo varia de acordo com a região estudada. Nos países escandinavos estão as maiores taxas: 5,3; 9,2 e 9,6/100 mil habitantes na Suécia, na Dinamarca e na Noruega, respectivamente. Há cerca de 30 anos, esses países apresentavam incidência menores: 3,1; 7,0 e 4,5/100 mil habitantes respectivamente, o que comprova aumento no número de novos casos de neoplasia testicular em países ocidentais. Em 1975, os Estados Unidos apresentavam incidência de 3,7/100 mil habitantes e segundo dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), esse número aumentou para 5,7/100 mil habitantes em 2001. No Brasil, a incidência é de 2,2/100 mil habitantes.

Além da variabilidade geográfica, os dados acima revelam que a raça branca (caucasiana) tem maior risco de desenvolver esse tipo de câncer. Tumores de células germinativas correspondem a 95% das neoplasias testiculares, sendo subdivididos em seminomatosos e não seminomatosos de acordo com suas características histopatológicas. Seminomas são mais frequentes, totalizando 50% das neoplasias de células germinativas.

Idade média no diagnóstico é de 34 anos, sendo que 76% dos casos ocorrem dos 20 aos 44 anos. A maioria dos tumores seminomatosos são diagnosticados dos 30 a 40 anos, enquanto que os não-seminomatosos, entre 20 a 30 anos de idade. O número de homens com diagnóstico de câncer testicular com menos de 50 anos de idade tem aumentado nos últimos 30 anos.

Ocorrência de tumores testiculares em crianças e adolescentes é rara (0,5 a 2/100 mil), principalmente antes dos 13 anos de idade. Em crianças, tumores de saco vitelino e teratomas são os subtipos mais comumente encontrados, mas lesões benignas (principalmente císticas) podem corresponder a até 77% dos casos. Após a puberdade, o índice de tumores benignos decresce para 38% e o carcinoma embrionário torna-se o subtipo mais comum.

Nos idosos, os tumores de células germinativas (principalmente seminomas) correspondem a apenas 20% da totalidade de neoplasias testiculares. Linfoma é o tumor que mais afeta os homens acima de 60 anos, sendo geralmente de alto grau e comportamento agressivo. O restante compreende principalmente sarcomas, mesoteliomas, tumores de cordão espermiático e metástases.

FATORES DE RISCO

Fatores de risco para desenvolvimento de câncer de testículo são criptorquidia, antecedente de tumor testicular contralateral, história familiar e infertilidade ou subfertilidade. Outros fatores, como microlitíase testicular, vasectomia, trauma escrotal e/ou testicular, hérnia inguinal e tabagismo são apontados como de risco. No entanto, vários estudos conflitantes não mostraram relação direta entre esses eventos e o risco de neoplasia testicular.

Criptorquidia

Criptorquidia é a malformação genital mais comum na infância, em que o testículo não descido pode situar-se em diferentes locais do canal inguinal. Quando o testículo não se encontra no canal inguinal, é denominado de ectópico, sendo que a cavidade abdominal é o principal sítio dessa malformação. Séries antigas relacionavam criptorquidismo a um risco até 40 vezes maior de câncer testicular. Estudos recentes e mais criteriosos confirmaram essa correlação, porém numa razão um pouco menor: 4 a 8 vezes. Esses dados referem-se ao risco de desenvolvimento de tumor no testículo ipsilateral ao criptorquidismo.

Há duas teorias que tentam explicar a carcinogênese do criptorquidismo: teoria *in útero*, que

considera testículo não-descendente e neoplasia testicular como produtos da mesma informação genética, e; teoria *da posição*, em que a má localização testicular predispõe à ação de fatores ambientais, como temperatura inadequada e mecanismos autoimunes, que provocam degeneração carcinomatosa. O mais provável é que ocorra interação desses dois mecanismos na carcinogênese associada ao testículo criptorquídico.

O papel da orquidopexia na prevenção do câncer testicular também é controverso. Quanto mais precoce o tratamento cirúrgico, maior a probabilidade de prevenção da neoplasia. Quando se realiza orquidopexia até o início da puberdade (antes dos 11 anos de idade ou no máximo até aos 13), o risco de câncer de testículo é 2,23 vezes mais elevado comparado à população sem criptorquidia. Após os 13 anos, a orquidopexia mostra-se menos eficiente e o risco de aparecimento de câncer alcança 3,5 a 6 vezes o da população geral.

A possibilidade de aparecimento de tumor no testículo contralateral em pacientes portadores de criptorquidia é discutível. Dados recentes estimam que a probabilidade seria de 1 a 2%, muito semelhante à da população geral.

Tumor testicular contralateral

Antecedente de câncer testicular é fator de risco aceito para desenvolvimento de neoplasia no testículo inicialmente sem doença. Estudos realizados em países escandinavos e nos EUA mostraram essa relação. Na Dinamarca, o risco relativo foi de 24,5 a 27,5 vezes comparado à população sem antecedentes de neoplasia testicular. Nos EUA, o risco foi 12,4 vezes maior de desenvolvimento de tumor no testículo contralateral. Risco acumulado em 15 anos foi de 1,9% e de 5% nos EUA e na Dinamarca, respectivamente. Quanto mais precoce o surgimento de câncer testicular, maior a probabilidade de acometimento de testículo contralateral. Pacientes portadores de seminoma e diagnosticados com menos de 30 anos, tiveram 2,4 a 4,8 vezes maior incidência de tumor testicular contralateral na comparação com aqueles em quem a doença manifestou-se após os 30 anos.

História familiar

Avaliação familiar de portadores de câncer de testículo evidencia a concordância da transmissão genético-hereditária da neoplasia. Filhos de pais com diagnóstico de tumor testicular têm risco quatro vezes mais alto de desenvolverem a doença. Quando analisamos irmãos de portadores de câncer de testículo, essa proporção sobe para oito vezes. Estudos também mostram que indivíduos naturais de regiões com elevada prevalência de câncer testicular não perdem esse potencial carcinogênico quando migram para áreas de baixa prevalência. O contrário também é verdadeiro: homens suecos que migraram para a Dinamarca (país com uma das maiores taxas de neoplasia testicular) mantiveram o mesmo risco relativo de ocorrência de câncer de testículo registrado em seu país de origem.

Infertilidade

Paralelamente ao aumento na incidência de câncer de testículo, observa-se aumento nas taxas de infertilidade e de subfertilidade nos países ocidentais. Alguns autores relatam que homens inférteis com espermogramas alterados tem cerca de 20 vezes mais possibilidades de desenvolverem tumor testicular do que indivíduos da população geral. Uma das dúvidas dos investigadores é o papel da infertilidade na carcinogênese testicular. A teoria da superexposição estrogênica (*in útero*) tem sido avaliada com estudos clínicos e seus resultados são controversos, mas há documentação de maior índice de neoplasia testicular em filhos de mães expostas a estrogenerapia na gestação, associada à alterações dos parâmetros do espermograma.

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Tumores de testículo apresentam uma diversidade de tipos e de subtipos histopatológicos, fundamentais para definição do tratamento e do seguimento, associados aos estadiamentos clínico e laboratorial. Tumores de células germinativas derivam de células pluripotenciais do epitélio germinativo testicular, podendo originar uma gama de tipos histológicos. A classificação mais utilizada e aceita foi a elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2004 (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação histopatológica dos tumores de testículo – OMS 2004 (modificada)

Tumores de células germinativas
Neoplasia de células germinativas intratubular (carcinoma <i>in situ</i>)
Tumores de tipo histológico único (puros) Seminoma Seminoma com células sincitiotrofoblásticas (anaplásico) Seminoma espermatocítico Seminoma espermatocítico com sarcoma Carcinoma embrionário Tumor de saco vitelino
Tumores trofoblásticos Coriocarcinoma Neoplasias trofoblásticas não-coriocarcinomas Coriocarcinoma monofásico Tumor trofoblástico de sítio placentário
Teratoma Maduro Imaturo Maligno Variantes monodérmicas (carcinoide e neuroectodérmica)
Tumores mistos (com mais de um tipo histológico) Carcinoma embrionário e teratoma Seminoma e teratoma Coriocarcinoma, teratoma e carcinoma embrionário Outros
Tumores do estroma gonadal/cordão espermático
Tumor de células de Leydig Tumor de células de Sertoli Tumor de células granulosas Tumor de células da teca Indiferenciados Mistos
Tumores mistos de células germinativas e estroma gonadal
Gonadoblastoma
Miscelânea
Sarcoma Tumor carcinoide Mesotelioma maligno
Tumor de linhagem linfática
Tumor de ducto e rete testis
Metástases

ESTADIAMENTO

Estadiamento de câncer de testículo é realizado através da análise de dados anatomopatológicos da orquiectomia, estudos de imagem (principalmente tomografia computadorizada [TC]) e resultados da dosagem dos marcadores tumorais séricos pós-orquiectomia. Na avaliação inicial com métodos de imagem, deve-se realizar TC de tórax, abdome e de pelve. TC de crânio e/ou cintilografia óssea dependem da correlação com dados clínicos sugestivos de metástases no sistema nervoso central e/ou no esqueleto, respectivamente. Dosagem sérica de alfafetoproteína, beta-HCG e de desidrogenase láctica tem importância para avaliação da resposta ao tratamento inicial (orquiectomia), sendo fundamental para estratificação da neoplasia testicular em grupos de risco.

Sistema de estadiamento atualmente recomendado é o do TNMS 2010 (Tabela 1), elaborado pela *International Union Against Cancer* (UICC). A Tabela 2 representa o estadiamento clínico-oncológico agrupado.

Estratificação da neoplasia testicular (tumores de células germinativas) em grupos de risco tem como objetivo avaliar o prognóstico dos pacientes acometidos por esse tipo de câncer, referente ao risco de recorrência tumoral e ocorrência de metástases a distância. Esse critério foi elaborado pelo *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) com base na classificação histopatológica dos tumores e seus comportamentos biológicos, ajustada ao estadiamento TNMS (Tabela 3).

TRATAMENTO

Seminomas

Tratamento de rotina consiste na orquiectomia radical. Linfadenectomia retroperitoneal (LDNRP) não é recomendada para seminomas por causa da elevada incidência de recidiva local. A Tabela 4 mostra tratamento adjuvante dos seminomas.

Não seminomas

Terapia primária de tumores não seminomatosos também é orquiectomia radical; tratamento adjuvante é mostrado na Tabela 5.

Tabela 1 – Estadiamento TNMS 2010 (não modificado de 2002)

Estádio TNMS	Descrição
Tumor primário (pT)	Pós-orquiectomia radical
pTx	Tumor não avaliado. Em caso de não realização de orquiectomia, utilizar cTx
pT0	Sem evidência de tumor primário
pTis	Neoplasia de células germinativas intratubular (carcinoma <i>in situ</i>)
pT1	Tumor limitado ao testículo e ao epidídimo sem invasão vascular ou linfática; tumor pode invadir a túnica albugínea, mas não a túnica vaginal
pT2	Tumor limitado ao testículo e ao epidídimo com invasão vascular ou linfática ou extensão até a túnica vaginal
pT3	Tumor invade o cordão espermático
pT4	Tumor invade o escroto
Linfonodos regionais (N)	
Avaliação clínica	
Nx	Linfonodos não avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos retroperitoneais
N1	Metástase linfonodal menor ou igual a 2 cm
N2	Metástase linfonodal maior que 2 cm e menor ou igual a 5 cm
N3	Metástase linfonodal maior que 5 cm
Avaliação patológica (pós-linfadenectomia)	
pN0	Ausência de metástases em linfonodos retroperitoneais
pN1	Metástases em 5 ou menos linfonodos com até 2 cm
pN2	Metástases em mais de 5 linfonodos menores que 2 cm ou em menos de 5 linfonodos com diâmetro entre 2 e 5 cm ou evidência de extensão extragonadal
pN3	Metástases em linfonodos maiores que 5 cm
Metástases a distância (M)	
Mx	Metástases a distância não avaliadas
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância
M1a	Metástases pulmonares ou em linfonodos não regionais
M1b	Metástases em outros locais
Marcadores tumorais séricos (S)	
Sx	Marcadores não disponíveis ou não realizados
S0	Marcadores dentro da normalidade
S1	DHL <1,5 vezes o VN, beta-HCH <5.000 UI/L e alfafetoproteína <4.000 ng/ml
S2	DHL 1,5-10 vezes o VN, beta-HCG entre 5.000-50.000 UI/L ou alfafetoproteína entre 1.000-10.000 ng/ml
S3	DHL >10 vezes o VN, beta-HCG >50.000 UI/L ou alfafetoproteína >10.000 ng/ml
*VN = valor normal; DHL = desidrogenase láctica.	

Tabela 2 – Estadiamento TNMS agrupado (UICC)

Estádio	T	N	M	S
0	pTis	N0	M0	S0
I	pT1-4	N0	M0	Sx
Ia	pT1	N0	M0	S0
Ib	pT2-4	N0	M0	S0
Is	Qualquer T	N0	M0	S1-3
II	Qualquer T	N1-3	M0	Sx
IIa	Qualquer T	N1	M0	S0-1
IIb	Qualquer T	N2	M0	S0-1
IIc	Qualquer T	N3	M0	S0-1
III	Qualquer T	Qualquer N	M1	Sx
IIIa	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S0-1
IIIb	Qualquer T	N1-3	M0	S2
IIIc	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S2
	Qualquer T	N1-3	M0	S3
	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S3
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer S

Tabela 3 – Estratificação de risco prognóstico para câncer de testículo (IGCCCG, 1997)

Tumores com bom prognóstico	
Seminomas	Não seminomas
Qualquer sítio primário Sem metástase viscerais extrapulmonares Alfafetoproteína normal Qualquer valor de beta-HCG Qualquer valor de DHL	Tumor primário testicular/retroperitoneal Sem metástase viscerais extrapulmonares Alfafetoproteína <1.000 ng/ml Beta-HCG <5.000 UI/L DHL <1,5 vezes VN
SLD em 5 anos = 82% Sobrevida em 5 anos = 86% 90% dos casos	SLD em 5 anos = 89% Sobrevida em 5 anos = 92% 56% dos casos
Tumores com prognóstico intermediário	
Seminomas	Não seminomas
Qualquer sítio primário Metástase viscerais extrapulmonares Alfafetoproteína normal Qualquer valor de beta-HCG Qualquer valor de DHL	Tumor primário testicular/retroperitoneal Sem metástase viscerais extrapulmonares Alfafetoproteína entre 1.000 e 10.000 ng/ml Beta-HCG entre 5.000 e 50.000 UI/L DHL >1,5 e <10 vezes VN
SLD em 5 anos = 67% Sobrevida em 5 anos = 75% 10% dos casos	SLD em 5 anos = 75% Sobrevida em 5 anos = 80% 28% dos casos
Tumores de mau prognóstico	
Seminomas	Não seminomas
Não existem tumores com mau prognóstico	Tumor primário mediastinal Metástase viscerais extrapulmonares Alfafetoproteína >10.000 ng/dl Beta-HCG >50.000 UI/L DHL >10 vezes o VN
	SLD em 5 anos = 41% Sobrevida em 5 anos = 48% 16% dos casos
*VN = valor normal; DHL = desidrogenase láctica ; SLD = sobrevida livre de doença.	

Tabela 4 – Tratamento adjuvante dos tumores seminomatosos

Estádio	Observação vigilante	RDT	QT
I	<ul style="list-style-type: none"> - Para casos de baixo risco e seguimento confiável - Tumores >4 cm e com invasão da rede <i>testis</i> tem mais alto risco de metástases ocultas <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evita complicações tardias das terapias adjuvantes - Evita tratamentos desnecessários em cerca de 90% dos pacientes de baixo risco - Em caso de recorrência, o tratamento de resgate com RDT ou QT com alta taxa de cura. <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesmo após estadiamento adequado 15 a 20% podem ter metástases subclínicas - Seguimento deve ser longo (> 5 anos) - Possibilidade de recorrências tardias - Custos mais elevados com seguimento - Perda do acompanhamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Seminomas são radiosensíveis - Utilizada para pacientes com tumores de alto risco ou seguimento não confiável <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taxa de cura >95% - QT de resgate com alto índice de cura <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento desnecessário de 70% dos casos - Pode causar infertilidade (bem menor para esquemas de RDT atuais) - Pode predispor a segunda neoplasia maligna 	<ul style="list-style-type: none"> - Ultimamente, observa-se crescente preferência por QT adjuvante <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose única de carboplatina com menos toxicidade e resultados semelhantes - Nas recorrências, grande índice de cura com QT tradicional (BEP) <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento desnecessário para maioria dos pacientes - Toxicidade da QT - Risco de complicações tardias: síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e desenvolvimento de segundo tumor
IIa e IIb (baixo volume)		<ul style="list-style-type: none"> - Considerada boa alternativa e recomenda-se administração nos linfonodos para-aórticos e ilíacos homolaterais <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bom prognóstico - Sucesso no tratamento (85 a 95%) - Boa resposta no resgate com QT (BEP) <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pode causar infertilidade (bem menor para esquemas de RDT atuais) - Pode provocar segunda neoplasia maligna 	<ul style="list-style-type: none"> - Indicada para pacientes de alto risco <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - QT primária tem elevadas taxas de cura <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidade da QT - Risco de complicações tardias: síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e desenvolvimento de segundo tumor
IIc e III			<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento clássico é QT primária (resposta completa de 70 a 90%) - Em baixo risco utilizam-se 4 ciclos de etoposide e cisplatina (EP) ou 3 ciclos de BEP - Em alto risco e intermediário podem ser utilizados 4 ciclos de BEP
IV			<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento clássico é QT primária - Caso haja necessidade, QT de segunda e terceira linhas com opção de altas doses associadas a transplante autólogo de medula óssea

RDT: radioterapia; QT: quimioterapia; BEP: bleomicina, etoposide e cisplatina; OR: orquiectomia radical.

Tabela 5 – Tratamento adjuvante de tumores não seminomatosos

Estádio	Observação Vigilante	QT	LDNRP
I (Em torno de 30% tem micrometástases subclínicas após OR)	<ul style="list-style-type: none"> - Mais indicado para tumores de baixo risco (recorrência de 20%) - 80% das recorrências ocorrem no primeiro ano e 12% no segundo ano - Tumores de baixo risco (sem invasão linfovascular e com carcinoma embrionário $\leq 40\%$ no tumor primário) e com seguimento confiável <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evita tratamento desnecessário em pelo menos 50% dos casos de baixo risco - Em casos de recorrência (elevação de marcadores ou evidências radiológicas de tumor), apresenta-se com doença de baixo volume e de bom prognóstico - Sobrevida de 99% se necessário QT de resgate <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 a 30% dos pacientes estão em estágio II (subclínicos) - Necessidade de longo seguimento rigoroso - Custos mais elevados no seguimento - 35% das recidivas têm marcadores séricos normais 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferível para alto risco em que recorrência é em torno de 50% <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pode-se utilizar apenas 2 ciclos QT (PEB) <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento desnecessário em 70% dos pacientes - Tratamento desnecessário em 50% se considerados apenas os de alto risco - Toxicidade da QT - Complicações tardias, como síndrome metabólica e maior incidência de doenças cardiovasculares e neoplasia maligna 	<p>LDNRP seletiva (preserva ejaculação em quase 100% dos casos) é o tratamento adjuvante clássico para pacientes com tumores de alto risco ou não confiáveis para seguimento, se normalizados os marcadores tumorais. Pode ser realizada por via aberta ou laparoscópica.</p> <p>Se os marcadores permanecerem elevados após OR, o tratamento padrão é a QT, sendo então contraindicada a linfadenectomia</p> <p>Com linfonodos suspeitos nos exames de imagem a LDNRP deve ser bilateral e completa.</p> <p>Em caso de linfonodos positivos (pN2-3), indica-se tratamento complementar com quimioterapia (BEP ou EP)</p> <p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adequado estadiamento de retroperitôneo - Estadiamento e é a única maneira de tratar teratoma, além de curar de 60 a 81% dos pacientes em estágio II (subestadiados em I) - Nos pacientes submetidos a LDNRP, a recorrência tumoral local é rara (1% ou menos) - Reduz custos com imagem <p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ejaculação retrógrada - Não trata metástases oculta a distância, principalmente nos pulmões (até 10% dos casos)
Ia	Se for utilizada essa opção, o paciente necessita de seguimento com marcadores séricos e imagem após 6 semanas para verificar se houve crescimento da lesão	<ul style="list-style-type: none"> - QT primária é indicada quando persistir marcadores tumorais elevados após OR - Opção nos casos de tumores de alto risco 	Tratamento adjuvante clássico é a LDNRP bilateral. Se houver linfonodos positivos, QT adjuvante deve complementar a terapia, pois reduz muito a recorrência tumoral
I Ib e III		<ul style="list-style-type: none"> - QT primária é o tratamento padrão. Tratamento desses pacientes depende de fatores prognósticos e da histologia do tumor primário - São utilizados vários esquemas de QT baseados em cisplatina com 3 ou 4 ciclos 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento desses pacientes depende de fatores prognósticos e da histologia do tumor primário - Pode ser usada em casos de teratoma na OR
IV		<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento clássico é a QT primária (resposta completa de 70 a 90%) - Em baixo risco utiliza-se 4 ciclos de etoposide e cisplatina (EP) ou 3 ciclos de BEP - Caso haja necessidade, QT de segunda e terceira linhas com opção de altas doses associado a transplante autólogo de medula óssea 	

RDT: radioterapia; QT: quimioterapia; BEP: bleomicina, etoposide e cisplatina; OR: orquiectomia radical; LDNRP: linfadenectomia retroperitoneal.

MASSAS RESIDUAIS PÓS-QUIMIOTERAPIA

Detecção de massa residual se faz geralmente por métodos de imagem. O importante é tentar prever clinicamente se existe doença em atividade, teratoma ou fibrose residual pós-quimioterapia. Os métodos utilizados para isso incluem estadiamento inicial, resposta ao tratamento e avaliação por exames de imagem. PET-CT tem sido útil na avaliação de massas residuais pós-quimioterapia observadas na tomografia convencional.

Vários estudos mostram a importância da ressecção de massas residuais pós-quimioterapia para tumores não seminomatosos. À exceção de casos selecionados, a normalização de valores de marcadores tumorais é pré-requisito para ressecção. Quando a indicação for de cirurgia, todos os sítios devem ser abordados se houver possibilidade de ressecção (retroperitônio, tórax, pescoço etc). Quando há redução volumétrica da massa retroperitoneal em torno de 90%, em geral não se observam células germinativas viáveis ou teratoma na massa retirada.

Associado ao seu papel inicialmente terapêutico, LDNRP pós-quimioterapia em pacientes com tumores de células germinativas fornece dados essenciais ao prognóstico e ao manejo futuro.

Na LDNRP as técnicas de preservação de feixe nervoso (*nerve-sparing technique*), que preservam o mecanismo ejacatório em até 95% dos casos, podem ser utilizadas na abordagem inicial do tratamento, ou na massa residual pós-quimioterapia, dependendo das circunstâncias clínicas e daquelas encontradas no campo intraoperatório. Com o advento da cirurgia laparoscópica, inúmeras publicações avaliaram o papel e a efetividade da via minimamente invasiva na dissecação linfonodal do retroperitônio nos tumores de testículo.

Incidência de tumor viável na massa ressecada do retroperitônio varia de 5 a 15%, e as taxas de teratoma de 25 a 60%, de acordo com volume tumoral pré-tratamento, histologia do tumor primário e esquemas quimioterápicos administrados antes da cirurgia, sendo o restante apenas fibrose.

O potencial biológico do teratoma é imprevisível, apesar de seu aspecto benigno à histologia. Existem benefícios significativos em sua completa ressecção,

pois quimioterapia e radioterapia são relativamente ineficazes. Crescimento indolente do teratoma, conhecido como síndrome do teratoma em crescimento, pode comprometer a funcionalidade de outros órgãos devido a invasão ou obstrução de estruturas locais, como vasos sanguíneos e ureteres. Considerando que a sobrevida global depende da ressecção completa da massa residual, fica óbvio que existem vantagens cirúrgicas na abordagem dessa entidade histopatológica em suas mais reduzidas dimensões.

Foram identificados três variáveis independentes relacionadas à sobrevida após linfadenectomia do retroperitônio: ressecção completa, classificação histológica favorável na classificação internacional de tumores germinativos e menos de 10% de células malignas viáveis no espécime ressecado.

Quimioterapia pós-operatória adicional beneficia pacientes com apenas uma das três variáveis acima e parece não beneficiar àqueles sem nenhuma ou com mais de uma.

Grupo de pacientes com doença irresssecável, margens positivas ou marcadores alterados, devem ser considerados candidatos à terapia de resgate utilizando-se novos agentes quimioterápicos e cursos mais prolongados de quimioterapia. Aproximadamente dois terços dos pacientes tratados com quimioterapia após ressecção completa da massa residual permanecem livres de doença no seguimento. Pacientes com necrose ou com teratoma ressecados com LDNRP têm risco de recidiva local entre 5 a 10%; em caso de teratoma. Esse achado sugere ressecção incompleta ou focos de doença residual de potencial biológico indeterminado, entretanto quimioterapia adicional pós-operatória não é indicada rotineiramente nesses casos.

Não existe consenso em relação à conduta terapêutica no seminoma puro com massa residual pós-quimioterapia. Devemos salientar dois fatos de extrema relevância na avaliação desses pacientes: 1) diferentemente dos tumores não seminomatosos, teratoma na massa residual do seminoma é extremamente rara e, 2) taxas de morbidade perioperatória são superiores àquelas dos tumores não seminomatosos, sendo o procedimento cirúrgico considerado desafiador.

A proposta de cirurgia para pacientes com massa residual deve sempre ter como objetivo principal a

ausência de neoplasia residual, mesmo naqueles com doença em vários sítios. Essa abordagem radical mostrou, ao longo dos anos, morbidade aceitável, associada ao aumento da sobrevida global desses pacientes.

RELAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICO VERSUS PROGNÓSTICO

Análise anatomopatológica deve ser detalhista. Devem ser descritos lado, tamanho do tumor, invasão do epidídimo e da *rete testis*, cordão espermático, túnica *vaginali* e albugínea. Cotos proximal e distal do cordão também devem ser analisados. Em caso de dúvida, marcadores imuno-histoquímicos podem ser utilizados.

Os itens da patologia relacionados ao prognóstico de metástases são:

- Seminomas;
- Tamanho do tumor ≥ 4 cm;
- Invasão de *rete testis* (fator prognóstico importante);
- Invasão vascular;
- Não seminomas;
- Invasão vascular/linfática;
- Invasão peritumoral;
- Presença de carcinoma embrionário >50%;
- Ausência de teratoma maduro;
- Teratoma em <50%;
- Ausência de tumor de saco vitelínico;
- Presença de coriocarcinoma;
- Índice de DNA (poliploidia).

CARCINOMA *IN SITU*

Carcinoma *in situ* (CIS) de testículo é uma alteração pré-invasiva, precursora das neoplasias germinativas (exceto seminoma espermatozóide). Pode progredir para neoplasia em até 50% dos pacientes não tratados em 5 anos, e acomete 0,8% na população masculina. Em pacientes com carcinoma germinativo de testículo, o risco de desenvolvimento de doença no testículo contralateral é em torno de 5%, sendo similar à prevalência de CIS na mesma situação.

Em razão de sua baixa incidência, o rastreamento populacional só é recomendado à pacientes portadores de fatores de alto risco (tumor extragonadal e intersexualidade) para aparecimento de CIS.

Biópsia contralateral só é recomendada àqueles pacientes com alto risco para desenvolvimento de CIS (neoplasia extragonadal de células germinativas, criptorquidia, infertilidade, atrofia testicular e intersexualidade).

Opções terapêuticas incluem observação clínica, radioterapia, quimioterapia e orquiectomia. Atualmente, a abordagem recomendada é a radioterapia (20 Gy). Entretanto, efeitos adversos, como infertilidade e prejuízo da produção de testosterona pela células de Leydig, não devem ser negligenciados.

LEITURA RECOMENDADA

1. Pompeo ACL, Sadi MV, Netto Jr NR, Clark O, Ferreira U, Koff WJ. Câncer do Testículo. COBEU: Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia 2007;1:239-86.
2. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I and part II. Eur Urol. 2008;53(3):478-513.
3. Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, Chung P, Hotte S, O'Malley M, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. Can Urol Assoc J. 2010;4(2):e19-38.
4. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int. 2009;104(9 Pt B):1329-33.
5. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. J Urol. 2009;181(2):452-61.
6. Cooper DE, L'Esperance J O, Christman MS, Auge BK. Testis cancer: a 20-year epidemiological review of the experience at a regional military medical facility. J Urol. 2008;180(2):577-81.
7. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on testicular cancer. The Netherlands: European Association of Urology; 2009.
8. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(6):672-93.
9. Mesquita JC, Pessuti D, Elias HS, Mesquita OJC. Situações especiais em tumor de testículo. Uro-oncologia: dúvidas e controvérsias. Faria EF. PP 571-576.
10. Azevedo B, Faria EF, Dauster B. Tratamento de massa residual após quimioterapia em tumores de células germinativas do testículo Uro-oncologia: dúvidas e controvérsias. Faria EF. PP 577-587.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
21

Antígeno Prostático
Específico (PSA)

Rodolfo Borges dos Reis
Marcelo Ferreira Cassini

INTRODUÇÃO

Antígeno prostático específico (PSA) é uma protease da família das calicreïnassintetizada no epitélio prostático e excretada no fluido seminal. Sua função principal é a liquefação do fluido seminal, por isso sua concentração no plasma é normalmente pequena. Desde sua descoberta, em 1979, e a aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, em 1986, até os dias de hoje, tornou-se ferramenta valiosa para diagnóstico precoce, tratamento e seguimento de pacientes com neoplasia prostática maligna.

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA-2010) mostram que câncer de próstata (CP) é a neoplasia maligna não cutânea mais comum que acomete o homem brasileiro, com risco estimado para 2010 de 54 novos casos/100 mil habitantes. Hoje, na tentativa de se diminuir a morbi-mortalidade específica da doença, a idade recomendada para a primeira determinação sérica do PSA, segundo a Associação Americana de Urologia, é a partir de 40 anos.

Emprego da dosagem do PSA trouxe benefícios ao diagnóstico precoce do CP, mas também controvérsias sobre riscos de detecção excessiva (*overdetection*) e tratamentos desnecessários (*overtreatment*) em virtude da indolência de alguns casos, condições que devem ser discutidas com os pacientes (AUA, 2009).

FATORES RELEVANTES NA AVALIAÇÃO DO PSA

O mecanismo de regulação hormonal das calicreínas tem sido profundamente estudado. O gene regulador do PSA é relacionado aos andrógenos. Portanto, medicamentos que afetam a produção ou o metabolismo dos andrógenos influenciam os níveis séricos do PSA. Finasterida (nas doses de 5 mg ou de 1 mg ao dia) reduz o valor do PSA em 50% seis meses após início do tratamento, enquanto dutasterida leva doze meses para atingir tal redução. Substâncias que promovem castração química, como análogos de LH-RH, provocam reduções drásticas nos níveis séricos do PSA em cerca de 90 dias.

Existem outras fontes de produção do PSA no corpo humano, como glândulas parauretrais, tecido mamário normal ou neoplásico, líquido amniótico e raramente algumas neoplasias ovarianas. Entretanto, as quantidades produzidas nesses tecidos não conseguem alterar de for-

ma significativa a concentração plasmática do PSA. Não é correto o conceito de que células tumorais produzam mais PSA. A fisiopatologia do aumento da concentração plasmática do PSA baseia-se na ocorrência de lise celular, possibilitando sua liberação à corrente sanguínea.

PSA é um marcador órgão-específico e não doença específica. Três das afecções prostáticas mais comuns podem elevá-lo, a saber: prostatite, hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata. Tratamento com antibióticos pode diminuir em aproximadamente 30% o nível do PSA elevado secundário à prostatite.

Outros fatores que conhecidamente podem elevar os níveis plasmáticos do PSA são traumas prostático e uretral e infecção. Algumas situações, além das neoplasias malignas, podem provocar ruptura celular e consequentemente ocasionar seu aumento sérico. Alguns procedimentos de nossa prática diária, listados na Tabela 1, também podem ocasionar aumento do PSA.

Tabela 1 – Lista de procedimentos comuns e sua relação com os níveis séricos do PSA		
Procedimento	Aumento do PSA	Tempo médio até que o PSA retorne aos valores iniciais
Atividade sexual Cateterismo vesical Cistoscopia Exercícios Variação diurna Toque retal	Não	
Hemodiálise	Só altera o PSA livre	
Biópsia prostática	Sim	6 semanas
Ejaculação		48 horas
Massagem prostática		36 horas
Ressecção prostática		6 semanas
Retenção urinária		queda de 50% em 48 horas
Prostatite		1 a 3 meses na prostatite aguda
Ultrassonografia (US) transretal		48 horas

Etnia, idade e índice de massa corpórea (IMC) também podem influenciar o nível sérico do PSA. De modo geral, homens negros sem CP têm níveis mais elevados do PSA que os brancos, provavelmente refletindo maior expressão por parte do tecido prostático benigno, assim como pacientes obesos têm níveis plasmáticos menores, o que é explicado pela influência estrogênica que pode até mascarar câncer clinicamente significativo na sua fase inicial.

PSA NA DETECÇÃO DE CÂNCER DE PRÓSTATA

Utilização do PSA como triagem para detecção da neoplasia maligna de próstata foi responsável pela mudança do perfil desta doença. Atualmente, nos Estados Unidos, a maioria dos pacientes que recebe esse diagnóstico tem doença localizada.

O valor de corte do PSA acima do qual deveríamos indicar biópsia ainda é causa de debate. Baseados nos valores do PSA, nossos maiores desafios são diagnosticar a doença nos pacientes portadores e separar os tumores clinicamente significativos daqueles com baixa agressividade biológica.

A Tabela 2 revela o risco de tumor prostático em indivíduos com valores do PSA $\leq 4,0$ ng/ml.

Nível do PSA (ng/ml)	Risco de CP de próstata
0 a 0,5	6,6%
0,6 a 1	10,1%
1,1 a 2	17%
2,1 a 3	23,9%
3,1 a 4	26,9%

Pacientes com PSA entre 4 a 10 ng/ml ou >10 ng/ml têm, respectivamente, 30% e 62% de probabilidade de terem câncer de próstata. A Tabela 2 mostra que, mesmo com PSA $<0,5$ ng/ml, existe 6,6% de chance de haver CP. Assim, não há nível do PSA abaixo do qual o homem esteja 100% seguro de que não tem câncer de próstata.

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade (porcentagem de homens com a doença nos quais há alteração do PSA) e a especificidade (porcentagem de homens sem a doença nos quais o PSA permanece inalterado) da dosagem sérica do PSA para diagnóstico de câncer prostático,

foram introduzidos novos parâmetros utilizando-se isoformas do PSA, nível sérico dele, volume prostático, ajuste pela idade e cinética de elevação.

Velocidade do PSA

O conceito de variação dos valores séricos do PSA durante determinado intervalo de tempo é definido como velocidade do PSA. De modo geral, homens sem CP têm velocidade $<0,10$ ng/ml/ano. Carter et al. mostraram que variação maior que 0,75 ng/ml/ano relaciona-se com a presença de CP. Nesse estudo, 72% dos indivíduos portadores de neoplasia prostática tiveram velocidade do PSA maior que 0,75 ng/ml/ano, contra apenas 5% dos indivíduos sem neoplasia. Esse achado foi relevante quando os valores do PSA inicial estavam entre 4,0 a 10 ng/ml. Entretanto, quando o PSA está entre 2,5 a 4,0 ng/ml, Catalona et al. demonstraram que sua velocidade não deve exceder 0,4 ng/ml/ano. Estudo realizado por D'Amico et al. mostrou que pacientes cujos níveis do PSA tiveram aumento superior a 2 ng/ml no último ano antes da prostatectomia radical ou da radioterapia apresentaram menor sobrevida câncer-específica e global após sete anos de seguimento.

Densidade do PSA

Na tentativa de aumentar a sensibilidade e a especificidade do PSA para detecção de câncer prostático, Benson et al. introduziram o conceito de densidade do PSA (relação entre o valor sérico do PSA e o volume prostático avaliado por US). Pacientes com valores do PSA entre 4,0 a 10,0 ng/ml, nos quais a densidade do PSA era maior que 0,15, tiveram chance maior de desenvolver neoplasia prostática. Entretanto, tal fato não foi confirmado por outros autores, que argumentaram ser difícil o cálculo preciso do volume prostático com US e que próstatas do mesmo tamanho têm diferentes volumes de componente epitelial, responsável pela produção do PSA.

O conceito de densidade do PSA referente à zona de transição prostática, baseia-se no fato de a maior parte do PSA produzido pelos pacientes portadores de hiperplasia benigna de próstata resultar do aumento da zona de transição. Esse método tem mais sensibilidade quando comparado com o descrito acima, mas ainda não é universalmente aceito por causa da dificuldade de mensurar o volume da zona de transição com US.

Ajuste do PSA pela idade

Volume prostático aumenta com a idade, portanto, os valores do PSA tendem a aumentar paralelamente. O objetivo de separarmos os valores de corte do PSA pela idade para indicarmos biópsia visa aumentar a sensibilidade do teste (Tabela 3). Entretanto, alguns estudos revelaram que os valores ajustados não aumentam o valor preditivo do PSA total, principalmente na população com mais de 60 anos de idade. A crítica mais comum a esse método é o risco de não diagnosticarmos tumores agressivos em pacientes idosos, assim como diagnosticarmos tumores com baixa agressividade biológica em jovens.

Tabela 3 – Valores normais do PSA de acordo com a idade

Idade (anos)	Valor médio PSA	Valor máximo PSA
40 a 50	0,7	2,5
50 a 60	1,0	3,5
60 a 70	1,4	4,5
70 a 80	2,0	6,5

Isoformas do PSA

PSA que entra na corrente sanguínea pode se ligar a proteínas plasmáticas ou permanecer em sua forma livre. PSA livre não tem propriedades proteolíticas, possivelmente é inativado no epitélio prostático antes de cair na corrente sanguínea e representa aproximadamente 5 a 40% do total do PSA detectável.

Células prostáticas malignas não produzem mais PSA que as células benignas. Todavia, o PSA produzido por células malignas não é inativado antes de entrar na corrente sanguínea, logo, pode se ligar a proteínas plasmáticas e ser mensurado. Essa é a explicação para o fato de portadores de neoplasia prostática apresentarem frações menores do PSA livre.

A porcentagem do PSA livre é o fator mais utilizado para selecionar pacientes que serão submetidos a biópsia prostática quando o valor do PSA total está entre 4,0 a 10,0 ng/ml. Em 1998, Catalona et al. utilizaram a relação PSA total/PSA livre e mostraram que, selecionando o valor de corte em 25%, 95% dos tumores foram diagnosticados e 20% de biópsias desnecessárias foram evitadas. A Tabela 4 mostra a probabilidade de aparecimento de tumor prostático de acordo com a fração do PSA livre.

Tabela 4 – Probabilidade de existência de câncer de próstata de acordo com a relação entre PSA livre (PSAL) e total (PSAT)

PSAL/PSAT	Probabilidade de CP
25%	8%
20%	16%
15%	28%
10%	56%

PSA E ESTADIAMENTO

Dosagem do PSA total não pode ser usada isoladamente como fator preditivo da extensão tumoral na glândula prostática ou da presença de metástases, mas fornece informações importantes que podem ser usadas no momento da decisão da terapêutica a ser empregada.

Aproximadamente 80% dos tumores prostáticos estão confinados à glândula quando os valores do PSA são inferiores a 4,0 ng/ml. Quando o PSA está entre 4,0 a 10,0 ng/ml, 66% dos pacientes apresentam tumores confinados, mas quando ele está acima de 10,0 ng/ml, a chance de tumores sem extravasamento extraprostático é de aproximadamente 35%.

Metástases ganglionares ocorre em cerca de 20% dos pacientes com PSA >20 ng/ml e em 75% dos pacientes com PSA >50 ng/ml.

Quanto mais alto o valor do PSA, maior a chance de doença localmente avançada ou disseminada. Esse fato tem grande impacto na decisão terapêutica e no prognóstico da doença.

A realização de rotina da cintilografia óssea (corpo total) não é necessária para estadiamento clínico de pacientes assintomáticos com PSA <20,0 ng/ml.

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) deve ser considerada no estadiamento do paciente com CP de alto risco, principalmente quando o PSA estiver >20,0 ng/ml, uma vez que em níveis menores (<20 ng/ml) tais exames raramente são positivos na busca de acometimento ganglionar.

PSA E SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

Determinações periódicas do PSA devem ser realizadas para diagnóstico da recidiva do CP após tratamento definitivo. Detecção precoce da recidiva bioquímica requer tratamento complementar, embora

a estratégia ideal para essa terapia adjuvante, incluindo tempo de início, permanença incerta e seja objeto de estudos clínicos.

Existem diferentes definições de recidiva bioquímica de acordo com o tratamento empregado (cirurgia ou radioterapia), o que dificulta a comparação da sobrevida livre de doença por determinado período de tempo.

Cirurgia

Após prostatectomia radical espera-se, em média, três meses para que o PSA atinja níveis indetectáveis ou bem baixos (<0,04 ng/ml). Recidiva bioquímica pós-cirúrgica é definida atualmente quando o valor do PSA, após atingir níveis indetectáveis, volta a aumentar e ultrapassa 0,20 ng/ml. Essa é a única situação na qual a dosagem do PSA total é 100% sensível e específica.

Recidiva bioquímica precoce (<6 meses) sugere doença avançada (metastática), enquanto aumento tardio do PSA (>1 ano) sugere recidiva local. Quando o PSA não atinge níveis indetectáveis após cirurgia, devemos interpretar como presença de tecido prostático residual local ou metastático. Muitas vezes, não se consegue identificar, com métodos de imagem, a presença desse tecido residual local e também de micrometástases.

Radioterapia

Após tratamento radioterápico, inicialmente há aumento no valor do PSA em virtude da lise celular com sua liberação na corrente sanguínea. Em seguida, seus níveis plasmáticos diminuem paulatinamente, diferentemente do que acontece após tratamento cirúrgico.

O último consenso da *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), em 2009, também utilizou o PSA para definir recorrência pós-radioterapia, definida como PSA nadir (nível sérico mais baixo do PSA) pós-tratamento acrescido de 2,0 ng/ml.

Não existe consenso quanto ao valor mínimo que o PSA deve atingir após tratamento com radioterapia externa, entretanto, após braquiterapia, preconiza-se que o valor do PSA não deva exceder a 0,7 ng/ml, cinco anos depois do tratamento.

Hormonioterapia

PSA é um bom marcador para seguir pacientes portadores de neoplasia prostática metastática em hormonioterapia. A resposta ao tratamento pode ser avaliada utilizando o valor do PSA nadir em sete meses após início do tratamento.

Pacientes com PSA nadir <0,2 ng/ml têm melhor prognóstico (sobrevida média superior a seis anos); pacientes com PSA nadir >4,0 ng/ml têm prognóstico reservado (sobrevida média de um ano); e pacientes com PSA entre 0,2 a 4,0 ng/ml têm prognóstico intermediário (sobrevida média de 44 meses).

Quimioterapia

Pacientes com declínio de 50% do valor do PSA inicial à quimioterapia, mantido ao menos por oito semanas, têm maior sobrevida quando comparados a pacientes nos quais a queda no nível do PSA não é expressiva.

TEMPO DE DUPLICAÇÃO DO PSA

Após tratamento definitivo (cirurgia ou radioterapia), alguns pacientes poderão apresentar recidiva bioquímica do PSA. Avaliação do risco de complicações e de morte por recidiva da doença pode ser mais realizada pelo tempo de duplicação do PSA após recidiva.

Pacientes com tempo de duplicação do PSA inferior a três meses têm maior risco de morte pela recorrência da doença, enquanto pacientes que apresentam recidiva bioquímica e tempo de duplicação do PSA superiores a 12 meses têm melhores prognósticos.

LEITURA RECOMENDADA

1. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1992;2327:1185-91.
2. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng/ml. *N Engl J Med.* 2004;350:2239-46.
3. Berger AP, Deibl M, Steiner H, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, et al. Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer: assessment of prostate cancer risk. *Prostate.* 2005;64(3):240-5.
4. Eggen SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with prostate specific antigen of 2,6 to 4,0 ng/ml and initially negative biopsy. *J Urol.* 2005;174(2):500-4.

UROLOGIA FUNDAMENTAL

5. D'Amico AA, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy JAMA. 2005;294(4):440-7.
6. Benson MC, Whang IS, Pantuk A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and cancer. J Urol. 1992;147(3 Pt 2):815-6.
7. Scardino P. Update: NCCN prostate cancer clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2005;3(Suppl 1):S29-33.
8. Nielsen ME, Makarov DV, Humphreys E, Mangold L, Partin AW, Walsh PC. Is it possible to compare PSA recurrence-free survival after surgery and radiotherapy using revised ASTRO criterion - "nadir + 2"? Urology. 2008;72(2):389-93.
9. Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. In: Walsh PC, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.3080-106.
10. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006;24(24):3984-90.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
22

Hiperplasia
Prostática Benigna

Hudson de Lima
Fabio Lorenzetti

INTRODUÇÃO

Hiperplasia prostática benigna (HPB) é condição clínica frequente a partir da sexta década de vida, sendo a neoplasia benigna mais comum no homem. Manifestações clínicas por crescimento benigno da próstata provocam aparecimento de sintomas urinários que geram impacto negativo na qualidade de vida dessa população. Estima-se em 30% a chance de um homem, durante sua vida, necessitar tratar sintomas decorrentes da HPB e, aproximadamente 10% de ser submetido a tratamento cirúrgico.

EPIDEMIOLOGIA

HPB é um processo relacionado ao envelhecimento masculino, com prevalência histológica de 10%, 50% e 90% respectivamente aos 25, 60 e 80 anos de idade. Embora suas manifestações clínicas ocorram menos comumente que a HPB histológica, elas avançam com a idade. Aos 55 anos, cerca de 25% dos homens apresentam sintomas de esvaziamento e aos 75 anos, cerca de metade queixam-se de redução da força e do calibre do jato urinário.

Vários estudos clínicos sobre a história natural da doença evidenciaram que os sintomas urinários da HPB são oscilantes, com períodos de piora e de melhora espontânea. Entre 30 a 60% dos pacientes referem melhora subjetiva dos sintomas quando reavaliados num período de três a sete meses após a consulta inicial, e; em cerca de um terço dos casos o quadro clínico deteriorou, resultando em cirurgia.

ETIOLOGIA

Sua etiologia não é totalmente conhecida, mas parece ser multifatorial e estar sob controle endócrino.

ENVELHECIMENTO

Envelhecimento é o principal fator de risco para desenvolvimento da HPB e seus sintomas. Diversos estudos mostram a relação entre idade e sua progressão, como no estudo de Olmsted County, no qual 13% dos homens entre 40 a 49 anos de idade apresentavam sintomas moderados a severos em comparação aos 28% com idade superior a 70 anos.

No envelhecimento masculino ocorre processo de remodelação prostática significativo, especialmente na zona de transição. Interferência no delicado equilíbrio entre fatores de crescimento celular e morte celular programada (apoptose) provocaria aumento do volume prostático. A principal alteração ocorre no metabolismo intracelular da célula basal, que se torna hipertrófica. O processo acompanha-se também da formação de cálculos e de corpórea amilácea.

Duas proteínas (TGF-beta 1 e Bcl-2) envolvidas na regulação da apoptose prostática encontram-se aumentadas na HPB quando comparadas a próstatas normais.

ALTERAÇÃO HORMONAL

Embora o andrógeno testicular testosterona não cause HPB, ele é necessário durante o desenvolvimento prostático na puberdade e até no envelhecimento. Proliferação de células prostáticas ocorre pela ação intraglandular da di-hidrotestosterona (DHT), metabólito ativo da testosterona. Conversão de testosterona em DHT ocorre pela ação da isoenzima 5-alfa-redutase (5-AR), presente nos fibroblastos do estroma e das células epiteliais basais. Estudos em cadáveres mostraram valores aumentados de DHT no tecido prostático examinado. Esses achados conduzem à interpretação de que DHT estaria intimamente associada à HPB.

SÍNDROME METABÓLICA

Associação entre síndrome metabólica e HPB vem sendo muito estudada. Hammarsten foi o primeiro a mostrar que *diabetes mellitus* não insulino dependente (NIDDM), hipertensão, obesidade e baixos níveis de HDL são fatores de risco para desenvolvimento da doença. Outro estudo com 250 pacientes suecos com HPB mostrou também haver relação positiva com pressão arterial diastólica elevada, IMC acima de 30 e relação negativa com os níveis de HDL. Concluíram que HPB seria um dos componentes da síndrome metabólica, um conjunto de anormalidades metabólicas relacionadas a um defeito na recaptção da glicose e secundárias à hiperinsulinemia.

INFLAMATÓRIO

Nos últimos anos, o papel da inflamação crônica tem se destacado na patogênese da HPB. Acredita-se que o processo inflamatório crônico induza o crescimento fibromuscular prostático. Nesse contexto baseado na remodelação tecidual do processo inflamatório, hipóxia resultante da maior demanda de oxigênio exigida pela inflamação tem papel importante na proliferação celular da próstata. Em ambiente com menor taxa de oxigênio ocorre neovascularização e aumento de fatores de crescimento endoteliais (FGF-7, FGF-beta, FGF-2 e IL-2).

GENÉTICO

Alguns estudos sugerem predisposição genética para HPB. Cerca de 50% dos homens com menos de 60 de idade anos submetidos a cirurgia prostática apresentariam consistente herança autossômica dominante. Parentes do sexo masculino têm risco relativo quatro vezes mais alto que a população normal para desenvolver a doença.

FISIOPATOLOGIA

Segundo McNeal, a próstata do adulto divide-se anatômica e funcionalmente em três zonas distintas: periférica, que corresponde a cerca de 75% do total da glândula, região de origem predominante do câncer;

central, que corresponde a cerca de 20% do volume prostático, de origem e função pouco conhecida; e zona de transição, que representa 5% do volume total junto às glândulas periuretrais. A Figura 1 mostra as regiões da próstata.

HPB começa como proliferação do estroma fibromuscular e do epitélio glandular na região periuretral e na zona de transição. A relação estroma-epitélio, que normalmente é de 2:1, torna-se 4:1 na hiperplasia prostática e os sintomas decorrentes da HPB resultam de três componentes básicos:

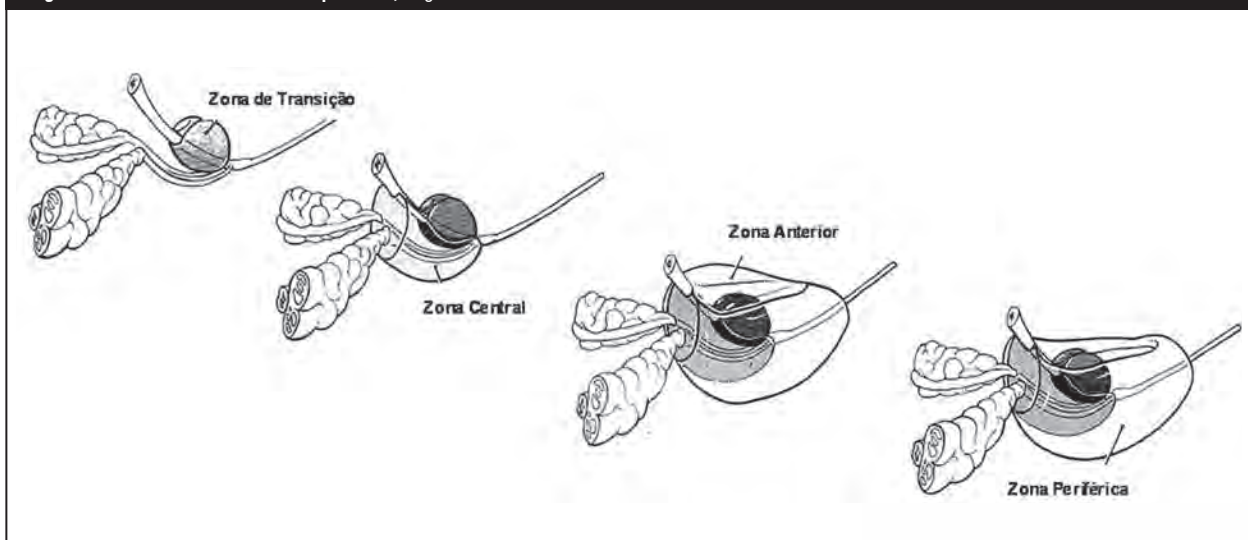
a. componente mecânico, no qual o aumento volumétrico da próstata provoca diminuição do calibre e aumento da resistência uretral, com consequente dificuldade de esvaziamento vesical;

b. componente dinâmico, representado pela atividade alfa-adrenérgica aumentada nessa região em virtude da presença na cápsula, no estroma prostático e no colo vesical de altos níveis desses receptores, causando elevação da resistência uretral;

c. componente vesical, decorrente das alterações secundárias à obstrução produzidas pela HPB na musculatura detrusora, que se traduzem por hiperatividade como resposta ao esforço contínuo na tentativa de esvaziamento ou por hipoatividade, resultando em falência muscular detrusora em fases mais avançadas da doença.

Em geral, esses três fatores atuam simultaneamente e sua resultante promove aparecimento e gravidade da sintomatologia da HPB.

Figura 1 – Anatomia funcional da próstata, segundo McNeal.



QUADRO CLÍNICO

Classicamente, os sintomas da HPB dividem-se em sintomas de armazenamento ou irritativos, que incluem frequência, urgência e nictúria, e; sintomas de esvaziamento ou obstrutivos, representados por redução do calibre e da força do jato urinário, intervalo entre as micções inferior a 2 horas, esforço ou demora em iniciar a micção, jato intermitente e esvaziamento incompleto.

Jato urinário fraco e intermitência são sintomas de altíssima prevalência em indivíduos com HPB. Resulta do aumento da resistência uretral à passagem da urina, mas ocorre também em situações onde a força contrátil vesical está comprometida. Podem ser igualmente observados nas estenoses uretrais, patologias obstrutivas do colo vesical (como na doença de Marion) e nas disfunções da musculatura detrusora.

Hesitância é o intervalo aumentado entre início do desejo miccional e ocorrência efetiva do fluxo urinário. Nos indivíduos normais esse intervalo representa alguns segundos. Na HPB, normalmente ocorre associada à jato urinário fraco, mas pode ser desencadeada por estresse ou por ambiente desconfortável (p.ex., banheiro público).

Esforço abdominal é realizado voluntariamente no intuito de aumentar a pressão intravesical para vencer a resistência uretral. Ocorre onde existe déficit da contratilidade vesical com ou sem resistência aumentada, e em alguns pacientes, como simples hábito miccional.

Gotejamento terminal pode ocorrer por permanência de pequeno volume urinário na uretra bulbar ou por falha na manutenção da pressão detrusora durante a fase miccional.

Polaciúria ou frequência urinária aumentada podem ser definidas como mais de oito micções ao dia e com intervalo menor que três horas.

Nictúria é o número de micções ocorridas durante o período normal de sono, refletindo esvaziamento vesical incompleto ou hiperatividade detrusora. Algumas condições aumentam a diurese no período noturno, como aumento na ingestão hídrica, deficiência da secreção de ADH, *diabetes mellitus* e insípido, ICC, insuficiência venosa periférica e uso de diuréticos.

Urgência e urgi-incontinência urinária decorrem de contrações involuntárias do detrusor. Refletem a resposta da musculatura vesical à obstrução crônica e a

alterações neurológicas e sensoriais da bexiga, normalmente associadas à frequência e à noctúria. Disúria e algúria são sintomas inespecíficos que podem ocorrer em processos inflamatórios do trato urinário inferior, como cistites, prostatites e uretrites.

Classicamente, retenção urinária aguda é o evento final da obstrução crônica causada pela HPB. Obstrução por patologias uretrais, do colo vesical e de origem neurogênica também podem culminar nesse evento.

DIAGNÓSTICO

A Organização Mundial de Saúde e as principais sociedades e associações urológicas do mundo estabeleceram a avaliação inicial mínima que quantifica os sintomas urinários por meio de um questionário, de exame de urina tipo I, da determinação do antígeno prostático específico (PSA) e do exame de toque retal. O intuito foi estabelecer um critério global para avaliação de pacientes com HPB.

O questionário analisa os sintomas relacionados ao trato urinário inferior (LUTS), cuja sigla legenda inglesa, I-PSS, corresponde a *international prostate score symptoms*. I-PSS tem sete questões e as respostas são quantificadas de 0 a 5 de acordo com a frequência com que a queixa ocorre naquele paciente. Uma única pergunta relativa à qualidade de vida (QV) é respondida separadamente no final, com notas variando de 0 a 6 (0 – ótimo [sem queixas] e 6 – péssimo [queixas acentuadas]). De acordo com os pontos decorrentes da soma dos sintomas irritativos e obstrutivos, os sintomas são catalogados em leves (0 a 7), moderados (8 a 19) e severos (20 a 35), cabendo o escore de 35 aos casos de retenção urinária. Os escores são usados para planejar e acompanhar o tratamento. A Tabela 1 mostra o I-PSS/QV.

Toque retal avalia tamanho e consistência da próstata e existência de nódulos ou mesmo de tecido muito alterado, de consistência pétrea, sugestiva de neoplasia maligna da próstata. Exame de urina tipo I deve ser realizado para descartar infecção ou hematuria.

Determinação do antígeno específico prostático (PSA) é obrigatória na avaliação inicial. Com inclusão do PSA associado ao toque retal, houve aumento na taxa de detecção de câncer da próstata. Os métodos mais utilizados para determinação do PSA referem como normal valores inferiores a 2,5 ng/ml em indivíduos abaixo de 65 anos de idade. Como podem ocorrer resultados diferentes de acordo com a técnica utilizada na dosagem

Tabela 1 – Escore internacional de sintomas prostáticos e qualidade de vida							
	Nenhuma vez	Menos de 1 vez em cada 5	Menos que a metade das vezes	Cerca de metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre	
	0	1	2	3	4	5	
1. No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após terminar de urinar?							
2. No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente menos de 2 horas após ter urinado?							
3. No último mês, quantas vezes você observou que ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?							
4. No último mês, quantas vezes você observou que foi difícil conter a urina?							
5. No último mês, quantas vezes você observou que o jato urinário estava fraco?							
6. No último mês, quantas vezes você teve de fazer força para começar a urinar?							
7. No último mês, quantas vezes, em média, você teve de se levantar à noite para urinar?	Nenhuma	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 ou + vezes	
Escore de sintomas						ESPI=	
	Ótimo	Satisfeito	Bem	Razoável	Descon-tente	Ruim	Péssi-mo
Se tivesse que viver toda a vida com os sintomas urinários que você sofre atualmente, como você se sentiria?	0	1	2	3	4	5	6
							QV=

do PSA, para acompanhamento sugere-se a realização de exames sempre no mesmo local e, portanto, com a mesma metodologia. É muito importante lembrar que PSA altera-se em situações como toque retal intempestivo, biópsia da próstata, trauma local (ciclismo, motociclismo, hipismo e exames, como colonoscopia) e com uso de medicações (antiandrogênicos, inibidores da 5-AR).

Ultrassonografia, urografia excretora, uretrocistoscopia e estudo urodinâmico não são incluídos na avaliação mínima inicial, pois seu uso deve ser restrito a casos duvidosos iniciais ou durante evolução não usual de tratamento instituído.

Realização de estudo urodinâmico de rotina é controverso, apesar de auxiliar no diagnóstico de obstrução infravesical e na orientação do tratamento adequado. Fluxometria isolada é insuficiente para orientar a probabilidade de obstrução em pacientes com HPB; estudo

de fluxo-pressão pode determinar o padrão obstrutivo e identificar hipocontratibilidade detrusora, motivo de falha importante no tratamento da HPB. Há consenso de que o exame deva ser realizado em pacientes que serão submetidos a tratamento cirúrgico e que tenham doenças que comprovadamente afetem o funcionamento vesical, como diabetes, etilismo crônico, doenças neurológicas (p. ex., Parkinson e esclerose múltipla) e indivíduos sintomáticos com idade inferior a 45 anos e próstata pequena. Embora o estudo de fluxo-pressão seja o melhor exame para inferir obstrução, há controvérsia em relação a seu papel para prever resposta ao tratamento instituído.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como sintomas relacionados ao trato urinário infe-

rior são inespecíficos e ocorrem em grande número de doenças, a Tabela 2 relaciona as principais moléstias que devem ser lembradas no diagnóstico diferencial da HPB.

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial da HPB		
Patologias vesicais	Patologias prostáticas	Patologias uretrais
Cistites infecciosas	Prostatites	Estenose uretral
Cistite actínica	Prostatodinia	Uretrites
Cálculo vesical	Câncer da próstata	Divertículo uretral
Câncer e bexiga	Infarto prostático	Cálculo uretral
Hiperatividade vesical	Cálculo prostático	Dissinergia esfinteriana

TRATAMENTO

Tratamento da HPB tem dois objetivos principais: primeiro, aliviar as manifestações clínicas do paciente; segundo, corrigir as complicações relacionadas ao crescimento prostático. Consensualmente, pacientes com sintomas leves (I-PSS <8) devem ser apenas acompanhados anualmente, enquanto aqueles com sintomas moderados a severos (I-PSS >8) são inicialmente conduzidos com terapia medicamentosa, sabendo-se que aqueles com sintomas severos (I-PSS >19) evoluem ao procedimento cirúrgico em cerca de 30% dos casos.

Tratamento clínico

Seguimento clínico

Muitos homens com HPB não apresentam queixas, portanto, são candidatos a seguimento clínico, que inclui orientação sobre a doença e monitoração anual. Essa modalidade terapêutica é a opção usada na maioria dos portadores de HPB e fundamenta-se em estudos nos quais a melhora sintomática espontânea sem tratamento foi da ordem de 42 a 45%.

Alfabloqueadores

Esse grupo de fármacos, o mais prescrito para tratamento de HPB, atua bloqueando os receptores alfa-1 adrenérgicos no músculo liso existente no estroma

prostático, na uretra e no colo vesical. Dessa forma, relaxam a musculatura lisa prostática e do colo vesical, diminuindo a resistência ao fluxo urinário e, por conseguinte, ocorre melhora dos sintomas. Adicionalmente, alguns alfabloqueadores atuam induzindo apoptose celular prostática.

Melhora clínica é sentida nos primeiros dias de tratamento, que se mantém com a terapia continuada. Uso de alfabloqueadores sofre pouca influência pelo tamanho da próstata ou pelo valor do PSA. Sua principal indicação reside nos pacientes com próstata de pequeno tamanho, que necessitam de rápido alívio dos sintomas. Ocorre diminuição de 30 a 40% nos sintomas de esvaziamento e melhora de 16 a 25% no fluxo urinário máximo.

Apesar de efeitos sobreponíveis no tratamento, existem diferenças no perfil de segurança de acordo com o alfabloqueador usado. Por exemplo, pelo caráter seletivo do bloqueio, tamsulozina e alfuzosina têm menor probabilidade de causar hipotensão ortostática, principal efeito colateral nessa classe de fármacos, porém cursam com maior incidência de ejaculação retrógrada. A Tabela 3 mostra os principais medicamentos e as posologias utilizadas no tratamento medicamentoso da HPB.

Tabela 3 – Principais medicamentos de uso clínico e dosagens usadas na HPB	
Classificação	Posologia oral
Alfabloqueadores	
α – 1 de longa ação Doxazosina	2, 4 ou 8 mg/dia
α – 1A seletivo Tansulosina Alfuzosina	0,4 a 0,8 mg/dia 10 mg/dia
Inibidores da 5-AR	
Finasterida Dutasterida	5 mg/dia 0,5 mg/dia

Inibidores da 5-AR

Testosterona é convertida pela enzima 5-AR numa forma mais potente, a di-hidrotestosterona (DHT). Existem duas isoenzimas de 5-AR: tipo 1 (presente no fígado, pele, folículos pilosos, glândula sebácea e em pequena quantidade na próstata); tipo 2 (responsável pela masculinização do feto e presente na próstata em maior quantidade).

Finasterida e dutasterida são os principais inibidores da 5-AR. O primeiro inibe a enzima tipo 2, enquanto o segundo inibe ambos os subtipos da 5-AR. Ação inibitória provoca diminuição de 70 a 90% nos níveis intraprostáticos de DHT, reduzindo o volume prostático em cerca de 20% e os níveis do PSA em aproximadamente 50%. Trabalhos relatam melhora sintomática, com diminuição do risco de cirurgia e da progressão clínica da doença.

Efeitos colaterais (Tabela 4) dos inibidores da 5-AR são relacionados a queixas de disfunção sexual, como diminuição da libido, alteração ejaculatória e ginecomastia.

Tabela 4 – Efeitos colaterais dos inibidores da 5-AR		
Efeito colateral	Inibidor 5-AR tipo 2 (finasterida)	Inibidor 5-AR tipo 1 e 2 (dutasterida)
Disfunção erétil	3 a 4%	1 a 6%
Diminuição da libido	4 a 5%	4%
Ejaculação tardia	4 a 5%	1 a 2%
Ginecomastia	-	1 a 2%

Terapia combinada

Inibidores da 5-AR e alfabloqueadores são tratamentos efetivos usados na HPB. Terapia hormonal atua sobre o componente estático, enquanto alfabloqueadores agem na obstrução dinâmica da HPB. Os últimos consensos sobre essa disfunção colocam pacientes com próstata acima de 30 g ao USTR, com PSA acima de 1,5 ng/ml, volume residual moderado e I-PSS >12 como sendo de risco para progressão da doença (retenção urinária e cirurgia). Dessa forma, terapia combinada atua nos dois componentes obstrutivos da HPB, alterando a história natural da doença.

O primeiro estudo a investigar a combinação inibidor da 5-AR e alfa-bloqueador foi o *Veterans Administration Cooperative Trial*, um estudo de quatro braços que comparou uso de placebo, finasterida, terazosina e de finasterida + terazosina e, ao final do estudo, não encontrou benefícios no uso da terapia combinada em relação ao uso isolado de alfabloqueador. No entanto, recentemente dois estudos randomizados mostraram

benefícios da terapia combinada, principalmente no subgrupo de pacientes com próstata volumosa e escore de sintomas de moderado a severo.

No estudo *Medical Treatment of Prostatic Symptoms* (MTOPS), 3.047 pacientes foram avaliados com uso de finasterida associado a doxazosina por quatro anos, comparando-se com monoterapia e placebo. Ao fim de 4,5 anos de acompanhamento, pacientes com próstata acima de 25 g apresentaram menor risco de progressão da doença quando tratados com as duas drogas.

Já no estudo *Combination of Avodart and Tamulosin* (CombAT), os resultados parciais publicados recentemente mostraram que a associação de drogas foi superior à monoterapia isolada. Achado complementar do estudo MTOPS mostrou que terapia combinada foi melhor que monoterapia com inibidor da 5-AR, mas não com monoterapia usando alfabloqueador. Provavelmente, essa diferença reflete a discrepância entre as populações avaliadas em cada estudo: enquanto no MTOPS o volume médio da próstata foi de 36,3 cc e o PSA médio foi de 2,4 ng/ml, no estudo CombAT esses valores foram respectivamente de 55,0 cc e 4,0 ng/ml no início do estudo. Ou seja, o CombAT focou seu estudo no grupo de pacientes que teoricamente obteriam melhor resposta à terapia combinada, conforme observado no MTOPS.

Em resumo, esse estudo reforça os resultados do estudo MTOPS, mostrando benefícios da terapia combinada em homens com próstata volumosa na ultrassonografia transretal (>30ml) e LUTS moderados a severos.

Fitoterápicos

Emprego de agentes fitoterápicos é muito utilizado na Europa para tratamento de HPB. Análise crítica da literatura, onde poucos estudos randomizados são encontrados, justificam seu emprego como tratamento de primeira linha. Diversos extratos de plantas são usados como fitoterápicos, por exemplo, fruto do saw palmetto (*Serenoa repens*), casca de *Pygeum africanum*, raiz da *Echinacea purpurea* e *Hypoxis rooperi*. A eles são atribuídas propriedades antiandrogênicas, anti-inflamatórias e antiproliferativas. Entretanto, por causa da heterogenicidade dos agentes e da metodologia aplicada nesses estudos, *guidelines* europeu, norte-americano e da SBU não recomendam seu uso.

Tratamento minimamente invasivo

O tratamento considerado padrão-ouro na HPB é a ressecção transuretral da próstata (RTUP), sendo todos os outros tratamentos comparados a ele. Entretanto, como qualquer procedimento cirúrgico, está associada a considerável índice de morbidade e de complicações. Em razão disso, nas últimas décadas novas opções de tratamento têm sido desenvolvidas e empregadas com intuito de apresentar resultados superponíveis à RTUP, porém com menor tempo cirúrgico, menor permanência hospitalar, menores taxas de complicações e menor custo, conhecidos como terapias minimamente invasivas (TMI). Os principais tipos de TMI usados são:

Stents uretrais

Desenvolvidos a partir dos *stents* usados na angioplastia cardiovascular, são dispositivos introduzidos por via endoscópica na uretra prostática e existem dois tipos: temporários e definitivos. Em geral, são recobertos por urotélio cerca de 4 a 6 meses após instalados. Sua indicação seria para pacientes sem condições clínicas para procedimentos anestésico e cirúrgico. São pouco utilizados em nosso meio devido seu alto custo e da transitoriedade de seus resultados.

Termoterapia transuretral por micro-ondas (TUMT)

O princípio baseia-se no aquecimento da próstata acima de 45 °C com cateter transuretral, formando necrose de coagulação. Pode ser realizada com anestesia local e sedação endovenosa. Obtém-se melhora no I-PSS e no fluxo urinário, porém não é tão efetiva como a RTUP, comparado-se respostas subjetivas e parâmetros objetivos.

Ablação transuretral por agulha (TUNA)

Utilizando-se um gerador de radiofrequência e um aparelho endoscópico que acessa a luz uretral é possível liberar calor no interior da próstata através da penetração de agulhas. O resultado final é a formação de áreas de necrose de coagulação no tecido prostático. Após reabsorção da necrose ocorreria melhora dos sintomas obstrutivos. Indicado para pacientes com escore de sintomas moderados, próstatas menores de 40 g e lobos

laterais proeminentes. As complicações mais frequentes são retenção urinária, hematúria, frequência e urgência, que podem persistir por até duas semanas após o procedimento. Sua principal vantagem reside no fato de ser realizada sob sedação endovenosa e anestesia local, sem necessidade de internação.

Ablação prostática por holmium laser (HoLAP)

Holmium laser vaporiza a água dos tecidos e tem boa propriedade hemostática. Pode ser usado em pacientes em uso de anticoagulantes. Suas principais desvantagens são tempo cirúrgico longo, falta de material para estudo anatomopatológico e sintomas irritativos prolongados no pós-operatório, além do alto custo do aparelho e de sua manutenção.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia mais apropriada é uma decisão técnica que depende do cirurgião com base em sua experiência pessoal, nas condições clínicas do doente e nas disponibilidades existentes, que devem ser sempre amplamente discutidas e ponderadas com o paciente. As principais indicações cirúrgicas para HPB são mostradas no Quadro 1.

Tabela 5 – Principais indicações cirúrgicas para HPB

- Retenção urinária persistente
- Infecções urinárias de repetição
- Ureteroidronefrose
- Insuficiência renal pós-renal
- Falha do tratamento medicamentoso

A seguir, são analisadas as principais formas de tratamento cirúrgico.

Incisão transuretral da próstata (ITUP)

ITUP é uma incisão transuretral que se estende da região do triângulo vesical justa-meatal e termina no *verumontanum* prostático e, em profundidade até a gordura retrovesical e prostática, seccionando o colo vesical. É uma técnica de fácil execução, rápida recu-

peração e com resultados superponíveis à RTUP. Sua indicação principal seria para pacientes jovens, com sintomatologia de moderada a severa e com próstata de pequeno tamanho (inferiores a 30 g). Apresenta baixa morbidade (menor sangramento, menores problemas de ejaculação e menor tempo de cateterismo) e a taxa de retratamento após cinco anos é de 15%.

Ressecção transuretral da próstata (RTUP)

RTUP é uma das cirurgias mais realizadas em urologia e, é a técnica-padrão no tratamento cirúrgico da HBP nos últimos 30 anos. O número de procedimentos vem diminuindo nas duas últimas décadas como reflexo da existência de tratamento farmacológico eficaz e de maior conhecimento sobre suas complicações e suas limitações. É uma técnica aplicada a próstatas de dimensões inferiores a 60 g, embora sua execução seja operador-dependente.

Tem excelente expectativa de melhora sintomática do I-PSS (85 a 90%) e do fluxo urinário (150%), mas como qualquer procedimento, apresenta taxa considerável de complicações. Como complicações intra e perioperatórias podemos citar risco de hemorragia com necessidade de transfusão (4%) e síndrome pós-RTUP ou intoxicação hídrica, que resulta na absorção intravascular de líquido de irrigação hiposmolar, provocando alterações como hiponatremia, hipercalemia, hemólise, convulsões e coma (2%). Complicações tardias incluem disfunção erétil (4,2%), ejaculação retrógrada (75%), incontinência urinária (1%) e estenose uretral ou de colo vesical (3%), o que condiciona a taxa de retratamento (médico e/ou cirúrgico) de 7 a 12% em oito anos.

Prostatectomia aberta

Prostatectomia aberta é realizada com incisão abdominal infraumbilical e realiza-se enucleação do adenoma por via transvesical suprapúbica ou por via retropúbica (técnica de Millin). É reservada para próstata de maiores dimensões (acima de 80 g) e é a técnica com melhores resultados a longo prazo nos parâmetros clínicos (95%) e no fluxo urinário (200%), além de menor taxa de reintervenção (2%). No entanto, é a forma terapêutica mais invasiva, acompanhando-se

frequentemente de transfusões sanguíneas (3 a 5%) e permanência hospitalar prolongada, assim como longo período de inatividade. Apesar disso, temos verificado, nos últimos anos, aumento em sua indicação. Tratamentos clínicos frequentemente postergam a cirurgia, acarretando operações em próstatas cada vez maiores.

COMPLICAÇÕES

Pacientes com HPB podem evoluir com complicações, como retenção urinária, litíase vesical, infecção urinária, insuficiência renal e hematuria. Retenção urinária ocorre em 2 a 10% dos casos e está implicada não apenas com falência grave do detrusor mediante obstrução, mas também pode estar associada à ingestão de alguns medicamentos (anticolinérgicos, antidepressivos, ansiolíticos e vasoconstritores nasais) ou com ocorrência de infartos na próstata ou de prostatite aguda. Nessas duas últimas situações, o quadro de retenção é temporário, não exigindo intervenção cirúrgica para sua resolução.

Litíase vesical está quase sempre associada à obstrução prostática, por isso tende a recidivar quando se realiza intervenção apenas para remoção de cálculos vesicais, sem cirurgia concomitante para alívio do processo obstrutivo.

Infecções urinárias recorrentes surgem em cerca de 5% dos pacientes com HBP, piorando os sintomas urinários e, por vezes, desencadeando retenção urinária. Essas infecções resultam de colonização prostática ou de urina residual e podem provocar quadros de bacteremia, o que justifica a remoção da próstata nos casos de infecção persistente.

Insuficiência renal obstrutiva (pós-renal) é observada em 2 a 3% dos pacientes com HBP e, em metade desses casos, o quadro instala-se silenciosamente, o que dificulta seu diagnóstico. Essa complicação obriga a realização de cirurgia, que deve ser executada após um período de sondagem vesical contínua. Esse cuidado promove melhora do quadro de insuficiência renal e, com isso, reduz a morbidade cirúrgica.

Hematuria macroscópica surge em alguns pacientes com hiperplasia prostática por causa da ruptura de vasos submucosos locais. Essa manifestação tende a ceder espontaneamente, mas pacientes nessa situação devem ser explorados cuidadosamente, já que hematuria correlaciona-se com outras afecções, como tumores ou litíase.

LEITURA RECOMENDADA

1. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of BPH. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. 9.ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.2727-44.
2. Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history. *Urol Clin N Am*. 2009;36:403-15.
3. Emberton M, Fitzpatrick JM, Garcia-Losa M, Qizilbash N, Djavan B. Progression of benign prostatic hyperplasia: systematic review of the placebo arms of clinical trials. *BJU Int*. 2008;102(8):981-6.
4. Mundy AR. The prostate and benign prostatic hiperplasia. In: Mundy AR, Fitzpatrick JM, Neal DE, George NJR (eds). *The scientific basis of urology*. Oxford: Isis Medical Media; 1999. p.257-73.
5. Committee APG. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003;170:530-47.
6. Hering F, et al. Diretrizes em Hiperplasia Prostática Benigna. SBU e AMB 2009.
7. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT and ALF-ONE. *BJU Int*. 2008;3:17-21.
8. De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja-Sanz C, Nordling J, Emberton M, et al. EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia. Disponível em: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf. Acesso em: maio de 2010.
9. Rodrigues AO. Tratamento cirúrgico da hiperplasia prostática benigna. In: Wroclawsky ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V (eds). *Guia prático de urologia*. São Paulo: Segmento; 2003. p.287-8.
10. Kirby R, Lepor H. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.2773-801.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
23

Câncer de Próstata
Localizado

Stênio de Cássio Zequi
Rodrigo Sousa Madeira Campos

INTRODUÇÃO

Anteriormente ao emprego do PSA, 70 a 80% dos diagnósticos de câncer de próstata (CP) se davam por sintomatologia. Nessa situação, os pacientes apresentavam doença avançada localmente (queixas urinárias, dor pélvica e uretero-hidronefrose) ou metastática (dor, anemia, caquexia, fraturas patológicas e compressões raquimedulares, entre outros). A partir do uso do marcador e da intensificação do diagnóstico precoce nos países desenvolvidos, cerca de 80% dos casos de CP são diagnosticados em fase inicial, subclínica, por vezes sem lesões palpáveis ao toque retal (estádio T1c). Isso favorece as chances de cura e o emprego de monoterapias, tratamentos menos invasivos ou mesmo seguimento ativo em casos selecionados.

No Estado de São Paulo, em 2005, em estudo da Sociedade Brasileira de Urologia – seccional São Paulo, 76% dos casos correspondiam à doença localizada, 16,6% à doença localmente avançada e em 7,6% havia metástases a distância. Paralelamente, nos Estados Unidos, a partir de 2000, ocorreu declínio nas taxas de mortalidade pela doença, que estavam estagnadas nas últimas quatro décadas, equiparando-se a taxas de 1957. Recentemente, têm atingido níveis da década de 1940.

Como podemos ver, a maioria dos casos de CP diagnosticados corresponde à doença localizada, situação em que a participação do urologista é fundamental. Nessa população de pacientes portadores de tumores tratáveis e potencialmente curáveis, o papel do especialista é selecionar as alternativas terapêuticas mais adequadas, considerando os efeitos colaterais e o risco de supertratamento de tumores pouco agressivos.

Desse modo, é primordial quantificar a doença por meio de seu adequado estadiamento, conhecer fatores prognósticos que influenciarão a evolução clínica de cada caso e as respostas terapêuticas, além de ter uma visão das modalidades de tratamento disponíveis e suas principais indicações.

EPIDEMIOLOGIA

Câncer de próstata é o tumor sólido mais frequente em humanos e um dos principais em mortalidade. Em 2009, nos Estados Unidos, estimou-se a ocorrência de 192.000 casos novos e 27.000 mortes. Atualmente, 2.200.000 norte-americanos convivem com CP. Em

2005, foram diagnosticados 543.000 novos casos no mundo. No Brasil, para 2010 o Instituto Nacional do Câncer (Inca) prevê 53.000 novos casos, com 8.000 mortes pela doença. Estima-se que atualmente o risco de um norte-americano ser diagnosticado com CP é de 1 em 6 indivíduos (15%) e o risco de óbito pela neoplasia é de 1 em 30 (3,3%). Na Europa, a mortalidade é de 23 casos/1 milhão. No Brasil, oscila próximo a 17/100 mil.

A mortalidade vem caindo nos EUA por vários motivos: disponibilização do PSA, diagnósticos precoces, migração para estádios mais iniciais ao diagnóstico, melhora do arsenal terapêutico, popularização da prostatectomia radical (PR) e da radioterapia (RT), aumento da eficácia da quimioterapia em casos extremos e artefatos estatísticos promovidos para diagnóstico precoce.

CLASSIFICAÇÃO, ESTADIAMENTO E GRUPOS DE RISCO

O primeiro passo diante do CP localizado é mensurar a extensão da doença. Para pacientes com níveis de PSA <20, Gleason score igual a 6 e estágio igual a T2a, o risco de metástases linfonodais e a distância é menor que 3%, não sendo necessária a solicitação de cintilografia óssea e de tomografia abdominal (TC) e pélvica. Pacientes com níveis de PSA >20 ng/ml ou Gleason score igual a 7 ou estágio igual a T2b ou com suspeita clínica de metástases devem fazer cintilografia óssea e TC de abdome e de pélvis. Demais exames serão necessários se houver suspeita clínica (Figura 1). Os métodos de imagens disponíveis na prática clínica (TC, ressonância magnética [RM] e ultrassonografia [US]) não apresentam acurácia satisfatória para detecção de micrometástases linfonodais.

Os principais fatores prognósticos no CP localizado são estágio clínico, score de Gleason e níveis de PSA. Com base nesses dados, várias classificações de risco para recidiva clínica ou bioquímica foram criadas no intuito de permitir uma visão geral dos casos. Simplificadamente, dividem-se os casos em risco alto, baixo e intermediário, conforme Tabela 1. De modo geral, casos de baixo risco podem ser submetidos a monoterapia, por meio de cirurgia e modalidades de RT podem ainda ser submetidos a seguimentos clínicos ou a protocolos de vigilância ativa e intervenção tardia. Casos de riscos

Figura 1 – Algoritmo para estadiamento do câncer de próstata.

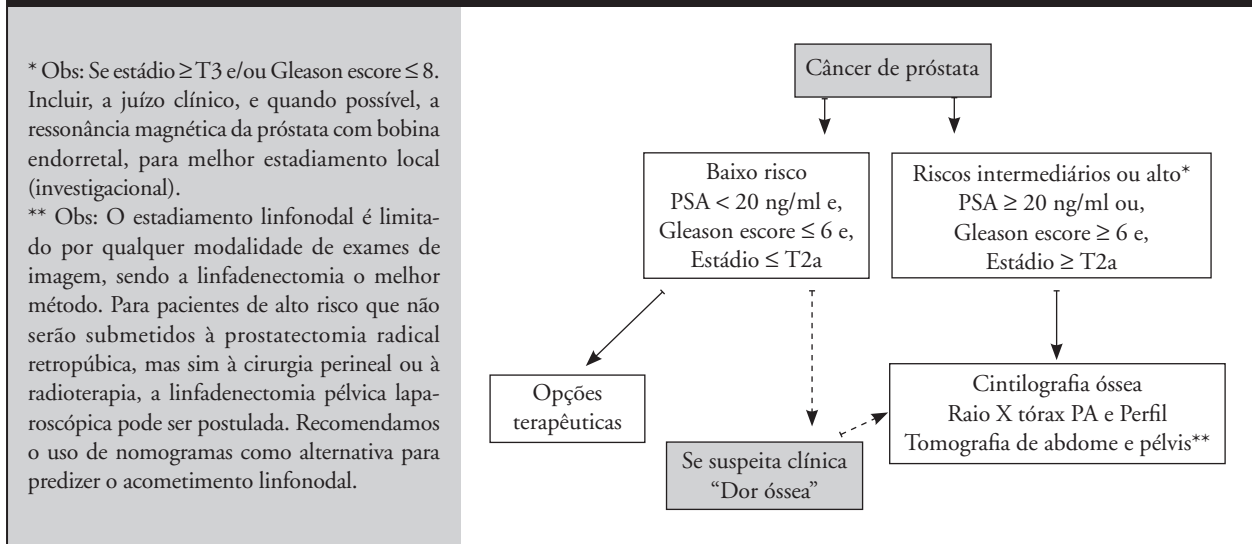


Tabela 1 – Grupos de riscos para recidiva para CP localizado e localmente avançado

Baixo risco	PSA < 10 ng/ml e Gleason score 2 a 6 e estágio $\leq T2a$
Risco intermediário	PSA 10 a 20 ng/ml ou Gleason score 7, ou estádios T2b-c
Alto risco	PSA > 20 ng/ml ou Gleason score 8 a 10, ou estádios T3a-b
Muito alto risco	Estádios T3c-T4 ou qualquer T, N1-

Fonte: Shipley W, et al. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology; 2006.

intermediário e elevado sempre demandam tratamento, sendo que esses últimos podem ser submetidos a associações de tratamentos, como cirurgia seguida de RT ou hormonioterapia (HT) ou RT+HT.

Recentemente, tem-se dado valor à “cinética do PSA”. Pacientes que tenham tido elevação de mais de 2,0 ng/ml no ano antecedente ao seu diagnóstico têm, em geral, prognóstico mais reservado. Score de Gleason e número ou porcentagem de fragmentos positivos nas biópsias também são fatores prognósticos importantes. Pacientes com mais de 30 a 50% dos fragmentos acometidos constituem maior risco de recidiva ou progressão. Esses dados de biópsias são ainda mais significativos para casos que serão submetidos a RT, já que nesses pacientes não disporemos do espécime cirúrgico para avaliação.

Nenhum dos fatores prognósticos isolados tem valor preditivo independente ou superior ao da associação dos demais fatores envolvidos. Assim, dispomos de nomogramas (p. ex., www.mskcc.org - nomograms) que

forneem o prognóstico individualizado, considerando inúmeras variáveis, com acurácia superior.

RASTREAMENTO (SCREENING)

Esse talvez seja um dos temas mais polêmicos em relação ao CP: a validade ou não do emprego de rastreamentos populacionais para sua detecção precoce. Embora seja uma doença muito prevalente e com campanhas desse mote possa ser diagnosticada precocemente, a comprovação de aumento de sobrevida e vantagem econômica com rastreamento permanecem em aberto.

Até 2009, não dispunhamos de estudos com nível de evidências satisfatórias. Havia publicações de caso-controle ou comparativos regionais (Canadá, Europa e regiões dos EUA) com imperfeições metodológicas que, às vezes, favoreciam o emprego do PSA e de toque retal para detecção precoce; em outras circunstâncias ocorria o inverso.

Em locais como a província de Tyrol, na Áustria, campanhas de rastreamento populacional reduziram as taxas de mortalidade em comparação com o restante do país e aumentaram a realização de cirurgias preservadoras de feixes neurovasculares, porém trata-se de um grupo que foi tratado em centros de excelência, não refletindo a prática habitual.

Há dois grandes estudos randomizados em andamento: *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), com 168.000 homens em diversos países europeus, e *Prostate, Lung, Colon and Ovary* (PLCO), com 69.000 norte-americanos. Em ambos os estudos, metade dos indivíduos foi alocada para abordagem tradicional e metade foi inserida nos programas de *screening* para CP.

No estudo norte-americano, os pacientes foram rastreados por meio da dosagem de PSA e de toque retal anuais, com nota de corte do PSA de 4,0 ng/ml. Já no ERSPC, indivíduos foram submetidos a dosagens de PSA a cada 3 anos, com nota de corte de 3,0 ng/ml e o toque retal foi abolido. No estudo europeu, após nove anos de seguimento, o grupo rastreado apresentou sobrevida câncer-específica 20% superior aos indivíduos não rastreados. Após correções estatísticas, a diferença ficou em 31%, com tendência de distanciamento das curvas a longo prazo. Embora esse resultado tenha sido jubilado, revelou a faceta indesejável dos rastreamentos populacionais: risco de superdiagnóstico e de potenciais supertratamentos e seus efeitos adversos associados. O estudo revelou que para que fosse salva uma vida por CP seriam necessários tratamento de 48 indivíduos e rastreamento de 1.410, o que ainda não autoriza a recomendação corriqueira de rastreamento pelas autoridades de saúde.

No estudo americano PLCO, após quase oito anos de seguimento não se detectou diferenças estatísticas significativas de mortalidade entre os grupos. Ao contrário do que ocorre na Europa, nos EUA a dosagem de PSA é parte da prática médica habitual, o que interferiu nos resultados desse estudo: no braço de indivíduos aleatorizados para não ser rastreados, 42% já tinha se submetido a pelo menos uma dosagem de PSA antes de entrar no estudo (9%, a duas dosagens). Essa contaminação pode ter interferido nos resultados, pois na verdade os portadores de câncer deveriam ter sido excluídos previamente com esses exames e, portanto, no grupo de prática habitual muitos já tinham sido indiretamente rastreados antes. No ERSPC houve apenas 6% de contaminação.

Permanece intensa controvérsia. Embora rastreamento salve vidas, está associado a superdiagnóstico, supertratamento, riscos de biópsias desnecessárias e a ansiedade; permitindo o diagnóstico precoce da doença subclínica e promove antecipação de cerca de 10 a 12 anos no diagnóstico da doença significativa, num fenômeno denominado de *lead time*. Deveremos aguardar resultados mais maduros e de futuros estudos com grande casuística.

TRATAMENTO

Para tratamento do CP localizado, vários fatores devem ser considerados além dos dependentes diretamente da neoplasia, como níveis de PSA, estadiamento e escore de Gleason. Fatores dependentes do paciente em questão devem ser considerados: idade e expectativa de vida, comorbidades, prognóstico, atividade e interesse sexual, presença ou ausência de obstrução urinária infravesical, principalmente por hiperplasia prostática associada, perfil psicológico e capacidade socioeconômica de aderência ao seguimento pós-tratamento ou de se submeter a observação clínica.

São candidatos a tratamento com intuito curativo todos os pacientes com expectativa de vida mínima de dez anos, nos estádios T1b/c e T2 e alguns casos T3 selecionados (doença localmente avançada). Nos casos de estágio T1a (<5% do material ressecado na RTU de próstata), só serão tratados pacientes com elevação de PSA, alto grau de Gleason ou longa expectativa de vida que não possam ou não desejem ser seguidos. Pacientes mais velhos, com expectativa de vida reduzida ou com comorbidades significativas podem ser observados, principalmente se portadores de neoplasias pouco agressivas.

Prostatectomia radical (PR)

PR é o método mais popular na comunidade urológica, sendo padrão-ouro para muitos autores. Permite excelente controle da doença localizada, com sobrevida livre de progressão em dez anos de 47 a 73% em séries recentes e sobrevida livre de recorrência bioquímica excelente. Para casos de bom prognóstico, taxas de sobrevida global são superponíveis à dos pacientes de mesma idade sem câncer. PR proporciona pronto diagnóstico de recidiva bioquímica pela remoção da fonte benigna produtora de PSA e tem limitada morbimortalidade. Após refinamentos propostos por Walsh et al. com modernas

técnicas de preservação dos feixes neurovasculares, é método bastante seguro. Pode ser realizada por diversas vias, cujas vantagens e desvantagens discutiremos adiante.

PR é o método preferencial principalmente para pacientes mais jovens e com boa saúde, tem maiores taxas de disfunção sexual, na fase aguda, e baixos níveis de incontinência urinária grave e, é reprodutível em nosso meio, pois seu aprendizado não requer materiais cirúrgicos especiais. Trata ainda obstrução infravesical, se presente.

A maioria dos casos de CP localizado é submetida a cirurgia com preservação neurovascular. Ressecção das bandas unilaterais ocorre em 10% e bilaterais em <5% das vezes. Embora com resultados similares, as abordagens por vídeo requerem longa curva de aprendizado e devem ser realizadas por cirurgiões experientes, sob pena de maior índice de margens positivas e maiores complicações na fase de aprendizado.

Recuperação da continência urinária pode demandar 3 a 6 meses e da potência sexual, cerca de 18 meses. Pacientes jovens (abaixo de 65 anos) com boa potência prévia e submetidos a cirurgias preservadoras dos feixes neurovasculares são melhores candidatos a permanecerem potentes. Reinício da atividade sexual deve ser estimulado o mais precocemente possível.

O principal mecanismo responsável pela manutenção da continência urinária é o esfíncter uretral estriado íntegro, tendo preservação do colo vesical importância discutível. Preservação das bandas neurovasculares pode contribuir para melhor continência pós-operatória. Nos principais centros de tratamento, incontinência grave ocorre em menos de 3% dos pacientes tratados.

Estudo randomizado escandinavo, com cerca de 700 pacientes (70% com tumores palpáveis), comparando observação clínica *versus* realização de PR, mostrou melhor sobrevida específica e livre de doença entre os operados. Não houve diferença em qualidade de vida. Cirurgia apresentou maior toxicidade sexual e urinária e pacientes observados tiveram maior índice de ressecções endoscópicas para obstrução urinária e mais laminectomias por metástases. Foi o primeiro estudo controlado que mostrou superioridade da cirurgia em comparação à observação (*watchful-waiting*) para tumores com significância clínica.

A via de acesso para realização da cirurgia desperta muita discussão e é fonte de muitas controvérsias. Podemos dizer que cada método tem vantagens e desvan-

tagens e cabe ao cirurgião julgar aquele que é melhor ao paciente em questão e ao meio em que desenvolve a sua atividade profissional. Nos parágrafos a seguir podemos apontar os principais prós e contras de cada método.

PR realizada por via perineal tem a vantagem de deixar uma cicatriz mais estética e possivelmente menos dolorosa. A anastomose uretrovesical é realizada com visualização mais direta. Tem baixo custo e pode ser reproduzida em qualquer meio por cirurgião bem treinado. Em casos especiais, como pacientes transplantados renais, ou qualquer outra condição que dificulte o acesso à próstata pelo espaço de Retzius pode representar vantagem. No entanto, não permite realização de linfadenectomia pela mesma via, o que é um problema para pacientes em quem esse procedimento é obrigatório (riscos intermediário e alto). Alguns trabalhos apontam ainda para maior incidência de incontinência fecal (até 14%), o que é refutado por outros. Em pacientes muito obesos, o posicionamento pode tornar a ventilação especialmente difícil.

Cirurgia radical via retropúbica, como preconizada por Walsh, encontra-se amplamente difundida em nosso meio e, é a preferida na maioria dos serviços. Historicamente, é o padrão-ouro com o qual as outras vias de acesso são comparadas. Permite a realização da linfadenectomia pela mesma incisão, apresenta baixo custo e pode ser reproduzida em qualquer hospital com um mínimo de aparato e sempre por via extraperitoneal. Tem resultados oncológicos e funcionais muito bem documentados na literatura, com períodos de seguimento bastante amplos. Permite ser realizada com incisões pequenas na parte inferior do abdome, equivalente em tamanho ao das incisões das cirurgias por vídeo. Pode ser difícil tecnicamente em pacientes submetidos previamente a prostatectomias transvesicais prévias, irradiados, transplantados renais ou com fraturas prévias de bacia.

PR laparoscópica tem o atrativo de ser realizada com incisões menores e com menor dor pós-operatória. Normalmente, causa menos sangramento e períodos de internação mais curtos. A magnificação da imagem e a câmara no interior da pelve facilitam muito a visualização das estruturas. No entanto, requer vários materiais especiais e a curva de aprendizado costuma ser especialmente longa. Em pacientes de maior risco, realização de linfadenectomia mais extensa pode prolongar bastante o procedimento e, nos casos de doença localmente avançada, ausência de tato e de

visão em duas dimensões pode dificultar sobremaneira a ressecção da peça. Pode ser realizada intra ou extraperitoneal. Resultados oncológicos e funcionais que conhecemos provêm de estudos mais recentes e se assemelham à cirurgia retropúbica. Requer equipe completa bem treinada e materiais adequados, tanto permanente como descartáveis.

Prostatectomia laparoscópica assistida por robô veio encurtar sobremaneira a curva de aprendizado em comparação à laparoscópica e torna o procedimento menos árduo. Visão em terceira dimensão, magnificação da imagem e operar na posição sentada no console, com a possibilidade de fazer pequenas pausas, aumentam sobremaneira o conforto e a segurança do procedimento. Tem também as vantagens de menor sangramento, menor dor pós-operatória e menor tempo de internação. No entanto, apesar de disponível em nosso meio, essa tecnologia só é encontrada em poucos hospitais de grandes cidades do nosso país. Além disso, o equipamento tem alto custo de aquisição e de manutenção, o que torna difícil viabilizá-lo para a maioria das instituições brasileiras. Resultados oncológicos e funcionais a longo prazo ainda não são bem conhecidos e muitos serviços no mundo estão passando pela curva de aprendizado.

Estudo comparando o resultado funcional de pacientes submetidos a PR retropúbica e laparoscópica, publicado por Dahl et al. em 2009, aponta para resultados funcionais semelhantes ao final de um ano nos dois grupos. Outro estudo de Hu et al., comparando PR retropúbica *versus* às demais técnicas minimamente invasivas (laparoscópica e robótica) sugeriu índice similar de tratamentos complementares em virtude de margens comprometidas e maior índice de complicações genitourinárias, incontinência urinária e impotência sexual nos submetidos a cirurgia minimamente invasiva. Como vantagens, aconteceram menos transfusões, menos complicações cirúrgicas e menos estenoses, porém trata-se de estudo retrospectivo com vários pacientes não tratados em centros de excelência e com alguns problemas metodológicos. Outras revisões recentes da literatura europeia e norte-americana não comprovam ainda superioridade sobre a cirurgia aberta. Podemos considerar os resultados similares e devemos acompanhar os progressos das técnicas minimamente invasivas.

Cabe-nos, portanto, adequar a indicação da técnica cirúrgica ao indivíduo e ao meio em que se encontra. Uma vez escolhido o método, devemos nos esforçar ao

máximo para aprimorar aquela técnica, melhorando os resultados da cirurgia.

O real benefício da linfadenectomia e a extensão na qual esse procedimento deve ser realizado permanecem controversos. Detecção de metástases linfonodais em pacientes de baixo risco é baixa, algo como 2 a 3%. De modo geral, admitimos que a linfadenectomia pode ser dispensada nesses casos ou ser realizada de forma mais restrita, abrangendo apenas a fossa obturatória. Nos casos de alto risco, linfadenectomia alargada, abrangendo especialmente linfonodos que acompanham os vasos ilíacos internos, parece ter valor terapêutico, além de estadiar melhor esses pacientes. Alguns estudos apontam para ganho de sobrevida, provavelmente decorrente da eliminação de doença linfonodal micrometastática. No entanto, linfadenectomias ampliadas são acompanhadas de maiores índices de complicações, como linforreia, linfoceles, trombose venosa profunda e lesões de nervos periféricos. Em nosso serviço elas têm sido indicadas para pacientes de alto risco.

Radioterapia (RT)

A moderna RT permite resultados similares em termos de toxicidade sexual e urinária, em comparação à cirurgia, e maiores complicações retais e entéricas (níveis aceitáveis). Porém, é menos reprodutível, pois depende de equipamentos de alto custo e de tecnologia avançada. Estudos clássicos mostram que os índices de cura são proporcionais à dose empregada. Os melhores resultados são obtidos com doses superiores a 72 Gy (em alguns estudos, 80 Gy), que só são obtidos com segurança para os órgãos adjacentes por meio da RT conformada tridimensional (RT 3D). Com a RT de intensidade modulada (IMRT), doses altas, como de 78 a 86,4 Gy, são possíveis, o que pode ser importante para casos de risco alto e muito alto. Máquinas obsoletas, além de não atingirem doses terapêuticas eficazes, podem provocar complicações actínicas severas. RT tem melhor indicação para pacientes com mais de 75 anos ou que tenham maior risco cirúrgico, além dos que não desejam ser operados.

Pacientes com sintomatologia urinária prévia importante podem piorar significativamente com emprego de RT, sendo necessário tratamento prévio ou HT neoadjuvante para reduzir o volume glandular. Portadores de retites e de doenças inflamatórias intestinais ou previa-

mente irradiadas na pélvis não devem ser submetidos a RT. RT ou braquiterapia (BT) não permite informações anatomopatológicas do espécime ou dos linfonodos. Além disso, pacientes que fazem uso de anticoagulantes cronicamente podem desenvolver hematuria ou sangramento retal de difícil controle.

Em estudo randomizado para CP localizado de alto risco, de D'Amico et al., RT conformada 3-D (70 Gy), associada à hormonioterapia (HT), seis meses, permitiu aos pacientes maior sobrevida que aos submetidos a RT exclusiva.

Braquiterapia (BT)

BT intersticial ou BT de baixa dose consiste no implante de sementes radioativas, geralmente de iodo-125, ouro ou paládio. Tem os atrativos de ser um método ambulatorial de baixa morbidade e com alguns apelos de menor toxicidade sexual (não totalmente comprovados), porém carece de melhores resultados a longo prazo. Não deve ser indicada para pacientes com RTU ou prostatectomias transvesicais prévias, ou com próstatas de grande volume (maiores de 40 g), especialmente em pacientes com sintomas urinários obstrutivos, nem para casos de risco alto e muito alto. Outras contraindicações são colite ativa, irradiação prostática prévia e anticoagulação permanente. Além disso, é um tratamento operador-dependente. Casos de melhor indicação são de pacientes com idade avançada e com neoplasias de baixo risco. Alterações anatômicas do arco púbico podem contraindicar sua realização.

No seguimento de pacientes, é importante ter em mente que os sintomas do trato urinário inferior costumam durar cerca de quatro a cinco meses após o implante, o que corresponde ao período de maior atividade das sementes. Além disso, cerca de 35% podem apresentar elevação do PSA em relação ao nadir, que pode ocorrer durante os primeiros três anos do tratamento (mais comum aos 18 meses). Esse fenômeno é conhecido como PSA *bounce* e parece não comprometer o resultado a longo prazo, mas dificulta a identificação precoce de pacientes com recidiva.

BT de alta dose é menos popular, sendo realizada com inserção de agulhas radiotivas no períneo com aplicação de duas doses diárias por poucos dias. A dose máxima no tumor primário é de 25 Gy, necessitando

de associação com RT externa para complementação (cerca de 45 Gy na pélvis). Quando somadas por efeitos agonistas de biofísica, a dose atingida é superior a 65 Gy. Tem sido aplicada em casos de riscos intermediários e alto risco, como alternativa em situações quando RT externa conformada 3D ou IMRT não são disponíveis. Publicações com resultados definitivos são escassos.

Observação (*Watchful-waiting*)

A proposta do *watchful-waiting* (WW) é clássica em algumas escolas e consiste em observar os pacientes e apenas intervir quando houver progressão ou sintomatologia, devendo ser utilizada nos mais idosos ou com comorbidades significativas e limitada expectativa de vida (após os 70 anos de idade, a chance de morrer por outras causas é cerca de nove vezes maior do que de morrer de CP). Quando instituído, o tratamento em geral não é curativo, mas paliativo.

Em estudo comparativo randomizado de Holmberg et al., com quase 700 pacientes escandinavos (70% dos quais com tumores palpáveis-estádio pelo menos T2, diferentemente de casos diagnosticados em rastreamentos populacionais). Metade dos pacientes foi observada e metade submetida a PR. Aos cinco anos de seguimento, o grupo submetido a PR apresentou menos metástases ($p=0,03$), menor progressão local de doença ($p<0,001$) e mortalidade pelo CP 44% inferior à dos observados (4,4% *versus* 8,9%, respectivamente, $p=0,02$). O grupo operado apresentou ainda menos necessidade de laminectomias descompressivas ou RT para metástases, porém apresentou maiores índices de disfunções sexuais e urinárias. Em contrapartida, o grupo observado, além de menor sobrevida específica e livre de doença, teve índices mais altos de obstrução infravesical. Na análise de 10 a 12 anos de seguimento, os resultados ficaram inalterados e não se verificou diferença quanto às taxas de sobrevida global em nenhuma fase. Ambos os braços do estudo foram avaliados quanto à qualidade de vida, ansiedade, depressão e a sensações de bem-estar e não se detectou diferenças significativas entre os grupos. Desse modo, sabe-se que a observação tem resultados inferiores em termos específicos da doença e não parece superior em termos de qualidade de vida. Deve ser oferecida apenas àqueles com expectativa limitada de vida.

Observação vigilante (*active surveillance* [AS])

Atualmente, por causa do diagnóstico precoce e do rastreamento em várias regiões, estima-se que 22 a 56% dos CP sejam superdiagnosticados. Pelo fenômeno conhecido como *lead time bias*, esse diagnóstico de doença subclínica é antecipado em cerca de 10 a 12 anos em comparação ao diagnóstico da doença clinicamente significativa. Desse modo, incrementa-se o risco do supertratamento de tumores poucos agressivos ou sem significância clínica, produzindo efeitos colaterais, considerável morbidade e custos elevados.

Assim, alguns grupos propõem a observação vigilante, situação em que pacientes com tumores de baixo risco de progressão, denominados tumores indolentes, não são tratados radicalmente *ad initio*, mas acompanhados ativamente. São submetidos a constantes avaliações do PSA, e toque retal (trimestrais), e a biópsias prostáticas à intervalos regulares (a cada 12 a 18 meses). Se houver progressão no toque, no grau de Gleason, na velocidade de elevação de PSA desfavorável ou na redução do PSA *doubling time*, os pacientes são encaminhados para tratamento radical, mantendo-se as taxas de controle de doença similares às dos tratados de início. A principal filosofia dessa abordagem é poupar pacientes com neoplasias pouco agressivas de supertratamento e, ao mesmo tempo, evitar a perda de controle de casos significativos que ocorreria se todos fossem submetidos ao WW.

Existem vários protocolos, sendo que apenas 20 a 35% dos pacientes apresentam doenças que se enquadram nesses critérios e são selecionáveis para AS. Em geral, a maioria dos protocolos determina que sejam pacientes com estágio T1c a T2, com níveis de PSA inferiores a 10 a 15 ng/ml e com escores de Gleason máximo de 6, em até 3 fragmentos, como menos de 30 a 50% de envolvimento de cada fragmento. Padrões de Gleason 4 e 5 são fatores de exclusão. Alguns sugerem densidade do PSA <0,15ng/ml/g. Um fator fundamental para instituição do AS é a aderência do paciente a esse estrito seguimento por longo prazo.

A maioria das séries de AS conhecidas tem tempo de seguimento médio muito curto, inferior a quatro anos. Cerca de 30 a 40% dos pacientes necessitaram sair da observação e serem tratados. Os principais motivos de saída da vigilância foram redução do PSA *doubling time* em 20 a 25% e progressão do escore de Gleason em 4

a 8%. Em todos os estudos, a mortalidade específica aproxima-se de zero. Resultados da principal série de Klotz et al., com 452 pacientes, mostraram, em 73 meses de seguimento, sobrevida câncer-específica de 97% (similar às séries de terapêutica radical), sobrevida global de 82% e, que durante esse período, 35% dos pacientes necessitaram de tratamento específico, sendo retirados da observação. Entre os pacientes tratados (com PR ou RT), 50% apresentaram aumento de PSA. Devemos aguardar resultados tardios, pelo risco de progressão do CP em pacientes observados. Novos estudos multicêntricos internacionais comparando PR, RT e AS, como o START, estão em andamento e deverão trazer melhores conclusões, mas os resultados estão previstos para 2025.

Alguns críticos mostraram que espécimes prostáticos de PR em pacientes potenciais candidatos a observação vigilante, mais de 50% correspondem a tumores significativos do ponto de vista anatomopatológico, sugerindo que biópsia confirmatória precoce seja realizada antes da admissão do paciente no protocolo. Se confirmada doença de baixa agressividade e pequeno volume, o paciente continua fazendo parte dele. Recente estudo europeu sugeriu que candidatos a esses protocolos devem ser submetidos inicialmente a biópsia estendida com 21 fragmentos, objetivando reduzir o risco de subestadiamento em comparação à biópsias sextantes ou de 12 fragmentos, além de revelar que tumores que persistem como de baixo risco, com 21 fragmentos, tendem a ser mais favoráveis que aqueles que só preenchem critérios com até 12 fragmentos.

Hormonioterapia (HT)

Alternativa para idosos ou para aqueles com expectativa de vida limitada, devendo-se ressaltar os efeitos colaterais metabólicos, musculoesqueléticos, cardiovasculares, psíquicos e sexuais. Na maioria das vezes, não se trata de modalidade curativa, mas paliativa, podendo desenvolver resistência após longos períodos de uso.

Crioterapia

Deve ser considerada investigativa. Apresenta alto custo e morbidade uretral e retal (fístulas e estenoses) significativa. Essas complicações vêm sendo reduzidas com inovações técnicas recentes de aquecimento local.

Embora conste de alguns *guidelines* como conduta de primeira linha, o resultado oncológico desse tratamento aguarda a prova do tempo. É empregada como opção de resgate para recidivas locais após RT.

Terapia focal

Na tentativa de abordagens menos agressivas, têm-se investigado, em fases iniciais, abordagem com tratamentos focais para lesões localizadas, mas deve-se deixar claro que se trata ainda de investigação científica e não deve ser oferecida aos pacientes. Pesam contra isso os fatos de CP geralmente ser doença multifocal e bilateral, e o atual índice elevado de subestadiamento da doença ao diagnóstico.

Qualidade de vida

Qualquer que seja a escolha terapêutica (mesmo que seguimento) a quase totalidade dos pacientes não passa totalmente incólume pelo tratamento e apresentará, por menor que seja, algum grau de disfunção urinária e sexual (e talvez psíquica) após tratamento do CP.

A maioria dos estudos de qualidade de vida mostra elevada satisfação entre pacientes tratados em comparação aos observados. Mais de 80% afirmam que repetiriam suas opções terapêuticas, com menos de 10% de arrependimentos. Vários fatores, além do tumor primário, interferem na escolha terapêutica, cabendo discussão individualizada em cada caso.

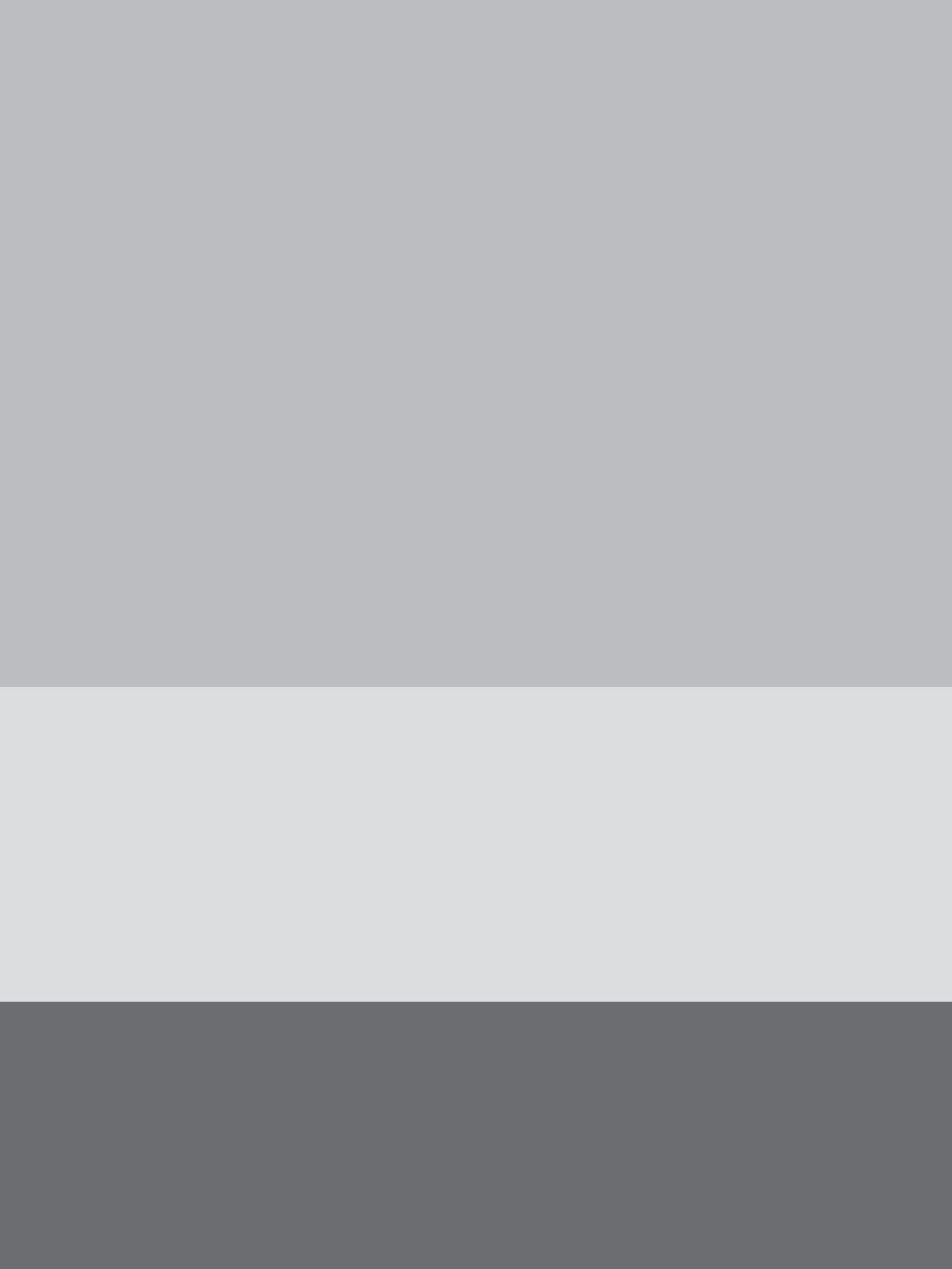
Porém, a maioria desses estudos apresenta viés e são necessárias conclusões definitivas. Questionários específicos sobre qualidade de vida, englobando vários aspectos de funções sexuais e urinárias, desconforto urinário e intestinal e de análises subjetivas de bem-estar e de sensação geral de saúde têm sido desenvolvidos, como o UCLA Prostate Index, da Universidade da Califórnia, Los Angeles.

Em geral, pacientes submetidos a PR apresentam piora do padrão sexual e da continência urinária agudamente, com melhora tardia, e não apresentam

alterações intestinais e retais. Recentemente, estudos de qualidade de vida sugerem discretas alterações intestinais. Pacientes submetidos a RT ou a BT podem ter mais desconforto agudo irritativo vesical e retal. Embora com preservação a curto prazo, as funções sexuais e urinárias podem decair após cerca de três anos dos tratamentos irradiantes. Complicações e preocupações intestinais são mais frequentes entre irradiados em comparação aos operados. Sintomas de obstrução infravesical podem permanecer após BT. Pacientes submetidos a AS podem apresentar quadros de ansiedade e preocupação constantes, que também devem ser mensurados.

LEITURA RECOMENDADA

1. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.2854-73.
2. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the early detection of prostate cancer. Update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:70-98.
3. Zequi SC. Tumor de próstata epidemiologia estadiamento e classificação. In: Netto Jr NR (ed). *Urologia prática*. 5. ed. São Paulo: Roca; 2008. p.276-88.
4. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;8;351(2):125-35.
5. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):682-9.
6. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer - therapeutic? *J Urol*. 2008;179:408-13.
7. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: A Review. *Curr Urol Rep*. 2010;11:165-71.
8. 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.
9. 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.
10. Finkelstein J, Eckersberger E, Sadri H, Taneja SS, Lepor H, Djavan B. Open versus laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: The European and US experience. *Rev Urol*. 2010;12(1):35-43.



Urologia
Fundamental

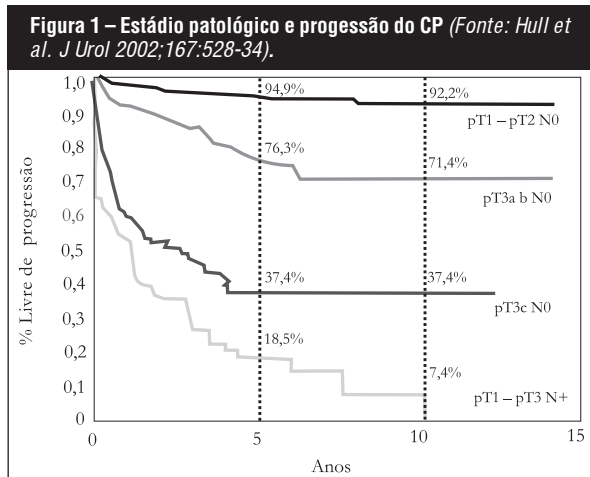
CAPÍTULO
24

Câncer de Próstata
Localmente
Avançado

Marcos Francisco Dall'Oglio
Alexandre Crippa

INTRODUÇÃO

Apesar dos esforços para detecção precoce do câncer de próstata (CP), atualmente pelo menos 10% dos homens são diagnosticados com doença localmente avançada (T3 Nx M0), com extensão extracapsular uni ou bilateral (T3a) ou invasão das vesículas seminais (T3b), configurando um subgrupo de pacientes com alto risco de progressão (Figura 1) e de óbito pela doença.



CP é uma doença heterogênea com diferentes características de comportamento, por isso define subgrupos com alto risco de recorrência após tratamento local. Historicamente, era inicialmente analisado com base no estágio clínico por meio da extensão anatômica da doença ao exame de toque digital da próstata. Posteriormente, múltiplos métodos foram propostos para avaliar seu risco; com surgimento de nomogramas, como o de Partin, foi possível incorporar outras variáveis, como valor de PSA, escore de Gleason da biópsia e estágio clínico e patológico. Tentando antecipar o comportamento do CP, foram desenvolvidos algoritmos, utilizados largamente na prática clínica, para antever a recorrência da doença após cirurgia ou radioterapia. Dados nacionais mostram que tumores de alto risco apresentam probabilidade de doença extraprostática em 58 a 76% dos casos (nomograma de Crippa) (Tabela 1).

O potencial dessa análise pré-tratamento consiste em definir a estratégia mais apropriado a cada paciente. Para simplificar a interpretação dos dados antes do tratamento e também para prever a resposta à terapêutica das modalidades empregadas, D'Amico propôs a estratificação de grupos de risco em categorias, como mostra a Tabela 2.

Tabela 1 – Previsão de doença órgão-confinada

Porcentagem	Escore de Gleason 8 a 10			
	PSA (ng/ml)			
	0 a 4,0	4,1 a 10,0	10,1 a 20,0	>20,0
0 a 25,0%	70 (53 a 84)	59 (47 a 71)	52 (38 a 65)	-
25,1 a 50,0%	64 (46 a 79)	52 (38 a 64)	43 (30 a 56)	45 (27 a 63)
50,1 a 75%	-	48 (33 a 62)	40 (25 a 55)	42 (25 a 61)
75,1 a 100%	-	33 (20 a 48)	24 (13 a 38)	24 (12 a 42)

Fonte: Crippa et al. Int Braz J Urol. 2006;32:155-64.

Tabela 2 – Grupos de risco do CP conforme D'Amico

	Baixo	Intermediário	Alto
PSA	<10 ng/ml	10 a 20 ng/ml	>20 ng/ml
Gleason	≤6	7	≥8
Estádio	T1-T2a	T2b	T2c-T3

Fonte: D'Amico et al. Cance 2002;95:281-6.

ESTADIAMENTO LOCAL

Ressonância magnética (RM) proporciona melhor visualização e análise da glândula prostática, com distinção mais definida da anatomia para estadiamento local (Figura 2) e melhores possibilidades para prever a extensão extracapsular e a invasão das vesículas seminais com especificidade de 95%.



HISTÓRIA NATURAL

Observação vigilante é uma opção viável em homens acometidos pelo CP, sobretudo em tumores de baixo risco. Contudo, os de alto risco, incluindo aqueles com doença localmente avançada, apresentam maior proba-

bilidade de progressão da doença e de mortalidade por câncer se não tratados, como mostrado por Johansson et al., com sobrevida de 57% no seguimento de 15 anos e mortalidade de 56% nos tumores pouco diferenciados.

Discussões a respeito da observação vigilante de CP podem ser melhores fundamentadas após avaliarmos o estudo de Holmberg et al., que realizaram estudo prospectivo randomizado mostrando, após oito anos de seguimento com observação vigilante de homens com CP, maior mortalidade por câncer, maior desenvolvimento de metástases e maior progressão local (Tabela 3).

Tabela 3 – Desfecho da prostatectomia radical versus observação em 645 homens com CP			
	Observação vigilante n=348	Prostatectomia radical n=347	p
Mortalidade por câncer	31	16	0,02
Metástase a distância	54	35	0,03
Progressão local	108	40	<0,001

Fonte: Holmberg et al. N Engl J Med. 2002;347:781-9.

TRATAMENTO

Hoje, o tratamento ideal é reconhecidamente multimodal. Em parte porque cirurgia ou radioterapia aplicadas isoladamente tem sido insuficientes.

Prostatectomia radical

A maioria dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico é categorizada como de alto risco com base no valor do PSA e no escore de Gleason da biópsia. Contudo, após prostatectomia radical (PR), importantes informações prognósticas são fornecidas por meio do estadiamento definitivo e também das características anatomopatológicas do espécime cirúrgico. Parâmetros patológicos mais importantes, que aumentam o risco de progressão do CP, incluem margens cirúrgicas positivas, extensão extracapsular (não confinado), envolvimento das vesículas seminais e comprometimento linfonodal (Figura 3). Tratamento cirúrgico exclusivo do CP estágio clínico T3 é bem documentado em séries atuais (Tabela 4) para casos selecionados, mostrando evolução satisfatória.

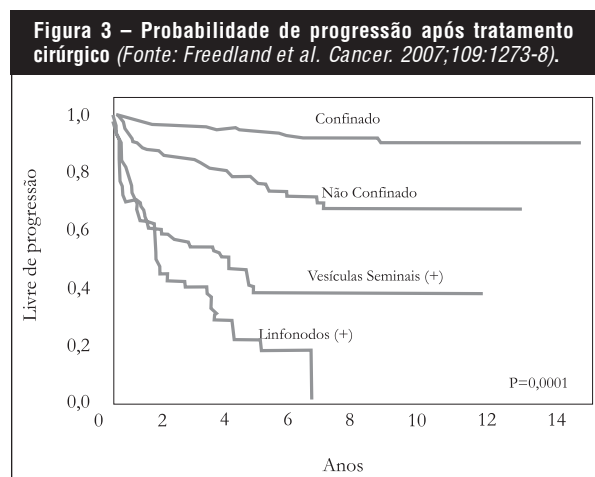


Tabela 4 – Prostatectomia radical em estágio T3a			
	5 anos	10 anos	15 anos
Livre de doença	85 a 90%	73 a 80%	67 a 73%
Câncer específica	95 a 98%	90 a 91%	79 a 84%

Fonte: Ward et al. BJU Int. 2005;95:751-6; Wheeler et al. Hum Pathol. 1998;29:856-62.

Deprivação androgênica neoadjuvante na PR provocou redução de 30 a 50% no tamanho (volume) da próstata, com queda de 90% nos níveis de PSA. Essa abordagem, com objetivo de reduzir as possibilidades de margens cirúrgicas positivas, foi alcançada, como mostram os estudos prospectivos. Entretanto a utilização dessa estratégia de tratamento não proporcionou menor taxa de recorrência bioquímica, nem melhorou a sobrevida (Tabela 5). Por isso, para CP localmente avançado tanto estudos retrospectivos como prospectivos não suportam a indicação de bloqueio androgênico neoadjuvante à prostatectomia radical.

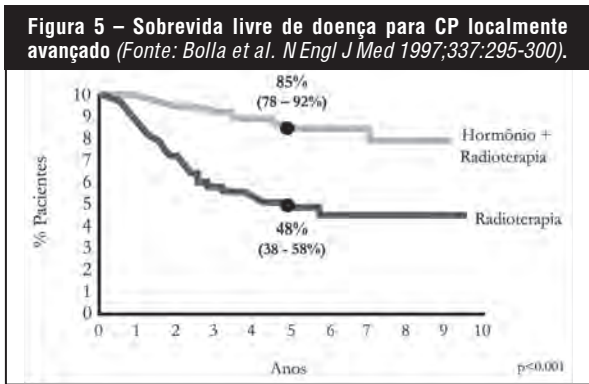
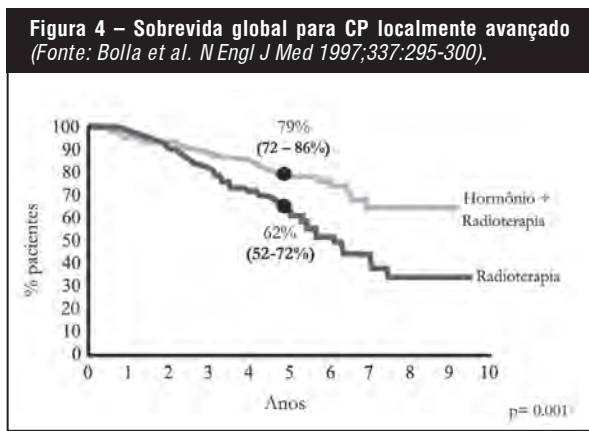
Tabela 5 – Hormônio neoadjuvante na prostatectomia radical				
		Margens positivas		p
		H + PR	PR	
Witjes	T2-3	27	46	<0,01
Solloway	T2b	18	48	<0,05
Hugosson	T1-T2ab	23	41	0,01
Goldenberg	T1-T2ac	27,7	64,8	<0,05
Van Poppel	T2b-T3	27,7	37,1	>0,05

Radioterapia

Na PR, radioterapia adjuvante para pacientes com doença residual é mais efetiva quando existe baixa contagem de células na loja prostática e as melhores indicações se restringem a margens cirúrgicas positiva e à extensão extracapsular, devendo ser realizada precocemente. Radioterapia de resgate ou de salvamento é geralmente realizada quando há recidiva bioquímica; nesses casos, a resposta ao tratamento é 20% inferior à radioterapia imediata. Aplicação radioterápica no leito cirúrgico proporciona evolução livre de recidiva bioquímica de 50 a 88% em cinco anos.

Resultados da radioterapia adjuvante em pacientes com CP de alto risco, categorizados como pT3N0, mostram melhora na sobrevida livre de progressão bioquímica (Tabela 6). Melhora da sobrevida em 10 anos de pacientes que receberam radioterapia pós-operatória (74%), comparada aos que não foram irradiados (66%), mostra diferença notável.

Tratamento de pacientes com CP localmente avançado ou com tumores de alto risco à base de radioterapia ou de braquiterapia exclusiva parece inadequado, sendo a adição de bloqueio androgênico muito apropriada nos tumores estágio T3. O benefício teórico da deprivação androgênica neoadjuvante é reduzir o volume alvo e também aproveitar o potencial efeito sinérgico citotóxico da radiação. Os melhores resultados da radioterapia para tumores localmente avançados foram mostrados pelo estudo de Bolla, que comparou radioterapia exclusiva com radioterapia associada a bloqueio androgênico antes de iniciar a radioterapia, e manteve por três anos (Figuras 4 e 5). Estudo de Stephenson et al., que avaliou pacientes que receberam radioterapia de resgate por causa de recidiva bioquímica pós-PR, revelou que pacientes com escore de Gleason <8 ng/ml, margens cirúrgicas



positivas, PSA <2 ng/ml pré-radioterapia e tempo de duplicação do PSA >10 meses e ausência de vesículas seminais positivas apresentam resposta ao tratamento mais duradouro.

Sobrevida em dez anos parece melhorar com supressão androgênica prolongada (45%) quando comparada aos que não receberam bloqueio hormonal (32%), mostrando que essa é a tendência atual no tratamento do CP de alto risco.

Todos os estudos até o momento estabeleceram que o conceito ideal, é terapia combinada com cirurgia e radioterapia. Entretanto, ainda precisam ser realizados

Tabela 6 – Radioterapia adjuvante na PR no CP de alto risco								
	N	Seguimento (anos)	Livre de progressão			Sobrevida global		
			PR + RxT	PR	p	PR + RxT	PR	p
Bolla	1.005	5	74%	53%	<0,0001	NS	NS	NS
Thompson	425	10	64%	35%	<0,001	NR	NR	NR
Wiegel	385	4,5	72%	52%	0,015	NS	NS	NS
Thompson	425	13	NR	NR	NR	59	48	0,023

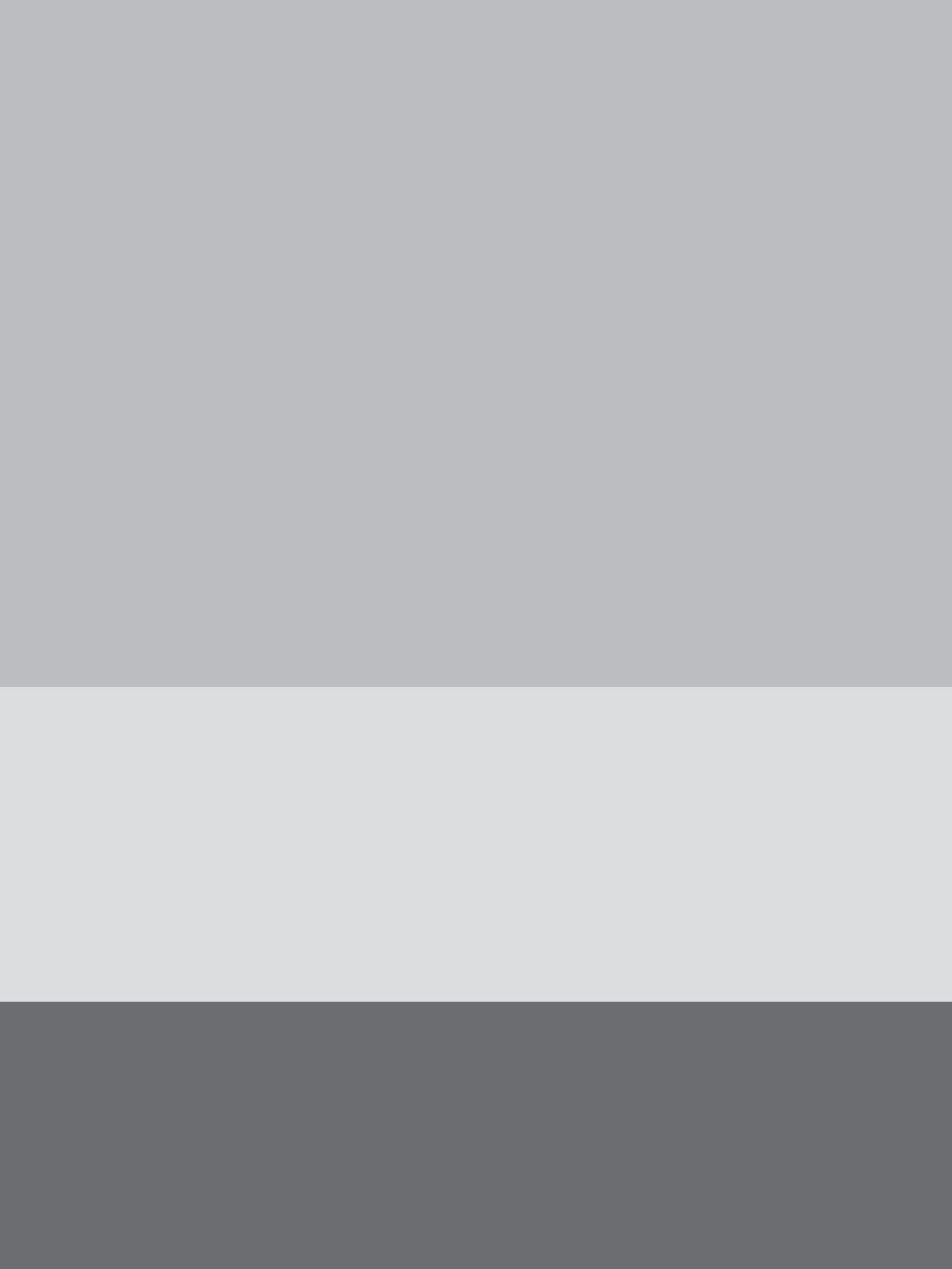
NS= não significativo; NR=não relatado.

estudos para comparar radioterapia com supressão androgênica prolongada (>3 anos) e também para avaliar PR seguida de radioterapia.

Apesar dos últimos avanços no tratamento de CP, é necessário melhorar as estratégias para identificar pacientes de alto risco e testar novas propostas terapêuticas para esses indivíduos. Aperfeiçoamento da radioterapia, dose ideal de radiação e novas abordagens sistêmicas poderão tornar-se alternativas eficientes para pacientes com CP de alto risco.

LEITURA RECOMENDADA

1. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366:572-8.
2. Cornud F, Oyen R. Role of imaging in the diagnosis and staging of prostatic adenocarcinomas. *J Radiol*. 2002;83:863-80.
3. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*. 2003;21:3972-8.
4. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2497-504.
5. Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H, et al. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int*. 2000;85(9):1078-84.
6. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA*. 1997;277:467-71.
7. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:766-71.
8. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3352-9.
9. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA*. 1997;277:1445-51.
10. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajsman Z, McLeod D, Wood DP Jr, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol*. 2002;167:112-6.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
25

Câncer de Próstata
Avançado

Renato Panhoca
Mário Henrique Bueno Bavaresco

INTRODUÇÃO

Células prostáticas, normais e tumorais têm seu metabolismo regulado pela ação dos andrógenos, principalmente testosterona e di-hidrotestosterona (DHT). Os testículos são responsáveis por 95% dos andrógenos produzidos e a glândula adrenal pelos 5% restantes. A maioria da testosterona sérica encontra-se ligada a proteínas circulantes (SHBG e albumina) e apenas 2 a 3% encontram-se na forma livre, metabolicamente ativa, que é incorporada a células prostáticas.

Uma vez no interior da célula, testosterona é metabolizada em DHT pela enzima 5-alfa-redutase, um metabólito muito mais potente. A DHT liga-se aos receptores androgênicos nucleares, ativando funções celulares de crescimento.

O entendimento dos mecanismos hormonais de controle do crescimento das células tumorais prostáticas nos fornece múltiplos alvos terapêuticos e representam o pilar do tratamento do câncer de próstata metastático.

As informações que se seguem estão baseadas no protocolo de avaliação e de tratamento do câncer de próstata avançado no Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) de São Paulo.

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA AVANÇADA E RECIDIVA BIOQUÍMICA

O adenocarcinoma de próstata avançado pode ser detectado no momento do estadiamento inicial ou após tratamento de cunho curativo, quando se configura a chamada recidiva bioquímica caracterizada pela elevação do PSA.

Considera-se tumor de próstata avançado qualquer tumor com metástase documentada (óssea, visceral ou glanglionar), ou PSA elevado após o tratamento definitivo.

O estadiamento sistêmico é realizado conforme exposto na Tabela 1. A solicitação dos exames segue as seguintes regras:

Definição de recidiva:

- Recidiva bioquímica é elevação do PSA ocorrida após tratamento com intuito curativo, e é interpretado como “falha terapêutica”;
- Após prostatectomia radical temos duas definições:
 - Três elevações consecutivas de PSA (Associação Americana de Oncologia Clínica);

Tabela 1 – Estadiamento sistêmico

Exame	Indicações
PSA e toque retal Biopsia + Anatomopatológico	Todos os paciente
Cintilografia óssea (metástases ósseas)	PSA > 20 Gleason > ou = 7 T3 -T4 ao toque
Tomografia computadorizada de pelve ou Ressonância nuclear magnética de pelve (metástases linfonodais)	Cintilografia negativa PSA > 20 Gleason > ou = 7 T3 - T4 ao toque
Ressonância nuclear magnética óssea	Cintilografia óssea duvidosa
Biópsia óssea (guiada por tomografia)	Cintilografia óssea duvidosa RNM óssea duvidosa

- Qualquer elevação >0,2 ng/dl e confirmada com segunda mensuração >0,2 ng/dl (Consenso Europeu).

Após o tratamento radioterápico a utilização do PSA para definir a presença de recidiva é mais complexo, pois o PSA pode sofrer oscilações ao longo do tempo. Nessa situação, temos de obter o PSA nadir, que é o menor valor atingido após a terapia, que ocorre depois de 18 a 24 meses do tratamento. Mensurações subsequentes podem mostrar oscilações acima ou abaixo do nadir e a isso chamamos de efeito *bounce*.

Por essa razão, temos as definições:

- Três elevações consecutivas do PSA (ASTRO) – pós-RT exclusiva;
- Nadir + 2 ng/dl (consenso de Phoenix) – pós-RT + hormônio neoadjuvante.

Local da recidiva

A diferenciação, se a recidiva da doença é local ou sistêmica, tem implicações no manejo desses pacientes pela possibilidade de terapia de resgate. Os principais fatores que determinam que seja mais provável de a recidiva ser sistêmica após cirurgia são Gleason > ou = 7, invasão de vesículas seminais, PSA detectável antes de um ano da cirurgia, tempo de duplicação do PSA <10 meses e acometimento linfonodal.

Após o tratamento radioterápico, a definição é muito controversa do local da recidiva. Vários critérios tem sido aplicados na tentativa de diferenciar

a recidiva local da sistêmica após a RTX. Critérios clínicos adversos pré-tratamento, como PSA maior que 10, Gleason >7, PSA nadir >0,5ng/dl após tratamento e tempo de duplicação do PSA após recidiva >6 meses aumentam a chance de a recidiva ser sistêmica.

TRATAMENTO DA DOENÇA AVANÇADA

O foco da discussão não será as terapias de resgate após recidiva bioquímica, mas aos tratamentos de controle e de suporte dados aos pacientes nessa situação de doença incurável

Terapia de privação androgênica (TPA)

Classes de drogas

Bloqueio androgênico pode ser alcançado por intervenção em vários pontos; iniciando no eixo hipotálamo-hipofisário, nas glândulas suprarrenais e até diretamente sobre o testículo e finalmente no interior das células prostáticas nos receptores androgênicos.

O tratamento padrão-ouro para eliminação da produção gonadal da testosterona é a orquiectomia bilateral, procedimento pioneiro para tratamento de câncer metastático com mais de 50 anos de uso. Após algumas horas da castração cirúrgica, a redução nos níveis séricos de testosterona chega a 95%.

Análogos LHRH se ligam e estimulam receptores LHRH na hipófise. Essa ação agonista resulta em au-

mento sensível da secreção de LH e de testosterona, seguido de declínio sustentado paradoxal em 2 a 4 semanas. Os principais medicamentos dessa classe são goserrelina e leuprolida, com apresentações de depósito que podem ser administradas a cada três meses.

Antiandrogênicos (AA) têm seus efeitos mediante bloqueio de receptores estrogênicos presentes na célula prostática. AA esteroides (acetato de ciproterona) e não esteroides (bicalutamida, nilutamida e flutamida) têm sido utilizados no tratamento do câncer de próstata como monoterapia ou em associação com outras classes para obtenção do bloqueio androgênico máximo (BAM).

Estrógenos, como dietilestilbestrol, agem como inibidores da secreção de LH e indiretamente, da testosterona. Além disso, apresentam efeito citotóxico direto nas células tumorais prostáticas.

O cetoconazol inibe a secreção adrenal de andrógenos e testicular, podendo ser utilizado para alcançar níveis de castração da testosterona em 24 a 48 horas.

Principais indicações e vantagens e desvantagens de cada classe de TPA estão resumidas na Tabela 2.

Resumo das evidências clínicas (COBEU)

As principais evidências clínicas são:

Terapia de primeira linha: análogos LHRH e orquiectomia são tratamento de primeira linha no tratamento do câncer de próstata metastático (NE-1; GR A). Mesmo sem estudos diretos comparando

Tabela 2 – Resumo das principais indicações, prós e contras das TPA

Classe	Indicações	Vantagens	Desvantagens
Orquiectomia subcapsular bilateral Cirúrgico	Pacientes que aceitam a cirurgia 1ª linha	Tratamento definitivo (baixa adesão ao tratamento medicamentoso) indicação principal nos quais o seguimento seja impossível	Deformativa Efeito psicológico negativo
Análogos GH-RH Goserrelina Triptorelina leuprolida	Todos os pacientes 1ª linha	Possibilidade intermitência Uso injetável mensal ou trimestral	Necessidade do uso de antiandrogênicos prévios – fenômeno hiperestimulação Custo elevado
Bloqueadores de receptor periférico não-hormonal Bicalutamida Flutamida Nilutamida	Pacientes com função sexual preservada (monoterapia) Como associação em casos de escape a terapêutica de 1ª linha	Menos efeitos colaterais sistêmicos da deficiência de testosterona Melhora nos escores de qualidade de vida	Necessidade do uso em doses altas como monoterapia Custo elevado

(Continuação) Tabela 2 – Resumo das principais indicações, prós e contras das TPA

Classe	Indicações	Vantagens	Desvantagens
Bloqueadores de receptor periférico hormonal Acetato de ciproterona	Todos os pacientes	Grande disponibilidade Uso via oral com custo reduzido	Efeitos cardiovasculares Menor sobrevida quando utilizado em BAM
Bloqueio androgênico máximo (BAM) Análogo ou orquiectomia + antiandrogênicos	Doença agressiva?!!!	Ganho de sobrevida?!!!	Custo elevado Maior incidência de efeitos colaterais
Estrógeno Dietilelbestrol	Como associação ou em casos de escape a terapêutica de 1ª linha e 2ª linha	Efeito citotóxico direto nas células tumorais prostáticas O menor custo entre todas as drogas hormonioterápicas	Maior incidência de efeitos colaterais relacionados ao sistema cardiovascular
Cetoconazol	Em doses elevadas 1.200mg/dia para atingir níveis de castração em ~24 horas	Pode ser usado em pacientes sem condições de cirurgia (compressão medular)	Hepatotoxicidade

os diferentes análogos LHRH, evidências indiretas são semelhantes em efetividade.

Estrógenos são igualmente efetivos, mas têm mais efeitos colaterais cardiovasculares.

Utilização de AA como monoterapia de primeira linha, em especial bicalutamida na dosagem de 150 mg, é recomendada quando se deseja preservar a atividade sexual (NE-1; GR A).

Estudos que comparam DES com orquiectomia com acetato de ciproterona não apresentam diferenças.

Terapia de segunda linha: suspensão do AA em pacientes com BAM resulta em resposta em 20 a 30% dos pacientes (NR-4; GR C).

Introdução de AA ao bloqueio simples com análogo LHRH ou orquiectomia e troca do AA utilizado no BAM podem apresentar respostas temporárias (NR-3; GR B).

Na falha da troca de AA recomenda-se a utilização de cetoconazol, de estrógenos ou de glicocorticoides (NR-3; GR B).

Utilização de estrógeno na dose de 1 a 3 mg/dia produz resposta bioquímica em 25 a 67% dos pacientes e melhora da dor (NE-3).

Castração secundária em pacientes utilizando AA como monoterapia pode apresentar resposta de 25 a 69% (NE-3).

Utilização de cetoconazol mostra queda do PSA em 32% dos pacientes (NE-3).

Racional das manipulações hormonais

Uma vez configurado a doença avançada e decidido o tratamento, é necessário racionalidade na escolha de qual TPA a ser instituída. Não apenas evidências clínicas fundamentam a escolha da TPA. Avaliação criteriosa das indicações, vantagens e desvantagens de cada TPA, características clínicas do paciente e de sua patologia, probabilidade de aderência correta ao tratamento, disponibilidade das drogas e avaliação dos custos são situações essenciais de avaliação para obtenção de sucesso na escolha da terapia.

O fluxograma 1 sumariza a sequência das manipulações hormonais que se mostram mais adequadas frente às considerações anteriormente expostas.

Controle das complicações do tratamento hormonal

Os principais efeitos colaterais e complicações da TPA estão na Tabela 3. Esses efeitos são inúmeros e alguns necessitam nossa intervenção pela gravidade ou pela piora da qualidade de vida.

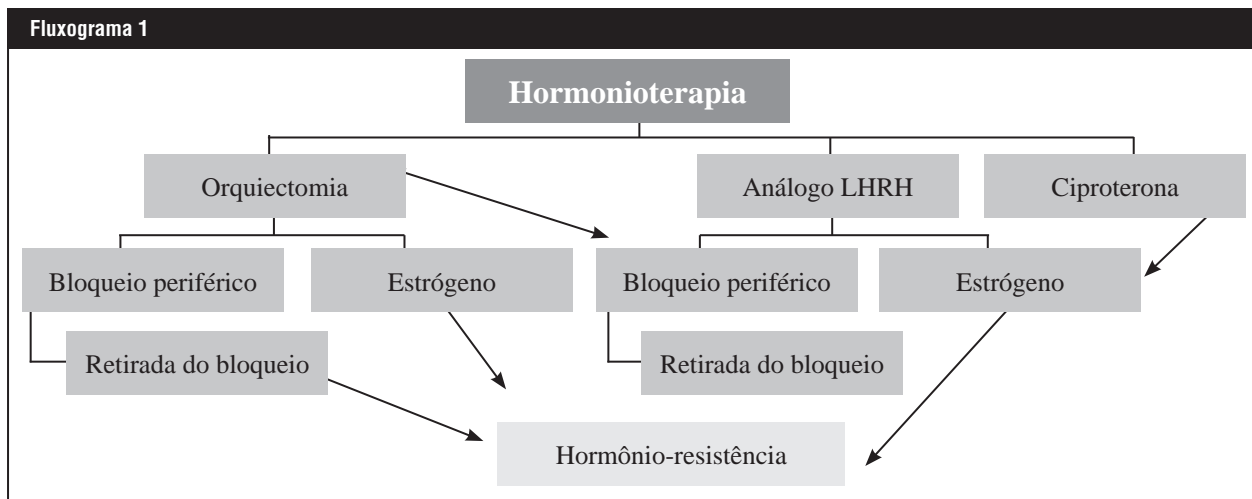


Tabela 3 – Toxicidade do tratamento hormonal

	Libido deprimida	Potência deprimida	Ginecomastia	Edema	Ondas de calor	Osteoporose
Orquiectomia	++++	++++	++	+	++++	++++
LHRH	++++	++++	++	+	++++	++++
Estrógenos	++++	++++	++++	+++	+	+
Ciproterona	++++	++++	++++	+++	+	+
Antiandro-genes	++++	++++	++++	+++	+	+

+ raro; ++ ocasional; +++ frequente; ++++ muito frequente.

Complicações da TPA:

Ondas de calor: causadas principalmente pela orquiectomia e por análogos LHRH, podem ser de intensidade variada, chegando a necessitar de tratamento específico.

As principais drogas utilizadas para esses casos são dietilestilbestrol (1 mg/dia) e ciproterona 50 mg/dia, ambos semelhantes quimicamente aos hormônios femininos que justificam sua ação.

Perda da libido e disfunção erétil: todas as TPA levam a essas duas situações. Utilização de AA (bicalutamida 150 mg/dia) pode ser escolhida pela menor incidência desses efeitos e pela manutenção da testosterona sérica normal.

A utilização de medicamentos para facilitar a ereção, como inibidores de fosfodiesterase tipo 5, é de muito pouca valia.

Ginecomastia e mastalgia: o aumento doloroso das mamas é particularmente intenso com uso de dietilestilbestrol e de AA. Esses últimos mantêm a

testosterona elevada e convertida em estrógeno perifericamente pela aromatase. O melhor tratamento para essa complicação é irradiação prévia das mamas ao uso dessas medicações.

A mastalgia pode ser intensa com necessidade do uso de analgésicos e/ou de tamoxifeno.

Osteoporose: vários trabalhos mostram risco aumentado em pacientes sob TPA quanto ao desenvolvimento de osteoporose e conseqüente maior risco de fratura. Nessa situação, os pacientes devem ser submetidos a densitometria óssea (DMO) de base. Seguimento e tratamento dependem do achado da DMO:

- Normais (Tscore 0 e -1DP): repetir densitometria em um ou dois anos;
- Osteopênicos (Tscore -1 e -2,5DP): bisfosfonatos, ácido zoledrônico (6 em 6 meses ou anual);
- Osteoporóticos (Tscore <-2,5DP): bisfosfonatos, ácidos zoledrônico (3 em 3 meses);

Pacientes tratados devem ser reavaliados anualmente com DMO.

Doença hormônio-refratária

Definição de hormônio-refratariedade

Para se configurar a situação hormônio-refratária é necessário que tenhamos, obrigatoriamente, testosterona em níveis de castração (<50 mg), uma vez que fora dessa situação podemos ter ação androgênica restante como fator de progressão da doença.

Portanto, para configuração de doença hormônio-refratária necessitamos de três elevações consecutivas do PSA, com intervalo mínimo de três semanas, associadas à testosterona em níveis de castração ou progressão clínica da doença com metástases linfonodais ou viscerais ou ainda novas áreas acometidas na cintilografia óssea.

Tratamento da doença hormônio-refratária

Racional do tratamento

Nessa ocasião, as manipulações hormonais não mostram qualquer benefício, mas sua manutenção (em pacientes que não foram orquiectomizados) justifica-se pela manutenção de “clones tumorais” hormônio-sensíveis.

Doença hormônio-refratária caracteriza-se pela evolução inexorável ao óbito secundário à progressão e a complicações do câncer de próstata, que ocorre em média 18 meses após a instalação desse quadro.

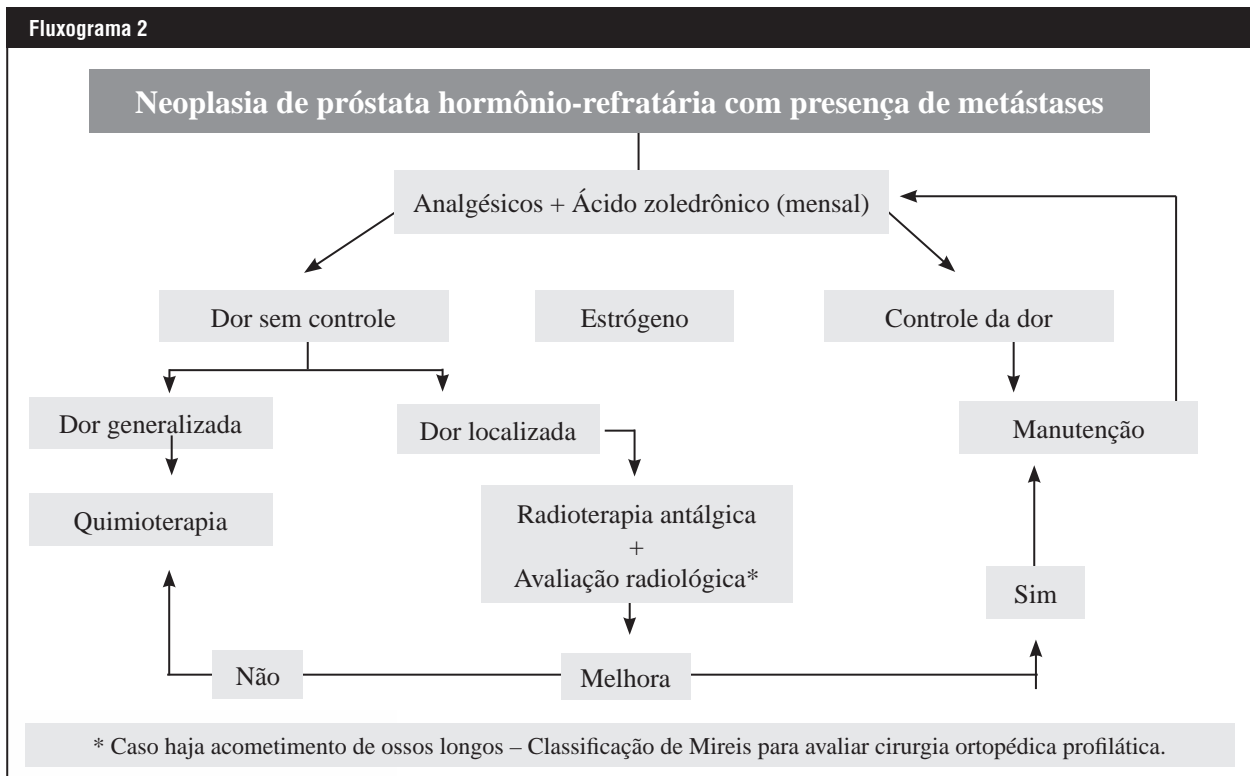
Casos avançados associam-se à presença de metástases ósseas em cerca de dois terços dos indivíduos, enquanto pacientes que evoluem a óbito decorrente de câncer de próstata desenvolvem metástases em 90% das vezes.

Complicações da doença avançada em sua maioria ocorrem no esqueleto, esses acontecimentos adversos são chamamos de eventos relacionados ao esqueleto, (ERE). Os principais ERE são fratura óssea patológica, compressão medular, radioterapia antálgica, quimioterapia, dor óssea severa e incapacitante e hipercalcemia da malignidade.

Terapias médicas utilizadas nessa população são unicamente de suporte e visam o controle das complicações esqueléticas citadas anteriormente:

O Fluxograma 2 sumariza a seqüência de introdução das diversas modalidades de tratamento.

Bisfosfonatos: ácido zoledrônico na dosagem de 4 mg/mês é eficaz e seguro para tratamento de metástases ósseas do CaPHR (NE 1 GR A). Resultados com evidência clínica mostram risco diminuído da ocorrência de complicações ósseas, mais tempo sem ocorrência



de complicações ósseas (incluindo fraturas), melhor controle da dor, portanto melhora sintomatologia e diminuição e retardamento de ocorrência de eventos relacionados ao esqueleto.

Radioterapia paliativa: indicada se houver metástases ósseas localizadas e sintomáticas. Nesse contexto, obtemos 80% de alívio sintomático, mas com 50% dos pacientes apresentando reaparecimento da dor. Não parece haver diferença nos resultados da terapia em dose única ou fracionada, no entanto, a necessidade de retratamento e fraturas é maior quando utilizado dose única.

Quimioterapia: indicada para pacientes com Ca-PHR que tenham sintomas ósseos e boa performance clínica (Karnofsky >70). O objetivo principal é o alívio dos sintomas, embora a utilização de docetaxel tenha mostrado ganho na sobrevida (pouco mais de dois meses), tornando essa terapia padrão (NE 1 GR A).

Os principais resultados são mostrados na Tabela 4.

Radioisótopos: indicado para pacientes com metástases ósseas múltiplas que não respondem à terapia analgésica e à QT. Seu uso é fundamentado na absorção seletiva nas áreas acometidas, resultando em menor agressão aos tecidos normais, com tratamento simultâneo de todos os sítios de acometimento. Realizado sempre após QT por causa do risco de mielossupressão.

Os principais agentes utilizados são o estrôncio (89 Sr), o samário (153 Sm), o fósforo (32 P) e o rênio (186 Re).

Cirurgia ortopédica preventiva/paliativa: fraturas patológicas ocorrem em 9 a 30% de pacientes com metástases ósseas em geral, dependendo da localização das metástases. Cerca de 50% dos que sofrem uma fratura na bacia morrem em um ano. As fraturas também pioram sensivelmente a qualidade de vida, além de aumentar sobremaneira os custos do tratamento.

Dessa forma, a presunção de sua ocorrência e a correção da lesão óssea mediante cirurgia tem como principais objetivos: alívio da dor, restauração da habilidade de caminhar, preservação da estabilidade e da função do membro, aumento da sobrevida e recuperação óssea.

Algumas situações configuram alto risco para fratura patológica a saber:

- 50% de perda do córtex/avaliado em qualquer incidência;
- Avulsão do trocânter menor indica fratura iminente de fêmur (lesão >2,5cm);
- Classificação de MIRELS – 1989 (Clin Orthop 1989) (Tabela 5).

A pontuação dessa classificação indica o tratamento provável que merecerá a lesão em avaliação: entre 4 e 7 pontos – observação ou radioterapia e acima de 8 pontos – provável conduta cirúrgica (avaliação do ortopedista).

Tabela 5

Classificação de MIRELS 1999 Ossos longos sem fratura patológica			
4 parâmetros:		Localização anatômica	
		Grau de dor	
		Característica radiológica da lesão	
		% diâmetro ósseo acometido	
Parâmetros	Pontos		
	1	2	3
Local	MMSS	mmii	Peritrocantérica
Dor	Leve	Moderada	Funcional
Rx	Blástico	Misto	Lítico
% diâmetro	<1/3	1/3-2/3	>2/3
4-7 pontos observação ou RT		8-12 pontos cirúrgico	

Tabela 4 – Quimioterapia na Hormoniorefratariedade

Droga	Referência	Achados principais
Mitoxantrona + prednisona	Tannock et al, - 1996	29% resposta subjetiva (média de 43 semanas) Melhor que só prednisona
Mitoxantrona + hidrocortisona (Estudo fase III)	Kantoff et al, - 1999	38% resposta do PSA (vs 22% só hidrocortisona) Melhor controle da dor com a associação
Paclitaxel + estramustine Estudo fase III	Petryak, - 2004	53% resposta do PSA 44% resposta objetiva Ganho na sobrevida
Docetaxel a cada 3 semanas Docetaxel semanal Mitoxantrona a cada 3 semanas todos + prednisona	Eisenberger, - 2004	Sobrevida 18,6 meses - docetaxel Sobrevida 16,4 meses - mitoxantrona Toxicidade > grupo docetaxel Ganho na sobrevida

Tabela 6 – Tratamento farmacológico da dor óssea

Analgésicos			Adjuvantes	
Analgésicos comuns	dipirona	0,5-1 g - 4/6 horas	antidepressivos	
			amitriptilina	12,5-50 mg/dia
	paracetamol	0,5-1 g - 6/8 horas	nortriptilina	10-50 mg/dia
			fluoxetina	20 mg/dia
Anti-inflamatórios	diclofenaco	8/12 horas	sertralina	50 mg/dia
	piroxican		anticonvulsivantes	
	cetoprobeno		carbamazepina	100-200 mg - 8 horas
			clonazepan	0,5-2 mg - 8/24 horas
Opioides fracos	codeína	30-60 mg - 4/6 horas	neurolépticos	
			diazepan	5-10 mg - 12 horas
	tramadol	50-100 mg - 4/6 horas	bromazepan	3-6 mg - 12/24 horas
			midazolam	7,5-15 mg/dia
Opioides fortes	dimorf	15-60 mg - 4/8 horas	corticosteroides	
	ms long	30-60 mg - 8/12 horas	prednisona	10-60 mg/dia
	oxicodona	30-50 mg - 12 horas		
Recomendações: Sempre a via oral é preferencial; Deve ser evitada a via intramuscular; Opcionalmente utiliza-se a via subcutânea Medicações de proteção gástrica devem ser avaliados (antiácidos/Bloq H2/Bloq H*). Titulação da dose até a resposta desejada				
OMS – nível de analgesia utilizado				
Nível 0	Não usam			
Nível 1	analgésicos comuns (AC) + anti-inflamatórios (AINH)			
Nível 2	AC + AINH + Opioides fracos			
Nível 3	AC + AINH + Opioides fortes			
Nível 4	AC + AINH + Opioides + métodos invasivos			
As medicações adjuvantes podem ser inseridas em qualquer nível da analgesia				

Terapias de suporte

Analgésica: os principais analgésicos e a classificação da Organização Mundial de Saúde do grau de utilização dos analgésicos estão resumidos na Tabela 6.

Higiênica, psicológica e nutricional: os principais cuidados higiênicos são relacionados ao controle da incontinência urinária e fecal, e ao manejo de sondas, derivações e cateteres que por ventura sejam necessários. A assistência global ao paciente oncológico prevê assistência psicológica e nutricional, ambas com intuito de minimizar as complicações e melhorar as condições clínicas e mentais do mesmo.

LEITURA RECOMENDADA

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;168(1):293-7.
- COBEU-12ª Reunião em 24 de novembro de 2006 - Montevideo.
- Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(Suppl):2989-94.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
- McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
26

Avaliação
Urodinâmica

Carlos Alberto Ricetto Sacomani

INTRODUÇÃO

O exame urodinâmico (EU) é o método propedêutico de eleição para análise funcional do trato urinário inferior (TUI). Ele nos permite avaliar o comportamento vesical durante seu enchimento, e esvaziamento e, conseqüentemente, obter uma amostra do ciclo de micção do paciente. Apesar das importantes informações que podem ser obtidas através desse exame, certos fatores (p. ex., uso dos cateteres uretral e retal, infusão de soro fisiológico em poucos minutos e urinar na frente a estranhos) podem interferir nos resultados obtidos, logo, é crucial correlacionar os achados urodinâmicos com a história clínica, o diário miccional e o exame físico. Ao iniciar o EU, devemos ter em mente o que se está procurando e quais as possíveis hipóteses para explicar as queixas relatadas pelo paciente.

A seguir, apresentaremos um resumo das etapas e interpretações básicas do exame. Pormenores técnicos e controvérsias não serão abordados e para conhecimento pleno do assunto, recomendamos a leitura de manuais de urodinâmica, como o publicado em 2007 pela Sociedade Brasileira de Urologia.

UROFLUXOMETRIA

A medida do fluxo urinário corresponde ao produto entre contratilidade detrusora e resistência uretral. Essa etapa do EU é muito importante, visto que é o momento em que menos se interfere na micção habitual do doente.

Apesar de sua simples realização, alguns preceitos devem ser seguidos. O local precisa ser adequado e higiênico e, na medida do possível, manter a privacidade do paciente. A bexiga deve estar confortavelmente cheia (evitar grandes repleções vesicais), com o volume mínimo necessário de 150 ml. Inicia-se a urofluxometria quando o doente manifestar vontade de urinar. A posição deve ser a habitual do paciente (em pé ou sentado). Ao término, durante a sondagem uretral para a realização das demais fases do EU (cistometria e estudo pressão/fluxo), mensura-se o resíduo urinário pós-miccional (RM).

Os principais dados a serem aferidos são o fluxo urinário máximo ($Q_{\text{máx}}$) e médio (Q_{ave}), o volume urinado (VU), o RM e o aspecto da curva. Destacam-se esse último e o $Q_{\text{máx}}$. De maneira geral, $Q_{\text{máx}}$ maior que 15 ml/s é considerado normal e inferior a 10 ml/s, alterado.

Embora cinco padrões de curva de fluxo tenham sido descritos por Jorgensen et al., é possível agrupá-los em normal, quando seu formato se assemelha a um “sino” (Figura 1), alongada e achatada, ou seja, $Q_{\text{máx}}$ diminuído e aumento do tempo de fluxo (Figura 2) e intermitente (Figura 3).

A urofluxometria permite apenas definir se a micção é normal ou não. Não é possível determinar se o paciente urinou inadequadamente por causa da obstrução infra-vesical (OIV) ou da hipocontratilidade detrusora. Por outro lado, $Q_{\text{máx}}$ normal não exclui a possibilidade de OIV. Iversen et al. mostraram que 25% dos indivíduos com $Q_{\text{máx}}$ superior a 15 ml/s urinavam à custa de alta pressão detrusora. Gertensberg et al. constataram que 7% dos pacientes com $Q_{\text{máx}}$ maior que 15 ml/s apresentavam obstrução do TUI.

Não é incomum, ainda, encontrar mulheres que urinam com $Q_{\text{máx}}$ que ultrapassam 40 ml/s. Esse achado é denominado de superfluxo e pode ser encontrado em pacientes com boa contratilidade detrusora e baixa resistência uretral (p. ex., certas portadoras de incontinência urinária de esforço [IUE]).

Alguns nomogramas (Siroky e Liverpool) podem ser utilizados para análise da urofluxometria.

CISTOMETRIA

Uma das fases do ciclo da micção é o enchimento vesical. Nela, a bexiga encontra-se em repouso e o mecanismo esfínteriano ativo, possibilitando armazenamento de urina a baixas pressões.

A cistometria permite avaliar a capacidade vesical, complacência, a sensibilidade da bexiga e a atividade detrusora. Consiste no registro da pressão intravesical durante administração de soro fisiológico, em temperatura ambiente, por meio de sonda uretral.

A velocidade de infusão da solução salina pode interferir no comportamento vesical e nos achados da cistometria e recomenda-se que ela não seja superior a 100 ml/minuto ou a 10% da capacidade vesical esperada para idade por minuto em crianças. Em indivíduos com traumatismo raquimedular é desejável que a velocidade seja lenta (inferior a 50 ml/minuto) pelo risco de disreflexia autonômica (resposta inadequada do sistema nervoso simpático ao estímulo parassimpático, que pode resultar em taquicardia, sudorese e hipertensão arterial).

Figura 1 – Curva de urofluxometria normal.

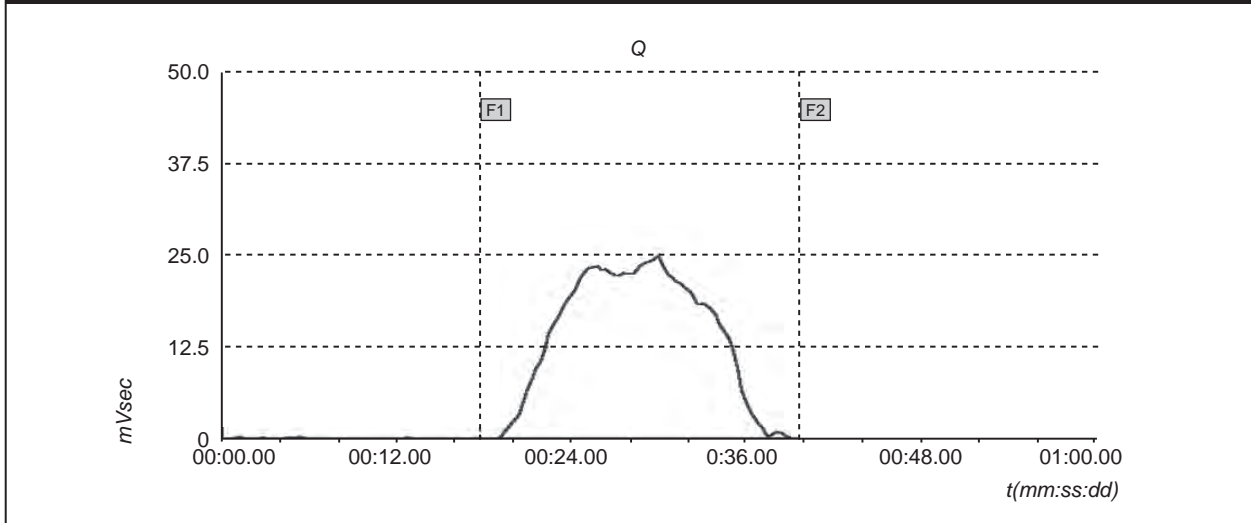


Figura 2 – Fluxo urinário diminuído ($Q_{\text{máx}} = 4 \text{ ml/s}$).

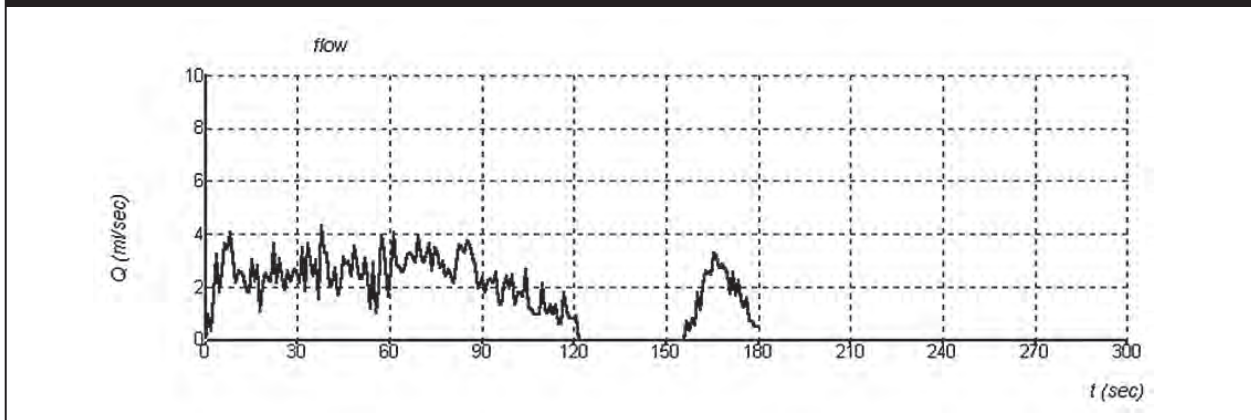
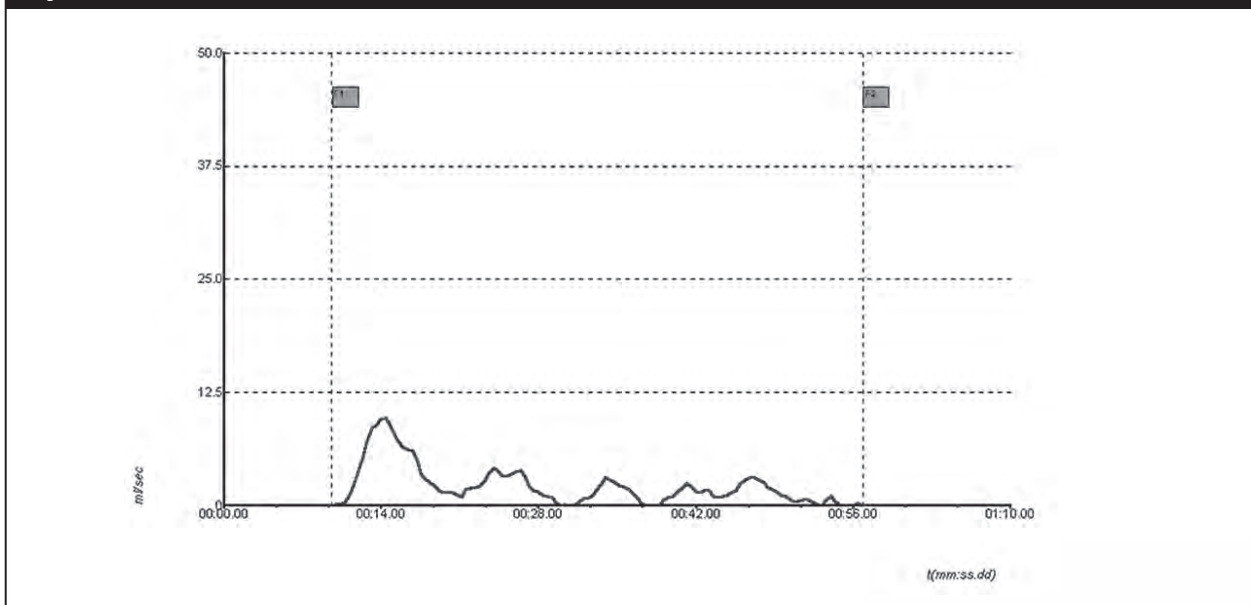


Figura 3 – Fluxo urinário intermitente.



À medida que se procede o enchimento vesical, avalia-se a sensibilidade. Esse item é de caráter bastante subjetivo, já que leva em conta a percepção do paciente, a ansiedade, a velocidade de infusão do soro e a interpretação do próprio examinador. Pode-se considerar a sensibilidade aumentada quando rapidamente o doente relata desejo miccional e diminuída quando mesmo com bexiga repleta, não há relato de vontade considerável para urinar; ou alterada, nas ocasiões em que ocorrem relatos de desconforto abdominal ou de dor suprapúbica.

Denomina-se capacidade cistométrica máxima (CCM) o volume máximo suportado pelo indivíduo ou quando, por algum motivo, o paciente começa a apresentar escape de urina durante enchimento vesical. Em neuropatas, com alterações da sensibilidade vesical, a CCM é considerada no momento em que começam a ocorrer perdas urinárias e não deve ultrapassar 500 ml (volume máximo a ser infundido na cistometria). A CCM é considerada normal quando fica entre 350 a 500 ml no adulto. Em crianças, pode-se utilizar a seguinte fórmula para cálculo: $(16 \times \text{idade}) + 70$.

A bexiga é um reservatório que deve reter grandes volumes a baixas pressões. Isso é chamado de complacência.

É item de extrema importância, pois traduz o comportamento vesical durante a fase de armazenamento. O comprometimento da complacência vesical pode inclusive repercutir sobre o trato urinário superior. É clássico o estudo de McGuire que mostrou alto risco de lesão renal quando a pressão detrusora alcança 40 cm H₂O durante a cistometria. Stohrer et al. consideram normal complacência superior a 20 ml/cm H₂O sendo esse o parâmetro que utilizamos. As Figuras 4 e 5 mostram, respectivamente, cistometria normal e bexiga de má complacência.

Normalmente, o detrusor encontra-se em repouso durante a fase de enchimento da bexiga. Em determinadas doenças neurológicas (acidente vascular encefálico, Parkinson e certos tipos de traumatismo raquimedular) podem se observar contrações detrusoras involuntárias nessa etapa do ciclo da micção. Esse quadro é denominado hiperatividade detrusora (HD) de origem neurogênica. Situação semelhante pode ocorrer em indivíduos com bexiga hiperativa (urgência e frequência urinária) e pacientes com obstrução prostática. Por não haver lesão neurológica detectada nesses casos, o termo utilizado é HD idiopática. A Figura 6 mostra cistometria com HD.

Figura 4 – Cistometria normal.

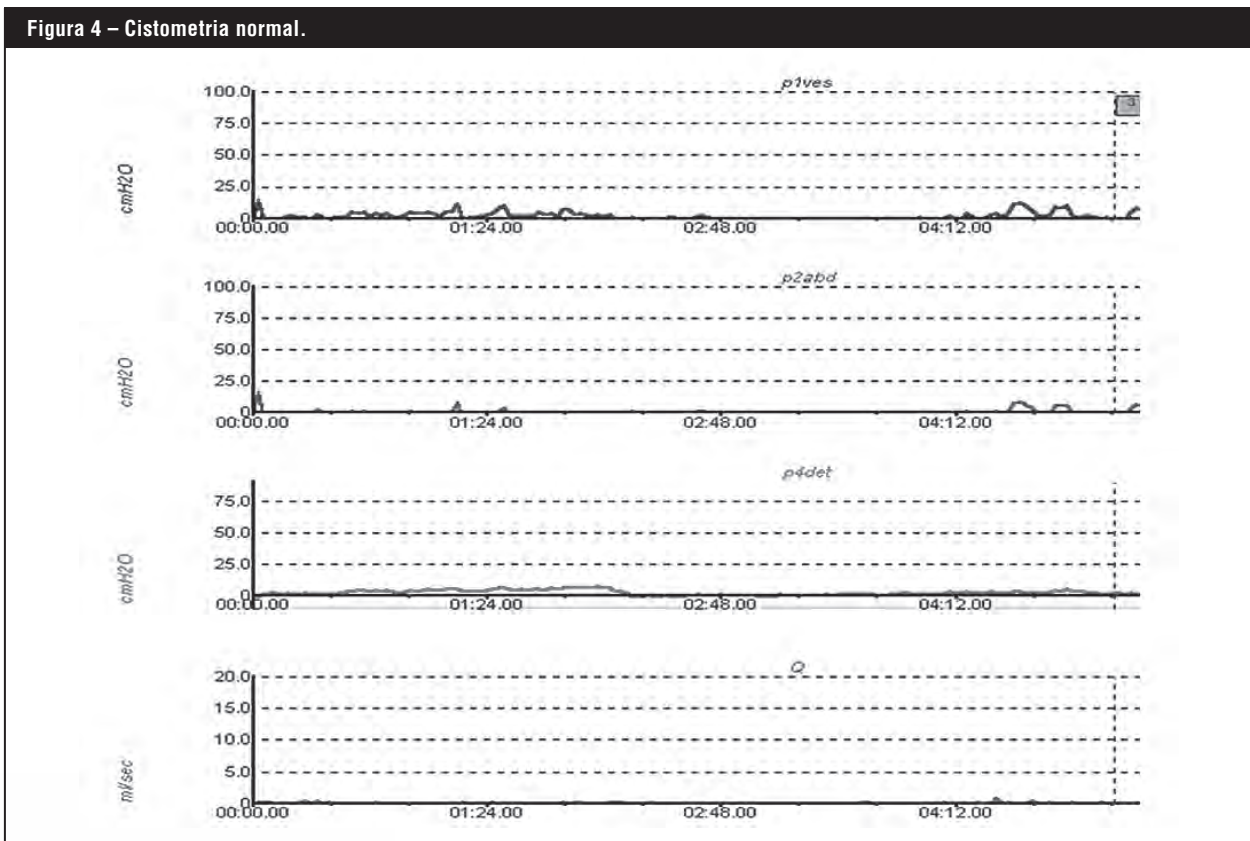


Figura 5 – Cistometria: complacência reduzida.

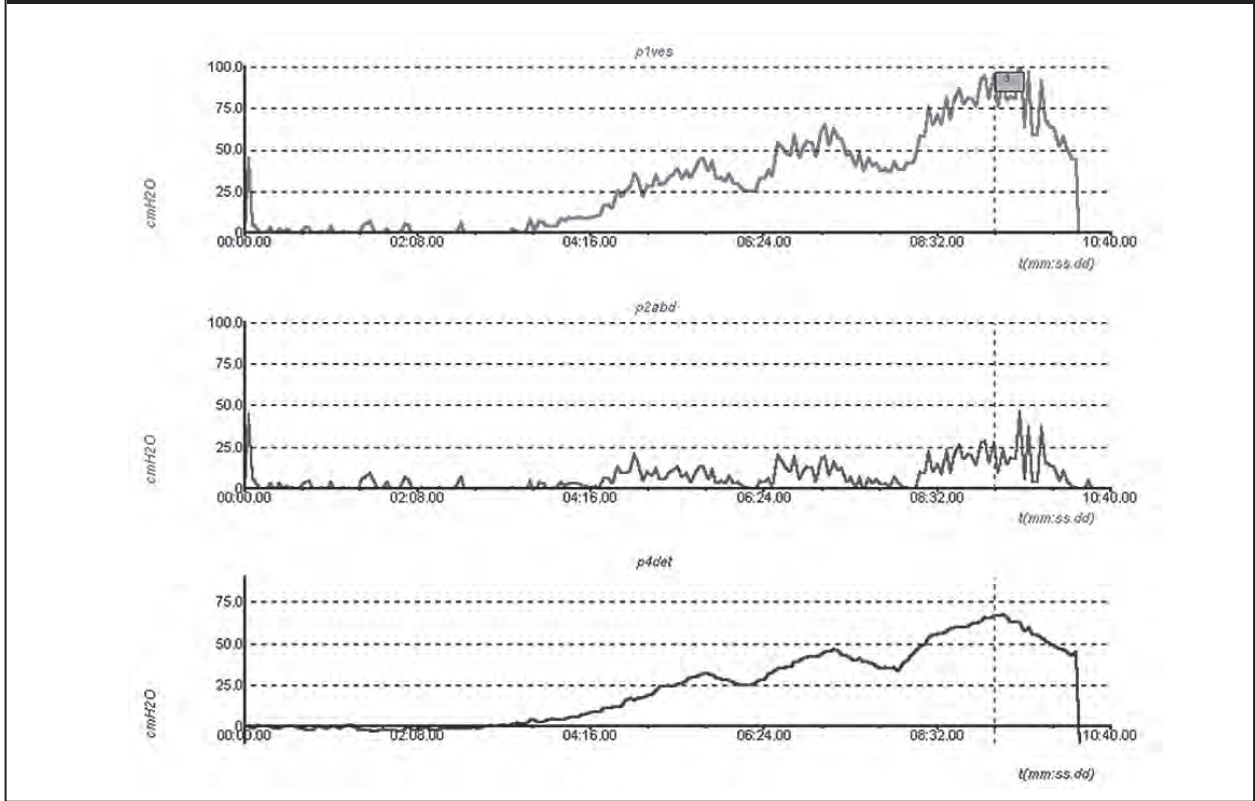
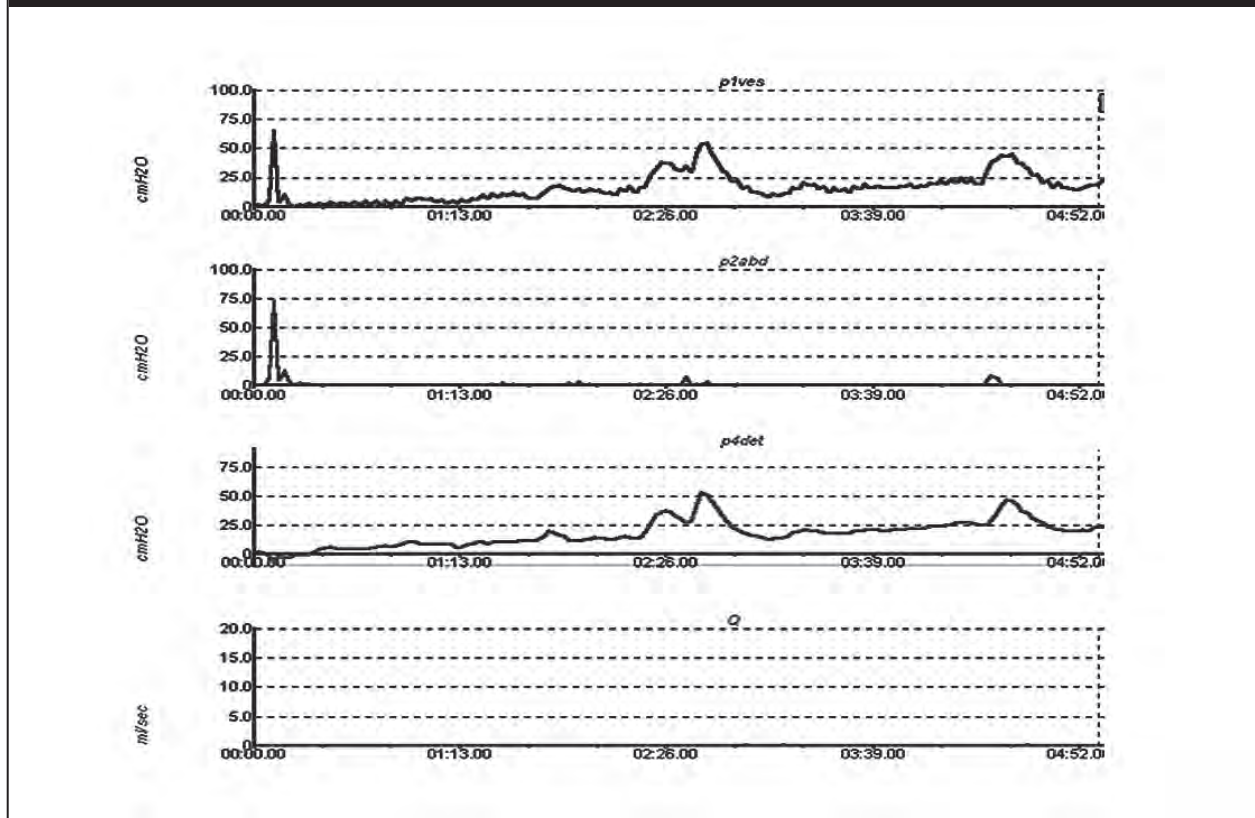


Figura 6 – Hiperatividade detrusora.



ESTUDO PRESSÃO/FLUXO

Consiste na medição simultânea da pressão abdominal e vesical e do fluxo de urina durante a fase miccional. Embora estudo pressão/fluxo (EFP) possa ser empregado em variadas afecções do TUI, homens com esses sintomas associados à hiperplasia benigna prostática constituem sua maior indicação clínica.

O EFP inicia-se após repleção adequada da bexiga e relato de desejo miccional. Cateter uretral (6 - 7 Fr.) é usado para medir pressão vesical (Pves) e balão retal para monitorar a abdominal (Pabd). Pressão detrusora é obtida subtraindo-se Pabd da Pves ($P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$). O paciente deve urinar em sua posição costumeira, como foi relatado na urofluxometria.

EFP baseia-se na relação entre amplitude da contração detrusora (P_{det}) e fluxo urinário. O detrusor responde à resistência uretral, elevando a P_{det} com intuito de permitir o esvaziamento adequado. É possível, portanto, avaliar a contratilidade e realizar o diagnóstico diferencial entre OIV e falência detrusora.

De maneira geral, considera-se obstrução quando a P_{det} é superior a 40 cm H₂O e o $Q_{máx}$ inferior a 12 ml/s. Hipocontratilidade é reconhecida quando a P_{det} é menor que 30 cm H₂O e o $Q_{máx}$, de 12 ml/s. Contudo,

nomogramas são comumente usados nessa análise. Os da *International Continence Society* (ICS) (Figura 7) e de Schafer (Figura 8) são os mais conhecidos e destinam-se exclusivamente a homens. Para o sexo feminino os parâmetros são diferentes. Groutz et al. criaram um nomograma específico (Figura 9). Resumidamente, P_{det} maior que 20 cm H₂O e $Q_{máx}$ inferior a 12 ml/s induz ao diagnóstico de OIV em mulheres. Prevalece, porém, o conceito de que a OIV no sexo feminino deve ser definida por um conjunto de dados clínicos, radiológicos e urodinâmicos.

A OIV de longa data pode resultar em comprometimento da força contrátil do detrusor. A deposição de fibras colágenas e distanciamento entre as fibras musculares tornam a contração detrusora menos eficiente. Nesses casos, o resultado da desobstrução pode ser insatisfatório. Cálculos matemáticos complexos, como do fator Watts, podem ser mais precisos. No entanto, dificuldades técnicas reduzem sua aplicação rotineira. O nomograma de Schafer também foi planejado para acessar a resposta contrátil do detrusor, ao mesmo tempo em que analisa a relação P_{det} e fluxo, permite considerar se a contração observada na micção foi adequada (normal), fraca ou maior que o esperado (forte).

Figura 7 – Nomograma da International Continence Society (Abrams-Griffiths modificado).

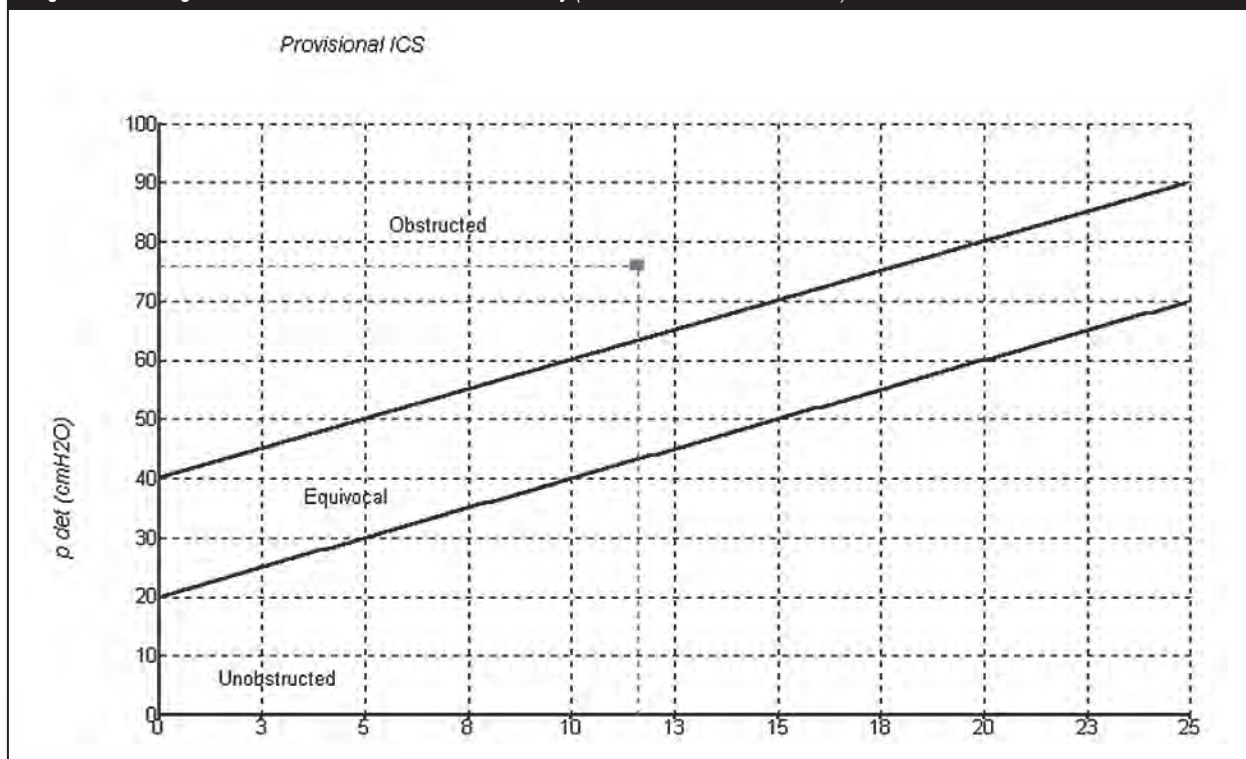


Figura 8 – Nomograma de Schafer.

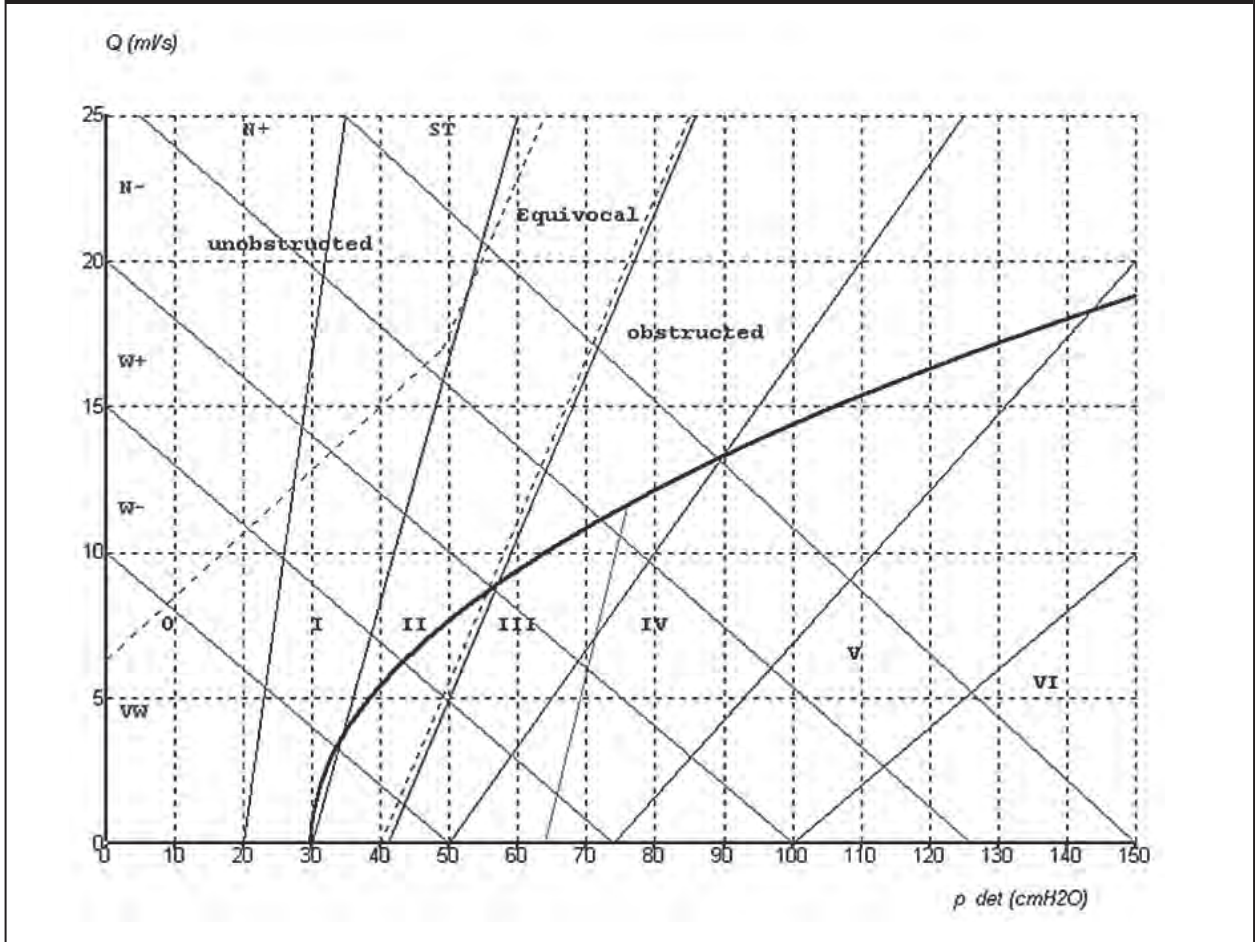
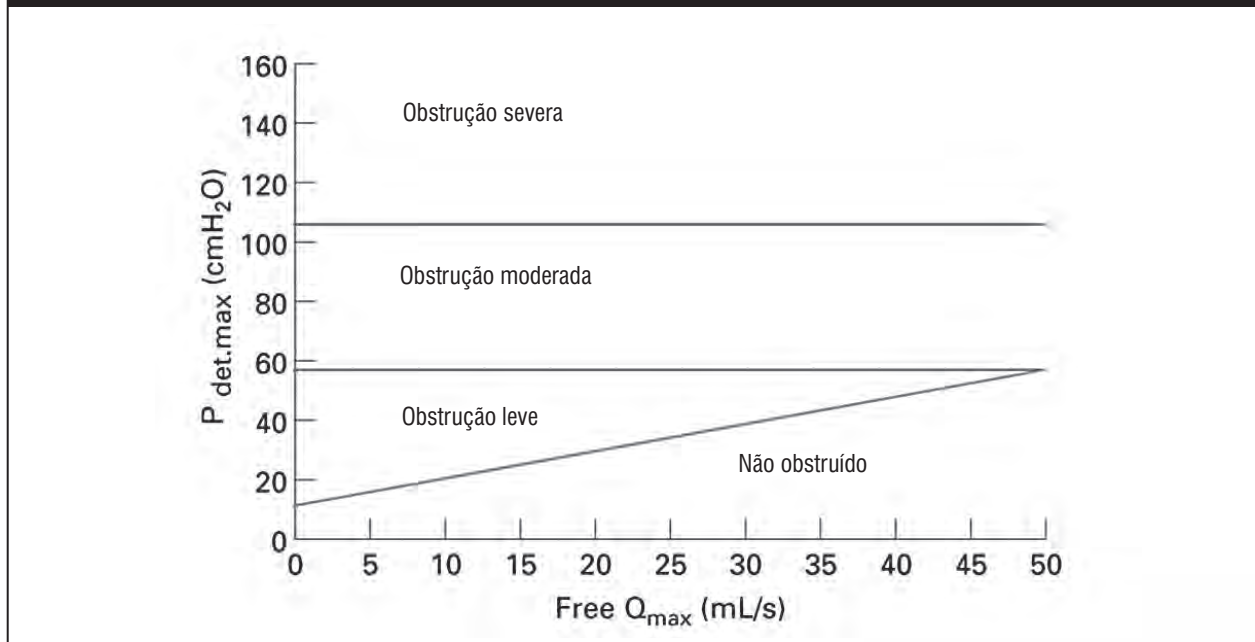


Figura 9 – Nomograma de Blaivas e Groutz.



PRESSÕES DE PERDA

O conceito de pressão de perda foi cunhado por McGuire e constitui uma das maiores contribuições à prática do EU. Inicialmente, é preciso estabelecer que existem dois tipos de pressão de perda que buscam avaliar situações diferentes e serão analisados a seguir.

Pressão detrusora de perda (PDP)

Conceito de PDP é a menor Pdet com a qual ocorre perda urinária durante o enchimento gradativo da bexiga (na cistometria). Em indivíduos em quem a PDP é superior a 40 cm H₂O há maior possibilidade de lesão do trato urinário superior. Esses doentes precisam ser acompanhados com maior critério de; há que se considerar a necessidade da introdução de tratamento com intuito de reduzir a pressão intravesical.

Deve-se ponderar que a PDP não é sinônimo de complacência vesical, no entanto, na maioria das vezes ambos os parâmetros estão relacionados.

Caso ocorra contração detrusora durante a cistometria, a menor Pdet associada à perda urinária durante esse evento é registrada como PDP. Essa maneira de avaliar a PDP não é a descrita pela ICS, contudo é admitida por McGuire. Devemos salientar que a PDP tem seu uso reservado para pacientes com lesões neurológicas. O recrutamento voluntário do esfíncter estriado durante enchimento vesical ou na vigência de contrações detrusoras percebidas pelo doente pode falsear o valor aferido da PDP.

Pressão de perda ao esforço (PPE)

Avaliação da PPE permite mensurar a capacidade da uretra e, conseqüentemente, seus esfíncteres de resistir ao aumento da pressão abdominal, que funciona como força expulsiva. Um mecanismo esfíncteriano em boas condições é capaz de evitar incontinência urinária, mesmo quando a pressão abdominal (Pabd) se eleva. Na tosse ou durante manobra de Valsalva a Pabd pode ultrapassar 100 cm H₂O.

Define-se PPE como a menor pressão vesical gerada durante o esforço, na ausência de contração detrusora, necessária para induzir perda de urina.

A utilização de cateteres de maior calibre (10 Fr) pode interferir na avaliação da PPE, principalmente no sexo masculino, devido a possível interferência da son-

da uretral. Por isso alguns urologistas preferem utilizar apenas balão retal e Pabd na análise desse parâmetro urodinâmico (pressão abdominal de perda)

No sexo feminino, inicialmente se procurou relacionar o valor da PPE com a etiologia da IUE, que pode ocorrer em virtude da hiper mobilidade do colo vesical e da uretra em indivíduos com fraqueza do suporte promovido pelo assoalho pélvico, ou pode ser secundária à redução da atividade esfíncteriana. Classicamente, quando a PPE é superior a 90 cm H₂O, a provável etiologia é a hiper mobilidade uretral. Nos casos em que a PPE é inferior a 60 cm H₂O, a causa é a deficiência esfíncteriana. O intervalo situado entre 60 a 90 cm H₂O é considerado como zona duvidosa. Deve-se, contudo, esclarecer que a ICS não recomenda definir a etiologia da IUE com base na PPE. Segundo a ICS não existem dados suficientes para assegurar que esse parâmetro seja capaz de tal diferenciação. A ICS instrui que o diagnóstico urodinâmico após a realização da PPE seja, tão somente, IUE, sem menção à possível etiologia.

Prolapsos genitais podem causar oclusão do meato uretral e também impedir a perda de urina. Recomenda-se redução da distopia, com cuidado para não pressionar a uretra, durante a avaliação da PPE.

A manobra de esforço empregada pode influir no resultado da PPE. Sinha et al. demonstram que a tosse consegue diagnosticar IUE em mulheres. Nas quais a manobra de Valsalva foi negativa. A PPE obtida por tosse, contudo, em geral é maior que a evidenciada com Valsalva. De qualquer maneira, recomenda-se realizar PPE inicialmente com manobra de Valsalva e, caso não seja observada perda, utilizar a tosse em intensidade crescente.

Em homens, a perda aos esforços no EU reflete deficiência da atividade esfíncteriana. É utilizada principalmente em indivíduos com incontinência urinária após prostatectomia.

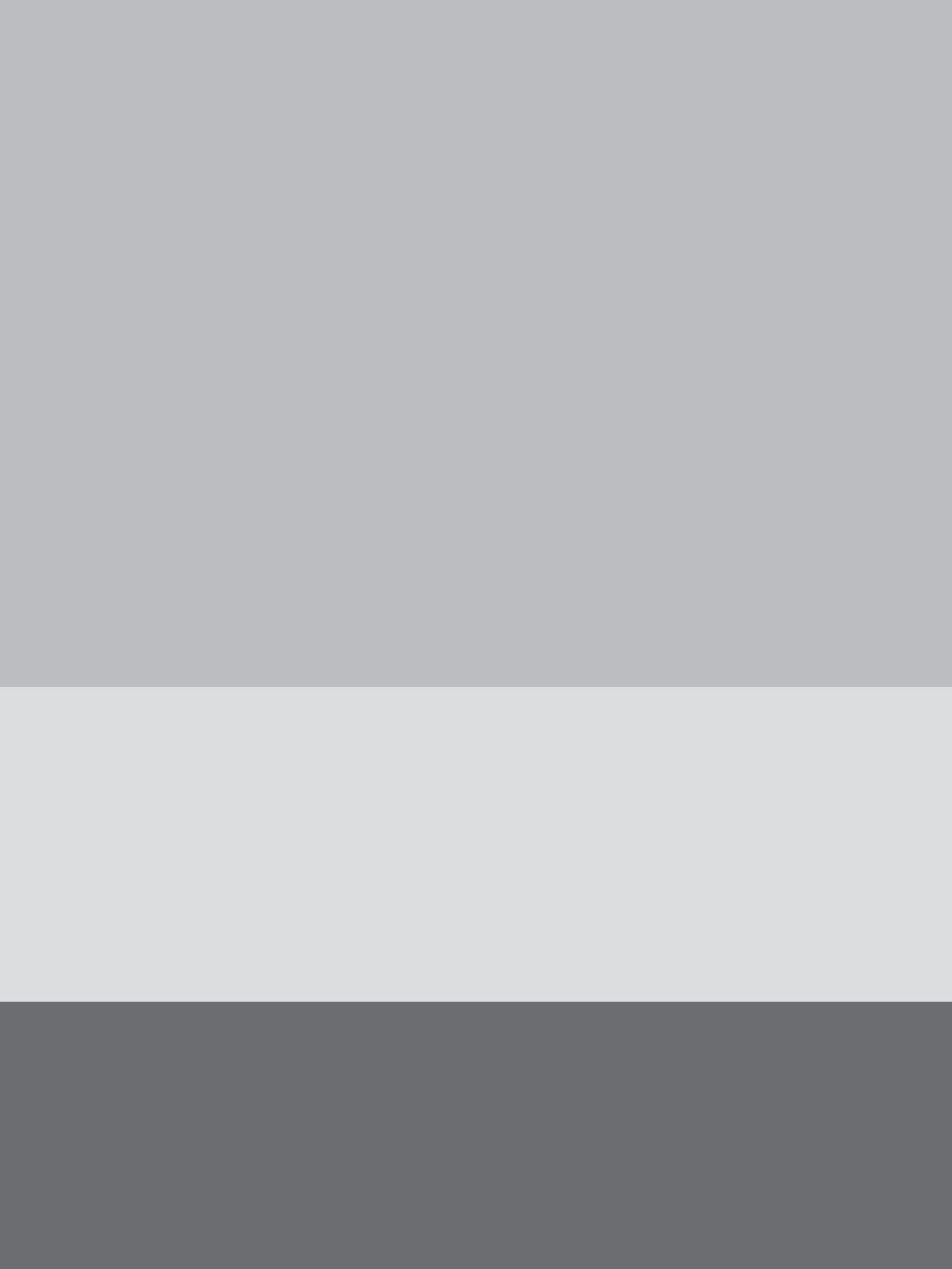
CONSIDERAÇÕES FINAIS

Procuramos retratar aqui os aspectos mais importantes do EU. No entanto, questões específicas e menos comuns, como eletromiografia, perfil pressórico uretral e videourodinâmica não foram abordados. Eletromiografia tem sua aplicação para análise de algumas situações, como dissinergismo ou incoordenação detrusor-esfíncteriana. Videourodinâmica é um recurso que permite a avaliação radiológica concomitante e pode

fornecer informações valiosas em alguns casos. Perfil pressórico uretral é pouco usado em nosso meio e nos Estados Unidos e constitui modo controverso de análise da atividade esfinteriana.

LEITURA RECOMENDADA

1. Drach GW, Layton TN, Binard WJ. Male peak urinary flow rate: relationships to volume voided and age. *J Urol.* 1979;122(2):210-4.
2. Jorgensen JB, Jensen KM. Uroflowmetry. *Urol Clin North Am.* 1996;23(2):237-42.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
4. Dmochowski R. Cystometry. *Urol Clin North Am.* 1996;23(2):243-52.
5. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of the urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol.* 1981;126(2):205-9.
6. Stohrer 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. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn.* 1999;18(2):139-58.
7. Griffiths DJ. Pressure-flow studies of micturition. *Urol Clin North Am.* 1996;23(2):279-97.
8. Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(5):553-64.
9. McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am.* 1996;23(2):253-62.
10. Sinha D, Nallaswamy V, Arunkalaivanan AS. Value of leak point pressure study in women with incontinence. *J Urol.* 2006;176(1):186-8.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
27

Bexiga Neurogênica

Flávio Eduardo Trigo Rocha
Cristiano Mendes Gomes

INTRODUÇÃO

Bexiga neurogênica (BN) é um termo criado para descrever disfunções vésico-esfincterianas que acometem portadores de doenças do sistema nervoso central ou periférico. Embora muitos acreditem que esse termo não seja apropriado, ele foi consagrado graças a seu uso há vários anos na literatura médica. Portadores de BN podem ter alterações do padrão miccional normal nas fases de enchimento vesical/reservatório e na de esvaziamento vesical.

O termo BN engloba desde alterações mínimas, como alteração da sensibilidade vesical, até situações complexas, como dessinergia vésico-esfincteriana com comprometimento do trato urinário superior. Podem também assumir várias formas, como aumento de pressão intravesical, esvaziamento vesical incompleto, inabilidade de iniciar ou de interromper a micção e incontinência. Portanto, em pacientes portadores de neuropatias e de sintomas do trato urinário inferior (STUI) associados ou não a infecções do trato urinário (ITUs), deve-se aplicar uma abordagem sistemática abrangendo todos os aspectos da disfunção miccional. Normalmente, em portadores de BN essa abordagem inclui avaliação urodinâmica, que se constitui numa valiosa ferramenta de avaliação da disfunção miccional.

O termo BN tem sido utilizado para pacientes pediátricos, nos quais a disfunção decorre de patologia neurológica congênita (mielomeningoceles, agenesia sacral, paralisia cerebral etc.), e para adultos com doenças neurológicas que provocam STUI, como trauma raquimedular, Parkinson, esclerose múltipla, diabetes etc.

Para entendermos completamente as disfunções miccionais que acometem portadores de doenças neurológicas é fundamental uma breve revisão de conceitos relacionados à fisiologia da micção.

FISIOLOGIA DA MICÇÃO NORMAL

Didaticamente, podemos dividir a micção em duas fases: enchimento vesical envolvendo a função de armazenamento de urina e esvaziamento ou micção propriamente dita.

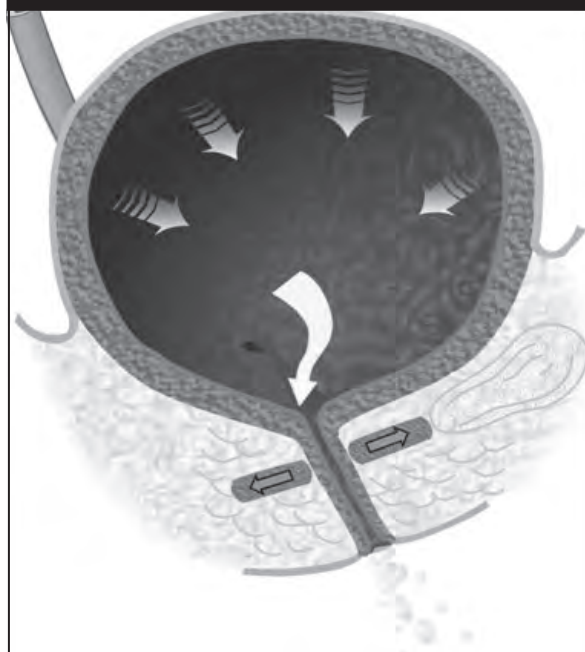
Essas duas fases envolvem funções basicamente opostas da bexiga e da uretra. Durante o enchimento

a bexiga necessita ter boa capacidade e complacência (capacidade de acumular urina a baixas pressões) e o esfíncter, manter o tônus (Figura 1); durante o esvaziamento a bexiga precisa manter contração apropriada e o esfíncter, relaxar adequadamente (Figura 2), gerando micções com bom fluxo, baixa pressão e resíduo desprezível.

Figura 1 – Enchimento vesical.



Figura 2 – Esvaziamento vesical.



Para correta execução dessas funções é necessária a integridade das diversas estruturas envolvidas no controle da micção: musculatura lisa vesical e uretral, musculatura estriada uretral: esfíncter estriado e componente neurológico: inervação autonômica simpática e parassimpática da bexiga e inervação do esfíncter (somática) em nível central e periférico, centro pontino da micção e áreas corticais relacionadas à micção, localizada principalmente no córtex frontal.

Inervação do trato urinário inferior

O controle e a coordenação do complexo aparelho vésciretral são realizados por um mecanismo neurológico que incluem fibras aferentes e eferentes periféricas. O centro medular da micção é localizado da S2 a S4 e conectado ao centro pontino da micção responsável pela coordenação entre contração vesical e relaxamento esfíncteriano (sinergismo véscio-esfíncteriano). A atividade dos centros medulares é controlada por centros superiores por meio de tratos descendentes cefaloespinais. A inervação sensitiva (aferente) traz impulsos do trato urinário à medula pelos mesmos nervos e são enviados aos centros superiores pelos tratos espinocefálicos.

A musculatura detrusora por ramos do plexo pélvico é formado por ramificações parassimpáticas oriundas da S2 a S4 e fibras simpáticas oriundas da T10 a L2, que chegam via plexo hipogástrico.

O plexo pélvico, portanto, engloba fibras aferentes e eferentes simpáticas e parassimpáticas. Inervação do esfíncter externo é somática e origina-se no núcleo de ONUF (Onufrowicz) localizado no corno anterior de um ou mais segmentos da medula espinal sacral (S2-S4) vias nervos pudendos.

FASES DA MICÇÃO

Enchimento vesical

Durante a fase de enchimento, uma pessoa normal apresenta complacência adequada (pressão deve variar pouco com o aumento do volume de urina), estabilidade (ausência de contrações involuntárias do detrusor), tônus esfíncteriano adequado com reforço durante episódios de esforço físico e sensibilidade adequada.

A resistência uretral aumenta gradualmente durante enchimento vesical e os esfíncteres estriado e liso contribuem para isso. O aumento constante da atividade do esfíncter estriado, com enchimento vesical, é mediado pelo nervo pudendo e recebe o nome de reflexo da guarda.

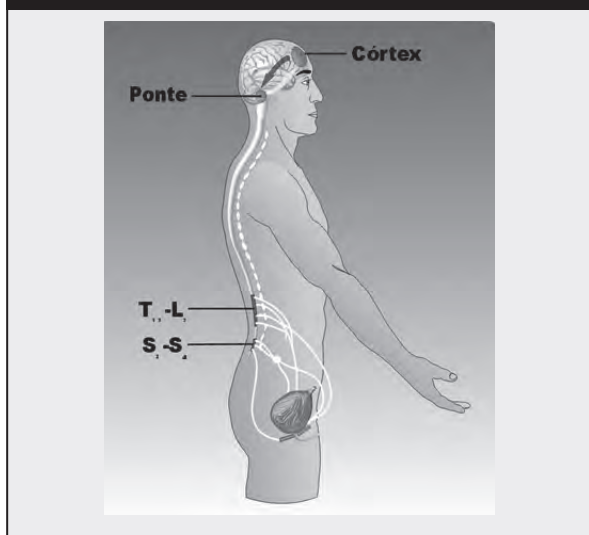
Esvaziamento vesical

Durante a micção ocorre contração coordenada do detrusor e relaxamento do esfíncter urinário externo gerando micção com bom fluxo, baixa pressão e resíduo desprezível. Elevação da pressão intravesical comprime receptores da parede vesical, provocando desejo miccional. Centro pontino da micção é responsável pela organização e pela coordenação dos eventos da micção.

A contração detrusora decorre da estimulação parassimpática associada à supressão da atividade simpática sobre a bexiga e o relaxamento do esfíncter estriado. Contração do corpo detrusor puxa a base vesical, afunilando-a e promovendo abertura do colo, iniciando o jato urinário. Em condições normais ocorre constante inibição dos centros corticais sobre o centro pontino da micção e a micção ocorre quando essa inibição é suprimida. Por isso, podemos dizer que controle da micção ocorre por um mecanismo de ligar e de desligar a inibição cortical sobre a ponte. Além disso, esses reflexos somáticos e autonômicos atuam nos centros corticais superiores por meio de impulsos facilitatórios ou inibitórios, garantindo controle total e voluntário da micção.

De forma sucinta, poderíamos dizer que o controle neurológico da micção se dá por meio de três alças (Figura 3): primeira, denominada alça I, entre o córtex e a ponte, inibitória na maior parte do tempo, que garante relaxamento vesical durante armazenamento de urina e controle voluntário da micção a segunda, denominada alça II, entre a ponte e o centro sacral da micção, é responsável pelo sinergismo véscio-esfíncteriano; e a terceira ou alça III, entre medula e a bexiga, seria a responsável pelo ato reflexo da micção. É importante conhecer essas três alças para entender como o nível de lesão neurológica determina um padrão véscio-esfíncteriano mais provável. Entretanto, outros fatores, como lesões associadas, multiplicidade de lesões, doenças preexistentes etc., podem induzir padrões miccionais diferentes do esperado para determinada doença, tornando o exame urodinâmico de suma importância para portadores de disfunções miccionais de origem neurogênica.

Figura 3 – Níveis de coordenação do sistema nervoso.



Urodinâmica permite analisar o armazenamento, o transporte e a eliminação da urina, permitindo documentar a causa dos distúrbios miccionais, estabelecer critérios prognósticos e dirigir a seleção de alternativas terapêuticas de portadores de bexiga neurogênica. É fundamental que o exame reproduza as queixas clínicas dos pacientes sem o que sua utilidade é limitada. Para isso, o examinador deve conhecer a história e o exame físico dos pacientes e dirigir o exame de acordo com ela. Dois parâmetros importantes na avaliação urodinâmica de portadores de BN são as pressões de perda abdominal (por Valsalva ou VLPP) e detrusora de perdas (DLPP). A primeira é usada para medir a integridade do esfíncter uretral e a segunda é um importante parâmetro prognóstico de lesão do trato urinário superior. Diversos estudos mostraram que pressões vesicais de perda superiores a 40 cm H₂O associam-se a alto risco de deterioração do trato urinário superior. A pressão abdominal de perdas é a pressão necessária para causar perda de urina pela uretra, permite avaliar o grau de disfunção esfíncteriana e pode ajudar na escolha terapêutica na medida em que graus mais severos de lesão esfíncteriana requerem tratamento mais agressivo.

No estudo pressão-fluxo monitoram-se as pressões vesical, abdominal e a atividade eletromiográfica do esfíncter uretral simultaneamente ao fluxo de urina durante a micção propriamente dita. Avaliam-se eficiência da contração detrusora, coordenação

entre ela e o esfíncter urinário estriado, intensidade do fluxo urinário, presença ou não de obstrução infravesical e resíduo miccional. Dessinergrismo véscico-esfíncteriano caracteriza-se pela manutenção ou pelo aumento da atividade eletromiográfica do esfíncter estriado durante contração detrusora, provocando aumento da pressão vesical. Ocorre em crianças com doenças neurológicas.

DISFUNÇÕES MICCIONAIS NEUROGÊNICAS NA INFÂNCIA

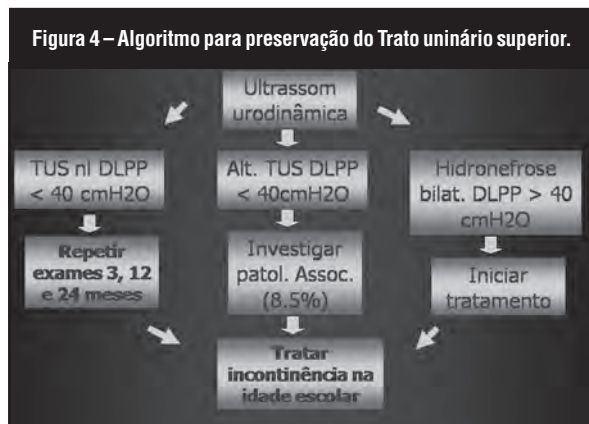
Meningomielocele (MMC) e lipomeningocele (LMC)

Constituem as causas mais comuns de disfunção neurogênica em crianças e parece relacionada à deficiência de folatos durante a gestação.

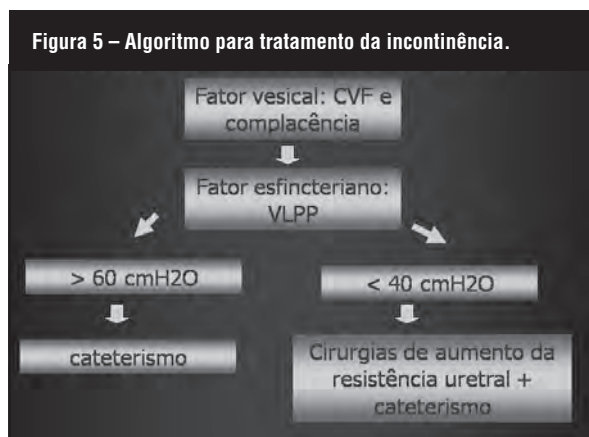
O termo mielodisplasia inclui várias patologias que cursam com alteração de função da medula espinal. MMC e LMC são patologias contidas dentro desse conjunto e responsáveis por grande parte dos casos de disfunção vesical de origem neurogênica em crianças, sendo que MMC responde por mais de 90 % dos casos de mielodisplasias. O diagnóstico de MMC e de LMC é feito logo ao nascimento com visualização do defeito da coluna.

A lesão neurológica produzida por essa condição varia de acordo com as estruturas envolvidas pela patologia e o exame físico não fornece informações suficiente para prognóstico ou para inferir sobre o grau de disfunção vesical. O exame urodinâmico é importante para definir o comportamento véscico-esfíncteriano, dirigindo o tratamento e ajudando a definir o prognóstico. Essas crianças devem ser acompanhadas por equipe multidisciplinar envolvendo neurologista, pediatra, urologista e equipes de fisioterapia. Até 15% das crianças apresentam alterações radiológicas de trato urinário na primeira avaliação, e mais da metade delas apresenta hiperatividade detrusora desde o primeiro exame urodinâmico, além da incapacidade de urinar, propiciando o surgimento de um ambiente vesical de alta pressão.

Nos primeiros anos de vida, a preocupação do urologista deve ser a de impedir episódios de infecção urinária e de deterioração da função vesical e do trato urinário superior. Determinação precoce da DLPP permite distinguir entre crianças que não requerem



nenhum tratamento inicial daquelas que necessitam intervenções (Figura 4). As intervenções variam desde cateterismo intermitente associado ou não a tratamento farmacológico com anticolinérgicos a derivação urinária externa (vesicostomia). O cateterismo vesical intermitente é introduzido como forma de esvaziamento vesical em muitas dessas crianças, sendo realizado pelos pais nessa fase. As preocupação com controle da continência urinária ocorre a partir da idade escolar. Procedimentos como ampliação vesical podem ser indicados para pacientes que apresentam resposta inadequada ao tratamento conservador, com necessidade de melhora na capacidade ou na complacência vesical. A partir da idade escolar, a normalização da função de reservatório associada a drenagens periódicas com cateterismo permite obtenção de continência na maioria das crianças com MMC. Naquelas com função esfíncteriana reduzida podem ser necessários procedimentos para aumentar a resistência uretral, como cirurgia de Sling em meninas ou colocação de esfíncter artificial em meninos (Figura 5).



Malformações anorretais

Anomalias do trato urinário ocorrem em até 20% dos pacientes com malformações anorretais. Em anomalias associadas às da coluna lombossacra a incidência é ainda maior, chegando a 72%. Em 30% dos casos a malformação anorretal associa-se a disrafismo espinhal. Além disso, pacientes submetidos a cirurgias reconstrutivas, como as de Peña, podem desenvolver distúrbios miccionais em virtude de lesão dos nervos pélvicos. Embora o padrão vesical mais comum nesses pacientes seja de arreflexia detrusora associada ou não a déficit de complacência, o exame urodinâmico é fundamental para exata caracterização do distúrbio miccional.

Bexiga neurogênica não neurogênica (BNNN) (síndrome de Hinman)

Bexiga neurogênica não neurogênica é o grau máximo de incoordenação vésico-esfíncteriana em criança não decorrente de causa neurológica conhecida. Avaliação urodinâmica geralmente mostra como padrão uma obstrução em nível do esfíncter estriado, lembrando dissinergismo vésico-esfíncteriano observado em portadores de bexiga neurogênica. Em decorrência do dissinergismo vésico-esfíncteriano, crianças com BNNN urinam com altas pressões e podem evoluir com deterioração da bexiga, refluxo vesicoureteral e hidronefrose obstrutiva.

Avaliação e tratamento de crianças com síndrome de Hinmann visam primariamente preservação do trato alto e, secundariamente, melhora da continência urinária. Avaliação radiológica e urodinâmica é realizada em todos os pacientes, monitorados com maior ou menor agressividade de acordo com a severidade de sua condição. As alternativas terapêuticas geralmente incluem anticolinérgicos e cirurgias de ampliação vesical associados a drenagens periódicas através de cateterismo intermitente.

DISFUNÇÃO MICCIONAL NEUROGÊNICA NO ADULTO

Traumatismo raquimedular

O prognóstico e sobrevida de pacientes com lesão raquimedular melhorou dramaticamente após se conhecer melhor a fisiopatologia e o mecanismos de lesão do trato urinário causados por essa patologia.

Geralmente, insuficiência renal e outras complicações infecciosas do trato urinário eram as maiores causas de mortalidade de pacientes com lesão raquimedular, resultando em mortalidade de cerca de 50% nos primeiros cinco anos após a lesão. A partir da década de 1950, a disfunção vesical começou a ser aventada como a principal responsável pelo comprometimento renal nos pacientes com lesão raquimedular.

O aumento da pressão vesical associado ao esvaziamento ineficaz da bexiga predispõe à dilatação do trato urinário superior, a infecções do trato urinário ou à obstrução funcional dos ureteres, podendo comprometer a função renal. Portanto, preservação da função renal é o principal objetivo do tratamento urológico de pacientes com LRM. O objetivo secundário é o controle da continência urinária, permitindo melhor readaptação social do paciente. Monitoração periódica e criteriosa desses pacientes permite diagnóstico precoce das complicações urológicas e pode prevenir a instalação de danos irreversíveis às funções renal e vesical. Outros avanços terapêuticos importantes foram progressos no tratamento das infecções urinárias e da litíase renal e vesical, bem como introdução do cateterismo intermitente.

Fisiopatologia: no traumatismo raquimedular ocorre interrupção parcial ou total da comunicação entre o centro sacral da micção e os centros pontinos e encefálicos responsáveis pelo sinergismo vésico-esfincteriano e pelo controle voluntário da micção, provocando graus variáveis de disfunção miccional.

Imediatamente após a lesão medular, estabelece-se uma condição denominada choque medular. Esse termo refere-se à abolição repentina de diversas influências inibitórias e excitatórias sobre os motoneurônios da medula, resultando em estado de hipoatividade, de flacidez ou de arreflexia, com consequente retenção urinária que geralmente dura de 2 a 6 semanas.

Após a fase de choque medular estabelece-se o padrão miccional definitivo, que nem sempre corresponde ao que seria esperado pelo nível da lesão neurológica subjacente.

Lesões suprossacrais: ocorre interrupção das vias, comunicando os níveis sacrais da medula com a ponte e, conseqüentemente, com os centros superiores. Ocorre perda do controle voluntário da micção. Além disso, por causa da interrupção da influência pontina, deixa de ocorrer coordenação entre contrações vesical

e esfincteriana, condição chamada de dessinergismo vésico-esfincteriano, gerando elevação da pressão vesical e esvaziamento vesical incompleto. Embora seja teoricamente inesperado, cerca de 15% desses pacientes desenvolvem padrão de arreflexia vesical.

Lesões sacrais: lesões que acometem classicamente os níveis sacrais da medula e se apresentam com arreflexia vesical causada pela lesão do centro vesical-parassimpático em nível medular. Pacientes com lesões incompletas podem desenvolver hiperatividade detrusora, como observada nas lesões suprossacrais. O padrão de atividade do esfíncter externo também é variável, podendo ser não funcionante ou hiperativa e dessinérgico.

Lesão da inervação periférica do trato urinário inferior: geralmente resulta em perda de sensibilidade e em diminuição da contratilidade vesical. O esfíncter externo também pode ter o tônus e a contratilidade prejudicados.

Diversos sistemas foram propostos para classificar as disfunções miccionais associadas ou não a lesões neurológicas. A classificação da Sociedade Internacional de Continência baseia-se em critérios urodinâmicos e é bastante aceita pelos urologistas. Anormalidades detrusoras (contração vesical), uretrais e de sensibilidade são divididas da seguinte maneira:

Detrusor

Função detrusora normal: a bexiga deve acomodar volumes progressivos de urina sem aumento significativo de sua pressão. Não devem ocorrer contrações detrusoras involuntárias. A micção só ocorre espontaneamente se houver contração detrusora mantida e de adequada magnitude que pode ser interrompida voluntariamente. Tais características permitem conferir à bexiga o diagnóstico urodinâmico de uma bexiga estável.

Hiperatividade detrusora: durante a fase de enchimento/reservatório, uma bexiga que apresente contrações involuntárias ou que apresente elevação progressiva da pressão é chamada de hiperativa. A bexiga que apresenta relação volume-pressão inadequada, de tal forma que a pressão vesical eleva-se rápida e inadequadamente com pequenos volumes de urina (má acomodação), é chamada de pouco complacente.

Hipoatividade detrusora: nessa situação, a be-

xiga não apresenta atividade involuntária durante o enchimento e não consegue contrair com a magnitude e a duração requeridas para esvaziamento normal. O termo arreflexia detrusora é utilizado para bexiga que não consegue contrair por uma causa neurológica.

Função uretral

Mecanismo normal de fechamento uretral: normalmente, o mecanismo esfíncteriano mantém a uretra fechada durante todas as atividades. Durante a micção voluntária os esfíncteres liso e estriado (proximal e distal) relaxam de forma a permitir livre passagem de urina. Durante contrações involuntárias da bexiga, o esfíncter proximal (liso) relaxa e a continência passa a depender da contração voluntária do esfíncter externo (estriado).

Fechamento uretral hiperativo: esse padrão é o de um esfíncter que não relaxa ou contrai involuntariamente durante a micção. Pode ocorrer num dos dois esfíncteres citados. Contração esfíncteriana involuntária durante a contração vesical é chamada de dessinergismo véscico-esfíncteriano.

Fechamento uretral incompetente: incompetência do mecanismo de fechamento uretral pode ocorrer por causas neurogênicas, traumáticas, degenerativas e outras.

Sensibilidade vesicuretral

Sensibilidade vesical, proprioceptiva (tensão e contração) ou exteroceptiva (dor, tato e temperatura) é um fenômeno inteiramente subjetivo. O termo normal, hipersensibilidade é utilizado para descrever a sensibilidade da bexiga.

ABORDAGEM INICIAL DO PACIENTE COM LESÃO RAQUIMEDULAR

Aspectos urológicos

As principais causas de TRM em nossos pacientes são ferimentos por arma de fogo, acidentes automobilísticos (incluindo atropelamentos), quedas e atividades recreacionais (principalmente mergulho).

Até que o paciente esteja estabilizado hemodinamicamente, coloca-se um cateter de Foley na bexiga para garantir seu esvaziamento e monitorar a diurese. É importante a fixação do cateter com fita adesiva em

direção ao abdome ou ao trocânter maior sem tensão. Essa medida diminui a pressão exercida pelo cateter sobre a parede uretral em nível do ângulo penoescrotal, que predispõe a isquemia, a estenose e a formação de fístulas uretrocutâneas. Iniciamos o cateterismo intermitente pelo menos quatro vezes ao dia em nossos pacientes, assim que estejam estáveis e não mais necessitem de monitoração constante da diurese.

Cateterismo intermitente

Cateterismo intermitente estéril foi introduzido por Guttman e Frankel em 1966. Lapidès introduziu o cateterismo intermitente limpo (CIL), utilizado como forma de esvaziamento vesical por pacientes com diversas condições urológicas. Essa técnica contribuiu muito para diminuir a morbidade associada ao uso crônico de cateteres uretrais, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Utilizamos cateteres uretrais de calibre de 10 a 14F para adultos, de forma a minimizar o traumatismo uretral. Cateterismo é realizado pela enfermagem até que o paciente se familiarize com o método. Inicialmente, é realizado com intervalos de 4 a 6 horas, de forma a não permitir volumes vesicais superiores a 500 ml, podendo ser mudado para intervalos de 6 a 8 horas, conforme a diurese. A ingestão de líquidos deve ser controlada de forma a impedir diurese abundante. Vários estudos mostraram vantagens do CIL no tratamento a longo prazo de pacientes com TRM. Ele permite esvaziamento rítmico da bexiga sob baixa pressão, ao contrário de modalidades como Crede e Valsalva, que atuam pelo aumento da pressão vesical até que ela supere a pressão vesical. Além disso, possibilita esvaziamento vesical completo, evitando urina residual e reduzindo a probabilidade de alcançar o volume limite para deflagrar contrações vesicais reflexas, bem como a exposição da bexiga e do trato urinário superior a pressões elevadas.

Desreflexia autonômica

Desreflexia autonômica (DA) é uma síndrome potencialmente fatal bem conhecida dos médicos envolvidos no tratamento de pacientes com TRM. Representa uma descarga simpática exacerbada deflagrada por estímulos aferentes específicos, que pode acometer pacientes vítimas de lesões medulares acima da T6.

Clinicamente, manifesta-se por cefaleia, hipertensão arterial severa, sudorese, vasodilatação cutânea e facial e congestão nasal. Pode ser letal, pois a hipertensão severa pode causar hemorragia intracerebral. A bradicardia é uma alteração comum, mas taquicardia ou arritmia podem ocorrer.

Quando cranial ao nível de T6, a lesão neurológica é acima da eferência esplâncnica simpática, causando perda do controle supraespinal inibitório da inervação tóraco-lombar simpática. Ocorre em 30 a 80% dos pacientes com lesão supra T6, sendo mais frequentes nos pacientes com lesão cervical do que torácica. Geralmente, aparece nos primeiros seis meses após lesão medular, mas pode ocorrer muitos anos depois.

A DA é uma complicação séria do TRM e o reconhecimento e tratamento imediatos são fundamentais para diminuir sua morbidade. Remoção do fator desencadeante é a primeira medida a ser tomada. Deve-se colocar o paciente em posição sentada e afrouxar suas roupas e, em seguida, esvaziar a bexiga ou verificar o bom funcionamento de cateteres vesicais. Nifedipina na dose de 10 mg SL é o medicamento de escolha para tratamento da hipertensão associada à crise. Medidas anti-hipertensivas adicionais podem ser necessárias nos casos mais severos.

ABORDAGEM UROLÓGICA DO PACIENTE COM LESÃO RAQUIMEDULAR: LONGO PRAZO

O tratamento da disfunção vesical em pacientes com TRM não deve se basear somente em dados clínicos, mas também laboratoriais, radiológicos e urodinâmicos. A sintomatologia é muito imprecisa como indicadora do padrão de comportamento vésico-esfincteriano e das complicações urológicas. Exames urodinâmicos constituem a melhor alternativa para estudar funcionalmente o trato urinário inferior. Avaliação radiológica do trato urinário deve ser realizada na fase inicial após choque medular e periodicamente para detectar possíveis complicações urológicas.

Através da urodinâmica é possível determinar e classificar o tipo de disfunção miccional e identificar fatores de risco, como dessinergismo vésico-esfincteriano e má complacência vesical. Pacientes com lesão medular podem apresentar algum grau de recuperação neurológica

por vários meses após trauma em decorrência de regeneração da lesão, devendo-se evitar qualquer procedimento irreversível antes de um ano do trauma.

Durante o período inicial de investigação urológica, procuramos manter nossos pacientes em CIL. Pacientes que não possam realizar autocateterismo por déficit motor ou recusa, geralmente são mantidos com cateter uretral de demora, tomando-se cuidado de completar sua investigação o mais rápido possível. Realizada a avaliação urológica, podemos determinar o tipo de alteração vésico-esfincteriana e elaborar um plano terapêutico. Além da avaliação clínica-urodinâmica, nossa avaliação inicial compreende exames laboratoriais (creatinina sérica e hemograma e urina I e urocultura) e radiológicos (US e uretrocistografia). Esses exames são importantes como referência futura para acompanhamento urológico, possibilitando avaliar o surgimento ou o agravamento de complicações urológicas.

No planejamento urológico, um aspecto fundamental é definir se determinado paciente pode ser mantido em regime de CIL. Nos pacientes motivados e habilitados a realizar o CIL é possível oferecer continência urinária com riscos bastante reduzidos de complicações do trato urinário superior. Raciocinando em cima da classificação funcional ou da Sociedade Internacional de Continência, a bexiga de um paciente com TRM (na fase enchimento/reservatório) pode ser arreflexa ou hiper-reflexa. No caso de arreflexia, geralmente a capacidade e a complacência vesicais são grandes, sendo candidatos ideais para CIL. Para pacientes com padrão de hiperatividade detrusora, podemos lançar mão de diferentes alternativas. Por exemplo, se a cistometria nos mostra que determinado paciente passa a apresentar CVI ao atingir o volume aproximado de 300 ml, pode-se restringir a hidratação do paciente e realizar cateterismo antes que ele atinja esse volume; o momento certo para esse cateterismo pode ser determinado com base na diurese diária desse paciente. Quando se solicita ao paciente a realização de cateterismo vesical por mais de seis vezes, além de se aumentar os riscos de trauma uretral ocorre diminuição da aderência do paciente ao tratamento. Objetivando manter um número de quatro cateterismos ao dia, além da restrição hídrica pode-se adotar o uso de medicações anticolinérgicas, visando elevar o volume necessário para desencadeamento de CVI (p. ex., para 450 ml), dando ao paciente a autonomia desejada. A toxina botulínica também é muito eficaz para esses pacientes,

permitindo melhora significativa da capacidade vesical quando ela está limitada por hiperatividade detrusora. A dose habitual é de 300 unidades injetadas via cistoscopia em 30 pontos diferentes da musculatura detrusora. Em casos de hiperatividade detrusora, em que não há resposta adequada à medicação anticolinérgica ou à toxina botulínica, especialmente quando existe também comprometimento da complacência vesical e elevadas pressões vesicais, o risco de complicações vesicais e renais é alto. Nesses casos, a realização de um procedimento cirúrgico de ampliação vesical com alça intestinal deve superar o problema. Assim como em crianças, pode ser necessária a associação de um procedimento para aumento da resistência uretral em pacientes com baixas pressões de perdas por Valsalva. Esse procedimento pode ser um *sling* obstrutivo em mulheres ou implantação de esfíncter artificial em homens.

Para pacientes em que CIL não é uma opção (tetraplégicos, falha do CIL, deficientes mentais etc.), as alternativas são várias e diversos fatores influenciam a escolha terapêutica. Procuramos evitar o uso crônico de cateter vesical (por via uretral ou suprapúbica), que se acompanha de elevada morbidade, incluindo litíase, infecções do trato urinário, transformação neoplásica e complicações uretrais. Assim, em paciente do sexo masculino com padrão arreflexo e baixa resistência esfíncteriana, coletor externo de urina (Uropen) associado a manobras de esvaziamento (Credê e Valsalva) pode ser uma boa opção. Se o padrão for de hiperatividade com dissinergismo vésico-esfíncteriano e elevadas pressões vesicais, esfíncterotomia associada a coletores externos pode ser uma boa alternativa.

Pacientes do sexo feminino não candidatas a CIL têm poucas opções de tratamento. Naquelas em que a resistência uretral é elevada, interposição de um seguimento ileal entre a bexiga e a pele pode propiciar a saída de urina a baixas pressões em coletor externo (ileovesicostomia).

OUTRAS CAUSAS DE DISFUNÇÕES MICCONAIS EM ADULTOS

Existem diversas doenças neurológicas que se acompanham de disfunção vesical com ou sem incontinência urinária: AVE, Parkinson, esclerose múltipla, diabetes etc. Doenças neurológicas podem afetar as vias de controle miccional no sistema nervoso

central, na medula, no sistema nervoso autônomo ou nos nervos periféricos, podendo a queixa urinária ser a primeira manifestação da doença.

Acidente Vascular Encefálico (AVE)

O diagnóstico e tratamento corretos da disfunção vesical são importantes para melhorar o bem-estar dos pacientes, aumentar sua sobrevida e diminuir sequelas. O efeito do AVE na micção depende do grau, tamanho e local da lesão; mas cerca de 80% casos podem causar acometimento do trato urinário inferior. Geralmente, após AVE pode ocorrer retenção urinária devido a arreflexia detrusora de etiologia desconhecida, chamada choque cerebral.

Após curto período, a maioria dos pacientes volta a urinar com frequência aumentada, urgência e urgí-incontinência, geralmente decorrentes de hiperatividade detrusora. Incontinência urinária ocorre em metade dos pacientes após 1 a 2 semanas, mas sua remissão ocorre em cerca de 80% após seis meses. Fisiopatologia da hiperatividade detrusora pós-AVE relaciona-se com reduções da sensibilidade vesical e da capacidade do córtex de suprimir as contrações do detrusor. O que dificulta o diagnóstico clínico das disfunções miccionais em pacientes com AVE é que nessa faixa etária há múltiplos fatores que geram sintomas miccionais como, hiperplasia prostática, incontinência de esforço, demência, diabetes, alterações de mobilidade e obstipação intestinal, tornando a avaliação urodinâmica obrigatória. O exame urodinâmico deve ser repetido quando ocorrer alteração dos sintomas ou falha do tratamento.

Arreflexia detrusora pode ser encontrada na fase de retenção urinária inicial pós-AVE. Após essa fase, a maioria dos pacientes sintomáticos apresentará hiperatividade detrusora como causa da disfunção miccional. Alguns pacientes podem perceber contração involuntária como sensação de urgência miccional e contrair voluntariamente o esfíncter externo, impedindo a micção com desaparecimento da contração; outros percebem a contração detrusora, mas perderam a capacidade de contrair voluntariamente o esfíncter externo e apresentam perda se não urinar rapidamente; e alguns não percebem a contração e perdem totalmente a capacidade de contração da esfíncter. Geralmente, hiperatividade detrusora é consequência

de lesão cortical, mas não existe correlação definida entre o local da lesão cerebral e o resultado do exame urodinâmico.

A dessinergia detrusor-esfincteriana é rara após AVE, mas alguns pacientes apresentam pseudodissinergia com contração voluntária do esfíncter externo no momento da contração detrusora involuntária, na tentativa de evitar perdas, que não deve ser confundida com dessinergia verdadeira. Outros pacientes apresentam condições como HPB, hiperatividade detrusora com alteração da contratilidade ou diabetes com disfunção vesical preexistente.

O tratamento da disfunção vesical pós-AVE geralmente é feita por meio de anticolinérgicos e mais recentemente, nos casos mais refratários, de toxina botulínica tipo A.

Os pacientes que apresentam retenção urinária pós-AVE podem ser utilizados sonda vesical de demora, que deve ser substituída por CIL assim que possível. Em casos de homens com hiperplasia benigna de próstata obstrutiva e indicação cirúrgica o tratamento deve ser postergado por seis meses a um ano até a estabilização da função vesical. CIL também é indicado nos casos de hipcontratilidade ou obstrução infravesical sem condição cirúrgica.

Doença de Parkinson

Geralmente, atinge homens e mulheres na sexta e sétima décadas de vida, sendo uma das doenças neurológicas que mais causam disfunção miccional. Mais de metade dos portadores de doença de Parkinson apresenta disfunção miccional com sintomas de frequência, urgência e urgi-incontinência ou obstrutivos, como hesitação, sensação de esvaziamento vesical incompleto ou retenção urinária.

A correlação entre sintomas urinários e achados urodinâmicos é fraca por causa da natureza crônica progressiva da doença, com adaptação do paciente ao padrão miccional alterado. Entre 25 a 30 % dos pacientes masculinos portadores de Parkinson têm obstrução infravesical pela hiperplasia prostática, sendo difícil determinar qual a contribuição da hiperplasia ou do Parkinson na gênese dos sintomas.

A avaliação urodinâmica geralmente mostra hiperatividade detrusora devido à perda de impulsos inibitórios normais da substância negra ao centro

pontino da micção. Pode haver bradicinesia do esfíncter externo, dificultando o início da micção, assim como pseudodessinergia, numa tentativa de evitar perdas urinárias. Contudo, ocorrência de dessinergia vésico-esfincteriana é rara.

Geralmente, o tratamento da disfunção miccional de pessoas com Parkinson é feita com anticolinérgicos. Em pacientes portadores de obstrução infravesical por hiperplasia prostática, anticolinérgicos podem piorar o quadro obstrutivo por diminuir a força da contração detrusora, chegando até a retenção urinária. Muitas vezes, associam-se alfabloqueadores em doses variáveis e até cateterismo intermitente, visando melhora no esvaziamento vesical.

Outro risco considerável em portadores de doença de Parkinson é a ocorrência de incontinência urinária pós-resssecção endoscópica da próstata, que atinge 20% desses pacientes contra 1% da população normal.

Esclerose múltipla (EM)

EM é causada pelo surgimento de áreas de desmielinização disseminadas pelo sistema nervoso central, provavelmente de etiologia autoimune, com períodos de exacerbação e de remissão em 60% dos casos. É mais comum em mulheres e, até 80% dos pacientes apresentam sintomas urinários.

Na EM existe pobre correlação entre sintomas e achados urodinâmicos. Até 88% dos pacientes assintomáticos podem apresentar alterações urodinâmicas. Sintomas e achados urodinâmicos podem mudar com a evolução da doença.

O exame urodinâmico deve fazer parte da avaliação urológica de todo paciente com EM e sintomas miccionais para diagnosticar e prevenir complicações urológicas, geralmente causadas por dessinergia detrusor-esfincteriana ou baixa complacência vesical. O achado mais comum é de hiperatividade detrusora, que ocorre em 50 a 90% dos pacientes, associada à deissinergia detrusor-esfincteriana em até 50% dos casos. A arreflexia detrusora é encontrada em 20 a 30% dos casos, com esvaziamento vesical incompleto ou retenção urinária na maioria, pois o esfíncter permanece fechado. Achados urodinâmicos de portadores de EM tendem a se modificar com evolução da doença. Por essa razão, deve ser repetido a cada dois anos ou sempre que houver alteração no quadro

clínico ou dos sintomas urinários.

O tratamento segue o padrão de outras doenças neurológicas com acometimento do trato urinário inferior: anticolinérgicos para a hiperatividade detrusora e toxina botulínica nos casos mais rebeldes. Nos portadores de dessinergia detrusor-esfincteriana com volumes residuais elevados utiliza-se CIL. Essa conduta não é consensual devido a baixa incidência de lesão do trato urinário superior, podendo não utilizar cateterismo se o resíduo pós-miccional for pequeno.

Diabetes

Disfunção vesical neurogênica ocorre dez anos ou mais após o início da doença decorrente de neuropatia periférica e autonômica por desmielinização segmentar. Cistopatia diabética foi encontrada em 27 a 85% dos pacientes estudados.

Classicamente, encontramos diminuição da sensação de enchimento vesical com aumento do intervalo miccional e esforço abdominal para micção com jato urinário fraco, podendo evoluir para retenção urinária. Outro achado comum é hiperatividade detrusora, que provoca sintomas de urgência, polaciúria e urgi-incontinência.

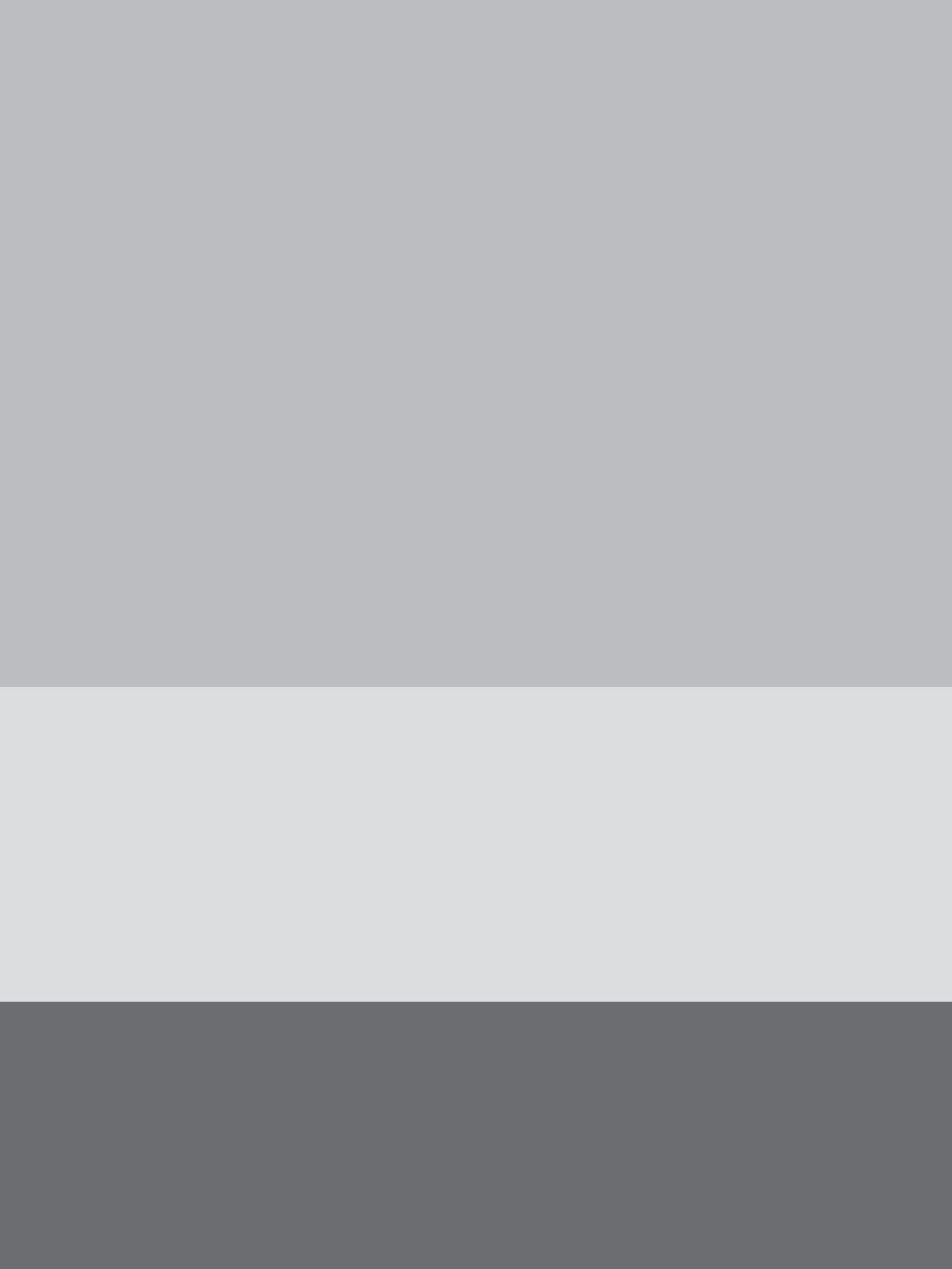
O exame urodinâmico é a única maneira de determinar o tipo de alteração do trato urinário inferior. Podemos encontrar diminuição da sensação de enchimento vesical, aumento da capacidade, diminuição da contratilidade, grande volume residual e até arreflexia detrusora.

O tratamento é baseado no achado urodinâmico: micção programada nos casos de alteração da sensibilidade, CIL quando houver alteração da contra-

tilidade, grande resíduo ou retenção urinária. Nos casos de hiperatividade indicam-se anticolinérgicos, que podem provocar retenção urinária quando hiperatividade associa-se à hipocontratilidade detrusora, sendo necessário introduzir CIL.

LEITURA RECOMENDADA

- Wein AJ. Pathophysiology and categorization of voiding dysfunction. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJr, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. 7. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.917.
- Bauer SB. Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract in children. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJr, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. 7. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.2019-54.
- Cass AS, Luxenberg M, Johnson CF, Gleich P. Incidence of urinary tract complications with myelomeningocele. *Urology*. 1985;25:374.
- McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am*. 1996;23:253.
- Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Silecchia A, Finazzi-Agrò E, Micali I, et al. Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 1998;36:29-32.
- Perkash I. Long-term urologic management of the patient with spinal cord injury. *Urol Clin North Am*. 1993;20:423-34.
- Selzman AA, Hampel N. Urological complications of spinal cord injury. *Urol Clin North Am*. 1993;20:453-64.
- Burney TL, Senapatis M, Desai S, Choudhary ST, Badlani GH. Effects of cerebrovascular accident on micturition. *Urol Clin North Am*. 1996;23:3.
- Blaivas J, Chancellor M. Cerebrovascular accident, Parkinson's disease, and miscellaneous neurologic conditions. In: Blaivas J, Chancellor M (eds). *Atlas of urodynamics*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1996.
- Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER, Lopes RI, Sallem FS, Trigo-Rocha FE, Bruschini H, et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *NeuroUrol Urodyn*. 2009;28(6):510-5.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
28

Bexiga Hiperativa

Rogério Simonetti Alves

INTRODUÇÃO

Em 2002, a Sociedade Internacional de Continência definiu que bexiga hiperativa (BH) é uma síndrome caracterizada pelos sintomas de urgência urinária com ou sem incontinência de urgência, geralmente acompanhada de aumento na frequência miccional e nictúria, sem causa local ou metabólica.

Avaliar rigorosamente os sintomas é fundamental ao diagnóstico apurado. Muitos casos exigirão medidas diagnósticas complementares, como diário miccional (DM), exames laboratoriais e de imagens, e avaliação urodinâmica para descartar doenças que justifiquem os sintomas.

EPIDEMIOLOGIA

BH pode afetar ambos os sexos em qualquer faixa etária e a incidência cresce com aumento da idade. Estima-se que a prevalência atinja mais de 30% dos indivíduos com mais de 75 anos de idade. Em adultos com mais de 40 anos de idade é em torno de 16% em ambos os sexos. Incontinência urinária de urgência é observada em mais de um terço dos casos, predominando nas mulheres. Nos Estados Unidos, o *National Overactive Bladder Study* (NOBLE) encontrou prevalência de 16,9% para mulheres e de 16% para homens. Nestes, predominou BH seca, ou seja, sem perda urinária, enquanto nas mulheres predominou BH com incontinência urinária, também chamada de BH úmida. Observou-se aumento na prevalência de BH com incontinência com aumento da idade em ambos os sexos. Na Europa, em adultos acima dos 40 anos de idade a prevalência foi de 15,6% em homens e 17,4% em mulheres. O maior estudo epidemiológico já realizado sobre BH (EPIC study) incluiu 19.165 pessoas com mais de 18 anos em cinco países. A prevalência global de BH foi 12,8% nas mulheres e 10,8% nos homens. Incontinência urinária de urgência estava presente em 3,9% das mulheres e em 1,8% dos homens.

Existem poucos estudos de BH na infância. Na Coreia, a avaliação de crianças de 5 a 13 anos encontrou 16,6%.

No Brasil, foi realizada pesquisa na cidade de Porto Alegre com 846 indivíduos entre 15 e 55 anos que responderam a questionário autoaplicável. A prevalência

global foi de 18,9% – nos homens 14% e nas mulheres 23,2%. Somente 27,5% dos indivíduos com BH relataram já ter consultado médico por causa do problema.

As diferenças mais acentuadas nos índices de prevalência podem ser explicadas não somente pelas características da população estudada, mas também pela maneira da coleta dos dados. Alguns estudos utilizaram questionários enquanto outros fizeram entrevista por telefone.

FISIOPATOLOGIA

Existem várias teorias que tentam explicar hiperatividade do detrusor, ou seja, presença de contrações vesicais involuntárias durante a fase de enchimento vesical, que podem ser detectadas no estudo urodinâmico. Essa alteração está presente em cerca de metade dos casos de BH. Acredita-se que possa haver mais de um fator causal na maioria deles. As principais causas da BH seriam:

- **Diminuição da resposta inibitória do sistema nervoso central:** em condições normais, os centros suprapontinos exercem inibição do arco reflexo da micção e essa inibição pode ser aumentada voluntariamente à medida que o enchimento vesical progride. Doenças neurológicas, como AVE, podem reduzir o controle inibitório suprapontino e impulsos aferentes de baixa intensidade, como pequeno enchimento da bexiga, podendo gerar contrações vesicais involuntárias.

- **Hipersensibilidade à acetilcolina (ACh):** também chamada de “teoria miogênica”, defende que alterações morfológicas do detrusor tornam exageradas respostas contráteis mediada pela ACh. Hipertrofia do detrusor, presente em condições como obstrução infravesical e envelhecimento, pode induzir hipóxia crônica e formação de áreas de denervação. Essas áreas apresentam maior sensibilidade a neurotransmissores, como a ACh, e podem ser a origem de contrações involuntárias.

- **Alterações do urotélio:** mais que barreira de revestimento protetor, urotélio e tecidos suburoteliais contêm receptores e neurotransmissores que participam da modulação da atividade de armazenamento e de esvaziamento vesical. Foram encontrados receptores para ACh, purinas, bradicinina, neurotrofinas e norepinefrina no urotélio. Estiramento do urotélio parece ser o fator desencadeante da ativação desses receptores

e da liberação de transmissores como ATP, NO e ACh. Fibras sensitivas na submucosa podem ser estimuladas a partir do estiramento do urotélio. Maior liberação dessas substâncias pelo urotélio levaria a estímulos aferentes exagerados.

- **Ativação de fibras sensoriais C:** fibras C são fibras desmielinizadas normalmente silenciosas ou latentes, pois não participam do reflexo miccional em situações normais. Após lesão medular e interrupção do arco reflexo normal, substâncias, como fator de crescimento neural, estimulam as fibras C que passam a ser a principal via de estímulos aferentes.

DIAGNÓSTICO

Anamnese

O diagnóstico de bexiga hiperativa é essencialmente clínico. Além da anamnese, pode ser muito útil a realização de DM (ver abaixo). Na avaliação inicial, é essencial coletar dados que afastem outros diagnósticos potencialmente responsáveis pelos sintomas. Definição de BH deixa explícita a condição de não haver uma causa local identificável que possa ser responsável pelos sintomas. As mais comuns são infecção urinária, obstrução infravesical (hiperplasia prostática nos homens e pós-cirurgia para correção de incontinência urinária em mulheres), carcinoma *in situ* de bexiga e litíase vesical. Anamnese deve conter perguntas, como presença de disúria, hematúria, dor no hipogástrico, jato urinário fraco, hesitação miccional e gotejamento terminal, entre outras. Queixa de urgência (desejo repentino de urinar difícil de ser segurado) é determinante para diagnóstico de BH e deve ser caracterizada adequadamente. Muitos pacientes referem a necessidade de ir imediatamente ao banheiro ou a perda urinária certamente ocorrerá. Essa sensação é diferente da percebida por indivíduos normais que voluntariamente adiam a micção e progressivamente têm o desejo aumentado até que surja a sensação de urgência.

Urgência miccional em geral provoca aumento no número de micções, ou seja, aumento da frequência miccional. Aceita-se como normal o número de oito micções em média durante o dia, porém esse número sofre interferência do clima e da ingestão hídrica. É importante valorizar mudança no padrão miccional e relato de aumento no número de micções diurnas e noturnas.

Sintomas relacionados à doenças neurológicas devem ser pesquisados: tremores, alterações da marcha, perda de força nos membros, perda do equilíbrio e déficit cognitivo. Para mulheres, devem-se incluir perguntas sobre incontinência urinária de esforço que podem estar associadas à incontinência de urgência, além de questionar antecedentes obstétricos e queixas de prolapso genital.

Nos antecedentes patológicos, perguntar sobre diabetes, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca; doenças com elevada prevalência e que podem influenciar o comportamento do sistema urinário. Não esquecer do uso crônico de medicamentos com ação direta ou indireta no trato urinário, como diuréticos, sedativos, hipnóticos, alfabloqueadores, e valorizar também antecedentes de cirurgias no trato urinário, procedimentos de grande porte ou radioterapia na pelve e cirurgias neurológicas.

É recomendável utilizar um questionário de qualidade de vida para melhor avaliação do impacto causado ao indivíduo pelos sintomas urinários. Os questionários validados em nosso meio são *King's Health Questionnaire* (KHQ) e *International Consultation on Incontinence Questionnaire* (ICQ-SF).

Exame físico

Não existe alteração característica de BH e o exame físico pode ser totalmente normal. Sua realização é fundamental para afastar outras doenças eventualmente relacionadas aos sintomas. Nos homens, exame digital da próstata pode revelar aumento da glândula e possível obstrução infravesical. Globo vesical distendido e palpável traz a mesma informação. Nas mulheres, exame ginecológico permite avaliar o assoalho pélvico e mostrar distopias dos órgãos pélvicos, atrofia genital ou vulvo-vaginites. Com a bexiga cheia, um teste de esforço pode evidenciar incontinência urinária.

Edema dos membros inferiores pode estar associado à insuficiência cardíaca e redistribuição de líquidos com repouso noturno pode gerar nictúria.

Exame neurológico resumido pode praticamente afastar disfunção miccional neurogênica. Devem ser pesquisadas alterações da marcha, equilíbrio, sensibilidade perineal, tônus do esfíncter anal e de reflexo bulbocavernoso.

DM

Formulário preenchido pelo paciente, no qual ele anota informações sobre seu comportamento e sintomas relacionados com o trato urinário. É uma importante ferramenta de avaliação dos sintomas do trato urinário inferior (STUI), pois fornece dados quantificáveis e objetivos que podem servir como parâmetros para análise da intensidade e da evolução dos sintomas diante de um tratamento instituído, com custo mínimo.

Não existe um DM padrão e cada instituição costuma aplicar um formulário mais adequado às características de sua população de pacientes. De modo geral, o DM deve ser dividido em períodos diurno e noturno, conter anotações sobre frequência das micções, episódios de incontinência e eventos associados à perda urinária, como tosse ou sensação de urgência. Volume de cada micção e quantidade de líquido ingerido também podem ser anotados. O número de absorventes trocados em razão da incontinência urinária é outra informação que pode estar contida no DM.

O período de preenchimento do DM é variável, podendo durar de 2 a 7 dias. DMs de três dias são comparáveis aos de sete dias e têm menos falhas de anotações, por isso preconiza-se a realização do DM de três dias, consecutivos ou não. Informações obtidas na anamnese variam substancialmente nas anotações no DM e a explicação pode ser que, diante de uma pergunta direta, o paciente tem poucos segundos para responder com precisão. A ansiedade gerada na consulta, aliada ao desconforto causado pela STUI, pode estimular respostas exageradas. Ao fazer anotações em papel, a atenção sobre os sintomas aumenta e as queixas subjetivas são transformadas em dados mensuráveis. Um estudo comparativo entre as informações da anamnese e as do DM mostrou que metade dos pacientes superestima a frequência das micções diurnas, enquanto a concordância nas micções noturnas atinge 93%.

A análise exclusiva de dois parâmetros do DM, volume urinado e frequência das micções, pode sugerir relação com determinadas condições clínicas, como se seguem:

- **Frequência aumentada e volumes normais nas micções:** caracteriza poliúria, habitualmente provocada por aumento na ingestão de líquidos ou eventualmente causada por doenças metabólicas.

- **Volumes normais ao despertar e reduzidos durante o dia:** não há necessidade de despertar durante a madrugada e a bexiga acumula volume normal. Sugere causas psicossomáticas de polaciúria.

- **Volumes e frequência normais de dia e maiores à noite:** caracteriza poliúria noturna, maior volume de urina eliminada nas horas destinadas ao sono. Pode estar associada a insuficiência cardíaca e a anormalidades na liberação de hormônios, como antidiurético e natriurético, ou ser idiopática.

- **Frequência aumentada e volumes reduzidos:** caracteriza polaciúria compatível com bexiga hiperativa.

DM ajuda a entender melhor a sintomatologia e pode sugerir eventuais causas de STUI, mas isoladamente é insuficiente para firmar diagnóstico. Pode contribuir com informações relevantes para avaliação de pacientes com disfunção miccional, entre elas bexiga hiperativa, e seu uso deve ser estimulado tanto para pesquisa como na prática clínica.

Exames laboratoriais

Em grande parcela de pacientes, ausência de fatores causais não é segura apenas com os parâmetros da anamnese, do exame físico e do DM, surgindo a necessidade de se afastar outras doenças antes de estabelecer o diagnóstico definitivo.

Análise laboratorial mínima deve incluir exame de urina tipo I e urocultura com antibiograma para afastar infecção urinária. Urina tipo I é exame de baixo custo que fornece informações relevantes e pode detectar hematúria, leucocitúria, proteiúria, glicosúria, cetonúria e nitritos redutores. Pode sugerir doenças do urotélio e ser complementada com citologia urinária.

Em indivíduos jovens saudáveis e sem antecedentes familiares importantes, análises sanguíneas podem ser dispensáveis. Para todos os outros, hemograma completo, dosagem de ureia, de creatinina e de glicose são úteis para afastar distúrbios metabólicos e da função renal.

Exames de imagem

Indicados em casos selecionados para excluir doenças que cursam com STUI. As mais frequentes são hiperplasia prostática em homens com mais de 50

anos, prolapso genital nas mulheres, tumores, cálculos de bexiga, disfunção vesical neurogênica causada por acidente vascular encefálico, Parkinson, esclerose múltipla, etc.

Ultrassonografia por via suprapúbica é um método eficaz para avaliação da bexiga e da próstata. Pode estudar a parede, o interior, a capacidade e o formato da bexiga, além de estimar resíduo pós-miccional e volume da próstata.

Ressonância magnética é o melhor método para avaliar prolapso genital em mulheres. Descida do útero e da bexiga e eventual angulação da uretra são identificadas.

Avaliação urodinâmica

Exame mais completo para avaliação do comportamento funcional do trato urinário inferior. Na investigação de BH, ele deve ser indicado quando houver doença neurológica, resíduo pós-miccional elevado, cirurgia prévia no trato urinário inferior e falha no tratamento da bexiga hiperativa

Urodinâmica pode evidenciar alterações no fluxo urinário, resíduo pós-miccional, complacência do detrusor, contração de micção, capacidade cistométrica e sensibilidade vesical.

Fluxometria é a fase não invasiva do exame e avalia a relação do volume eliminado (ml) por unidade de tempo (s). Paciente com BH pode ter dificuldade de armazenar volume suficiente para fluxometria confiável, ou seja, no mínimo 150 ml.

Cistometria na fase de infusão representa a fase mais importante para avaliação, mas cistometria normal não afasta diagnóstico de BH. O paciente pode apresentar urgência sensitiva, representada pelo desejo intenso de urinar sem aumento da pressão intravesical. Na bexiga hiperativa, metade dos casos apresenta hiperatividade do detrusor, ou seja, contrações vesicais involuntárias na cistometria.

Uretrocistoscopia

Exame endoscópico do trato urinário inferior deve ser realizado nos casos de hematúria ou quando o exame citológico da urina mostrar alterações. Deve ser complementado com biópsia da bexiga para afastar carcinoma *in situ*, que pode cursar com sintomas de urgência, polaciúria e nictúria.

Marcadores biológicos

A possibilidade de identificar um marcador biológico para diagnóstico de bexiga hiperativa foi aventado em 2005 por Kim et al., que observaram mudança na expressão do fator de crescimento neural (NGF) na urina de homens com sintomas de BH. As pesquisas prosseguem na busca de um marcador seguro para diagnóstico dessa patologia.

TRATAMENTO

Tratamento conservador é a primeira linha de conduta para BH e divide-se em medicação oral, reabilitação do assoalho pélvico e terapia comportamental. A associação desses tratamentos parece ser mais efetiva que cada um isoladamente, principalmente em mulheres.

Terapia comportamental

Conjunto de ações que incluem mudanças de hábitos, de dieta e de comportamento frente aos sintomas de BH. Evidências da influência da dieta na BH são fracas, mas a maioria dos especialistas sugere evitar bebidas alcoólicas, gaseificadas ou com caféina. Diminuir a quantidade de líquidos à noite pode ajudar no controle da nictúria. Evitar obesidade, sedentarismo e tabagismo. Constipação intestinal deve ser tratada, pois sabe-se da influência que impactação fecal pode ter no funcionamento do trato urinário inferior.

Treinamento vesical é uma técnica de micção programada, ou seja, de tentar urinar antes de atingir o volume vesical que desencadeia a urgência. Também é útil tentar inibir a urgência com mudanças de posição antes de procurar o banheiro. O objetivo é aumentar progressivamente o intervalo entre as micções. Tentar manter o intervalo de uma hora inicialmente e aumentar em 15 minutos por semana, até conseguir o controle ideal, de 2 a 3 horas entre as micções.

Reabilitação do assoalho pélvico

Contração do assoalho pélvico inibe de modo reflexo a contração do detrusor, além de aumentar a pressão uretral. O objetivo inicial dos exercícios do assoalho pélvico é conscientizar o paciente sobre o funcionamento correto da musculatura, demonstrando as

funções de contração e relaxamento. As técnicas mais usadas são exercícios pélvicos e eletroestimulação.

Nos exercícios pélvicos o uso de *biofeedback* é essencial para demonstrar ao indivíduo como contrair e relaxar corretamente a musculatura, utilizando para isso equipamento com recursos visuais ou auditivos. Os resultados podem ser avaliados após oito semanas e, se positivos, os exercícios devem ser mantidos indefinidamente. Estudos sobre exercícios do assoalho pélvico concentram-se no tratamento da incontinência urinária de esforço, mas os resultados para BH são controversos.

Eletroestimulação utiliza eletrodos vaginais para mulheres e anais para homens, com corrente elétrica de baixa frequência (até 12 Hz) que estimula, por via aferente, o nervo pudendo e inibe o detrusor. Esquemas de 10 a 20 sessões, 2 a 3 vezes por semana podem trazer resultados satisfatórios para aproximadamente 60% dos casos. Existem poucos estudos sobre a manutenção dos resultados a longo prazo e alguns questionam eletroestimulação como monoterapia. Muitos autores defendem a terapia combinada, associando exercícios perineais, *biofeedback*, cones vaginais e eletroestimulação.

Ausência de efeitos adversos, baixo custo, resultados razoáveis e possibilidade de associação com medicação oral tornaram reabilitação do assoalho pélvico medida de primeira escolha no tratamento de BH. Suas limitações são aderência a longo prazo e os eletrodos vaginais e anais, que podem trazer desconforto em casos raros.

Estimulação do nervo tibial posterior

Baseia-se na acupuntura, que utiliza o ponto chamado SP-6 para tratamento de problemas na bexiga. Utiliza-se um aparelho que gera corrente elétrica, conectado a um eletrodo de superfície posicionado lateral e posteriormente ao maléolo medial, e outro posicionado dez centímetros acima, na região medial da perna. Tratamentos de 8 a 12 semanas com 2 a 3 sessões semanais mostraram efeito superiores ao placebo. Existem poucos estudos controlados e comparativos. Pode ser uma opção para pacientes que não toleram eletrodos internos e ser associada a outras formas de terapia.

Tratamento medicamentoso

Estímulo dos receptores muscarínicos pós-ganglionares do detrusor pela acetilcolina é, em última análise, responsável pela contração vesical. Agentes anticolinérgicos atuam nos receptores muscarínicos inibindo a contratilidade do detrusor e são os medicamentos mais usados na BH. Cinco tipos de receptores muscarínicos são bem conhecidos (M1 a M5) e na bexiga encontramos os tipos M2 e M3, sendo o último o mais importante na contração do detrusor. Outros sítios ricos de receptores muscarínicos são glândulas salivares, lacrimais e sudoríparas e sistemas digestivo, cardiovascular e nervoso central.

Efeitos adversos de medicação anticolinérgica derivam de sua ação pouco específica sobre receptores muscarínicos e destacam-se boca seca, obstipação intestinal e confusão mental.

Os principais medicamentos anticolinérgicos são:

- **Oxibutinina:** primeira medicação a ser usada em grande escala, tornou-se referência para comparação com outros medicamentos. Age nos receptores M1, M3 e M4 e também tem propriedades anestésicas e antiespasmódicas. Seu principal efeito adverso é a xerostomia e pode provocar alterações cognitivas por causa da passagem pela barreira hematoencefálica, o que restringe sua utilização em idosos. Sua dose deve ser titulada e aumentada progressivamente. Apresentação de liberação lenta reduz picos plasmáticos e diminui efeitos adversos.

- **Tolterodina:** ação mais intensa no detrusor do que nas glândulas salivares. Ainda assim, boca seca é seu efeito adverso mais comum. Existe na forma de liberação imediata ou lenta e os resultados na BH são comparáveis à oxibutinina.

- **Darifenacina:** medicação de uso recente em nosso meio, que atua nos receptores M3. Penetra pouco a barreira hematoencefálica, aspecto útil especialmente em idosos.

- **Solifenacina:** antimuscarínico com ação nos receptores M2 e M3, que mostrou boa eficácia em estudos clínicos e deverá estar disponível no Brasil em breve.

- **Trospium:** amina quartenária que não atravessa a barreira hematoencefálica. Afinidade para receptores M1 e M3. Não está disponível em nosso meio.

- **Fesoterodina:** alguns estudos mostraram efeito superior à tolterodina. Não disponível no Brasil.

Estudos comparativos não mostraram grande diferença de efeito na BH entre todos os anticolinérgicos. Formas de liberação lenta apresentaram menor índice de efeitos adversos.

Ao escolher a medicação é preciso analisar as características do paciente. Em idosos, as melhores opções são medicamentos que não atravessem a barreira hematoencefálica.

- **Toxina botulínica do tipo A:** medicação recentemente aprovada para uso intravesical, é considerada a segunda linha de conduta no tratamento de BH e deve ser indicada na falha do tratamento de primeira linha. São aplicadas de 100 a 300 unidades por meio de cistoscopia e de injeções em 30 pontos, evitando-se o triângulo. A resposta costuma ser satisfatória, porém os efeitos são reversíveis em torno de seis meses. Reaplicação pode ser feita com segurança. As complicações mais comuns são hipotonia do detrusor e retenção urinária. Todos os pacientes devem ser alertados sobre a eventual necessidade de cateterismo intermitente.

Neuromodulação

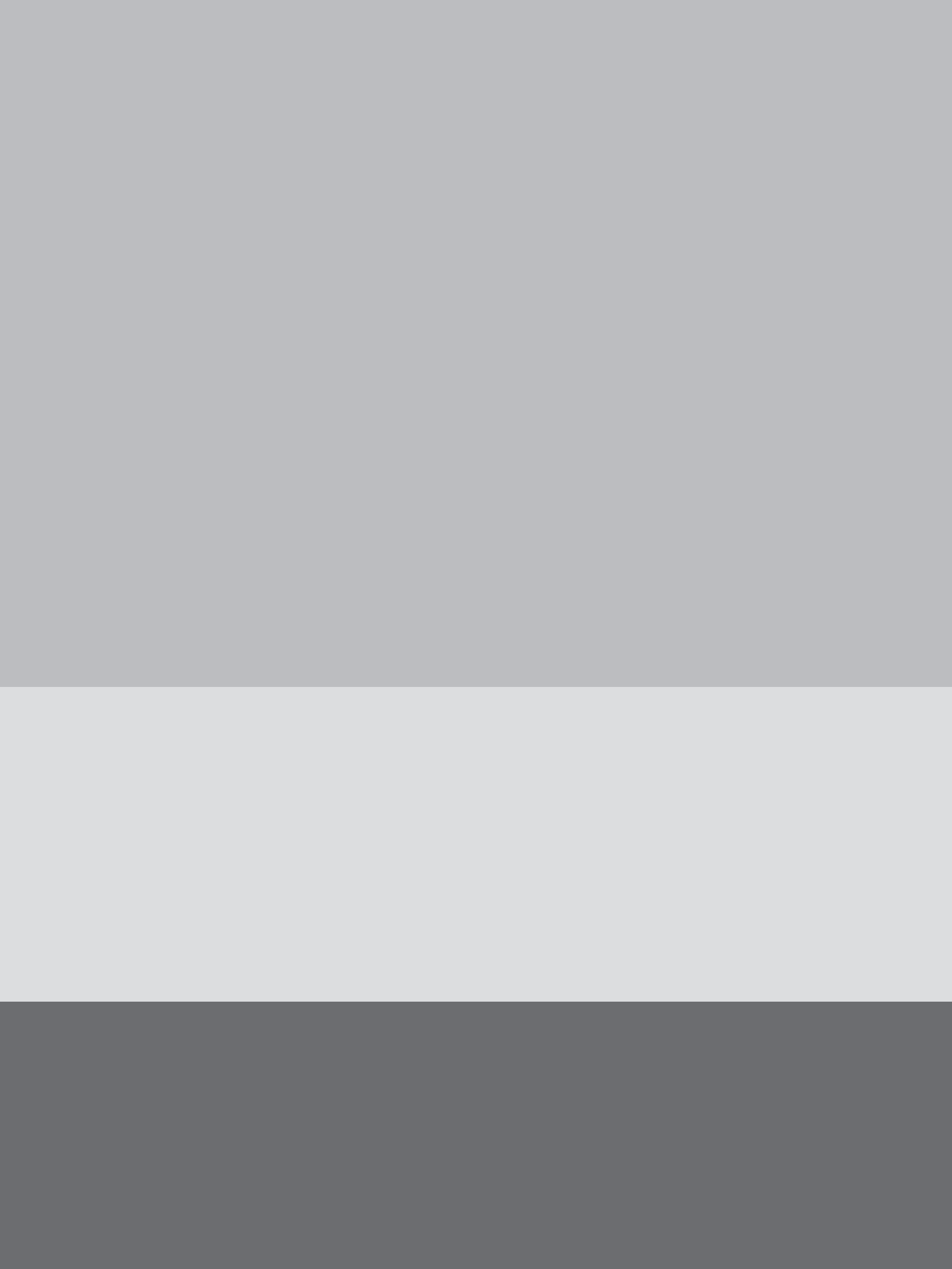
Método que consiste no estímulo de raízes nervosas com eletrodos colocados por punção percutânea no forame de S3 ligados a gerador instalado no subcutâneo. Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido. O resultado é pouco previsível e a princípio instala-se um gerador externo como fase de teste antes da colocação do eletrodo definitivo no subcutâneo. O custo elevado limita seu uso em nosso meio.

Cirurgia

Tratamento de última escolha na BH refratária. As técnicas procuram ampliar a capacidade vesical e a mais utilizada é a cistoplastia com segmento intestinal de íleo detubulizado. Os resultados são razoáveis, mas podem surgir complicações, como excesso de muco na urina, formação de cálculos no reservatório e retenção urinária.

LEITURA RECOMENDADA

1. Teloken C, Caraver F, Weber FA, Teloken PE, Moraes JF, Sogari PR. Overactive bladder: Prevalence and implications in Brazil. *Eur Urol.* 2006;49:1087-92.
2. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatric Soc.* 2000;48:370-4.
3. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: An update of a systematic and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008;54:543-62.
4. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: Report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol.* 2009;19:380-94.
5. Stewart W, Herzog R, Wein A. The prevalence and impact of overactive bladder in the U.S.: results from the NOBLE program. *Neurourology Urodynamics.* 2001;20:406-8.
6. Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol.* 2004;17:2128-37.
7. Hashim H, Abrams P. Overactive bladder: An update. *Curr Opin Urol* 2007;17:231-6.
8. Simonetti R, Truzzi JC. Diário miccional. In: Truzzi JC, Dambros M (eds). *Bexiga hiperativa aspectos práticos.* São Paulo: Nome da Rosa; 2009. p.81-6.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
29

Incontinência
Urinária de Esforço

Luis Augusto Seabra Rios
Herval Penalva Gomes

INTRODUÇÃO

A Sociedade Internacional de Incontinência (ICS) define incontinência urinária como qualquer perda involuntária de urina. Incontinência urinária de esforço (IUE) é definida como perda involuntária de urina durante esforço, prática de exercício, ao tossir ou espirrar. Incontinência urinária de urgência é perda de urina precedida de urgência miccional, geralmente associada a polaciúria e a nictúria. Incontinência urinária (IU) pode causar grande impacto na qualidade de vida de seus portadores, alterando o convívio social, familiar e sexual.

EPIDEMIOLOGIA

Prevalência da incontinência urinária varia conforme as definições e as variáveis estudadas. As severidades dos sintomas, idade e sexo são alguns dos parâmetros estudados que determinam resultados muito diferentes. Estudos revelam que a prevalência da IUE em mulheres entre 45 a 60 anos varia de 25 a 35%, que pode ser parcialmente explicada pelos diferentes tipos de questionários aplicados, pelas amostras populacionais distintas e pela falta de uniformização nas definições dos sintomas.

Prevalência de incontinência significativa, definida como um ou mais episódios semanais de perda urinária, situa-se entre 5 a 8% da população com incontinência. No estrato etário acima dos 60 anos as mulheres têm probabilidade duas vezes superior aos homens de sofrerem incontinência; em populações de idosos institucionalizados, pode atingir cerca de 40 a 80 % dos pacientes (Tabela 1).

Tabela 1 – Incidência de incontinência por idade

Prevalência	
30 a 60 anos	14 a 41% (média= 24,5%)
>60 anos	4 a 44% (média= 23,5%)

ETIOLOGIA

Em qualquer idade, continência urinária depende da integridade anatômica e fisiológica do aparato vesicoesfincteriano, assim como da existência de estado mental normal, mobilidade, destreza e motivação. Esses últimos atributos são comuns na população jovem, mas raros entre idosos. Além disso, em alguns casos são os únicos responsáveis pela incontinência.

Classicamente, atribui-se a IUE à alterações da pressão de fechamento uretral, que podem ocorrer por disfunção esfínteriana ou por alterações da posição e da mobilidade do colo vesical e da uretra proximal. Essas duas causas podem coexistir e atualmente há uma tendência em se acreditar que na maioria das mulheres incontinentes haja algum grau de disfunção esfínteriana, independentemente da presença ou não de hiper mobilidade do colo vesical.

As causas exatas que provocam hiper mobilidade e disfunção esfínteriana não são claramente estabelecidas, mas é fato que essas alterações ocorrem com mais frequência em mulheres com antecedentes obstétricos, especialmente naquelas que tiveram partos vaginais. Uma série de outros fatores pode interferir com a integridade do assoalho pélvico e do esfínter urinário e incluem alterações teciduais (qualidade de colágeno), idade, peso corpóreo, características familiares e/ou genéticas e aumento crônico da pressão intra-abdominal (comuns nas portadoras de DPOC e obesas), entre outros.

Estudos recentes apontam para um paralelismo entre idade e diminuição da densidade de células musculares lisas na uretra e sua substituição por adipócitos e células do tecido conjuntivo; quando o volume das células substituídas chega a determinado limite, a função esfínteriana fica comprometida e pode surgir incontinência. Fatores esfínterianos e alterações da estática e da dinâmica do assoalho pélvico tendem a agravar-se após a menopausa e com o envelhecimento, fase em que se observa nítido aumento na incidência de prolapso dos órgãos pélvicos e na incontinência urinária e fecal.

Há ainda doenças que, com as alterações descritas anteriormente, também podem contribuir para a incontinência por alterações neurológicas, como diabetes, hérnias discais, doença de Parkinson, acidentes vasculares encefálicos, demências senis etc. Os fatores envolvidos na gênese da IUE são múltiplos e podem ter origem no aparelho urinário, assoalho pélvico e no sistema neurológico, além de influências hormonais e psicológicas e, algumas vezes, origem iatrogênica.

SUPORTE ANATÔMICO E ASSOALHO PÉLVICO

Assoalho pélvico pode ser didaticamente dividido em regiões: pelve óssea, órgãos genitais internos e externos, diafragmas urogenital e pélvico e

sustentação uretral. No entanto, do ponto de vista prático os mecanismos de continência urinária feminina são atribuídos a vários fatores combinados na capacidade de transmissão da pressão abdominal à uretra e sua integridade anatômica e funcional, assim como das demais estruturas que constituem o assoalho pélvico.

Diafragma urogenital localiza-se abaixo do músculo elevado do ânus e não tem função de sustentação das vísceras pélvicas, como se imaginava no passado. Provavelmente, sua função restrinja-se à esfera da função sexual.

Mecanismos de sustentação uretral

Fáscia endopélvica: recobre o músculo levantador do ânus e se insere lateralmente no arco tendíneo (visão superior da pelve), que é o espessamento da fáscia endopélvica e se estende do arco púbico até a espinha isquiática de cada lado. Esse é o local de fixação da porção horizontal das fâscias pubo-cervical e do septo retovaginal.

Suporte uretral: depende da integridade da fáscia pubocervical, dos ligamentos pubouretral e uretropélvico e das conexões da vagina e dos tecidos periuretrais aos músculos e às fâscias do assoalho pélvico. É a inserção lateral da fáscia endopélvica no seu arco tendíneo que sustenta a uretra e a bexiga. Em suma, as estruturas descritas acima, as porções mediais dos músculos levantadores do ânus, a fáscia endopélvica e seu arco tendíneo formam o sistema de suporte da uretra (Figura 1).



Mecanismos de sustentação das vísceras pélvicas

O hiato do levantador é o espaço entre os feixes musculares de cada lado da pelve e permite a passagem da uretra e da vagina ao períneo. A placa do levantador

é dinâmica, alterando constantemente sua tensão e ajustando-se às alterações da pressão intra-abdominal. Está no plano horizontal da junção anorretal ao cóccix. Sobre ela apoiam-se a bexiga, os dois terços superiores da vagina e o reto. Assim, com aumento da pressão abdominal as vísceras são empurradas contra a placa contraída dos levantadores. Isso, mais a contração da musculatura do hiato do levantador, impede o prolapso genital. Os músculos levantadores do ânus recebem inervação dos nervos sacrais dos segmentos S2 a S4 em sua face pélvica. A face perineal recebe inervação dos ramos do nervo pudendo.

MECANISMOS DE CONTINÊNCIA URINÁRIA

Continência urinária também pode ser dividida do ponto de vista da inervação dos mecanismos de continência uretral (Tabela 2).

Esfíncter liso	Esfíncter estriado	Músculo levantador de ânus
Fibras musculares lisas Inervação simpática	Fibras de contração lenta (tipo I) Tripla inervação	Fibras de contração rápida (tipo II) Inervação somática

Mecanismo proximal

Durante o enchimento vesical a musculatura lisa entre o detrusor e o anel trigonal se contrai e fecha o colo vesical. Durante a micção, essas fibras são responsáveis pelo afunilamento do colo vesical. Essa contração é mediada por fibras alfa-adrenérgicas do sistema simpático do nervo hipogástrico (fibras de T11 a L2).

Mecanismo de continência do terço uretral médio

É o principal mecanismo de continência no qual predomina o componente estriado (rabdoesfíncter), constituído por duas porções: fibras musculares de contração lenta (tipo I, responsáveis pelo tônus basal uretral) e fibras de contração rápida (tipo II, responsáveis pela contração reflexa quando ocorre aumento da pressão abdominal).

Mecanismo de continência intrínseco

Composto por quatro elementos: mucosa uretral, submucosa uretral, tecido elástico de parede uretral e envoltório muscular liso periuretral. As fibras elásticas contribuem com reforço passivo ao fechamento uretral, que é perdido com o tempo com a diminuição da ação estrogênica, tendo piora principalmente após menopausa.

AVALIAÇÃO

Anamnese

História clínica de pacientes com incontinência urinária é extremamente importante. As características dos episódios de perdas urinárias devem ser investigadas para que se possa caracterizar o tipo de incontinência urinária. Pacientes com perdas exclusivas sob esforço serão então diferenciadas daquelas com urgência miccional e urgi-incontinência, esses últimos característicos de bexiga hiperativa. Associação de IUE + incontinência de urgência nos permite categorizar a paciente como portadora de incontinência mista. Diversos outros dados devem ser obtidos na história e incluem severidade das perdas, necessidade de uso de absorventes, interferência do problema na qualidade de vida, antecedentes obstétricos e ginecológicos, doenças neurológicas prévias ou concomitantes, cirurgias pélvicas extirpativas, antecedente de radioterapia, *status* hormonal e tratamentos anteriores para IU.

Importantíssimo ainda ressaltar a necessidade e o valor do uso do diário miccional em pacientes com IU e disfunções miccionais. Esse instrumento deve ser preenchido por um período de 48 a 72 horas, traz informações fundamentais para entendimento das dimensões da incontinência e, mais do que isso, nos permite identificar problemas que não são passíveis de diagnóstico de qualquer outra forma. Diário miccional torna objetivas e quantifica queixas subjetivas, como polaciúria, nictúria, episódios de urgência e de perdas urinárias. Avaliação precisa do volume miccional diurno e noturno, por sua vez, permite diagnóstico de poliúria, que muitas vezes pode confundir o médico que trata pacientes com sintomas miccionais e IU.

Outro ponto fundamental na anamnese é a avaliação do impacto dos sintomas na qualidade de vida. Estu-

dos mostram que essa avaliação, quando realizada pelo médico, tende a subestimar a intensidade dos sintomas em relação à percepção da paciente. Tendo isso em vista, foram desenvolvidos vários questionários de sintomas e de qualidade de vida que podem ser utilizados na prática clínica.

Exame físico

Também traz informações preciosas ao diagnóstico e ao planejamento terapêutico de pacientes com IU. Comprovação de perdas urinárias, avaliação da presença e da quantificação de prolapsos genitais e nível de estrogenização da mucosa genital devem ser obrigatoriamente averiguados.

Exame neuro-urológico básico, que inclui avaliação da sensibilidade perineal e anal, do reflexo bulbocavernoso e do tônus do esfíncter anal nos permite ter uma ideia da integridade das vias neurológicas responsáveis pela inervação dos órgãos e do assoalho pélvicos.

Pad test

Utilizado principalmente como ferramenta de estudos clínicos, permite detecção e quantificação de perda urinária sem definir a causa da incontinência urinária. A ICS cita o *pad test* como ferramenta opcional de investigação na avaliação de rotina de IU.

Urina I

Deve ser realizada em todas as pacientes para excluir anormalidades como hematúria, piúria etc.

Avaliação do resíduo pós-miccional

Recomendado na avaliação inicial de IU e no seguimento após tratamento, pode ser mensurado por ultrassonografia ou por cateterismo vesical e deve ser avaliado várias vezes devido a variações que podem ocorrer.

Avaliação urodinâmica

Seu papel na investigação de pacientes com IUE vem sendo amplamente debatido nos últimos anos.

Esse questionamento passou a ocorrer em decorrência da inconsistência de resultados dos estudos que avaliaram a vantagem na realização urodinâmica previamente ao tratamento da IUE.

Certamente, aquisição de conhecimentos sobre fisiologia e fisiopatologia da IU e das disfunções vesicais deve-se, em grande parte, aos estudos com emprego de urodinâmica desenvolvidos nas últimas três décadas.

Por ser a única forma de avaliação das dinâmicas vesical e esfinteriana, imagina-se que sua utilização traga informações importantes sobre as disfunções uretro-vesicais e, por consequência, facilite a tomada de decisão sobre a terapêutica a ser instituída.

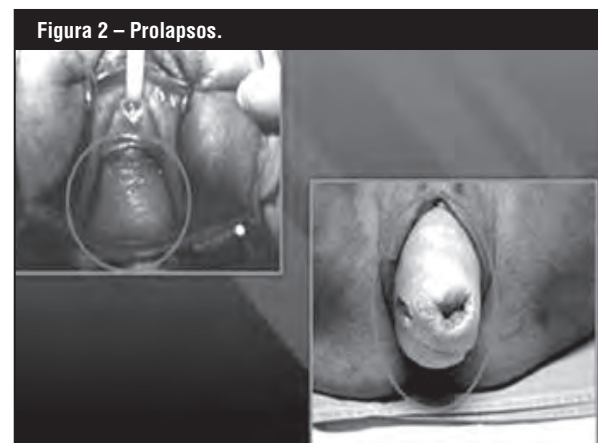
Como mencionado anteriormente, alguns autores sustentam que a decisão baseada em urodinâmica não interfere positivamente nos resultados dos tratamentos instituídos para pacientes com IUE. Outros estudos mostram que ela é útil e pode melhorar os resultados da terapêutica instituída. Não é lógico acreditar que dados sobre a fisiopatologia da doença não sejam úteis na tomada de decisões terapêuticas. Sabemos ainda que, do ponto de vista metodológico, conclusões confiáveis serão obtidas apenas com estudos comparativos, controlados e com número adequado de pacientes. Análises superficiais de séries de casos não controladas e sem poder estatístico necessário trazem apenas mais nebulosidade sobre o assunto. Até que a literatura apresente estudos com a devida qualidade, é fundamental que o urologista use seu conhecimento e seu bom senso para indicar e avaliar a necessidade de urodinâmica no pré-tratamento de indivíduos incontinentes.

Sabe-se que ocorrência de hiperatividade detrusora é um fator de risco de insucesso em pacientes com incontinência urinária mista, quando submetidas a tratamento cirúrgico da IUE. Outros fatores de risco, identificáveis pela urodinâmica, são disfunção esfinteriana intrínseca (baixas pressões uretrais de fechamento ou baixas pressões de perda sob esforço) e déficit de contratilidade do detrusor na fase de esvaziamento vesical. Nesse último caso, o risco que se coloca é o de dificuldade de esvaziamento vesical, resíduo pós-miccional ou retenção urinária pós-operatória.

IUE EM PACIENTES COM PROLAPSO

Importante ressaltar duas condições de IUE “desmascaradas” após correção cirúrgica de prolapso geniturinário (oculta e *de novo*). Existe risco de IUE recidiva após correção de prolapso, independentemente da via de acesso. Esse risco é de aproximadamente 44%, seguido de sacrocolpopexia e pode ser reduzido por colposuspensão a Burch. Estima-se que esse tipo de incontinência varie de 15 a 80% após reparo via vaginal.

IUE oculta está presente em pacientes portadoras de prolapso de órgão pélvico assintomáticas do ponto de vista urinário, nas quais a incontinência é mostrada na avaliação urodinâmica com redução do prolapso. Alguns autores relatam que em torno de 80% das pacientes com prolapso podem apresentar IUE oculta (Figura 2).



Apesar de não se saber quantas pacientes desenvolverão IUE após correção do prolapso, grande parte dos urologistas concorda que algum procedimento para incontinência deve ser realizado no mesmo tempo cirúrgico. Debate-se qual seria o melhor procedimento anti-incontinência nessa situação. Groutz et al. relataram 100% de pacientes “secas” em um ano de seguimento após uso de TVT® concomitante ao reparo do prolapso.

Classificação

Incontinência urinária pode ser classificada de diversas formas. Geralmente, a classificação da IUE visa categorizar o quadro de acordo com sua gravidade e pressupõe uma diferença na abordagem terapêutica. Lesões esfinterianas normalmente são situações mais graves e com quadros clínicos mais severos, enquanto lesões

anatômicas cursam com perdas menos importantes e, teoricamente, mais simples de ser tratadas (Tabela 3).

Blaivas	Raz
Tipo I Anatômica Tipo II Anatômica	
Tipo III	Esfincteriana

Tratamento

O tratamento da IUE pode ser feito com medicamentos, fisioterapia do assoalho pélvico ou cirurgia.

A fisioterapia do assoalho pélvico visa a melhora da função muscular do assoalho pélvico e pode ser realizada com diversas técnicas terapêuticas. Utiliza-se a cinesioterapia com ou sem o auxílio de *biofeedback*, eletroestimulação e os cones vaginais. Estudos bem conduzidos realizados nos últimos anos demonstram que a fisioterapia pode ser uma forma eficaz de tratamento se realizada com técnica adequada. Obviamente, os índices de cura são tanto maiores quanto mais leve for a incontinência e por essa razão, atualmente, as indicações de tratamento fisioterapêutico são as incontinências leves e moderadas.

Tratamento medicamentoso

Esse tratamento é feito com medicamentos que aumentam o tônus da musculatura lisa uretral. Fármacos com ação adrenérgica (alfaestimulante) podem promover elevação da pressão de fechamento uretral e trazer benefícios a esse grupo de pacientes. Sabe-se, entretanto, que os resultados clínicos com uso desses medicamentos são pobres e não isentos de efeitos adversos. Hoje praticamente esquecidas, medicamentos como fenilpropanolamina, efedrina e pseudoefedrina já foram utilizadas para esse fim e proporcionaram resultados bastante inconsistentes.

Recentemente, foi introduzido no mercado europeu uma nova droga para aumentar a pressão de fechamento uretral e tratar pacientes com IUE. Denominada duloxetine, é antidepressivo e tem o efeito de estimular o núcleo medular responsável pela inervação do rabdoesfíncter – núcleo de Onuf. Esse estímulo provoca elevação do tônus uretral e de sua pressão de fechamento.

Ensaio clínico desenhado e desenvolvido para avaliar a efetividade da duloxetine mostraram melhora clínica moderada em pacientes com IUE. O medicamento não foi introduzido no Brasil para esse fim, embora seja comercializado para tratamento de depressão.

Tratamento cirúrgico

Classicamente, incontinência urinária por hiper-mobilidade uretrovesical foi tratada com recolocação do colo vesical e da uretra proximal em sua posição anatômica (retropúbica). As cirurgias de colpopfixação abdominal ou vaginal têm o objetivo de corrigir distopia ou hiper-mobilidade do colo vesical e mais de uma centena de variações técnicas foram propostas com essa mesma finalidade. As técnicas mais conhecidas e utilizadas incluem colpopfixações abdominais de Marshall-Marchetti-Krantz e de Burch, colpopfixações vaginais de Kelly e suspensões endoscópicas de Pereyra, Gittes e Raz. Muitas foram abandonadas por causa dos maus resultados a médio e a longo prazos que ofereciam. Atualmente, a técnica que ainda é utilizada por promover bons índices de cura e resultados duráveis é a cirurgia de Burch.

Disfunção esfíncteriana intrínseca pode ser tratada com cirurgias de suporte uretral com faixas (*slings*), injeções suburetrais de substâncias de preenchimento ou com implante de esfíncter urinário artificial. *Slings* propostos no início do século XX, popularizaram-se no meio urológico no final da década de 1970 após modificações técnicas introduzidas por McGuire. No final da década de 1990, Ulmsten propôs o uso de *sling* sintético colocado sob a uretra média e revolucionou o tratamento da IUE. Anteriormente utilizado apenas para casos de IU severa e por lesão esfíncteriana, os *slings* passaram a ser utilizados para todos os tipos de IUE com resultados excelentes e duráveis. Introdução de *sling* sintético tornou a cirurgia mais simples e mais rápida, com uniformidade de resultados ao redor do globo (Tabela 4).

Atualmente, *slings* sintéticos de uretra média são as técnicas de escolha para tratamento da IUE e podem ser implantados pela via retropúbica ou transobturadora. Essa última, proposta recentemente por Delorme, tem a vantagem de evitar a passagem de agulhas pelo interior da pelve, reduzindo assim o risco de complicações, como perfuração de vasos e de vísc-

ceras abdominais. As séries contidas nas publicações de resultados dos *slings* transobturadores, entretanto, têm menor tempo de seguimento e ainda não podem ser comparadas àquelas de *slings* retropúbicos, cujos seguimentos já somam aproximadamente 12 anos.

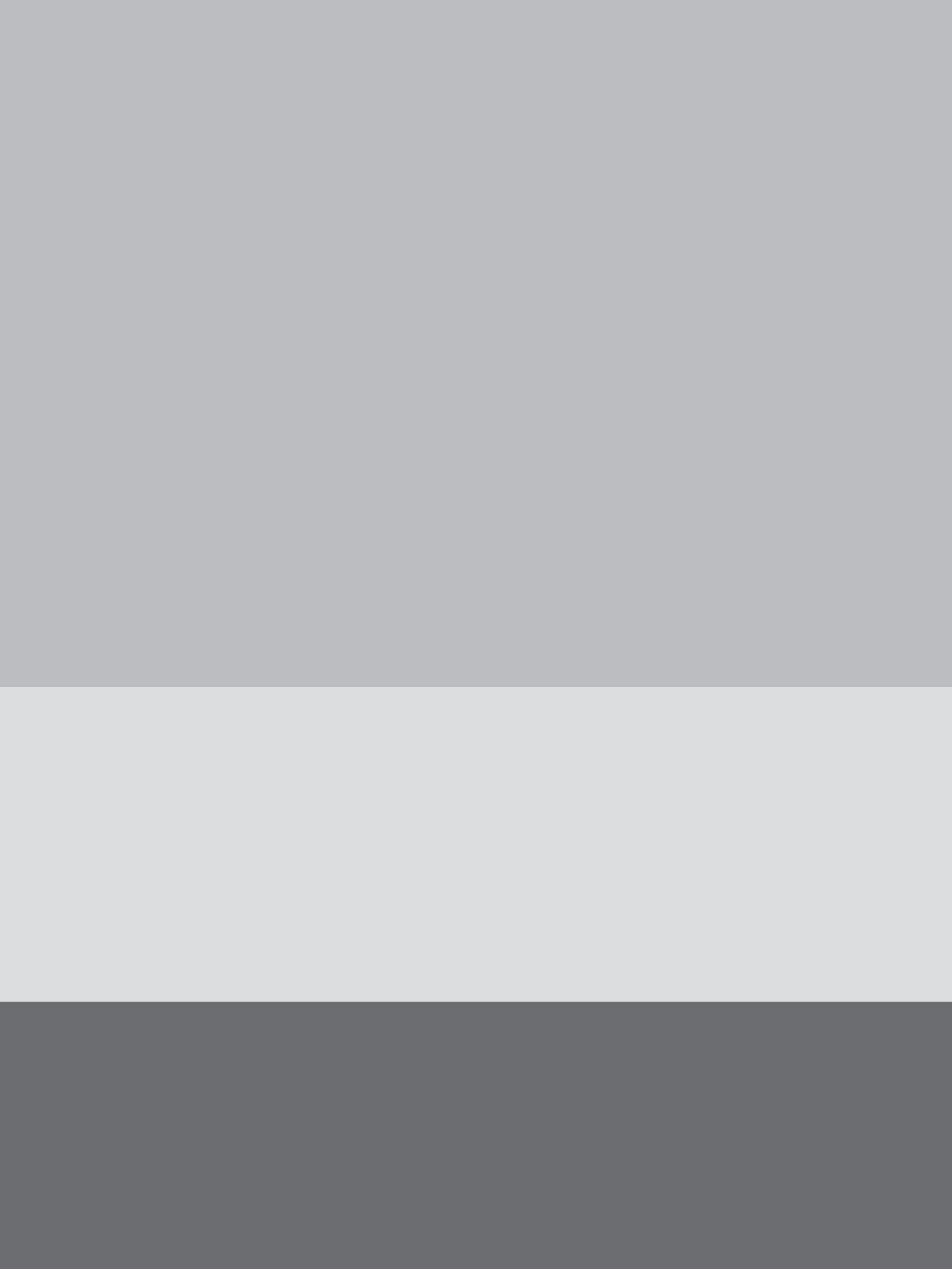
Injeções suburetrais de colágeno, gordura, pasta de silicone, carbono pirolítico ou qualquer outro material de preenchimento proporcionam baixos índices de cura e estão hoje restritos a situações específicas de IUE.

Tabela 4 – Taxas de cura após correção cirúrgica de IUE com *sling* sintético

Autor	(n)	Tempo	Cura	Tipo
Ulmsten et al., 1999	50	36 meses	86%	Retropúbico
Paraiso et al., 2004	36	12 meses	97%	Retropúbico
Delorme et al., 2004	32	17 meses	91%	Transobturatório
Lee et al., 2008	50	12 meses	86%	Transobturatório

LEITURA RECOMENDADA

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Griffiths D, Rosier P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. *Incontinence.* 4. ed. Paris: Health Publication; 2009.
- Appell RA et al. Guideline for the surgical management of female stress urinary incontinence: 2009 update. American Urological Association.
- Groutz A, Gold R, Pauzner D, Lessing JB, Gordon D. Tension-free vaginal tape (tvt) for the treatment of occult stress urinary incontinence in women undergoing prolapse repair: A prospective study of 100 consecutive cases. *Neurourol Urodyn.* 2004;23:632-5.
- Novara G, Ficarra V, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S, Artibani W. Tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of effectiveness. *Eur Urol.* 2007;52:663-79.
- Lee KS, Choo MS, Lee YS, Han JY, Kim JY, Jung BJ, et al. Prospective comparison of the 'inside-out' and 'outside-in' transobturador-tape procedures for the treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(4):577-82.
- Paraiso MF, Walters MD, Karram MM, Barber MD. Laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2004;104(6):1249-58.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
30

Fístulas Urogenitais

Fernando Gonçalves de Almeida
João Paulo Zambon

INTRODUÇÃO

Fístulas geniturinárias são conhecidas desde os primórdios da humanidade sendo uma condição associada à qualidade de vida extremamente insatisfatória do ponto de vista socioemocional. Estudos arqueológicos identificaram fístulas em múmias da corte real egípcia há cerca de 2.500 anos, sendo que o primeiro tratamento realizado com sucesso foi descrito na Suíça, no final do ano de 1600, por Fatio.

Didaticamente, fístulas urogenitais (FUGs) podem ser divididas em fístulas vesicovaginais (FVVs), fístulas ureterovaginais (FUVs), fístulas vesicouterinas (FVUs) e fístulas uretrovaginais (FURVs). Dentre todas as FUGs, FVVs são as mais comuns, com incidência que varia entre 0,3 a 2%.

Diagnóstico precoce e tratamento adequado têm como objetivos a correção e a reconstrução do trato geniturinário, bem como o retorno das pacientes às suas atividades habituais.

ETIOLOGIA

Em países desenvolvidos, cirurgias ginecológicas são o principal fator etiológico, enquanto nos países pobres e em desenvolvimento assistência inadequada ao trabalho de parto ainda é a causa predominante. Dentre as cirurgias ginecológicas, histerectomia (HT) é responsável por 75% dos casos. FVVs pós-HT são mais comuns após HT laparoscópica (2,2/1.000), seguidas pela via abdominal (1,0/1.000) e vaginal (0,2/1.000).

Estima-se que 1% das HTs por neoplasia e 0,1% decorrentes de lesões benignas, como miomas, possam evoluir com algum tipo de FUG. Os principais fatores de risco são presença de cesárea prévia, endometriose e radioterapia pélvica. Outras causas de FUG incluem cirurgias gastrintestinais, neoplasias, doenças inflamatórias intestinais, corpo estranho e doenças autoimunes.

FUVs têm a HT como principal fator etiológico, sendo mais comuns após procedimentos radicais. Concomitância entre FVV e FUV pode ocorrer em 10 a 25% dos casos. Procedimentos endourológicos e traumas urológicos podem associar-se às FUVs, que são raras e suas principais etiologias são assistência inadequada ao trabalho de parto e acretismo placentário. Placentas acretas podem infiltrar a parede vesical posterior e dificultar o procedimento cirúrgico. FURVs são raríssimas e associam-se com traumas uretrais e

obstétricos com compressão da uretra contra o púbis.

QUADRO CLÍNICO

O principal sintoma é a incontinência urinária pela vagina, que pode surgir imediatamente ou várias semanas após trauma cirúrgico ou obstétrico. Fístulas decorrentes de radioterapia podem surgir vários anos após exposição à radiação. Intensidade da perda urinária relaciona-se diretamente ao diâmetro e à localização do trajeto fistuloso. Tamanho dos orifícios fistulosos é diretamente proporcional à intensidade das perdas urinárias.

FVVs são as mais comuns dentre as FUGs. Em geral, surgem após HT por causa de lesão vesical não reconhecida no momento da cirurgia. Com lesão vesical ocorre formação de urinoma, que drena à vagina cerca de 10 a 15 dias após a cirurgia. FVVs com grandes orifícios fistulosos associam-se com perdas urinárias contínuas e insensíveis e; muitas vezes a paciente não apresenta micção (incontinência total). Fístulas menores podem permitir que a paciente acumule alguma quantidade de urina no interior da bexiga e conseqüentemente apresente micção. FVVs pós-cesárea geralmente associam-se a grandes orifícios fistulosos e seu diagnóstico e tratamento precoces podem proporcionar melhor qualidade de vida às pacientes.

FUVs têm incidência que varia entre 0,5 a 1%, sendo mais comuns após HTs radicais por neoplasias. Cirurgias ginecológicas são responsáveis por aproximadamente 50% das lesões ureterais. Outras causas incluem outras cirurgias pélvicas, ureteroscopia com litotripsia intracorpórea e traumas. Clinicamente, FUVs podem estar associadas a dor lombar, íleo prolongado, febre, sepse, urinoma, oligúria, anúria e elevação de creatinina no pós-operatório. Diagnóstico precoce é importante, pois facilita o tratamento e melhora o prognóstico. Após drenagem à vagina, FUV unilateral ocasiona perda urinária contínua, porém a micção está preservada devido ao enchimento vesical pelo ureter contralateral. Casos bilaterais são extremamente raros e, nesses casos, a paciente não tem micção espontânea.

Devemos suspeitar de FVU sempre que existir perda urinária intermitente pela vagina com ou sem hematúria. A causa mais comum de FVU é cesárea; outras causas incluem neoplasias, infecções, traumas obstétricos e cirurgias pélvicas. FUVs podem apresentar-se de maneira variada, sendo classificadas de acordo com a saída do fluxo menstrual: tipo I (síndrome de Youssef); amenorreia

e hematúria cíclica sem perda urinária; tipo II; menstruação preservada, hematúria cíclica e episódios constantes ou periódicos de incontinência; tipo III; menstruação preservada, ausência de hematúria cíclica e episódios constantes ou periódicos de incontinência.

Em FURVs próximas do colo vesical a perda de urina pode ser contínua, enquanto nas uretrais distais a incontinência urinária é intermitente, insensível e geralmente pós-miccional. Graças à proteção oferecida pelo púbis, lesões uretrais são incomuns.

DIAGNÓSTICO

Exame físico deve ser minucioso na avaliação de mulheres com suspeita de FUG. Devem-se tentar identificar o orifício fistuloso vaginal, sua localização, tamanho, integridade da mucosa vaginal, sinais de infecção local e a presença de corpo estranho intravaginal. Nos casos em que não se consegue identificar orifício fistuloso, indica-se teste com infusão de azul de metileno uretral. Outra alternativa é a utilização de antissépticos urinários como piridium® ou sepurin®, que associam-se à alteração da coloração da urina, facilitando sua visualização nos casos de perdas urinárias.

Cistoscopia deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de FUG. O exame identifica local, tamanho e relação com orifícios ureterais. Nas FUGs suspeitas de malignidade e pós-radioterapia, biópsia da fístula é obrigatória.

Cistografia pode ajudar na identificação das FUVs, das FVV's e das FVUs, entretanto esse exame depende da experiência do técnico e tem alto índice de falso-negativo, principalmente em fístulas com pequeno diâmetro.

Em pacientes com suspeita de FVU, nos quais outros exames não foram conclusivos, histerografia pode ajudar no diagnóstico. Histeroscopia é o melhor exame para identificação das FVU e possibilita a realização de biópsias nos casos suspeitos de malignidade.

Concomitância entre FVV's e FVUs pode ocorrer em 20 a 25 % dos casos. Tomografia com reconstrução do trato urinário e urografia excretora têm como objetivo avaliar o trato urinário superior e as condições dos ureteres. Caso esses exames não sejam conclusivos, indica-se a realização de pielografia ascendente antes da intervenção cirúrgica.

Recentemente, descreveu-se a utilização de ultrasonografia (US) transvaginal com 100% de sucesso no diagnóstico de FUV. Esses resultados são superiores aos

da cistoscopia e da uretrocistografia, que têm sensibilidades de 93% e 60%, respectivamente. Apesar dos bons resultados, mais estudos necessitam ser realizados para determinar o papel da US no diagnóstico das FUGs. Ressonância magnética também é um bom método na avaliação diagnóstica.

Tratamento conservador das FUGs

Pode ser realizado com utilização de sonda vesical de demora ou da fulguração do trajeto fistuloso com cauterio ou Nd YAG laser. Nas fístulas pequenas, não infectadas, bem vascularizadas e não irradiadas pode se tentar esse tipo de tratamento. Utilização de cremes à base de estrogênio pode melhorar as condições locais da mucosa vaginal e facilitar o processo de cicatrização.

Tratamento das FUVs com cateter ureteral tipo duplo J pode ser uma alternativa para pacientes com alto risco cirúrgico, porém as taxas de sucesso são muito reduzidas. Na maioria das vezes, FURVs e FUVs são tratadas com cirurgia.

Tratamento cirúrgico

Cirurgias para correção ds FUGs devem ser realizadas por cirurgiões experientes e habituados aos detalhes técnicos do procedimento, pois a melhor oportunidade para cura está na primeira cirurgia. Tratamento cirúrgico de FVV, por exemplo, apresenta taxas de sucesso superiores a 90% na primeira intervenção.

Abordagem precoce *versus* abordagem tardia

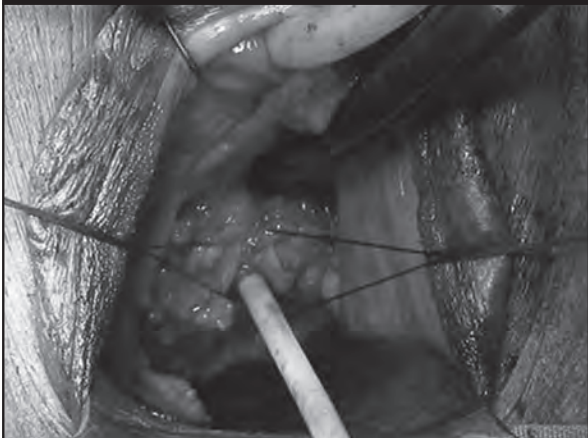
Abordagem das FVV's dependem basicamente das condições locais dos tecidos. Abordagem precoce das FVV's tem sido preconizada pela maioria dos autores, pois associa-se à melhor recuperação das pacientes, proporcionando melhor qualidade de vida. Nas fístulas infectadas e após radioterapia, indica-se intervenção tardia, pois é necessária a recuperação tecidual adequada para programação cirúrgica.

Via de acesso vaginal *versus* via de acesso abdominal

Abordagem cirúrgica por via vaginal associa-se à alta hospitalar mais precoce e menos morbidade se comparada à via abdominal. No planejamento tera-

pêutico, fatores como tamanho, localização, presença de infecção associada e necessidade de realização de outros procedimentos devem ser considerados (Figura 1).

Figura 1 – Acesso vaginal – orifício fistuloso.



Indica-se correção por via abdominal para FUVs concomitantes à necessidade de reimplante ureteral ou quando houver estenose vaginal e atrofia da mucosa com impossibilidade de acesso via vaginal. A escolha da via de acesso depende principalmente da experiência do cirurgião.

No estudo realizado por Raz et al., observou-se taxa de sucesso de 95% na correção das FUVs por via vaginal após dez anos de seguimento. Almeida et al. obtiveram taxa de cura de 100% nas pacientes tratadas por via vaginal. Nesse estudo, a alta hospitalar foi mais precoce, a morbidade e o uso de analgésicos foi menor nos casos operados por via vaginal comparados à via abdominal.

Princípios cirúrgicos nos tratamentos das FUGs

Alguns princípios no tratamento das fístulas devem sempre ser obedecidos: sutura em múltiplas camadas, não interposição de suturas, sutura sem tensão e utilização de fios absorvíveis. Nas fístulas pós-radioterapia associadas à infecção local, obstétricas e maiores que 3 cm, indica-se sempre interposição de tecidos. Pode-se utilizar gordura dos grandes lábios, omento, peritônio, mucosa labial etc. A escolha do tecido para ser interposto depende

Figura 2 – Retalho peritoneal.

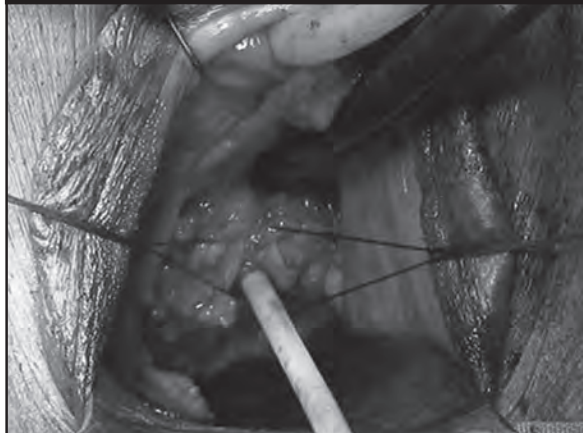
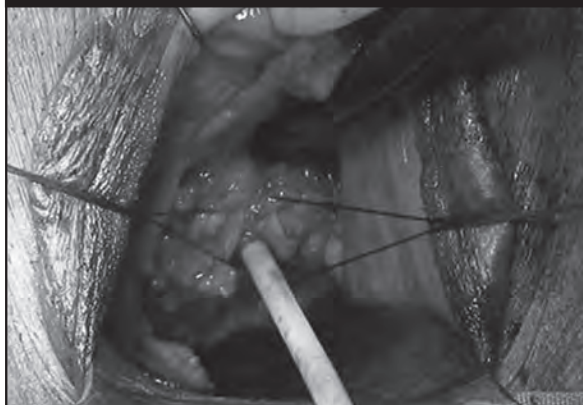


Figura 3 – Flap de mucosa vaginal.



basicamente da localização da fístula e da experiência do cirurgião (Figuras 2 e 3).

Cirurgias minimamente invasivas

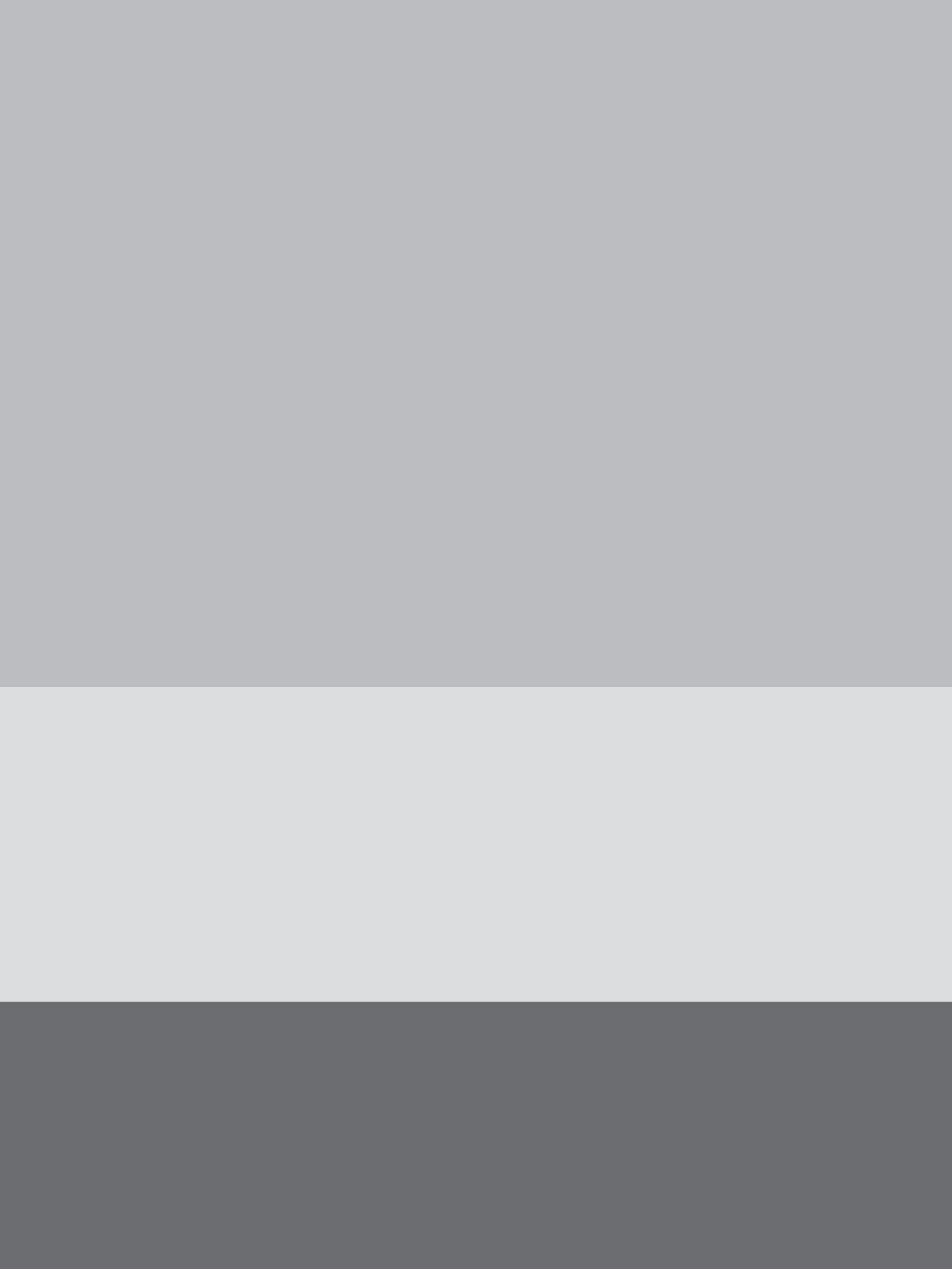
Alguns autores relatam taxas de sucesso acima de 80% no tratamento das FUVs por via laparoscópica com ou sem auxílio de robô. Na maioria dos estudos as casuísticas são pequenas e a experiência com cirurgia robótica no tratamento das FUGs não é grande, porém surge como mais uma opção minimamente invasiva para seu tratamento.

CONCLUSÕES

Diagnóstico precoce é necessário para que se faça um planejamento terapêutico adequado. A via cirúrgica de acesso no tratamento das FUGs depende da experiência do cirurgião e a primeira intervenção é a mais importante. O objetivo principal no tratamento é proporcionar qualidade de vida satisfatória às pacientes.

LEITURA RECOMENDADA

1. Derry DE. Note on five pelves of women of the eleventh dynasty in Egypt. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1935;42:490-3.
2. Eilber KS, Kavaler E, Rodriguez LV, Rosenblum N, Raz S. Ten-year experience with transvaginal vesicovaginal fistula repair using tissue interposition. *J Urol.* 2003;169:1033-6.
3. Blaivas JG, Heritz DM, Romanzi LJ. Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: vaginal or abdominal approaches. *J Urol.* 1995;153:1110-2.
4. Wall LL, Karshima JA, Kirschner C, Arrowsmith SD. The obstetric vesicovaginal fistula : characteristics of 899 patients from Jos, Nigeria. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1011-9.
5. Melamud O, Eichel L, Turbow B, Shanberg A. Laparoscopic vesicovaginal fistula repair with robotic reconstruction. *Urology.* 2005;65:163-6.
6. Nesrallah LJ, Srougi M, Gittes RF. The O'Connor technique: the gold standard for supratrigonal vesicovaginal fistulas repair. *J Urol.* 1999;165:566-8.
7. Zambon JP, Batezini NS, Pinto ER, Skaff M, Girotti ME, Almeida FG. Do we need new surgical techniques to repair vesico-vaginal fistulas. *Int Urogynecol Pelvic Floor Dysfunc.* 2010;21(3):337-42.
8. Myklos JR, Sobolewski C, Lucente VR. Laparoscopic management of recurrent vesicovaginal fistula. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc.* 1999;10:116-7.
9. Melamud O, Eichel L, Turbow B, Shanberg A. Laparoscopic vesicovaginal fistula repair with robotic reconstruction. *Urology.* 1999;65:163-6.
10. Sundaram BM, Kalidasan G, Hemal AK. Robotic repair of vesicovaginal fistula: case series of 5 patients. *Urology.* 2006;67:970-3.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
31

Infecção Urinária

José Alaor de Figueiredo

INTRODUÇÃO

Apesar do grande número de publicações a respeito de infecção urinária, o tema continua sendo alvo de grande interesse na área médica. Como decorrência de sua prevalência e de seu impacto, várias especialidades médicas estão relacionadas à infecção urinária, cabendo ao urologista integrar e coordenar os fatos. Nas últimas décadas, inúmeros pesquisadores têm se dedicado ao assunto, procurando entender melhor sua epidemiologia, patogênese, prevenção e tratamento e, com isso, grandes avanços foram atingidos.

Infecção urinária pode ser definida como colonização bacteriana da urina, que resulta em infecção das estruturas do aparelho urinário – do rim ao meato uretral. Infecção em estruturas adjacentes, como próstata, vesículas seminais e epidídimos, pode ser incluída nessa definição por estar intimamente ligadas.

Excluem-se do tema as doenças sexualmente transmissíveis por constituírem grupo de patologias com características próprias, diferentes das infecções do trato urinário. Outra afecção de caráter infeccioso não englobada é a tuberculose urinária, que pelos mesmos motivos é tratada em capítulo à parte.

EPIDEMIOLOGIA

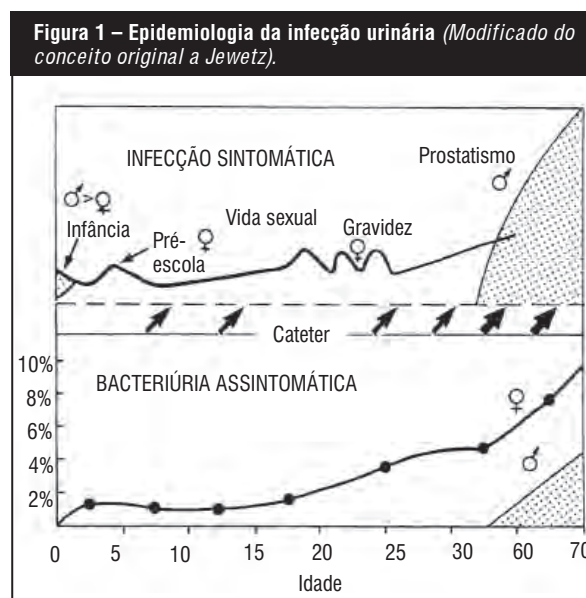
Infecção do trato urinário (ITU) pode ocorrer em ambos os sexos e tem prevalência variada, de acordo com a faixa etária e as situações individuais em relação à idade e ao sexo. Variações epidemiológicas acontecem em decorrência de vários fatores: flora bacteriana habitual de áreas anatômicas específicas, fatores antibacterianos e iatrogênicos (sondagens) e doenças associadas congênitas e adquiridas (diabetes).

Na infância, assumem características importantes as alterações urológicas associadas à ITU, como malformações obstrutivas, que podem ser encontradas em 2 a 10%, e refluxo vesicoureteral, em 20 a 30% das crianças com ITU (Figura 1).

Na idade adulta, em mulheres o início da atividade sexual tem papel importante, indicando relação estreita entre esses dois eventos. Outros fatores associados são pH vaginal, ausência de lactobacilos vaginais e vaginites bacterianas. Ainda em relação ao sexo feminino, no gestacional ocorrem modificações anatomofuncionais do aparelho urinário que resultam em maior incidência

de bacteriúria, de 4 a 7%, como também maior gravidade e risco de pielonefrite. Essas complicações são mais frequentes no terceiro trimestre da gravidez e o melhor período para verificação de possível bacteriúria é na 16ª semana.

Das patologias clínicas associadas, a mais importante é o diabetes, que tem maior incidência ligada à infecção (20%), como também aumento da probabilidade de complicações. A maior prevalência de pielonefrite pode estar relacionada à inadequada mobilização dos leucócitos em direção à área infectada, como também à isquemia secundária à doença microvascular. Não raras vezes, pielonefrite no diabético evolui para abscesso renal ou perirrenal, mesmo na ausência de patologias obstrutivas do trato urinário.



BACTERIOLOGIA URINÁRIA: FATORES DE VIRULÊNCIA MICROBIANA

Infecções do trato urinário podem resultar da invasão de qualquer agente agressor, como bactérias, fungos, vírus e agentes específicos. Encontramos prevalência acentuada em relação às bactérias gram-negativas, dentre elas, especificamente, a *Escherichia coli* (Quadro 1).

Interação entre as células do hospedeiro e determinantes bacterianos é uma área de intensa pesquisa e pode ser expressa por aquilo que se denomina de “virulência” de determinado agente agressor e sua capacidade de produzir infecção.

Quadro 1 – Etiologia	
<i>Escherichia coli</i>	79%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	11%
<i>Klebsiella sp</i>	3%
<i>Proteus mirabilis</i>	2%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2%
Outros	2%
Vários	3%

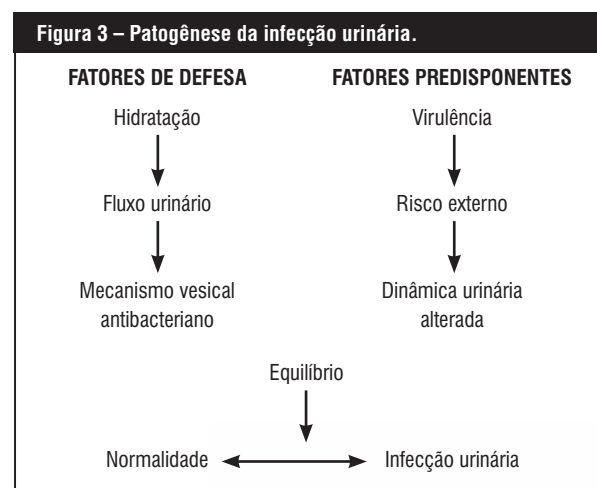
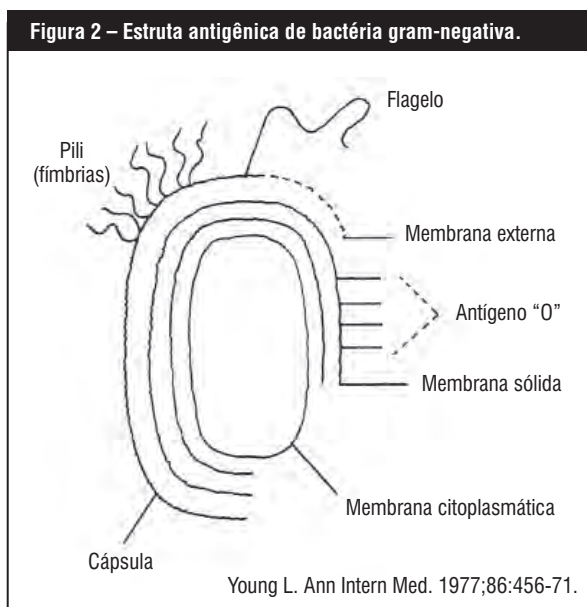
Em particular, têm-se estudado a expressão e a especificidade de determinantes urovirulentos, como adesinas fimbriais, hemolisina e aerobactina da *Escherichia coli*. Adesinas fimbriais gradua a aderência aos receptores moleculares das células uroepiteliais, sendo essa aderência fundamental para invasão e para colonização bacteriana. Dois tipos de adesinas fimbriais ou “Pili” foram descritos, como se seguem: Pili tipo 1 ou manose sensitivo, que se liga a glicoproteínas que contenham manose na superfície uropitelial e; Pili tipo P ou manose resistente, que adere às células uroepiteliais que contenham globosséries de glicolídes (Gal α 1-4, Gal β) (Figura 2).

A expressão do Pili está sob controle genético da bactéria, sendo que algumas cepas de *E. coli* têm o potencial de produzir um ou outro Pili e, em alguns casos, ambos. A grande importância na diferenciação do tipo de Pili está na virulência provocada por cada um, pois leucócitos polimorfonucleares, que têm papel crítico no controle da graduação e na localização da infecção bacteriana no parênquima renal, contêm

radicais de manose em suas membranas, que atuam como receptores de Pili tipo 1, facilitando a fagocitose bacteriana. Em contraste, globosséries de glicolípídios não são encontradas em leucócitos polimorfonucleares humanos, induzindo o aumento da virulência das bactérias que têm Pili tipo P por dificultarem a fagocitose. Essas bactérias poderiam provocar infecções urinárias de maior gravidade, como pielonefrites.

PATOGÊNESE

Infecção urinária desenvolve-se fundamentalmente por via ascendente, sempre em decorrência do desequilíbrio entre virulência bacteriana e as chamadas defesas naturais do organismo. Analisamos os fatores envolvidos na maior ou menor virulência. Entende-se por defesas naturais, àquelas existentes no aparelho urinário em situações fisiológicas normais destinadas a prevenir infecções. Podem ocorrer fatores de risco intrínsecos e extrínsecos que mudam as condições dessas defesas. Assim, a mucosa vesical é rica em mucina, o que dificulta a aderência bacteriana, porém alguns fatores podem alterar a existência dessa substância, mudando a defesa natural. Algumas mulheres podem ter aumento na receptividade das células do epitélio periuretral e da vaginal para bactérias do grupo coliforme, o que aumentará a população bacteriana e, conseqüentemente, o risco de infecção urinária. Fatores de risco exercem importante papel na patogênese da infecção urinária. Destes, destacam-se por sua prevalência o início da atividade sexual no sexo feminino e principalmente a instrumentação urológica terapêutica ou propedêutica (Figura 3).



DIAGNÓSTICO

Infecção urinária pode se manifestar clinicamente de várias formas, dependendo do setor comprometido do aparelho urinário e a intensidade dessas manifestações também será variável, de acordo com fatores associados, variando de quadros totalmente assintomáticos (bacteriúria assintomática) até septicemias graves. Em algumas situações, observam-se ITU graves, em que a sintomatologia pode não refletir a gravidade clínica, como em crianças até dois anos de idade, gestantes e idosos. ITU mais simples costumam ser chamadas de não complicadas (cistite aguda), enquanto infecções que comprometem o estado geral ou associam-se a outros fatores clínicos são chamadas de complicadas (pielonefrites). Inúmeras situações clínicas podem estar associadas à infecção urinária ou simular seu quadro clínico (Tabela 1).

Tabela 1 – Fatores que podem estar associados à infecção urinária

Infeciosos	vírus (adenovírus, herpes) fungos (<i>Candida albicans</i>) parasitoses (Shistosomose)
Tumores	carcinoma de bexiga adenocarcinoma de próstata
Corpos estranhos	litíase
Quimioterapia	órgãos vizinhos (útero, bexiga, próstata)
Radioterapia	pelvis
Imunológicos	lúpus eritematoso sistêmico
Cistites específicas	cistite intersticial cistite eosinofílica

Até hoje, as prostatites apresentam dificuldades diagnósticas. A glândula pode ser infectada por via ascendente, hematogênica ou extensão por agentes bacterianos inespecíficos e específicos. Pode-se manifestar de forma aguda e crônica sendo importante na gênese de ITU a partir da quinta década de vida.

Em idosos, a incidência de ITU aumenta consideravelmente por diminuição natural da imunidade e alterações morfofuncionais do aparelho urinário, como patologias obstrutivas no sexo masculino. Também ocorrem modificações hormonais importantes na mulher, que provocam menor irrigação e trofismo

dos territórios vaginal e uretral. Ainda podem ocorrer algumas mudanças funcionais no mecanismo vesicouretral de etiologia desconhecida. Incidência global de *E. coli*, como etiologia bacteriana, cai de 85 a 60% e outras bactérias tomam seu lugar (*Proteus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Pseudomonas sp*).

ITU é diagnosticada laboratorialmente por meio de cultura quantitativa de urina. Por muitos anos, definiu-se como “cultura positiva” a presença de no mínimo 100 mil colônias/ml. Entretanto, estudos de Stamm mostraram que na mulher com infecção urinária não complicada, este critério apresentava grande especificidade, porém pouca sensibilidade. Ao analisarmos culturas quantitativas de urina de mulheres portadoras de cistite aguda, frequentemente encontramos de 100 a 10 mil colônias/ml; clinicamente, essas mulheres seriam diagnosticadas como portadoras de síndrome uretral aguda.

Portanto, o critério clássico de 100 mil colônias/ml deve ser avaliado, pois deixaremos de realizar diagnóstico em grande número de pacientes com cistite aguda bacteriana por apresentarem número inferior a 100 mil/ml. Alguns autores sugerem que 100 colônias/ml, associadas ao quadro clínico exuberante, são suficientes para diagnóstico de ITU. O mesmo raciocínio não pode ser estendido a outras situações, nas quais se exige maior sensibilidade para diagnóstico, como bacteriúria assintomática em idosos ou ainda em quadros clínicos duvidosos de crianças com idade inferior a dois anos.

INFECÇÕES POR FUNGOS

Atualmente, infecção por fungos adquire particular importância, sendo responsável por 8% das infecções hospitalares. Esse fato decorre da maior presença de determinadas patologias e/ou tratamentos, como imunossupressão, alimentação parenteral prolongada e estadia mais longa de pacientes em unidade de terapia intensiva. Estudo que analisou fatores de risco em 77 portadores de fungos, encontrou terapia antibiótica prévia e uso de cateteres intravenosos em 100%, e; de cateteres uretrais em 97%.

Atividade virulenta dos fungos decorre de protease, de fosfolipase, de dismorfismo e de formação de cápsula. Didaticamente, infecções provocadas por fungos podem ser divididas em dois grupos:

- **Primárias:** aquelas que atingem indivíduos teoricamente normais e sem fatores de risco prévios. O exemplo típico é a blastomicose.

- **Secundárias:** também denominadas oportunistas, são as que mais nos interessam do ponto de vista prático. Destas, destaca-se a candidíase, provocada pela *Candida albicans*, e responsável por 90% das infecções por fungos. É denominada oportunista por se desenvolver em pacientes com função fagocitária deprimida, decorrente de várias causas que incluem disfunções metabólicas, doenças crônicas, terapia imunodepressora ou esteroide. Diferenciação de colonização e infecção ainda não está esclarecida. Alguns consideram a existência de *Candida* na urina como patogênica, independentemente da contagem, enquanto outros acreditam que a colonização existe com contagens superiores a 15 mil/ml. Infecção do trato urinário alto por *Candida* pode ser causada de forma ascendente direta ou por infecção disseminada.

A terapêutica pode ser resumida na Tabela 2.

Tabela 2 – Tratamento da candidíase			
Órgão	Droga	Dose	Duração
Epidídimo	ketoconazole	400 mg/dia	1 ano
Pênis (balanite)	nistatina	creme tópico	?
	cotrimazole	oral	?
	ketoconazole	oral	?
Vagina	nistatina	100.000 unidades intravaginal	14 dias
	miconazole	100 mg intravaginal	7 dias
	cotrimazole	100 mg intravaginal	7 dias
	ketoconazole	400 mg 14 dias após 100 mg/dia	6 meses
Bexiga	anfotericina B	50 µg/ml/40 ml irrigação	4-14 dias
	miconazole	50 µg/ml/40 ml irrigação	5 dias
	fluconazole	200 mg/dia	14 dias
Rim	anfotericina B	1 gm/dia EV	?

TRATAMENTO

A finalidade do tratamento é eliminar bactérias da urina. Várias modificações têm sido introduzidas, fundamentadas principalmente na pesquisa de novos agentes terapêuticos, como fluorquinolonas, que atuam inibindo uma enzima bacteriana (DNA girase) associada à replicação bacteriana. Ao lado da erradicação bacteriológica, é necessário conhecer a epidemiologia e os fatores predisponentes. Esquemáticamente, destacam-se características do hospedeiro, natureza biológica do micro-organismo agressor, conhecimento da história natural e eficácia medicamentosa.

Os três primeiros fatores já foram discutidos, restando a análise e discussão do aspecto medicamentoso. Indicação terapêutica baseia-se na interação hospedeiro-bactéria, traduzida pelas inúmeras formas de manifestações da ITU. Em relação ao agente antimicrobiano, algumas características são importantes: absorção, metabolismo e mecanismo de excreção renal, taxa de fluxo urinário, cinética de micção e distribuição medicamentosa

Atualmente, as quinolonas destacam-se como agentes de primeira escolha para tratamento de ITU e existem sete derivados quinolônicos: ciprofloxacina, norfloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina e ofloxacina.

Cistites agudas

É o grupo mais frequente de ITU. Tradicionalmente, os tratamentos sempre foram de 7 a 10 dias. Com o advento das quinolonas difluoradas e de outros agentes, novos esquemas, como dose única ou três dias, têm sido introduzidos entretanto, é questionado por outros. Como exemplo, podemos citar o uso de lomefloxacina, quinolona difluorada, com rápida absorção e meia-vida prolongada, associada à boa erradicação bacteriológica. A utilização de esquema terapêutico em dose única também tem sido proposto (fosfomicina, trometamol, amoxicilina).

As grandes vantagens desses novos esquemas seriam diminuição dos efeitos colaterais, maior aderência, menor influência sobre a flora bacteriana vaginal e custo menor. Com o advento de novos agentes antimicrobianos, são úteis também em procedimentos urológicos invasivos, como cistoscopias, dilatação uretrais e exames urodinâmicos.

Pielonefrites agudas

Representam quadros infecciosos de maior gravidade, requerendo, em algumas circunstâncias, internação hospitalar. Atualmente, o arsenal farmacológico é suficiente para total erradicação da infecção, devendo-se empregar esquemas terapêuticos com duração mais prolongada (7 a 14 dias). Nesses casos, também têm importância as quinolonas difluoradas, principalmente as que podem ser administradas por via parenteral, pois podem simplificar o tratamento, com ótima aceitação e bons resultados. Situações que potencialmente podem agravar o quadro infeccioso não devem ser esquecidas, como gestação, crianças até dois anos, diabetes e idosos, em que a necessidade de tratamento mais agressivo se impõe, às vezes com necessidade de hidratação parenteral, e eventuais tratamentos cirúrgicos para tratamento de complicações infecciosas como abscessos.

O mecanismo de ação dos principais agentes antimicrobianos pode ser resumido na Tabela 3.

Tabela 3 – Mecanismo de ação dos principais agentes antimicrobianos		
Droga	Mecanismo de ação	Resistência
Beta lactams (penicilina, cefalosporina, aztreonam)	Inibição da síntese da parede celular da bactéria	Produção de beta lactamase
Aminoglicosídeo	Inibição da síntese proteica do ribossomo	Produção de enzimas modificadoras do aminoglicosídeo
Quinolonas	Inibição da DNA-girase da bactéria	Mutação da girase da bactéria
Nitrofurantoína	Inibição do sistema enzimático de várias bactérias	Desconhecida
SMT-TMT	Antagonista do metabolismo bacteriano	Diminui o folato
Vancomicina	Inibição da síntese da parede celular da bactéria	Alteração enzimática do peptidoglicam

Bacteriúria assintomática

Sua terapêutica ainda é controversa. Estudos prospectivos e randomizados não mostraram que-

da nos índices de morbidade ou de mortalidade entre pacientes que receberam tratamento. A norma é o acompanhamento dos pacientes e eventual uso de medicação em situações de maior risco, como obstruções do aparelho urinário, disfunções neurológicas (Parkinson e AVE), doenças metabólicas (diabetes) ou instrumentação urológica. Em recente estudo, a prevalência de bacteriúria assintomática foi de 2 a 5% em mulher adulta, 11% em grávidas, 9% em diabéticas e de até 50% em idosas internadas. Outras causas de bacteriúria assintomática foram traumas raquimedulares e sondagem vesical com prevalências de 50% e 100%, respectivamente.

O figura 4 mostra Fluxograma de Tratamento e seguimento da ITU.

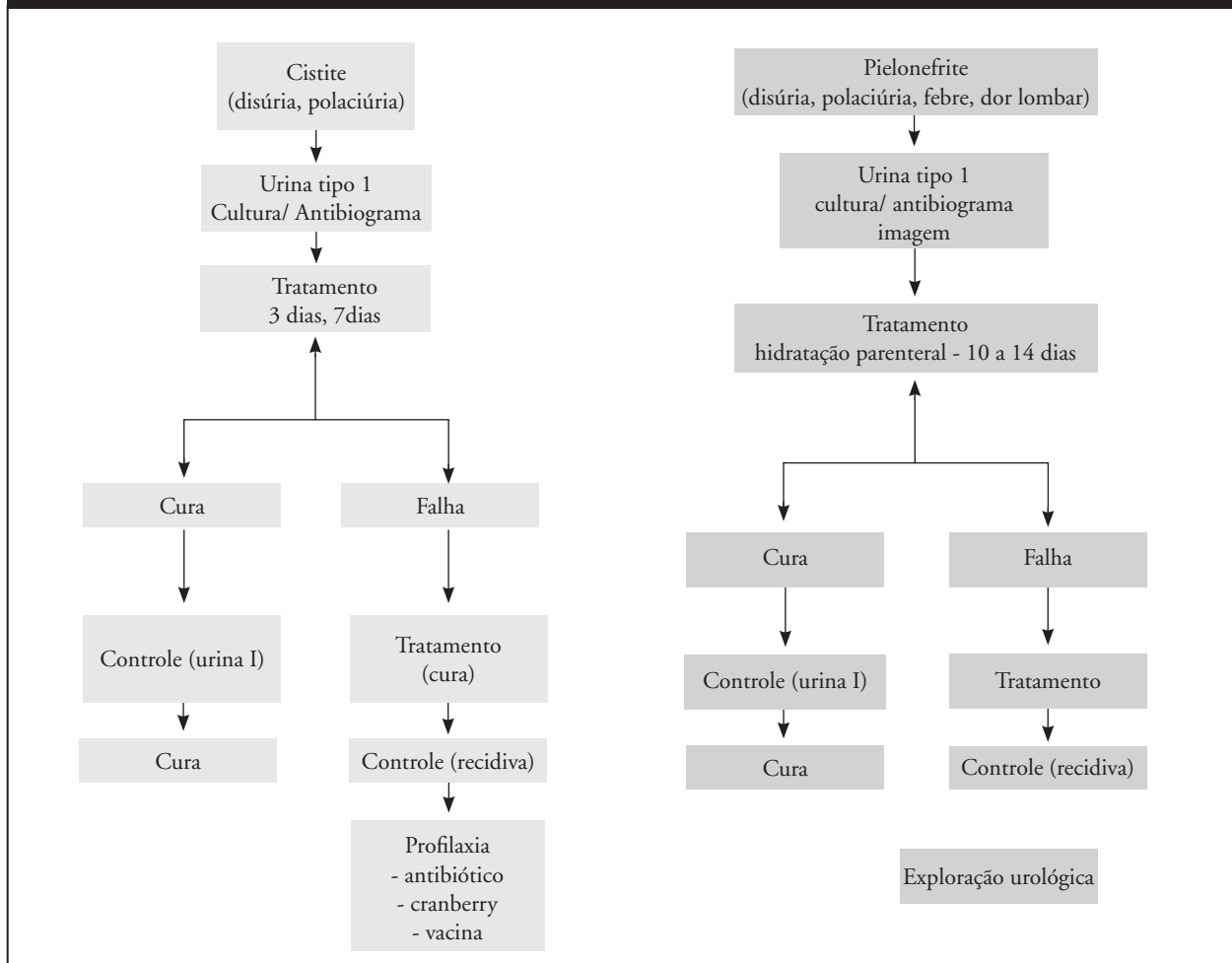
Profilaxia antimicrobiana

Em inúmeras situações, a ITU passa a apresentar incidência de caráter repetitivo por eventual manutenção de determinados fatores predisponentes, associada à exposição constante de contaminação, como também em momentos em que algum ato médico represente maior prevalência da infecção urinária. Nessas condições, podemos utilizar agentes antimicrobianos com doses e períodos de manutenção variáveis, como também agentes variados que atuem na prevenção do episódio infeccioso.

Antimicrobianos são utilizados para anomalias geniturinárias congênitas ou adquiridas associadas à infecção e para procedimentos urológicos para diagnóstico e tratamento, como biópsia transretal de próstata, próteses urinárias, procedimentos endoscópicos do trato urinário inferior, litotripsia, período gestacional com histórico infeccioso, ITU de repetição na mulher (três ou mais episódios ao ano), bacteriúria assintomática no período de gestação e procedimentos urológicos.

Nos últimos anos, alguns outros agentes mostraram efetividade na eventual prevenção na recidiva de infecção urinária não complicada na mulher. Atualmente, o mais importante é o suco da substância cranberry (*vaccinium macrospore*), que tem como mecanismos de ação diminuição da aderência bacteriana às células uroepiteliais e acidificação urinária. Tem como inconveniente o fato de não ser bem tolerada pelas pacientes.

Figura 4 – Diagnóstico e tratamento – Algoritmo.



Eventuais vacinas, ainda em fase experimental, como *Lactobacillus crispatus* (CTU-05), em forma de supositório vaginal, e em nosso meio o lisado bacteriano de *Escherichia coli* (Uro-vaxom®), propõem-se a aumentar a resposta imunológica humoral e celular.

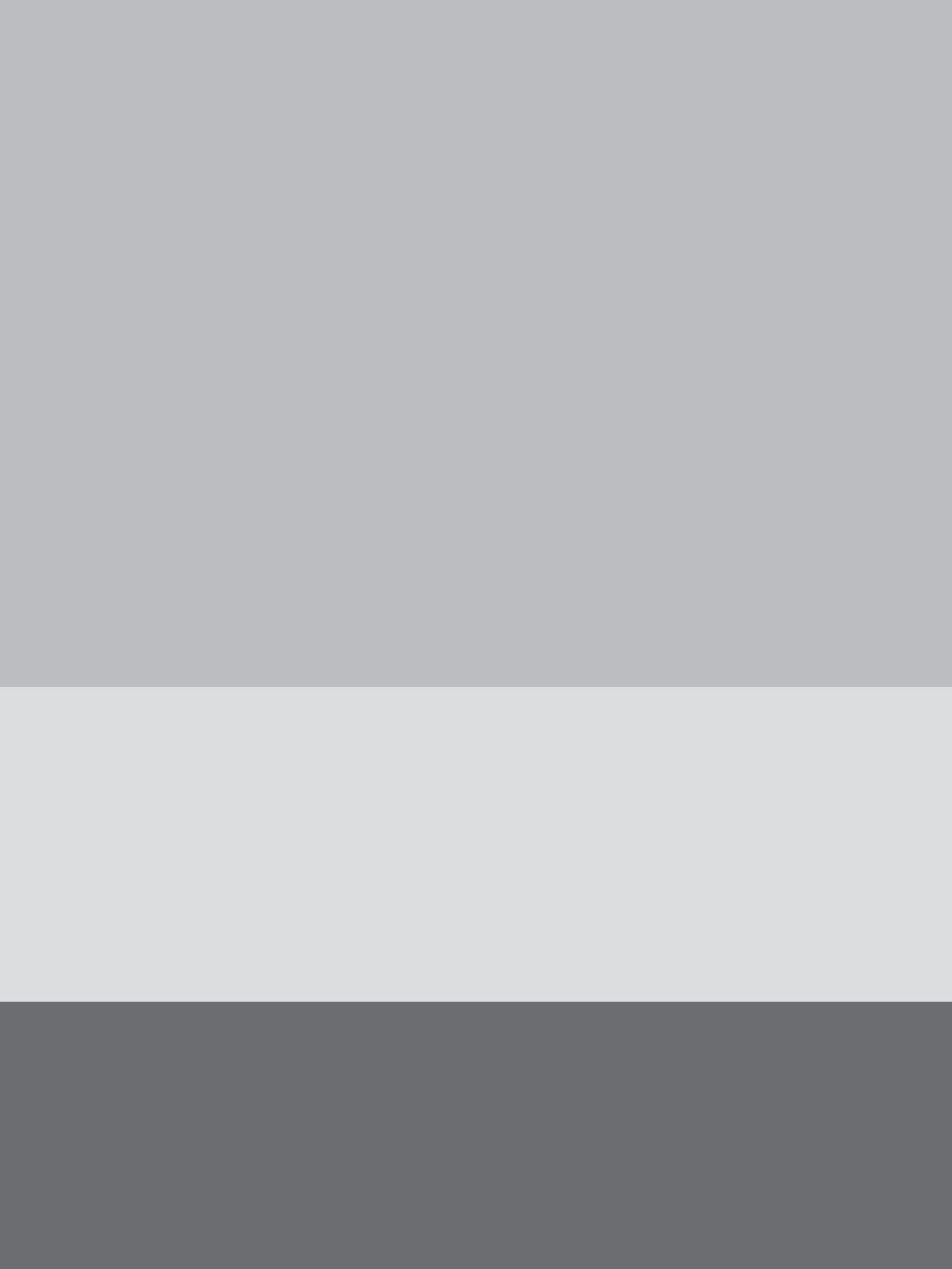
Por último, devemos ter em mente a possibilidade da existência de biofilmes, frequentes no aparelho urinário como consequência da utilização de inúmeras formas de cateter para drenagem urinária.

LEITURA RECOMENDADA

1. Sobel JD, Kaye D. Host factors in the pathogenesis of urinary tract infections. *Am J Med.* 1984;76:122-30.
2. Berg VB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1983;58: 963.
3. Sheinfeld J, Shaefer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair

WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med.* 1989;320:148-54.

4. Etwiler DD. Incidence of urinary tract infections among juvenile diabetics. *JAMA.* 1965:191:81-3.
5. Shaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1981;304:1062-6.
6. Svanborg Edén C, Jodal U. Attachment of *Escherichia coli* to urinary sediment epithelial cells from urinary infection-prone and healthy children. *Infect Immun.* 1979;26:837-40.
7. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 1989;111:906-7.
8. Andriole VT. Urinary tract infections: recent developments. *J Infect Dis.* 1987;156:865-9.
9. Kälenius G, Mollby R, Svensson SB, Winberg J, Lundbland A, et al. The p antigen as receptor for the haemagglutination of pyelonephritic *Escherichia coli*. *FEMS. Microbiol. Lett.* 8:127-34.
10. Perry A, Ofek L, Sil verblatt FJ. Enhancement of mannose-mediated stimulation of human granulocytes by type 1 fimbriae aggregated with antibodies on *Escherichia coli* surfaces. *Infect Immun.* 1983;39:1334-45.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
32

Doenças
Sexualmente
Transmissíveis

Julio José Máximo de Carvalho
Homero Gustavo de Campos Guidi

INTRODUÇÃO

Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) caracterizam-se pela transmissão preferencial por meio do ato sexual. Historicamente, é um capítulo muito antigo da medicina que, durante muitos séculos, constituiu um flagelo para a humanidade pela falta de tratamento adequado, notadamente se considerarmos sífilis como protótipo dessas doenças. Infecção sifilítica foi uma das principais doenças de grandes morbidade e mortalidade na civilização por sua disseminação sua extensão e gravidade na evolução natural às fases secundária e terciária. Nos dois últimos séculos, às quatro “moléstias clássicas” acrescentaram-se alguns tipos de hepatite e de infecções por protozoários e virais, como vírus da imunodeficiência humana (HIV) e papilomavírus (HPV). Quando nos referimos a “população de risco” em DST, é melhor diferenciarmos aqueles com muito risco para contraí-las, uma vez que todos os adolescentes e os adultos sexualmente ativos estão expostos. Maior preocupação ocorre com a grande precocidade no início das atividades sexuais verificada no mundo todo nas últimas décadas, fruto de grandes modificações nos meios social, familiar, cultural e econômico. Acrescentem-se ainda os graves problemas representados pelo tráfico humano sexual, intrinsecamente relacionado com outras atividades criminosas, pornografia, pedofilia e desvios sexuais, além de prostituição e de turismo sexual, com matizes geográficos muito complexos.

No Brasil, as disparidades são muito grandes. Estatísticas apontam maior incidência de algumas DSTs na Região Nordeste e ainda focos urbanos importantes de doenças com repercussões mais sérias, como no Recife, onde estão um dos maiores índices mundiais de infecção pelo HPV e altíssima incidência de câncer de colo uterino, maior que o câncer de mama, mais prevalente como câncer ginecológico nas outras regiões do Brasil e do mundo.

Em relação ao HPV, há maior incidência na raça negra, enquanto em povos e em países que praticam circuncisão em massa sua incidência é pífia. Usuários de drogas injetáveis podem contrair hepatite B, C, HIV, sífilis e HTLV.

Aumentos cíclicos de uma ou de outra DST são verificados em função da descontinuidade de campanhas públicas de educação, fato que tem sido verificado no caso do HIV entre homens que fazem sexo com homens (MSM, do inglês *men who have sex with men*) nas faixas mais jovens não atingidas por campanhas, como as

vistas nas décadas de 1980 e de 1990, que reduziram drasticamente esse problema nesse grupo. Sífilis está relativamente controlada nas regiões mais desenvolvidas, registrando-se alguns surtos localizados acompanhados de transmissão vertical, e sua maior incidência é em países mais pobres. Apesar da efetividade da penicilina, extremamente barata, ainda não é desprezível o índice de casos tardios avançados da doença, notadamente em função de sexo inseguro e de esquecimento do diagnóstico na assistência médica.

Uretrites e suas complicações, como orquiepididimites, prostatites e estenoses uretrais, passaram a ser facilmente tratadas com agentes antibióticos de uso prático com maior aderência ao tratamento.

Nos últimos 20 anos, houve aumento na infecção pelo HIV. No início, parecia afetar pessoas que pertenciam a algum grupo de risco, como homossexuais, pacientes que recebiam sangue sem controle (durante cirurgia, diálise ou em tratamentos hematológicos) e usuários de drogas injetáveis. Atualmente, vemos aumento preocupante dessa infecção em heterossexuais e principalmente em mulheres e crianças, modificando-se a ideia de grupo ou população de risco para conceito de vulnerabilidade.

Nas últimas três décadas também notamos aumento no número de infecção pelo HPV, tornando-a a primeira DST em incidência, com risco de 40 a 50% entre 15 a 25 anos de idade e maior prevalência em mulheres nessa mesma faixa etária. Papilomavírus ainda trazem a preocupação de sua associação com câncer de colo uterino em mais de 90% dos casos e com participação expressiva nos cânceres da região anal, cavidade orofaríngea, cabeça, pescoço e esôfago.

Conceitos básicos da epidemiologia das DSTs:

1- não existe indivíduo com DST, mas casal com DST; 2- associação entre agentes, gerando DSTs associadas, é uma regra (sífilis-HIV, HPV-herpes, HPV-sífilis, gonococo-clamídia etc.); 3- educação contínua para sexo seguro e conhecimento sobre doenças são medidas mais efetivas do que acesso ao tratamento das DSTs (prevenção é o melhor tratamento).

ABORDAGEM SINDRÔMICA

Consiste no diagnóstico da DST mesmo sem condições para realizar exames específicos da etiologia. Permite instituição de tratamento efetivo e rápido.

Corrimento vaginal

- Sintomas comuns: corrimento vaginal, prurido, disúria, dispareunia e odor vaginal;
- Sinais frequentes: hiperemia e edema da vulva e secreção vaginal/cervical;
- Etiologias frequentes: vulvovaginites bacterianas, fúngicas e por tricomonas e cervicite gonocócica e por clamídia.

Uretrite

- Sintomas comuns: corrimento uretral, prurido, polaciúria, disúria e odor fétido;
- Sinais comuns: edema de glândula e corrimento uretral purulento abundante ou escasso e claro;
- Etiologias frequentes: gonococo, clamídia, tricomonas, micoplasma, ureaplasma e bactérias.

Úlcera genital

- Sintoma principal: ulceração genital única ou múltipla;
- Sinais: úlcera, edema, secreção purulenta, odor fétido e linfonodos inguinais aumentados;
- Etiologias possíveis: sífilis, cancro mole, herpes genital e donovanose.

Dor pélvica

- Sintomas: dor ou desconforto pélvico, dispareunia, disúria, desconforto perineal e dor vesical maldefinida;
- Sinais frequentes: dor à palpação no baixo ventre, toque prostático/vaginal (mobilização do colo/palpação bimanual) dolorido e dor à palpação do trajeto uretral;
- Etiologias possíveis: gonocócica, infecção por clamídia, prostatite, prostatodinia, síndromes dolorosas da bexiga e distúrbios psicossomáticos.

Verrugas

- Sintomas mais comuns: prurido e irritação genital, sangramento uretral (*spotting*), sangramento e dor ao toque nas lesões;
- Sinais: pápulas e verrugas;
- Etiologia: vírus do molusco contagioso e vírus do papiloma humano (Quadro 1).
(Fluxogramas 1, 2 e 3).

Exames específicos

- HPV: genitoscopia (auxílio de alguma magnificação para exame da genitália é altamente recomendável face ao tamanho das lesões, incluindo dermatopatias que devem ser diferenciadas, muitas vezes pela morfologia e pelas

características das lesões) e biópsia (histologia e/ou algum método de biologia molecular (PCR, captura híbrida e hibridização in situ), que têm custo cada vez menor e sido disponibilizadas na rede pública) (Quadro 9).

- Sífilis: 1: pesquisa do treponema em exsudato de lesão (campo escuro) e 2: sorologia para sífilis: pesquisa de anticorpos indiretos contra fosfolípidos (reagina) VDRL e rapid plasma reagin (RPR) – positivo maior que 1/16, uso após 15 dias; útil no seguimento terapêutico. Pesquisa de anticorpos diretos contra treponema: FTA-ABS, micro-hemaglutinação (MHA-TP) e Elisa. Confirmam os testes indiretos e não se prestam ao seguimento terapêutico (cicatriz imunológica permanente) (Quadro 2).

- Herpes: sorologia IgM e IgG, pesquisa direta na lesão recente (swab e citologia) (Quadro 4).

- Cancro mole: pesquisa no exsudato (gram) do *Haemophilus ducreyi* (Quadro 3).

- Donovanose: biópsia e pesquisa dos corpúsculos de Donovan (colorações específicas) (Quadro 6).

- Linfogranuloma: isolamento da *Chlamydia trachomatis* (grupo III) de material aspirado dos linfonodos/ bubão.*** (Quadro 5)

- Uretrite: cultura de secreção uretral; antibiograma, se necessário.

- Clamídia: pesquisa por PCR no primeiro jato urinário.*

- Micoplasma e ureaplasma: cultura e antibiograma do primeiro jato urinário ou pesquisa por biologia molecular.

- Tricomonas: pesquisa direta no primeiro jato urinário; cultura (ideal, mas disponibilidade é rara) (Quadro 7 e 8).

- Hepatites: sorologias hepatite A, B e C (ver textos específicos).

- HIV: sorologia (segue normatização do Ministério da Saúde). Considerar a janela sorológica.**

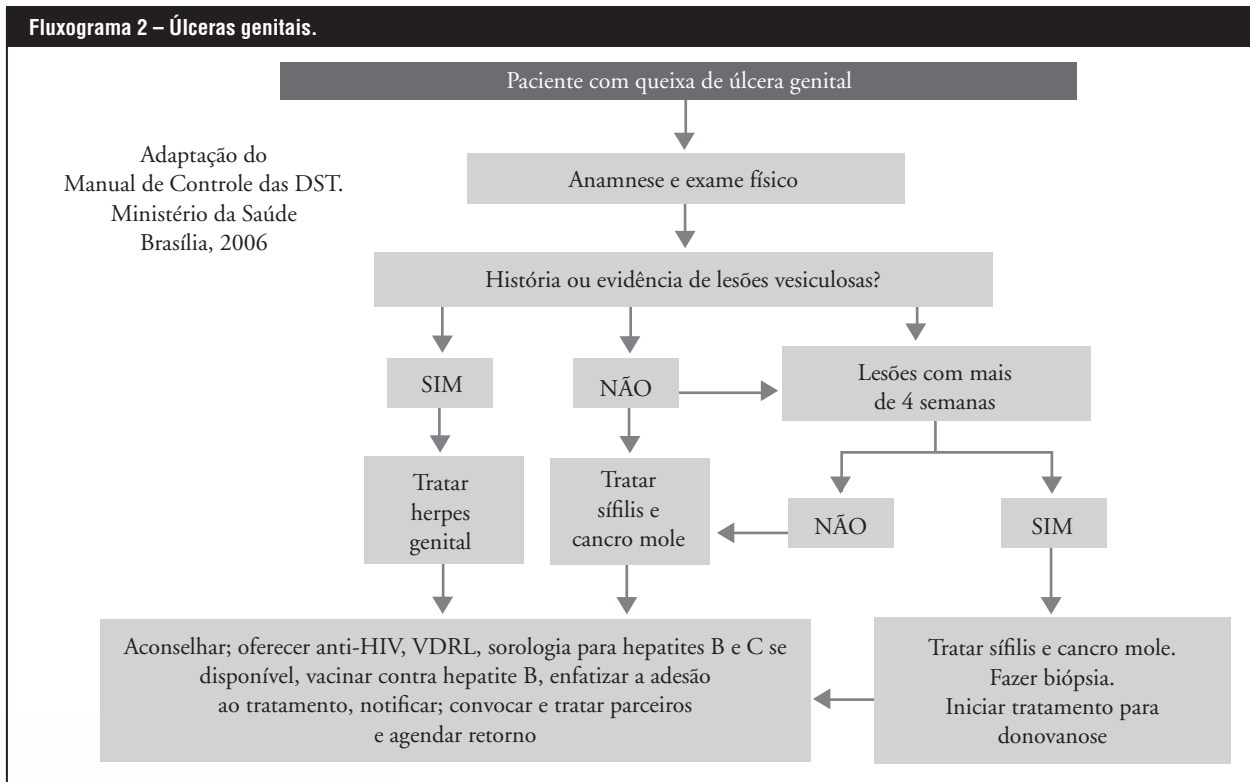
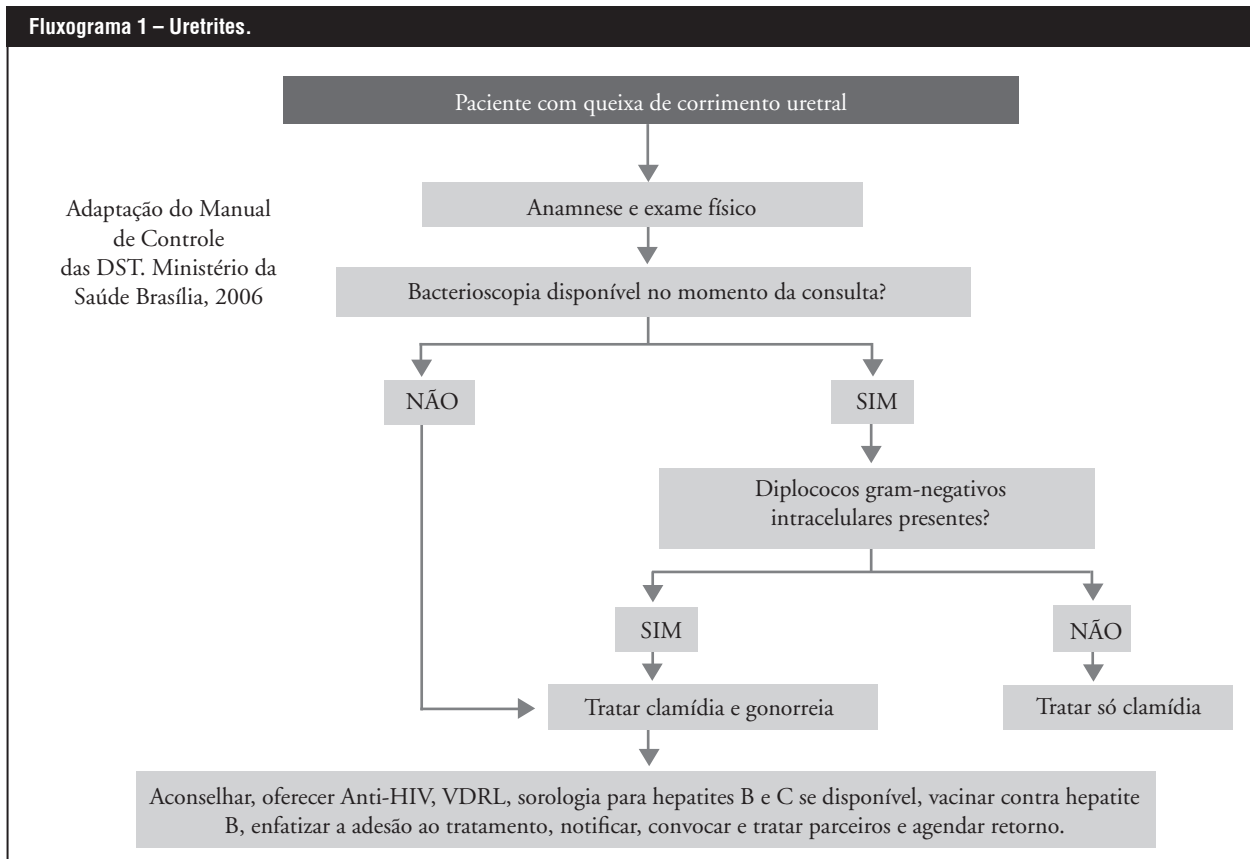
- Aspecto importante refere-se aos cuidados de biossegurança com todas as pessoas envolvidas na coleta, no transporte e na manipulação dessas amostras e do descarte do material utilizado. Mais detalhes no manual do Ministério da Saúde (bibliografia).

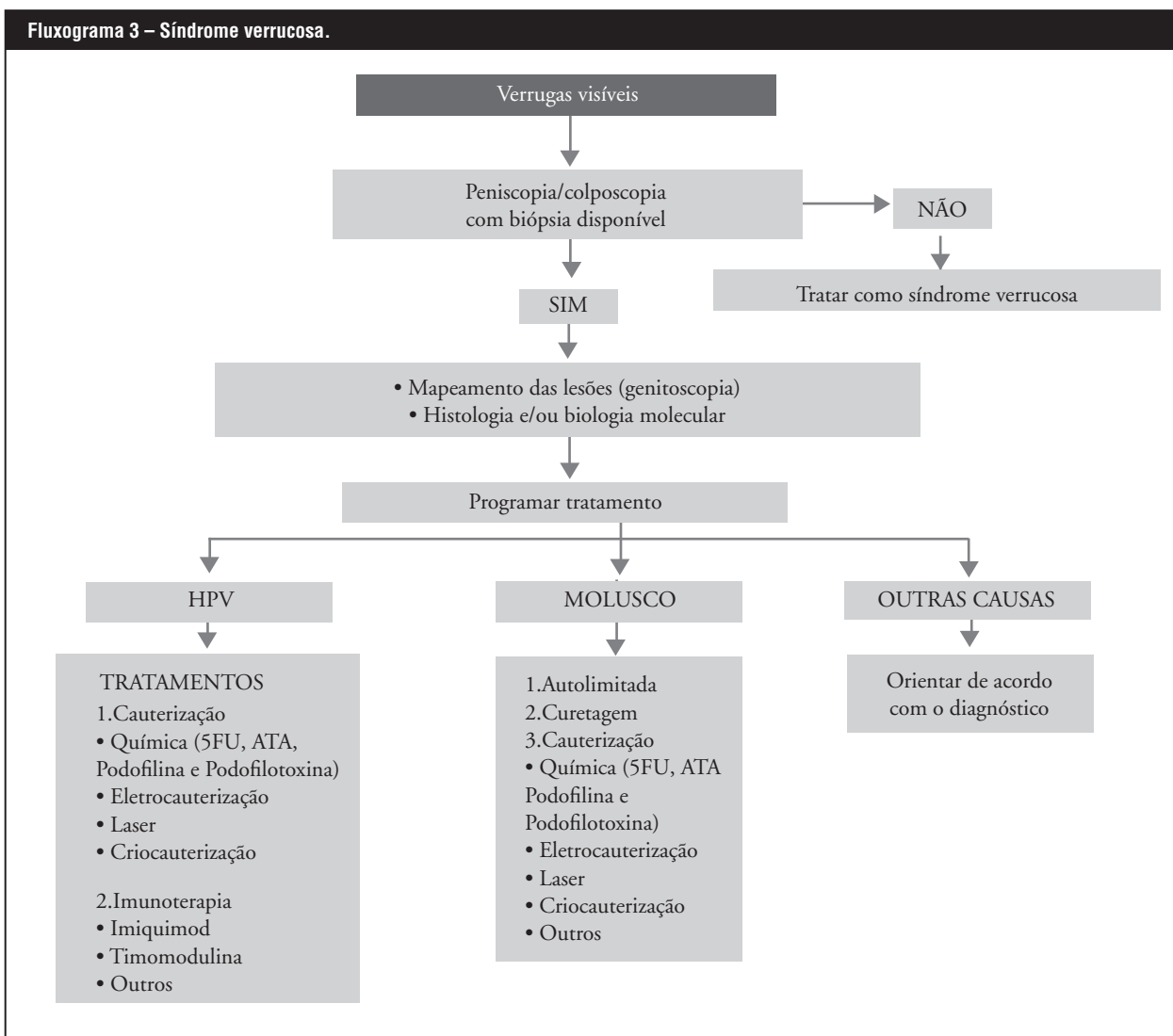
* Ou pesquisa direta no raspado uretral.

** 90 ou 30 dias se testes de quarta geração.

*** *Chlamydia trachomatis* – grupo I: tracoma; grupo II: vulvovaginites, uretrites e proctites; grupo III: linfogranuloma venéreo. Grupos I/II: PCR é padronizado e no III, só isolamento/cultura células.

FLUXOGRAMAS E QUADROS SINÓTICOS





Quadro 1 – Molusco contagioso	
Agente Etiológico	• <i>Poxvírus</i>
Período de Incubação	• 1 semana a 6 meses
Quadro Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas cutâneas róseas com umbilicação central • Autoinoculáveis • Alta carga viral e baixa infectividade • Ocorre em qualquer idade • Com material esbranquiçado em seu interior (vírus)
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Clínico → pápulas umbilicadas • Biópsia → aspecto em cebola
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Autolimitada • Curetagem • Laser • TCA ou podofilotoxina

UROLOGIA FUNDAMENTAL

Quadro 2 – Sífilis			
Agente Etiológico		<i>Treponema pallidum</i> (espiroqueta)	
Classificação		<ul style="list-style-type: none"> • Adquirida recente e tardia • Congênita recente e tardia 	
Período de incubação		4 dias	
Quadro Clínico	Primário ou cancro duro	<ul style="list-style-type: none"> • Lesão única, rosada, ulcerada, pouco dolorosa, com adenopatia não supurativa Incubação de 10 a 90 dias (média de 21 dias) 	
	Secundária	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões cutâneo-mucosas (roséolas, pápulas plantares, alopecia, placas mucosas) e condiloma plano (pápulas hipertróficas em dobras e região de atrito) 	
	Latente	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de sinais clínicos 	
	Terciária	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões cutâneas (tuberculomas ou gomas) • Neurológicas (demência “tabes dorsais”) • Cardiovasculares (aneurisma aórtico) • Articulares (artropatia de Charcot) • Aparecem de 3 a 12 anos após a infecção 	
Diagnóstico	Primária	<ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa de <i>Treponema pallidum</i> campo escuro 	
	Secundária	<ul style="list-style-type: none"> • Após 50 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Não treponêmica (VDRL e RPR) • Treponêmica (TPI, TPHA, FTA-ABs, FTA-ABs, I/gM)
Tratamento	Terciária ou Primária	<ul style="list-style-type: none"> • 2.400.000 penicilina G benzatina (I.M. - Dose única - 1.2 milhão UI em cada nádega) 	eritromicina ou doxiciclina
	Secundária	<ul style="list-style-type: none"> • 4.800.000 UI penicilina G benzatina (I.M. - 2,4 milhões UI 1X semana - 2 semanas) 	
	Terciária	<ul style="list-style-type: none"> • 7.200.000 UI penicilina G benzatina (I.M. - 2,4 milhões UI 1x semana - 3 semanas) 	

Quadro 3 – Candro mole	
Agente Etiológico	<i>Haemophilus ducreyi</i> (bactéria - cocos gram-negativos em paliçada)
Período de Incubação	<ul style="list-style-type: none"> • 3 a 5 dias (até 2 semanas) • 13 dias em mulheres
Quadro Clínico	Úlceras múltiplas tiplas dolorosas, borda e fundo irregular; gânglio e formação de fístulas em 50% dos casos; cancroide, cancro venéreo, cavalo e cancro de Ducrey
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Cocos gram (-) em paliçada, gram, whight ou giemsa • Cultura → É difícil o crescimento do bacilo • Biópsia → Não recomendada (não confirmada a doença)
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina → 1 g dose única VO • Ceftriaxona → 1 g dose única IM • Tianfenicol → 5 g dose única VO • Ciprofloxacina → 3 dias • Tetraciclina → 15 dias • Sulfametoxazol e trimetropim → 10 dias • Eritromicina → 7 dias

Quadro 4 – Herpes simples	
Agente Etiológico	Herpes simplex virus - HSV 1 e 2 (vírus intracelular)
Período de Incubação	Desconhecido
Quadro Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões vesiculosas, pústulas, úlceras e crostas; pródromos, mialgia, formigamento, ardência • Pode ser oral (1) e genital (2)
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Citologia → multinucleação e balonização celular • Biópsia → corpúsculos de inclusão • Sorologia (imunofluorescência direta e imunoperoxidase indireta)
Tratamento	<p>Pode ser utilizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estímulo imunológico (levamisole) • Aciclovir 400 mg → 8 em 8 horas VO 7 a 10 dias • Valaciclovir 1 g → 8 em 8 horas VO 7 a 10 dias • Famciclovir 50 mg → 12 em 12 horas VO 7 a 10 dias

Quadro 5 – Linfogranuloma venéreo	
Agente Etiológico	<i>Chlamydia trachomatis</i> - soropositivos L1, Le e L3
Período de Incubação	Entre 3 e 30 dias
Quadro Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Fase de inoculação: pápula, pústulas ou exulceração indolor geralmente não percebida • Fase linfática regional: 1 a 6 semanas e após a inoculação, geralmente unilateral (70%), supuração e fistulização por orifícios múltiplos, febre, artralgia, mal-estar, anorexia e emagrecimento, sudorese noturna e meningismo • Sequelas: fistulas retais, vaginais e vesicais, estenose retal e elefantíase genital
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia - Reação de fixação de complemento e microimunofluorescência • Cultura • Bacterioscopia direta - corpúsculos de Gamma-Miyagawa • Biologia molecular
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina → 21 dias • Eritromicina → 21 dias • Sulfametoxazol/trimetoprim → 21 dias • Tianfenicol → 14 dias

Quadro 6 – Donovanose	
Agente Etiológico	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i> (Donovania granulomatis)
Período de Incubação	2 a 5 semanas (30 dias a 6 meses)
Quadro Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera de borda plana e hipertófica; podem ser múltiplas, confluentes, em espelho evoluindo para vegetações • Não há denite, ocorre em dobras e região perianal, geralmente unilateral
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Biópsia → corpúsculos de Donovan (coloração de Wrigty, Giemsa ou Leishman) • Sorologia: reação de fixação de complemento
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina → mínimo de 3 semanas • Sulfametoxazol/trimetoprim → mínimo de 3 semanas • Ciprofloxacina → até a cura • Tianfenicol granulado → até a cura • Eritromicina → mínimo de 3 semanas

Quadro 7 – Uretrites não gonocócicas	
Agente Etiológico	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia trachomatis</i> (sorotipos D a K) • <i>Ureaplasma urealyticum</i> • <i>Mycoplasma hominis</i> • <i>Trichomonas vaginalis</i>
Período de Incubação	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia trachomatis</i> - 14 a 21 dias • <i>Ureaplasma urealyticum</i> - 10 a 60 dias
Quadro Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Corrimentos mucoides, discretos, disúria leve e intermitente • 40% dos homens e 80% das mulheres não apresentam sintomas
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Cultura • PCR • Imunofluorescência direta • Elisa
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina → 1 g VO dose única • Doxiciclina → 100 mg VO 12 em 12 horas 7 dias • Eritomicina → 500 mg 6 em 6 horas 7 dias

Quadro 8 – Uretrites gonocócicas	
Agente Etiológico	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Período de Incubação	2 a 5 dias
Quadro Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Ardência miccional (disúria), corrimento mucoide à purulento
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Diplococos gram (-) intracelulares • Gram ou meio seletivo Thayer-Martin • Cultura-gonococo
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Ofloxacina 400 mg dose única • Cefixima 400 mg dose única • Ciprofloxacina 500 mg dose única • Ceftriaxona 250 mg IM dose única • Tianfenicol 2,5 g VO dose única

Quadro 9 – HPV – Papilomavírus humanos	
Agente Etiológico	Papilomavirus humano
Período de Incubação	3 a 8 meses (média de 3 meses)
Quadro Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente assintomáticos e subclínico. São as verrugas genitais, “crista de galo”, condiloma acuminado • Mais de 150 tipos diferentes. Aproximadamente 30 tipos na região genital • Presente em 95% dos casos de câncer do colo uterino • Pouco associado ao câncer peniano • Pode permanecer em estado latente por muitos anos
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Clínico • Genitoscopia, oroscopia, anoscopia etc • Biópsia (histologia e biologia molecular)
Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Cáusticos tópicos → (TCA, podofilina e podofilotoxina) • Imunoterapia → (interferon, imiquimod e timomodulina) • Cirurgia → (exérese, cauterização elétrica, criocauterização e laser)

AÇÃO DO UROLOGISTA NAS DSTS

A circuncisão é altamente recomendada para todos os pacientes que tiveram DST. Seu efeito profilático na transmissão do HIV e HPV estão estabelecidos na literatura, além disso, muitas dermatopatologias genitais curam ou melhoram muito com essa medida simples.

Vacina contra hepatite B deve ser recomendada e incentivada. Se possível, utilizar a dupla (hepatite A e B). Frisar a importância da aderência às três doses.

Vacina contra HPV no sexo masculino deverá ser rotineira em futuro próximo, com a publicação de estudos de longa duração e de larga base de pacientes, que estão terminando entre 2010 e 2013.

O urologista deve orientar sobre sexo seguro e fornecer informações aos pacientes mais jovens, aos pacientes maduros que serão tratados de disfunção erétil e também aos viajantes a áreas críticas para DST no Brasil e no mundo, alertando inclusive sobre o perigo do “turismo sexual” (p. ex., algumas cidades e áreas metropolitanas da Região Nordeste, Europa Oriental, países escandinavos e toda a Ásia).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

DSTs têm cura.

Tratamento precoce e adequado reduz os índices de HIV em 42%.

É importante que os médicos tenham treinamento para diagnóstico e para tratamento adequado eensem no diagnóstico sistemático de DSTs.

A população deve ser continuamente informada sobre DSTs, principalmente os jovens.

A notificação é importante para obtermos dados estatísticos que gerem planejamento e prioridades em saúde pública adequados nessa área.

Controle farmacológico – acesso por receituário deve ser estendido a essa área.

Tratamento por meio de abordagem sindrômica apresenta resultados semelhantes aos do tratamento etiológico.

Coquetéis têm proporcionado controle adequado da infecção pelo HIV, permitindo aos pacientes melhor qualidade de vida e maior sobrevida.

Uso de preservativo é fundamental para prevenção.

Hepatites A e B são passíveis de profilaxia com vacinação que, inclusive, faz parte do calendário de vacinação pública. Adultos jovens devem ser encorajados a rever seu esquema vacinal e incluir essas duas.

Vacina contra o HPV encontra-se em fase final de teste para indivíduos do sexo masculino, com perspectiva muito grande de sua recomendação para adolescentes e adultos jovens num futuro bem próximo. Vários países europeus e da Oceania já liberaram seu uso para esses grupos.

Circuncisão passou a ser recomendada pela OMS como medida eficaz na redução da transmissão do HIV em áreas de grande incidência do vírus.

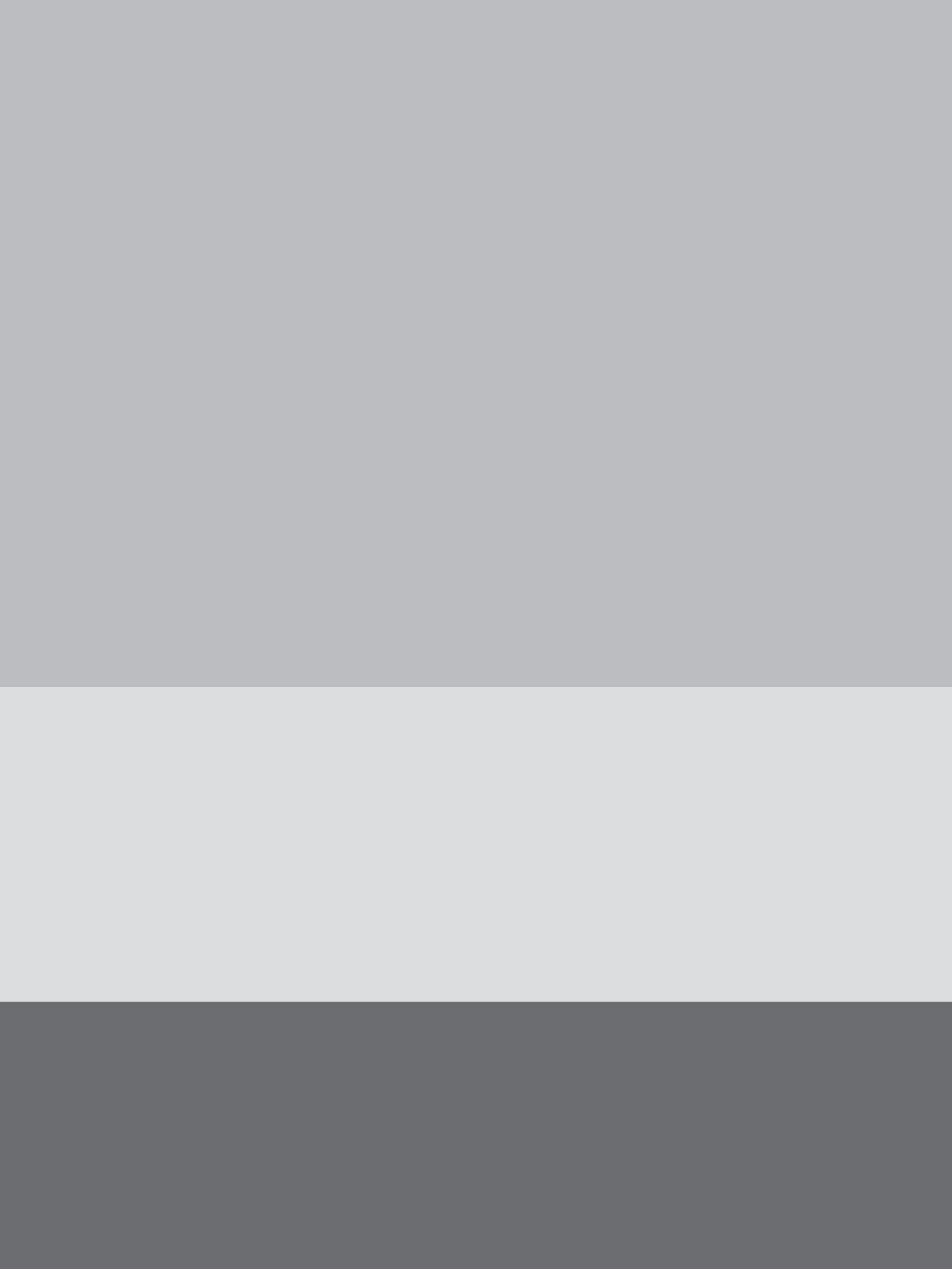
Uso dos medicamentos contra disfunção erétil mudou o panorama da faixa etária das DSTs, trazendo uma gama enorme de pessoas com mais de 50 anos de idade expostas a essas doenças. Essa situação e o fato de que toda essa geração que “volta” à atividade sexual tem alto índice de rejeição ao uso do preservativo servindo de alerta ao urologista em sua prática diária.

Optamos por medicamentos em dose única e via oral para maior adesão ao tratamento.

Medicamentos são oferecidos gratuitamente na rede pública em unidades de DST.

LEITURA RECOMENDADA

1. Rosenblatt A, Guidi HGC. Human papillomavirus - a practical guide for urologists. Berlin: Springer Verlag, Heidelberg; 2009.
2. Manual de prevenção das DST/HIV/Aids em comunidades populares. Série Manuais nº 83. Brasília: Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_prevencao_hiv_aids_comunidades.pdf. Acesso em: 13 jul. 2010.
3. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis - DST. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, DF: Programa Nacional de DST e Aids; 2006.
4. World Health Organization - sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. 2005.
5. Carvalho JJM. Manual prático do HPV: papilomavírus humano. São Paulo: Instituto Garnet; 2004.
6. Carvalho JJM. Falando sobre o HPV: papilomavírus humano. São Paulo: Instituto Garnet; 2003.
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted disease treatment guidelines 2002 MMWR Recomm Rep. 10:51:1041 e edições subsequentes facilmente acessíveis no site <http://www.cdc.gov/std/treatment>.
8. Carvalho JJM, Oyakawa N. 1o Consenso Brasileiro de HPV. São Paulo: BG Cultural; 2000.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
33

Tuberculose
Geniturinária

Douglas Otto Verndl
Sidney Glina

INTRODUÇÃO

Doença descrita em seres humanos há 7.000 anos, sendo a patologia mais frequente no Egito no ano 1000 a.C. Foi responsável por 25% dos óbitos na Inglaterra em 1700.

O bacilo foi isolado pela primeira vez em 1882, por Koch, que estabeleceu os conhecidos postulados válidos até hoje. Descoberta em 1944, a estreptomina foi o primeiro medicamento para combatê-lo, revolucionando seu tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

O Brasil passou da 16ª para a 18ª posição no ranking dos 22 países com maior projeção de incidência de tuberculose no mundo. A taxa por 100 mil habitantes/ano caiu de 50 para 48 casos, de acordo com o relatório do Controle Global da Tuberculose (Tbc) de 2009, lançado pela OMS.

Pacientes com HIV e contato prévio com o bacilo têm 10% de possibilidade de desenvolver doença ativa a cada ano, ao contrário de indivíduo sorológico negativo, que é de 5 a 10% durante toda a vida. Em países em desenvolvimento, é segunda forma mais frequente, correspondendo de 15 a 20% dos pacientes com Tbc.

TRANSMISSÃO E DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA

O contato inicial é sempre por via respiratória, com proliferação do bacilo e formação do complexo primário de Ghon (gânglio satélite) e disseminação hematogênica aos diversos órgãos. Essa fase perdura por quatro semanas, sendo a multiplicação do patógeno inibida pela imunidade celular retardada. Transmissão sexual por contágio direto é rara e deve haver solução de continuidade na pele e/ou na mucosa. Reativação dos focos pulmonares e metastáticos ocorre em situações de imunossupressão, como com uso de alguns medicamentos (corticosteroides e quimioterápicos), HIV, transplantes, diabetes, doenças debilitantes (neoplasias) e insuficiência renal crônica. A cura se processa com cicatrização e calcificação de intensidades variáveis (Figura 1).

Figura 1 – Calcificações.



MICROBIOLOGIA

O *Micocacterium tuberculosis* não tem cápsula verdadeira ou flagelo sendo, portanto, imóvel, estritamente aeróbio e de crescimento lento, com tempo de duplicação de 15 a 20 horas (o tempo de duplicação da *Escherichia coli* é de 20 minutos). Outras micobactérias raramente causam doença geniturinária, sendo descritos casos de epididimite por *Micobacterium xenopi*. Essas micobactérias atípicas têm tendência a resistência, sendo de valor o emprego do antibiograma nesses casos.

No caso de achados dessas micobactérias atípicas em exames de cultura, sem alteração do trato geniturinário, recomenda-se conduta expectante e culturas periódicas para descartar contaminação ou infecção real pelo *M. tuberculosis*.

TUBERCULOSE RENAL E URETERAL

Ocorre por reativação de um foco metastático localizado no córtex, próximo aos vasos sanguíneos que circundam o glomérulo. Acometimento renal bilateral ocorre em 20%.

Granulomas formados (células multinucleadas de Langhans circundadas por linfócitos e fibroblastos) podem evoluir para cura com fibrose ou calcificação (24%) ou se coalescerem, originando necrose caseosa que pode, por sua vez, drenar para uma papila ou uma cálice, estabelecendo assim as formas úlcero-caseosas ou úlcero-cavitárias que disseminam bacilos à urina. As cavidades são geralmente pequenas e as calcificações contêm bacilos viáveis em 28% dos casos.

Podem ocorrer fibrose e estenose na junção ureteropielica (JUP) ou em um infundíbulo, provocando abscessos renais crônicos. Neste caso, a forma pseudocavitária, em que o cálice dilatado pode mimetizar uma cavidade.

Hipertensão ao rim hipo ou não funcionando melhora com nefrectomia em dois terços dos casos (dosagem de renina na veia renal deve ser feita). Mais frequente em homens (2:1), raro em crianças e com pico de incidência entre 20 a 40 anos de idade.

Ureter é afetado pela contaminação urinária, sendo a junção ureterovesical (JUV) o local mais prejudicado, podendo ocorrer estenose de extensão geralmente menor que 5 cm ou refluxo, em virtude do processo de cura pela fibrose e pela retração. Acometimento extenso é raro e geralmente associado à doença renal extensa com rim não funcionando e calcificado.

O quadro clínico é inespecífico, com sintomas de intensidade e de tempos variáveis, destacando-se nictúria seguida de polaciúria, geralmente sem disúria. Hematúria macroscópica ocorre em 10% dos casos e cólica renal é rara (ocorre por desprendimento de calcificação renal ou ureteral, ou ainda por descida de coágulo).

O exame físico pode revelar queda no estado geral, anemia, hipertensão arterial, dor em flanco e palpação do rim em casos de doença extensa.

Exames complementares

PPD (derivado proteico purificado): indica contato com o bacilo, mas não necessariamente doença ativa.

Urina tipo I: pH ácido, leucocitúria e hematúria (50% dos casos).

Uroculturas: geralmente negativas, podendo ter infecção bacteriana concomitante em 20% dos casos.

Bacterioscopia para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR): detecta o bacilo quando há pelo menos 5.000 a 10.000 col/ml (sensibilidade de 29%).

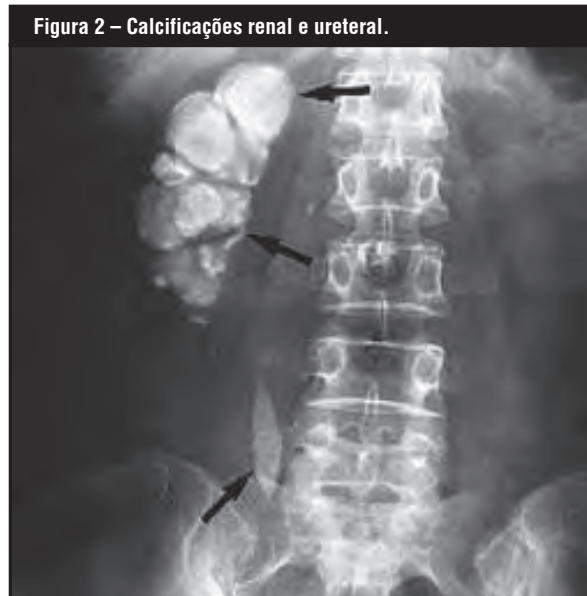
Cultura da urina no meio de Löweinstein-Jensen (espera de 6 a 8 semanas): devem ser realizadas no mínimo três amostras de urina com sensibilidade de 80 a 90%.

Reação de cadeia de polimerase (PCR) na urina: sensibilidade de 96%.

Radiografias simples: Rx de tórax evidencia o

foco primário em 25% dos pacientes, enquanto o de abdome evidencia calcificação renal em 24% (calcificação ureteral é rara) (Figura 2).

Figura 2 – Calcificações renal e ureteral.



Tomografia: exame com tendência a ser o primeiro de escolha, pois fornece mais detalhes que a UGE, como lesões corticais e neoplasias associadas, analisa as glândulas supra-adrenais e avalia lesões de vesículas seminais.

Tomografia computadorizada (TC): é o padrão-ouro na avaliação da tuberculose renal, podendo mostrar distorção, dilatação ou exclusão colicilar por estenose infundibular, ureteral ou até comprometido de todo o rim.

Além disso, fornece detalhes que a urografia excretora (UGE) não evidencia, como lesões corticais e neoplasias associadas. Permite ainda radiação dor adrenais e lesões da vesícula seminal.

A **UGE:** exame de escolha no passado, pode ser utilizada na indisponibilidade da TC, mostrando as alterações nas vias excretora decorrentes da Tbc.

A Figura 3 mostra UGE com estenose infundibulares, dilatações coliculares e estenose ureteral em rim unico.

Pielografia ascendente: pode ser necessária quando ocorrer exclusão renal ou não for possível delinear a extensão da lesão ureteral (Figura 3).

Pielografia descendente: quando não for possível avaliar o trato urinário acima da estenose ureteral. Urina da punção para estudo bacteriológico e antibiograma devem ser avaliados, bem como a concentração de quimioterápicos se já iniciado o tratamento.

Figura 3 – UGE na Tbc renal.



Figura 4 – Pielografia ascendente revelando amputação de colíce superior.



US: não tem benefícios nas fases iniciais da doença, mas pode ser útil no acompanhamento de dilatação das vias urinárias durante o tratamento (estenose ureteral, piélica e infundibular).

Radioisótopos: não oferece avaliação anatômica melhor que urografia ou TC, mas pode ser útil nas obstruções moderadas e graves para avaliar a necessidade da nefrectomia.

Ressonância e arteriografia: não oferecem qualquer vantagem em relação à urografia e à TC.

Tratamento

Clínico: para lesões renais pequenas e sem obstrução com uso de isoniazida (INH) 400 mg/dia, rifampicina (RMP) 600 mg/dia e pirazinamida 2 g/dia (PZA) por quatro meses e INH e RMP por quatro meses. Acompanhamento do trato urinário alto deve ser sempre feito para detectar obstruções da via excretora, que podem aparecer durante tratamento para fibrose após cura das lesões. Para tanto, deve ser realizado US a cada dois meses e, após tratamento, com 3, 6 e 12 meses. No caso de resistência a medicamentos, o tratamento orientado com antibiograma deve ser prolongado por 18 a 24 meses, podendo ser utilizados outros medicamentos, como etambutol e, mais raramente, estreptomicina.

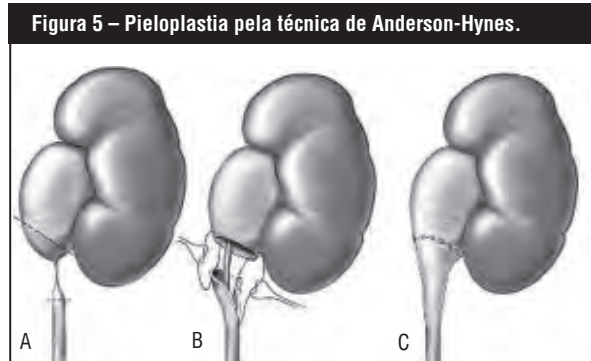
Nefrectomia parcial: indicada quando uma lesão polar calcificada não responder à quimioterapia (QT) após seis semanas ou quando houver progressão da calcificação. Não deve ser indicada na ausência de calcificação.

Nefrectomia total: indicada para casos de exclusão funcional (fazer sempre ureterectomia concomitantemente) e de doença extensa com hipertensão arterial.

Obstrução da JUP: passagem de duplo J ou nefrostomia, em sua impossibilidade, até o término do tratamento. Após retirada do duplo J ou se na vigência de nefrostomia a pielografia descendente mostrar persistência da obstrução da JUP, deve-se realizar pieloplastia com preferência à técnica de Anderson-Hynes (Figura 5).

Estenose do ureter médio (rara): se for pequena, anastomose término-terminal e para as extensas, reconstrução com segmento intestinal ou ureterostomia entubada de Davis.

Figura 5 – Pieloplastia pela técnica de Anderson-Hynes.

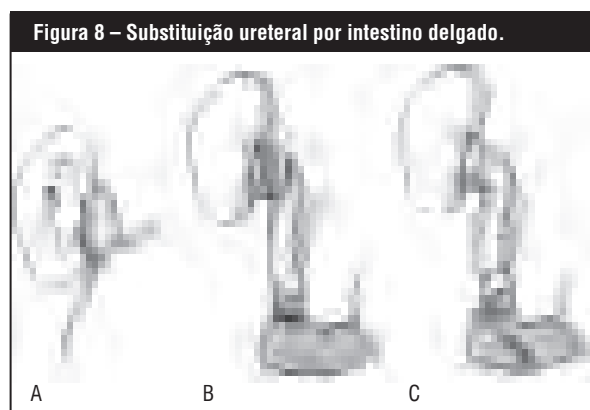
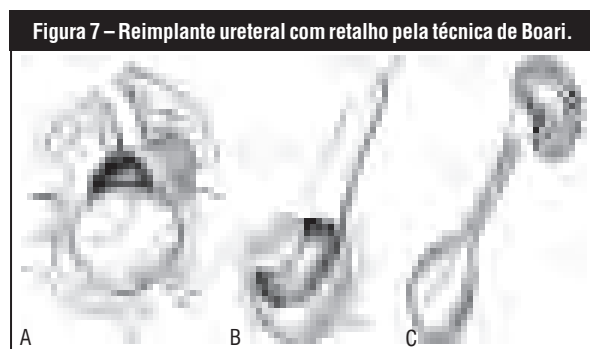
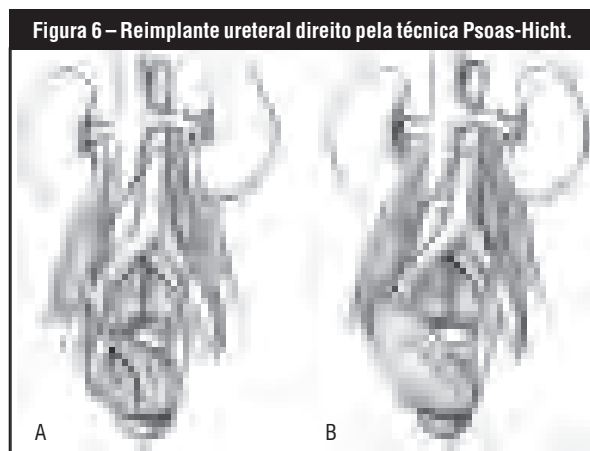


Estenose da JUV: avaliar com UGE ou TC após três semanas do tratamento para ver se há melhora. Se não houver, corticosteroide pode ser usado por mais três semanas. Persistindo obstrução, será necessária correção cirúrgica:

- Extensão da estenose da JUV menor que 5 cm: reimplante ureteral é o tratamento de escolha.

- Extensão maior que 5 cm: pode ser necessário realizar a técnica do Psoas-Hich (Figura 6) ou a do retalho vesical de Boari (Figura 7).

Em estenoses extensas ureterais com preservação da função renal, pode ser programada a interposição de uma alça intestinal (Figura 8).



TUBERCULOSE VESICAL

Secundária à Tbc renal, com lesões inicialmente eritematosas perimeatais evoluindo para granulações bolhosas que envolvem o trígono, ocultando os meatos. Pode ocorrer uma forma aguda de cistite difusa. Ulcerações podem ocorrer durante o processo e a cicatrização tem aspecto radiado e por vezes com retração do meato ureteral, resultando em estenose da JUV ou em refluxo vesicoureteral. Pode ocorrer intensa fibrose vesical com redução da capacidade, com ou sem refluxo e calcificação da próstata e de vesículas seminais.

O quadro clínico varia de sintomas irritativos leves a sintomas de cistite intensa. O diagnóstico laboratorial é o mesmo da Tbc reno-ureteral. Uretrocistografia para pacientes com sintomas obstrutivos e/ou irritativos pode revelar estenose uretral (rara pela Tbc) bexiga de pequena capacidade. Cistoscopia pode ser realizada para afastar diagnóstico de neoplasia vesical ou de cistite intersticial. Nesse caso, pode ser feita cultura da biópsia vesical (sensibilidade de 46%).

Tratamento clínico se faz com esquema tríplice por seis meses, e no quadro de cistite aguda grave pode ser associada estreptomicina e corticosteroide nas primeiras quatro semanas.

Em pacientes com diminuição da capacidade vesical, pode ser realizada ampliação vesical com segmentos intestinais desde que o paciente não seja psiquiátrico (pode ser necessário cateterismo) e não tenha enurese ou urgi-incontinência. Nesses casos, derivação urinária externa é a melhor solução.

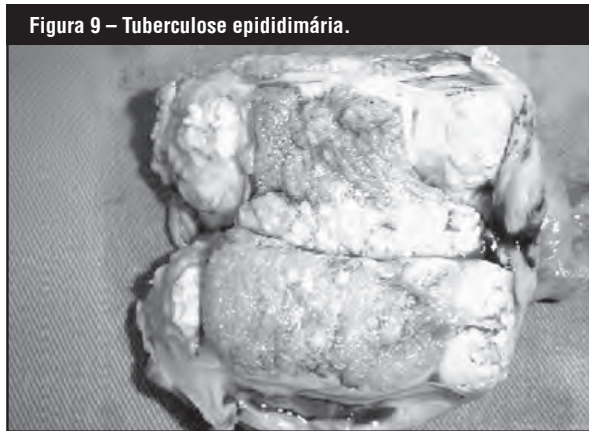
ORQUIEPIDIDIMITE POR Tbc

É a forma genital mais frequente, com envolvimento inicial da cauda do epidídimo por via hematogênica e, por continuidade, testicular. É bilateral em 34% dos casos e, em 70% há história prévia de Tbc.

Quadro clínico é semelhante à orquiepididimite bacteriana, sem melhora com tratamento clínico (geralmente efetuado por três semanas), podendo ocorrer fistulização. A exploração cirúrgica é frequente para descartar neoplasia testicular, podendo ser feito apenas epididimectomia, o que melhora a eficácia do tratamento quimioterápico junto ao testículo (Figura 9).

PROSTATITE POR Tbc

Nessa rara patologia, o acometimento geralmente é por via hematogênica, mas pode ocorrer prostatite pelo *Micobacterium bovis* durante instilação vesical de BCG para tratamento de tumor superficial de bexiga.



O quadro clínico é geralmente inespecífico, sendo frequente o diagnóstico anatomopatológico dos fragmentos da ressecção transuretral de próstata. Hemospermia aparece em 11% dos casos.

O exame digital da próstata pode mostrar áreas nodulares semelhantes ao adenocarcinoma, áreas amolecidas são raras. Quando sintomático, geralmente aparece como prostatite crônica com disúria intermitente, dor perineal, nictúria e jato fraco. A forma aguda, mais rara ainda, mostra quadro de prostatite aguda grave, podendo ocorrer fistulização perineal.

Nas formas leves, o tratamento deve ser com QT por seis meses e na forma aguda, cistostomia associada à QT.

TUBERCULOSE GENITAL

É a manifestação mais rara da Tbc. O acometimento se dá preferencialmente por via hematogênica ou transmissão local pelo contato sexual com mulheres contaminadas ou fômites. Raramente a mulher é contaminada sexualmente pelo sêmen. Geralmente, manifesta-se como úlcera superficial de glande e excepcionalmente surge tumoração por cavernosite com ou sem ulceração e fistulização, podendo haver acometimento uretral. O diagnóstico é feito

por análise bacteriológica da secreção e por biópsia da lesão (diagnóstico diferencial com carcinoma epidermoide). As lesões respondem favoravelmente à QT de seis meses.

TUBERCULOSE E INFERTILIDADE

Geralmente, é de etiologia obstrutiva a nível do epidídimo, deferente e duto ejaculador; e raramente por destruição testicular, porque normalmente é unilateral. Tratamento deve ser cirúrgico, com ressecção dos dutos ejaculadores, vaso-epidídimo anastomose e raramente vaso-vaso anastomose (geralmente, obstruções do deferente são múltiplas). Na falha do tratamento cirúrgico, aventar técnicas de fertilização assistida.

LEITURA RECOMENDADA

1. Ludwig M, Velcovsky HG, Weidner W. Tuberculous epididymo-orchitis and prostatitis. A case report. *Andrologia*. 2008;40(2):81-3.
2. Aslan G, Doruk E, Emekdas G, Serin MS, Direkel S, Bayram G, et al. Isolation and identification of *Micobacterium tuberculosis* from the urine samples by conventional and molecular methods. *Mikrobiyol Bul*. 2007;41(2):189-92.
3. Sarah J, McAleer, Christopher W Johnson, Warren D, Johnson Jr. Tuberculosis and parasitic and fungal infections of genitourinary system. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 9. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p.436-70.
4. Figueiredo AA, Lucon AM, Srougi M. Bladder augmentation for the treatment of chronic tuberculous cystitis. Clinical and urodynamic evaluation of 25 patients after long term follow-up. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(5):433-40.
5. 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.
6. Matos MJ, Bacelar MT, Pinto P, Ramos I. Genitourinary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2005;55(2):181-7.
7. Fraietta R, Mori MM, DeOliveira JM, Cedenho AP, Srougi M. Tuberculosis of seminal vesicles as a cause of aspermia. *J Urol*. 2003;169(4):1472.
8. Wang LJ, Wu CF, Wong YC, Chuang CK, Chu SH, Chen CJ. Imaging findings of urinary tuberculosis in excretory urography and computerized tomography. *J Urol*. 2003;169(2):524-8.
9. Moussa OM, Eraki I, El-Far MA, Osman HG, Ghoneim MA. Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by polymerase chain reaction and non-radioactive DNA hybridization. *J Urol*. 2000;164(2):584-8.
10. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 30. ed. Vienna: Antimicrobial Therapy; 2000.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
34

Trauma
Geniturinário

José Cury
Giuliano B. Guglielmetti

INTRODUÇÃO

Segundo o IBGE, a principal causa de morte em jovens é o traumatismo externo, que é também a terceira principal causa de morte na população brasileira em geral. Aproximadamente 3 a 10% dos indivíduos vítimas de trauma terão lesão no trato geniturinário, com mais acometimento do rim, seguido da bexiga, uretra e ureter, respectivamente.

Trauma geniturinário representa 10% de todos os traumas no serviço de emergência do HC-FMUSP e o rim é o órgão mais envolvido por traumas fechado e penetrante. Traumas de ureter e de bexiga são mais raros, pois as lesões de bexiga representam menos de 2% das lesões abdominais que requerem cirurgia e, em geral, associam-se a traumas de alta energia e com outras lesões severas concomitantes. Lesões de ureter por violência externa ocorrem em menos de 4% dos traumas penetrantes e menos de 1% dos contusos. Lesões de uretra, por sua vez, são quase sempre associadas a fraturas do anel pélvico; ocorrem em 4 a 14% das fraturas de bacia e estão associadas a lesões vesicais em 10 a 17% dos casos.

Atendimento ao politraumatizado deve seguir as orientações das diretrizes do ATLS® (*Advanced Trauma Life Support*®). É importante que o médico que realiza o atendimento inicial reconheça os sinais associados às lesões do trato geniturinário que exijam investigação mais cuidadosa. Nesses casos, acompanhamento do atendimento e propedêutica diagnóstica devem ser realizados com a participação do urologista para guiar as decisões terapêuticas subsequentes.

TRAUMA RENAL

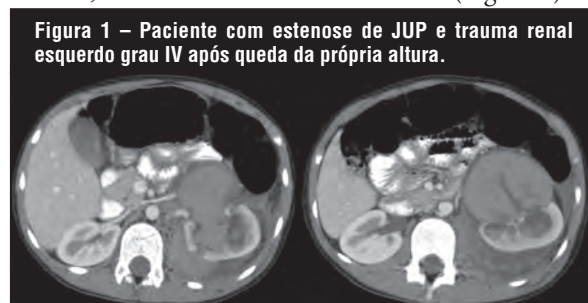
Etiologia

O rim é o terceiro órgão mais lesado no trauma abdominal, superado apenas pelos traumas esplênicos e hepáticos. Oitenta a noventa e cinco por cento das lesões traumáticas dos rins são causados por trauma abdominal fechado, sendo o restante por ferimentos penetrantes. Dessas, 90% são lesões menores, como contusões renais ou lacerações de parênquima menores que 1 cm. Em relação a ferimentos renais penetrantes, a maioria apresenta lesão grave que necessita de exploração cirúrgica,

principalmente quando associado a projéteis de alta energia.

Lesões de artéria e de veia renais estão associados a traumas com forte desaceleração, podendo cursar com avulsão do pedículo renal, lesões parciais ou até mesmo trombose arterial ou venosa por ruptura da íntima. Elas tendem a ser menos sintomáticas e podem passar despercebidas, daí a importância de realçar que o mecanismo do trauma deve levantar suspeita para se prosseguir com a investigação diagnóstica.

Pacientes com patologias renais preexistentes, como rins em ferradura, hidronefrose ou tumores, são mais suscetíveis a apresentar lesões renais secundárias ao trauma, mesmo os de baixa intensidade (Figura 1).



Apresentação clínica

O sintoma mais frequente de trauma renal é a hematúria, embora 25 a 50% dos pacientes com lesão de pedículo renal ou de junção pieloureteral possam não apresentá-la. Todos os pacientes com instabilidade hemodinâmica e hematúria (microscópica ou macroscópica) ou com hematúria macroscópica devem ser suspeitos e necessitam de prosseguimento com investigação específica, pois até 12,5% podem apresentar lesão renal importante. Em contrapartida, somente 0,2% dos adultos com hematúria microscópica apresentam lesão renal significativa. Crianças podem apresentar trauma renal significativo mesmo com hematúria microscópica, portanto merecem atenção (sedimento urinário com mais de 50 hemácias por campo indica estudo radiológico).

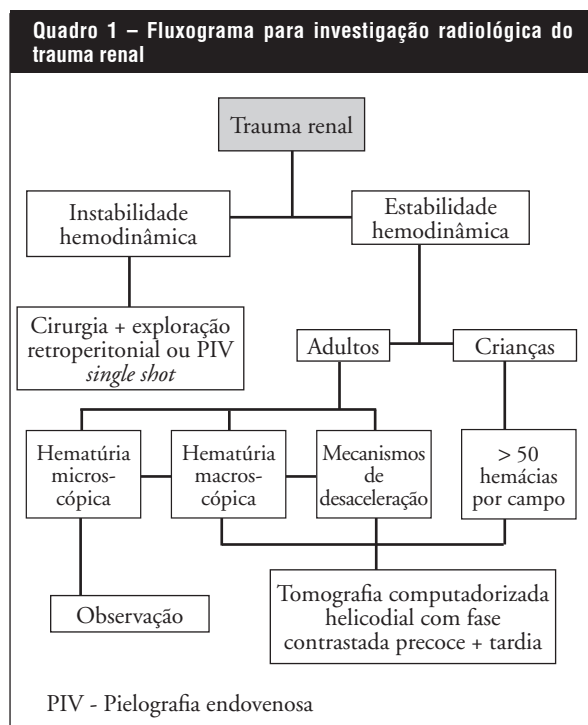
Outros sinais, como dor ou hematoma em flanco, lesão de fígado ou de baço, e; fratura de costelas inferiores ou do processo transversos de vértebras lombares também podem estar associadas a traumas renais. Qualquer paciente com ferimento penetrante em flancos ou cuja trajetória inclua a região paravertebral abdominal pode apresentar lesão renal associada.

Diagnóstico

O padrão-ouro para investigação de trauma renal é a tomografia computadorizada (TC) helicoidal, com sensibilidade de 90 a 100% e deve ser composta de duas captações, sendo a primeira logo após a injeção de contraste e a segunda, na fase tardia com contrastação das vias urinárias; 8,6% das lesões de via excretora passam despercebidas sem a fase tardia. Quando não houver disponibilidade de realizar TC, o exame de escolha passa a ser a urografia excretora.

A ultrassonografia (US) não deve ser usada para investigar lesões traumáticas renais. Ressonância magnética (RM) fornece imagens detalhadas dos rins e das vias urinárias, mas o tempo necessário para sua realização torna o método inútil.

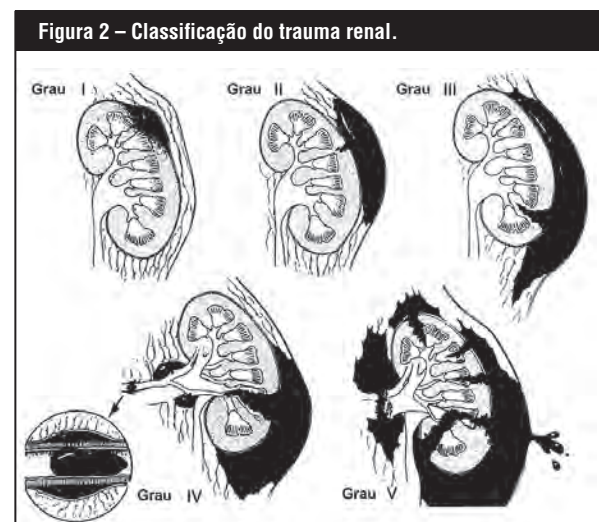
Em pacientes instáveis e com indicação cirúrgica pode ser realizado pielografia endovenosa *single shot* na sala de operações e até mesmo durante o ato cirúrgico. Consiste de injeção endovenosa de 2 ml/kg de contraste iodado seguida de radiografia do abdome aproximadamente 10 minutos depois. Sua finalidade é certificar sobre a existência e a função do rim contralateral e avaliar grosseiramente as lesões renais traumáticas. É importante enfatizar que a exploração renal deve ser preferida em relação à *single shot* PIV em pacientes com indicação cirúrgica para diagnóstico de lesões renais (Quadro 1).



Classificação

Classificação do trauma renal segundo a American Association for Surgery of Trauma (AAST):

- **Grau I:** Contusão ou hematoma subcapsular não expansivo. Sem laceração parenquimatosa;
- **Grau II:** Hematoma perirrenal não expansivo. Laceração do córtex renal com extensão inferior a 1 cm. Sem extravasamento urinário;
- **Grau III:** Laceração parenquimatosa superior a 1 cm (estende-se até a medula renal). Sem ruptura do sistema coletor ou extravasamento urinário;
- **Grau IV:** Laceração parenquimatosa maior que 1 cm atingindo córtex, medula e sistema coletor. Lesão da artéria ou das veias renais segmentares com hemorragia contida;
- **Grau V:** Várias lacerações de grau 4 ou rim completamente fragmentado e/ou avulsão do pedículo com desvascularização renal (Figura 2).



Tratamento

Lesões significativas (graus II a V) são vistas em apenas 5% dos traumas renais; sendo que em 98% dos casos podem ser tratadas conservadoramente. O tratamento do trauma renal tem se tornado progressivamente mais conservador. No passado, realizava-se exploração dos traumas grau III ou maior, mas atualmente o tratamento conservador tem sido preconizado para praticamente todos os pacientes com grau III e até mesmo em graus IV ou V em casos selecionados. Por outro lado, traumas penetrantes quase sempre exigem tratamento cirúrgico, frente à necessidade de exploração da

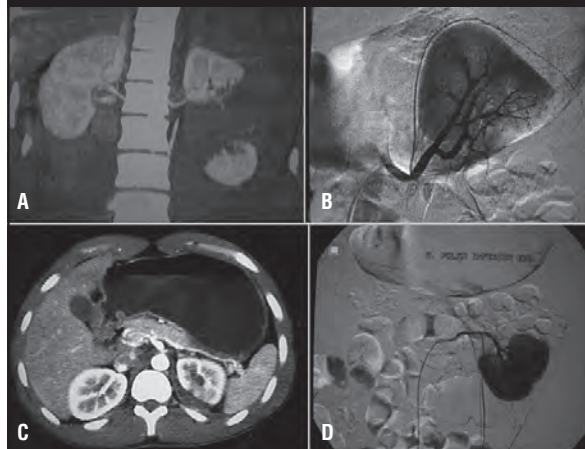
cavidade abdominal para pesquisa de lesões associadas. Tratamento conservador deve incluir internação hospitalar em unidade de terapia intensiva, repouso e acompanhamento de perto com seguimento clínico e exames de imagem, quando indicados.

As únicas indicações absolutas de exploração cirúrgica de trauma renal são instabilidade hemodinâmica, hematoma perirrenal pulsátil ou em expansão e sangramento persistente.

Extravasamento urinário isolado de laceração de parênquima (grau IV) ou por ruptura de fórnice pode ser tratado conservadoramente, com resolução espontânea em 87% dos casos. Quando ocorre desvitalização de mais de 20% do parênquima renal associado à laceração e/ou extravasamento urinário, aumenta o índice de complicações com tratamento conservador. Nesses casos, pode-se adotar tratamento cirúrgico. Lesões de artéria segmentar associadas à laceração do parênquima renal resultam também em grande área de desvitalização renal (geralmente superior a 20%). Essas lesões têm resolução mais rápida e melhor desfecho quando tratadas cirurgicamente e com nefrectomia.

Outra modalidade diagnóstica e terapêutica minimamente invasiva que ganhou destaque nos últimos anos na abordagem do trauma renal contuso grave é a arteriografia associada à embolização arterial ou com colocação de *stents*. Existem tipicamente duas situações em que a embolização pode ser usada: no sangramento arterial na fase aguda da lesão e no sangramento tardio. Na fase aguda, TC mostra um *blush* de contraste na fase arterial, que sugere lesão vascular. Na fase tardia, em geral o sangramento ocorre 10 a 14 dias após a lesão inicial. Nessa fase, o hematoma começa a sofrer lise, destampando áreas de sangramento. É nesse período que ocorre também a formação de pseudoaneurismas. Embora no trauma renal grau V possam ocorrer sangramentos maciços com risco de vida que exigem exploração, sangramentos mais leves podem ser tratados, na maioria das vezes, de maneira conservadora e não causam instabilidade hemodinâmica. Isso ocorre porque a maioria das lacerações renais é tipicamente radial e paralela às artérias interlobares. É por isso que muitas vezes os rins partidos em pedaços após traumas de alta energia, mantêm concentração normal do meio de contraste (Figura 3).

Figura 3 - Trauma renal grau V manejado com tratamento conservador. A - tomografia mostra ruptura renal completa, B e C - arteriografia mostra rim com duas artérias e ambos os fragmentos com boa vascularização, D - tomografia controle mostra boa resolução após tratamento conservador.



Complicações

As principais complicações do trauma renal são urinoma, abscesso perirrenal, sangramento e fístula arteriovenosa. Extravasamento urinário tem resolução espontânea em 87 a 95% dos casos, no entanto, nova TC com fase excretora deve ser realizada 36 a 48 horas após o trauma para avaliar sua persistência. Caso o extravasamento persista, pode ser tratado com colocação de cateter duplo J. Sangramento renal tardio pode ocorrer em 13 a 25% dos traumas renais grau IV ou V e geralmente é manejado com sucesso com embolização por meio de arteriografia.

A síntese do trauma renal está no Quadro 2.

Quadro 2 – Considerações finais

- Pensar em trauma renal quando houver hematúria macrosscópica ou microscópica com instabilidade hemodinâmica.
- Crianças podem apresentar lesões renais mesmo com hematúria microscópica.
- A tomografia computadorizada com duas fases é o melhor exame para a investigação radiológica do trauma renal estável.
- O tratamento conservador é viável em 98% dos casos.
- Arteriografia com embolização é uma opção minimamente invasiva e que pode poupar o órgão em pacientes que necessitam de intervenção.

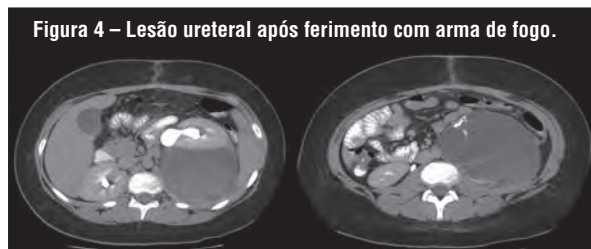
TRAUMA URETERAL

Etiologia

Lesão ureteral traumática é rara e frequentemente ocorre no intraoperatório, mais como lesões iatrogê-

nicas (80%) do que como lesões externas (20%), e; representam menos de 1% das lesões geniturinárias traumáticas por causas externas.

Sua causa principal causa são os ferimento penetrantes; os provocados por arma de fogo são responsáveis por 90% deles (Figura 4). Lesões viscerais associadas são comuns, acometendo principalmente intestino delgado (39 a 65%), cólon (28 a 33%) e rim (10 a 28%). Mortalidade pode chegar a 33%. Lesão por trauma fechado é extremamente incomum e mais vista em crianças com anormalidades congêntas do trato urinário, como hidronefrose secundária à estenose da junção ureteropielíca. Avulsão da junção ureteropielíca pode ocorrer após trauma contuso com hiperextensão da coluna e em traumas associados à desaceleração. Em geral, esses pacientes não apresentam hematúria e o diagnóstico da lesão pode ser extremamente difícil. Lesões ureterais iatrogênicas podem ocorrer após diversos procedimentos cirúrgicos, como histerectomia (54%), cirurgia colorretal (14%), cirurgia pélvica de ovário e de bexiga (8%), cirurgias vasculares abdominais (6%) e nas ureteroscopias (2%).



Apresentação clínica

Cerca de 25 a 45% das lesões penetrantes de ureter não apresentam nem mesmo hematúria microscópica. A manifestação clínica pode ser peritonite, caso haja extravasamento de urina à cavidade peritoneal, ou formação de tumoração e dor local se o extravasamento for dirigido ao retroperitônio. Em ambas as situações pode haver febre e infecção secundária.

Em casos de obstrução urinária bilateral, secundária à ligadura ou à angulação dos ureteres (trauma iatrogênico), o paciente cursará com anúria no pós-operatório imediato. Quando a obstrução ocorre apenas em um dos lados, situação mais frequente, pode ocorrer dor na região lombar e no flanco ipsilateral e, em alguns casos, íleo paráltico, náuseas, vômitos e febre. Fístula urinária que se exterioriza

pela cicatriz cirúrgica ou pela vagina, nos casos de lesão iatrogênica durante procedimento cirúrgico, pode ser a manifestação inicial de transecção do ureter.

DIAGNÓSTICO

O exame radiológico padrão-ouro para diagnóstico de lesão traumática de ureter é a pielografia retrógrada. Esse procedimento permite não somente diagnosticar mas também quantificar a extensão da lesão. No entanto, é mais demorada, obriga a colocação do paciente em posição de litotomia, sendo necessária a presença do urologista para sua realização. TC também permite avaliação das lesões ureterais. É preciso lembrar, no entanto, da realização de cortes mais tardios para avaliação das vias excretoras (15 a 20 minutos pós-contraste), sendo também o melhor exame para avaliação do retroperitônio, identificando e quantificando hematomas e coleções. Pielografia ascendente é obrigatória sempre que não houver contrastação do ureter, para descartar lesões ureterais.

Com fístulas, as dosagens de creatinina e de eletrólitos podem diferenciar o diagnóstico de outras secreções. Administração de azul de metileno 1 a 3 ml injetados na pelve ou injeção endovenosa de uma ampola de furosemda, é um recurso útil para sua identificação no intraoperatório. Urografia excretora *single shot* pode ser realizada para avaliação dos ureteres, sobretudo nos casos de instabilidade hemodinâmica, embora não tenha a mesma acurácia que a pielografia ascendente nem a mesma sensibilidade da TC.

Classificação

- **Grau I:** Hematoma; contusão ou hematoma sem desvascularização;
- **Grau II:** Laceração; <50% de transecção;
- **Grau III:** Laceração; >50% de transecção;
- **Grau IV:** Laceração; transecção completa com desvascularização <2 cm;
- **Grau V:** Laceração; avulsão com >2 cm de desvascularização.

Tratamento

Tratamento definitivo das lesões ureterais varia de acordo com sua topografia e sua extensão. Lesões

puntiformes, angulações ureterais e até transecções parciais do ureter podem ser conduzidas apenas com cateter ureteral por tempo prolongado (duplo J). Esse procedimento pode ser definitivo para alguns pacientes, enquanto para outros se faz necessário algum outro tipo de intervenção cirúrgica.

Lesões que comprometem o terço superior do ureter podem ser conduzidas com anastomose término-terminal espatulada (T-T) do segmento lesado. No trauma da junção ureteropélvica, frequentemente em crianças, anastomose T-T ureteropélvica também é o tratamento de escolha. Lesões no terço médio ureteral, acima da bifurcação dos vasos ilíacos, ou seja, o chamado ureter lombar, também apresenta bons resultados com a anastomose T-T.

Quando o segmento lesado for extenso, o procedimento anteriormente descrito toma-se inviável. Assim, pode-se lançar mão da anastomose do coto proximal do ureter lesado lateralmente ao ureter contralateral, procedimento conhecido como transuretero-uretero anastomose. Outra forma de conduzir essas lesões é a interposição de um segmento de intestino delgado entre o ureter proximal e a bexiga. Menos realizado devido ao alto índice de complicações, o autotransplante renal com translocação do rim à área pélvica e reimplante ureterovesical, também é uma alternativa para casos de lesões extensas do ureter.

Nos ferimentos por projéteis de arma de fogo, o ureter sofre comprometimento de sua vascularização junto à lesão, que pode variar em extensão de acordo com a energia e o calibre do projétil. Ureter tem aparência normal no intraoperatório, mas evolui com necrose do coto. Portanto, deve-se realizar desbridamento do coto ureteral para que a anastomose seja feita com boa vascularização e vitalidade dos tecidos.

Lesões do ureter pélvico abaixo da bifurcação dos vasos ilíacos são melhores conduzidas com reimplante ureterovesical. Simples reanastomose entre os cotos ureterais tem elevado índice de complicações, como fístulas e estenoses. Existem várias técnicas de reimplante, dando-se preferência àquela com a qual o cirurgião esteja mais familiarizado. Nesse procedimento, é fundamental que não haja tensão no local da anastomose. Muitas vezes, quando o segmento ureteral lesado for de maior extensão, é necessário mobilizar e fixar a bexiga ao músculo psoas, técnica conhecida como bexiga psoica. A via urinária deve ser drenada e o ureter cateterizado por

aproximadamente duas semanas sempre que se intervir cirurgicamente no ureter.

Complicações

Taxa de complicações após reparo de lesão traumática de ureter é de 25%, sendo fístula urinária prolongada a mais frequente, podendo apresentar-se como urinoma, abscesso ou peritonite. Colocação de dreno junto à anastomose no momento da cirurgia previne essa evolução, além de permitir seu diagnóstico precoce. Complicações tardias incluem estenose ureteral e duplo J retido com calcificação.

Diagnóstico tardio de lesões ureterais está associado a maior número de complicações e a maior dificuldade no tratamento.

O Quadro 3 sumariza os aspectos importantes da lesão ureteral.

Quadro 3 – Considerações finais

- Até 45% das lesões ureterais penetrantes não apresentam hematuria.
- Pielografia retrógrada é o exame padrão-ouro e deve ser realizada sempre que não houver contrastação do ureter na fase excretora da tomografia computadorizada.
- Lesões ureterais devem ser tratadas de acordo com a sua localização e natureza.
- Lesões por arma de fogo devem ser desbridadas já que evoluem com necrose da área adjacente ao trajeto do projétil.

TRAUMA VESICAL

Etiologia

Lesão de bexiga é incomum no trauma devido sua posição dentro do anel pélvico, ficando protegida de ferimentos penetrantes e de traumas fechados. Lesão traumática de bexiga ocorre em 1,6% dos traumas abdominais fechados e é associada à fratura de pelve em 80 a 95% dos casos. Ruptura de bexiga extraperitoneal é causada por lesão direta de espículas ósseas do anel pélvico fraturado, enquanto as intraperitoneais são por compressão da cúpula vesical, distendida pela urina, contra as paredes abdominal e pélvica. Rupturas extraperitoneais correspondem a 55% das

lesões de bexiga, seguidas pelas intraperitoneais (38%) e pelas mistas (5 a 8%) (Figura 5).



APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os principais sinais que sugerem lesão de bexiga são fraturas de bacia associadas a hematuria macroscópica. Cerca de 13 a 50% dos pacientes com fratura de bacia e hematuria macroscópica terão ruptura de bexiga. Já nos pacientes com fratura de bexiga e hematuria microscópica, a incidência é somente 0 a 1%. Em outra análise, dos pacientes com diagnóstico de lesão traumática da bexiga, 77 a 100% tinham hematuria macroscópica e 85 a 100%, fratura de bacia.

Outros sinais clínicos que podem indicar lesão vesical são dor suprapúbica, incapacidade de urinar, coágulos intravesicais, baixo volume urinário, grandes traumas perineais, líquido livre intraperitoneal, distensão abdominal, íleo paralítico e aumento de ureia e creatinina sérica.

Diagnóstico

Vítimas de trauma com fratura de bacia e hematuria macroscópica têm indicação absoluta para realizar cistografia. Outras indicações relativas de estudo radiográfico da bexiga incluem fratura isolada de bacia, hematuria macroscópica isolada e sinais clínicos sugestivos de lesão vesical.

O exame de escolha para identificar lesão vesical é a cistografia retrógrada, com acurácia de 85 a 100%. Inicialmente, realiza-se uma radiografia simples do abdome em posição ântero-posterior para verificar a fratura pélvica. A seguir, uma solução salina com contraste diluída a 30% deve ser instilada no interior da bexiga, previamente esvaziada, através de cateter urinário. O

contraste deve ser instilado por gravidade a uma altura de 75 cm da pelve óssea. Em adultos, deve-se usar 400 ml da solução contrastada; em crianças, o volume infundido deve ser calculado da seguinte forma: 60 ml + 30 ml/ano de idade até o máximo de 400 ml de solução de contraste. Realizam-se radiografias com grande enchimento vesical e com a bexiga vazia. Radiografia pós-drenagem do contraste é muito importante, pois em até 13% das vezes a lesão só aparece neste momento (Figura 5).

Cistotomografia é uma alternativa à cistografia convencional e quando realizada de maneira adequada, seus resultados são iguais ou superiores. Sua vantagem está em estudar o trato urinário superior e a bexiga em um único exame, mas pacientes politraumatizados geralmente têm diurese diminuída por perda volêmica e não alcançam a repleção vesical necessária somente com débito urinário, necessitando injeção de contraste ou volume intravesical para realizar o exame.

Classificação

Lesões não penetrantes, contusas ou fechadas: contusão, ruptura extraperitoneal, ruptura intraperitoneal e lesão mista.

Lesões penetrantes.

Tratamento

Tratamento clássico para lesão extraperitoneal de bexiga é o conservador, por meio de sondagem vesical de demora por dez dias associada a antibióticos. Com isso, cerca de 85% das lesões vesicais estão cicatrizadas no momento da retirada da sonda de Foley. Alguns autores, entretanto, questionam o tratamento conservador, apontando alto índice de complicações e alegando que seriam considerados candidatos ao tratamento conservador apenas pacientes com ruptura extraperitoneal única e pequena, com urina estéril e com diagnóstico precoce da lesão.

Pacientes com múltiplas lesões, hematuria maciça, lesão próxima ao colo vesical, grande lesão única ou grande quantidade de coágulos intravesicais deveriam ser submetidos a tratamento cirúrgico para reparo da lesão. Entretanto, em nossa experiência, o tratamento conservador da ruptura extraperitoneal tem grande índice de sucesso, mesmo para casos complexos. Re-

servamos o tratamento cirúrgico para casos especiais, como lesões vesicais associadas a fragmentos ósseos intravesicais, fraturas pélvicas expostas, perfuração de reto ou quando o paciente for submetido a qualquer outro procedimento cirúrgico, desde que não se encontre instável hemodinamicamente.

Exploração cirúrgica da ruptura extraperitoneal é realizada mediante incisão suprapúbica longitudinal. Deve-se fazer o reparo da ruptura por via transvesical após abertura da bexiga na cúpula. Cistostomia suprapúbica pode ser utilizada, devendo-se exteriorizá-la por contra-abertura no espaço extraperitoneal. Não é conveniente a exploração de hematomas pélvicos durante a cirurgia. Retirada da sonda de Foley deve ser feita somente após cistografia de controle que não mostre extravasamento de contraste. Caso persista extravasamento, ela deve ser mantida, repetindo-se a cistografia após três semanas de sondagem vesical.

Em relação à ruptura intraperitoneal, o tratamento clássico é a cirurgia. Através de uma incisão longitudinal mediana realiza-se inicialmente a inspeção da cavidade abdominal antes de se abordar a lesão vesical. Geralmente, a lesão encontra-se na cúpula, por ser a região mais frágil do órgão. Se necessário, deve-se ampliar a lesão para melhor acesso a todas as paredes da bexiga. Qualquer lesão extraperitoneal concomitante deve ser corrigida sendo conveniente utilizar antibióticos. Controle radiológico por meio de cistografia deve ser realizado no décimo dia PO e, se não houver extravasamento, retira-se a sonda.

Videolaparoscopia para tratamento de lesões traumáticas vesicais é opção viável e estabelecida. Sua vantagem está em realizar rafia vesical por abordagem minimamente invasiva, sua limitação está no tratamento de lesões abdominais associadas. Em fraturas instáveis da bacia é necessária a presença do ortopedista para adequada fixação óssea.

Complicações

As complicações são geralmente secundárias ao diagnóstico tardio da lesão vesical. Extravasamento urinário não tratado pode provocar uroascite, íleo paralítico, sepse, peritonite e abscesso. Lesões de colo vesical podem cursar com incontinência urinária, fístula persistente ou estenose e, em geral, são de difícil tratamento.

Podemos resumir o Trauma vesical no Quadro 4

Quadro 4 – Considerações finais

- Lesões traumáticas de bexiga estão associadas a fratura de bexiga em até 95% dos casos.
- Na presença de fratura de bacia e hematúria, a realização de cistografia ou cistotomografia é imprescindível.
- Sondagem vesical de demora é o tratamento padrão para lesões de bexiga extraperitoneais, enquanto lesões de bexiga intraperitoneais devem ser tratadas com rafia cirúrgica.
- Videolaparoscopia pode ser usada para o tratamento de lesões de bexiga intraperitoneais isolada.

TRAUMA URETRAL

Etiologia

As lesões de uretra podem ser divididas em anterior e posterior. A maioria das lesões anterior são causadas por trauma perineal que comprime a uretra contra o púbis e a forma mais comum é conhecida como “queda a cavaleiro”. Esse tipo de lesão é encontrado em 10 a 15% das fraturas de pênis. Lesões de uretra posterior quase sempre associam-se a fraturas de bacia e a traumas de alta energia, consequentemente são geralmente associadas a lesões de outros órgãos pélvicos ou abdominais.

Existe lesão associada de bexiga em 10 a 20 % dos pacientes com lesão de uretra posterior e fratura de bacia. Homens pré-puberes têm mais risco de lesão de colo vesical por causa da próstata de pequena dimensão. Lesões de uretra em mulheres são extremamente raras e geralmente associadas a traumas de alta energia com fraturas de bacia e lacerações vaginal e retal.

Apresentação clínica

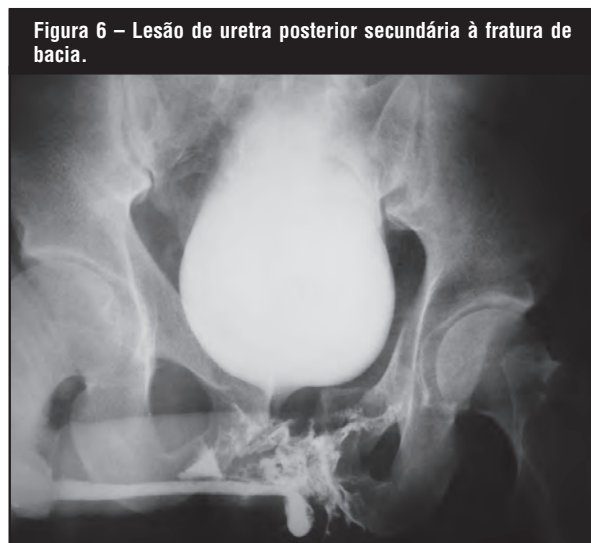
Sinais indicativos de lesão na uretra incluem sangue no meato uretral, hematoma escrotal ou perineal, próstata elevada ou deslocada que não pode ser palpada no toque retal, retenção urinária aguda caracterizada por globo vesical palpável com ou sem espículas ósseas associadas e urgência miccional com incapacidade de esvaziar a bexiga.

Sangue no meato uretral (uretrorragia) é o sinal mais importante de lesão na uretra. Em geral, fratura pélvica também pode ser identificada no exame físico. Toque retal pode revelar hematoma pélvico com a próstata deslocada superiormente, embora em alguns casos um hematoma tenso lembre a próstata no exame físico.

Não se observa deslocamento superior da próstata se os ligamentos puboprostáticos e o diafragma urogenital permanecem íntegros. No caso das lesões de uretra anterior, em geral existe uma história de queda ou de instrumentação uretral. Pacientes se queixam de dor perineal e um hematoma perineal em “asa de borboleta” frequentemente está presente. Com extravasamento de urina também pode ocorrer edema súbito do períneo. O hematoma pode ficar restrito à haste do pênis quando a fásia de Buck está íntegra. Quando ela se rompe, o hematoma é contido pela fásia de Colles, estendendo-se ao escroto, períneo e até à parede abdominal. No diagnóstico tardio pode ocorrer infecção local e sepse.

Diagnóstico

Pacientes com suspeita de ruptura de uretra devem ser inicialmente submetidos a uretrografia retrógrada. Existem diversos métodos para realização desse exame. Em nosso serviço, utilizamos uma sonda de Foley 14 F, a introduzimos 1 a 2 cm na fossa navicular e insuflamos o balão com 1 a 2 ml. Utilizamos contraste iodado a 30% e o injetamos gentilmente na uretra em frações de 10 ml. Radiografias estáticas em decúbito lateral são aceitáveis, mas exame sob visão fluoroscópica fornece mais informações. Extravasamento de contraste com ausência de delimitação da uretra proximal e da bexiga indica ruptura completa de uretra, enquanto extravasamento com chegada de contraste até a bexiga traduz lesão parcial (Figura 6).



Classificação

Classificação da lesão traumática uretral unificada segundo Goldman et al.:

- Tipo I:** Alongamento e distração uretral sem ruptura;
- Tipo II:** Lesão parcial ou total de uretra na junção membrano-prostática acima do diafragma urogenital;
- Tipo III:** Lesão parcial ou total combinada, anterior e posterior, com lesão associada de diafragma urogenital;
- Tipo IV:** Lesão de colo vesical com extensão para uretra prostática;
- Tipo V:** Lesão parcial ou total de uretra anterior isolada.

Tratamento

Em casos de ruptura da uretra peniana deve-se tentar, cuidadosamente, passar a sonda uretral Foley 14 F, seguida de estudo radiológico, para confirmar o posicionamento correto da sonda na bexiga. A sonda é mantida por 14 dias quando se realiza uretrografia com injeção de contraste na uretra em torno dela. Nos casos de insucesso da tentativa inicial de sondagem, pode se tentar novamente por via endoscópica.

Dos pacientes submetidos a realinhamento retrógrado após diagnóstico, 57% não precisarão de nenhuma outra intervenção no futuro. Se não for possível sondagem vesical nem com cistoscópio, pode se realizar cistostomia, mantida até o desaparecimento do extravasamento local. Lesões penetrantes e de uretra associadas à fratura de pênis devem ser exploradas cirurgicamente. Fazemos exploração cirúrgica nas lesões mais proximais por acesso perineal, enquanto nas distais utilizamos circuncisão e desenlívamento peniano.

Nos casos de lesões de uretra bulbar, o tratamento é controverso. Na maioria das lesões há inclinação à exploração cirúrgica imediata. Em rupturas parciais, cateterismo vesical por 7 a 14 dias tem altos índices de sucesso. Para a ruptura completa, advogamos exploração cirúrgica imediata. A lesão é acessada por perineotomia, anastomose dos cotos uretrais, sobre cateter 16 F ou 18 F, deixado por no mínimo 14 dias. Em ferimentos por arma de fogo de alta velocidade, cistostomia suprapúbica e reconstrução tardia entre seis semanas e três meses podem ser adotadas.

Em lesões de uretra posterior do tipo I, ou seja, em que há apenas estiramento da uretra sem ruptura, o tratamento deve ser cateterismo vesical por cinco

dias. Para ruptura parcial ou completa da uretra posterior o tratamento é controverso. Nas parciais pode se tentar sondagem cuidadosa por urologista experiente. Alguns autores questionam, entretanto, que tal manobra possa converter uma transecção incompleta em completa. Nesses casos, a opção seria a tentativa de sondagem sob visão, com auxílio de cistoscópio flexível. Nas rupturas completas a abordagem pode incluir realinhamento fechado pelo cateterismo uretral combinado, realinhamento cirúrgico imediato ou realização de cistostomia suprapúbica com reconstrução tardia da uretra. A conduta clássica e mais simples é a realização de cistostomia suprapúbica isolada sem manipulação da área traumatizada. A justificativa para tal conduta é a de que manipulação imediata da bexiga e da próstata aumenta os riscos de impotência (56%) e de incontinência (21%), dificultando a reconstrução posterior. De fato, estudos prévios mostraram que realização do realinhamento aberto (cirúrgico) imediato apresenta taxas de incontinência e de impotência superiores aos da reconstrução tardia (Quadro 5).

Realinhamento fechado pelo cateterismo uretral combinado tem ganhado espaço e se tornou o tratamento padrão inicial para trauma de uretra posterior em muitos serviços. Cateterismo combinado, anterógrado e retrógrado auxilia na cicatrização local e pode evitar desenvolvimento posterior de estenose, complicação inevitável quando realizamos apenas cistostomia. Tal método apresenta taxa de inconti-

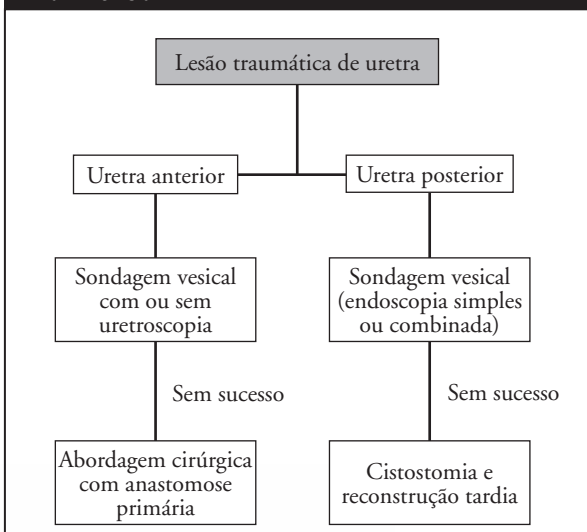
nência de 5%, disfunção erétil de 36% e estenose de uretra de 56%. São várias as técnicas empregadas no realinhamento fechado, incluindo realização de cistostomia aberta com passagem de cateter uretral (16 a 22 F), guiando-o digitalmente em direção à bexiga por palpação direta da parede anterior da próstata; realização de cistoscopia flexível anterógrada como guia para passagem retrógrada do cateter uretral; ou passagem de fio-guia por cistoscopia flexível ou passagem anterógrada de cateter 8 F como guia para sondagem retrógrada. Cateter uretral deve permanecer por 4 a 6 semanas.

Complicações

As mais comuns são estenose de uretra, disfunção erétil e incontinência urinária. Independentemente do protocolo de tratamento utilizado, o paciente deve ser orientado sobre a alta probabilidade de ser submetido a múltiplas cirurgias.

O Quadro 6 resume nosso pensamento nas lesões uretrais.

Quadro 5 – Fluxograma para abordagem terapêutica de traumatismo uretral



Quadro 6 – Considerações finais

- A presença de sangue no meato uretral é o sinal mais importante relacionado a lesão traumática uretral.
- Todo paciente com suspeita de lesão uretral deve ser submetido a uretografia retrógrada.
- Sondagem vesical às cegas pode piorar o trauma uretral e transformar lesões parciais em lesões completas.
- Lesões de uretra anterior devem ser corrigidas primariamente se não for possível o realinhamento endoscópico.
- Lesões de uretra posterior devem ser corrigidas após 6 a 12 semanas caso não seja possível o realinhamento primário.

TRAUMA GENITAL

Etiologia

A fratura de pênis é o trauma peniano mais comum e resulta da ruptura da túnica albugínea de um ou de ambos corpos cavernosos, secundário à trauma com pênis em ereção. Túnica albugínea, com espessura aproximada de 2 mm com pênis flácido, é uma das estruturas mais resistentes do corpo humano. No entanto, quando o pênis está em ereção, sua espessura passa a ser de 0,25 a 0,50 mm e fica sujeita a ruptura

se traumatizada. A principal causa de fratura de pênis é devido trauma durante o intercurso sexual, mas há outras etiologias, como autopunição, frequente em países orientais, ferimentos penetrantes e mordidas de animais.

Traumatismos fechados do escroto, por sua vez, podem produzir ruptura do testículo por meio de lesões esportivas, agressões ou acidentes motociclísticos. Rupturas testiculares não são comuns, o que se deve, em parte, a sua mobilidade e à resistência da túnica albugínea. Alguns autores acreditam que o mecanismo de ruptura relaciona-se com a compressão do testículo contra o púbis. O escroto é vulnerável a vários tipos de lesões, inclusive avulsões, que acometem principalmente motociclistas e operadores de máquinas industriais. Ferimentos penetrantes no escroto são comuns e uma das principais causas é ferimento por arma de fogo, causado por disparo acidental da arma engatilhada presa na cintura.

Apresentação clínica

Fratura de pênis apresenta-se com dor aguda no pênis, perda súbita da ereção associada a edema e hematoma volumoso peniano; às vezes, o paciente relata um estalo correspondente à ruptura da túnica albugínea. Em 10 a 15% dos casos existe lesão associada de uretra peniana, mais comum quando ocorre fratura dos dois corpos cavernosos e que geralmente se apresenta com uretrorragia associada (Figura 7).

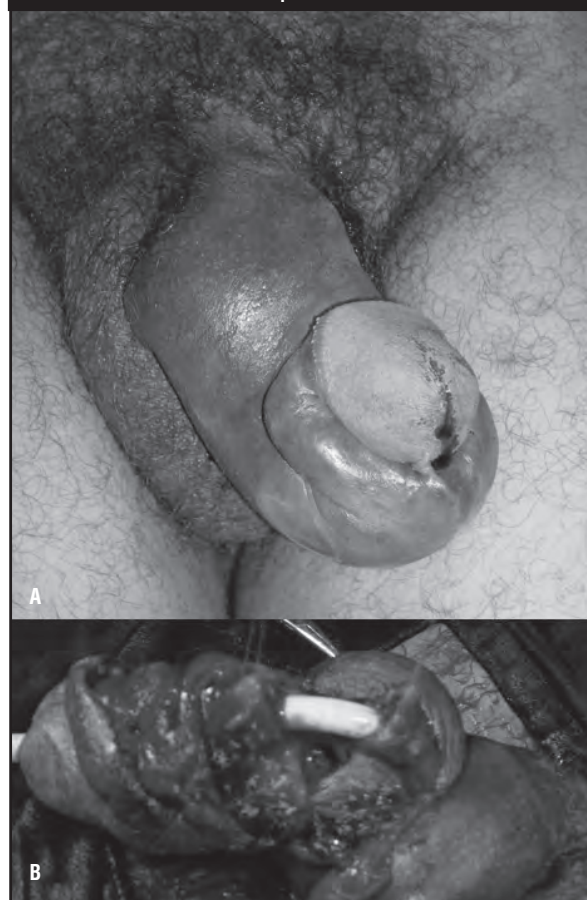
Em relação ao trauma testicular, o exame físico é de difícil interpretação, geralmente com grande edema e hematoma local, o que dificulta o reconhecimento das estruturas internas; raramente a descontinuidade da túnica albugínea pode ser palpada.

Diagnóstico

Diagnóstico da fratura de pênis é clínico, sem necessidade de exames complementares. US pode auxiliar mostrando descontinuidade da túnica albugínea em casos duvidosos. Caso haja sinais de lesão de uretra associada, pode se realizar uretrrocistografia retrógrada.

Na suspeita de trauma testicular, a US com Doppler é de grande valia, pois mostra ruptura da túnica albugínea e avalia o fluxo sanguíneo, o que define o tratamento a ser instituído.

Figura 7 – A) Fratura de pênis associado a uretrorragia; B) Exploração cirúrgica mostrou se tratar de secção total da uretra com fratura bilateral dos corpos cavernosos.



Tratamento

Tratamento de fratura de pênis consiste na rafia da túnica albugínea, abordada através de incisão subcoronal com desenlramento do pênis. Esse procedimento tem baixa morbidade e a maioria dos pacientes evolui com potência sexual preservada (98,6%). Cerca de 80% evoluem com disfunção erétil se não forem submetidos a tratamento cirúrgico, principalmente se houver atraso superior a 24 horas para a abordagem, pois aumentam as chances de fibrose com deformidade peniana. Outros traumatismos penianos fechados, sem ruptura da túnica albugínea, podem ser tratado com compressas de gelo e analgesia. Lacerações ou avulsões de pele são submetidas a desbridamento, a circuncisão, quando necessário, e a fechamento primário do defeito. Tratamento de ferimentos penetrantes de pênis consiste basicamente em rafia da túnica albugínea, irrigação abundante e antibioticoterapia, com excelentes resultados.

Amputação de pênis pode ser resultado de traumatismo genital importante, decorrente de automutilação ou provocada por ato de vingança. No pronto-atendimento, deve-se manter o segmento peniano amputado imerso em solução gelada de Ringer lactato, antibiótico e heparina, considerando-se que o tecido peniano torna-se inviável após 2 horas de isquemia quente. A conduta inicial é a reconstrução peniana por meio de microanastomoses vasculares e nervosas do feixe dorsal e anastomose uretral, da túnica albugínea e da pele. Usando-se essa técnica microcirúrgica, a possibilidade de preservação da potência sexual é maior. Não sendo possível reconstrução anatômica, deve-se desbridar ou ressecar o tecido desvitalizado e, a seguir, tratar o coto peniano pela reflexão do prepúcio dorsal sobre um excesso de uretra, reconfigurando-se, assim, o neomeato uretral.

Nas lesões testiculares, o ato operatório costuma revelar lesão transversa da túnica albugínea e extrusão dos ductos seminíferos necróticos, que devem ser desbridados, seguindo-se, então, o fechamento do defeito na túnica. Caso haja perda de tecido da túnica albugínea que não permita o fechamento primário do testículo, utiliza-se enxertia de tecido autólogo, como túnica vaginal, com fechamento do testículo e preservação do órgão. Próteses, como Dacron ou PTFE, como substitutos da túnica albugínea mostraram alta taxa de infecção, com necessidade de orquiectomia tardia, portanto não devem ser utilizadas (Figura 8).



Na maioria dos casos de trauma escrotal não há lesão no pênis nem nos testículos, devendo-se proceder à lavagem da incisão, ao desbridamento e ao fechamento da ferida. Sendo a pele escrotal bastante elástica, por vezes é

possível realizar sutura com tensão, que progressivamente cede até que se obtenha resultado estético satisfatório. Quando a perda da pele escrotal for extensa, os testículos podem ser posicionados na virilha ou no subcutâneo da coxa até que a regeneração dos tecidos escrotais seja adequada para permitir o fechamento. Pode-se optar pela aplicação de enxertos de pele para casos de ferimentos razoavelmente limpos, após cuidadosa seleção.

As considerações finais do Trauma Genital estão sintetizadas no Quadro 7.

Quadro 7 – Considerações finais

- O diagnóstico de fratura de pênis é clínico e seu tratamento é cirúrgico com desenlramento peniano e rafia da túnica albugínea.
- A ultrassonografia pode auxiliar no diagnóstico de lesões testiculares mostrando descontinuidade da túnica albugínea.
- O testículo pode ser preservado na maioria das lesões testiculares quando a vascularização é preservada.
- Não deve ser utilizado material sintético para o fechamento da túnica albugínea pelo alto risco de infecção associado.

LEITURA RECOMENDADA

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AE, Craig AP. Campbell's urology. 7. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
2. Cury J, Simonetti R, Srougi M. Urgências em urologia. São Paulo: Sarvier; 1999.
3. Jankowski, JT, Spirnak JP. Current Recommendations for Imaging in the Management of Urologic Traumas. Urol Clin N Am. 2006;33:365-76.
4. Kitase M, Mizutani M, Tomita H, Kono T, Sugie C, Shibamoto Y. Blunt renal trauma: Comparison of contrast-enhanced ct and angiographic findings and the usefulness of transcatheter arterial embolization. Vasa. 2007;36:108-13.
5. Kommu SS, Illahi I, Mumtaz, F. Patterns of urethral injury and immediate management. Curr Opin Urol. 2009;17:383-9.
6. Lynch TH, Martínez-Piñero L, Plas E, Serafetinides E, Türkeri L, Santucci RA, et al. EAU guidelines on urological trauma. Eur Urol. 2005;47(1):1-15.
7. McAninch J. External genital injury. Genitourinary trauma. In: Moore, Mattox K, Feliciano D (eds). Trauma. 2. ed. East Norwalk: Appleton and Lange Publishing Company; 1988.
8. Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, Descotes J, Heyns CF, McAninch JW, et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. BJU Int. 2004;93(7):937-54.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
35

Urgências
Urológicas: Escroto
Agudo e Priapismo

Adriano Fregonesi
Leonardo Oliveira Reis

INTRODUÇÃO

São duas as características fundamentais que identificam o deus mitológico Priapo: a primeira, seu caráter agrário. Priapo é uma divindade cuja “tarefa” principal é cuidar de hortas e de jardins. Os romanos colocavam a estátua pintada em vermelho e com seu enorme pênis (phallus) em jardins e vinhedos como uma espécie de espantalho para assustar intrusos, para combater mau-olhado e também para assegurar fecundidade; a segunda, seu caráter itifálico (órgãos genitais desproporcionalmente grandes em relação ao corpo), com certeza produto da junção de um falo primitivo a um corpo de menor tamanho. Assim como qualquer deus, Priapo tinha poderes e arma, tal qual Zeus (deus do raio), Poseidon (tridente), Atena (lança), Thor (martelo) etc. Atribua-se a essa arma seu falo, pois relatos mitológicos informam que Priapo não admitia que outro ser vivo macho tivesse o pênis maior que o seu. O aspecto grotesco que essa união provocava fazia dele o deus da sexualidade mais frontal e direta, em oposição à sensualidade de Vênus e de Cupido.

Esse Deus deu origem ao termo priapismo, descrito como ereção prolongada, persistente e por mais de 4 horas, geralmente dolorosa e sem estímulo sexual. Tipicamente, apenas os corpos cavernosos são afetados.

De maneira geral, é afecção rara e uma emergência médica. Diagnóstico tardio e o prolestar a detumescência podem ser responsáveis por necrose e fibrose dos corpos cavernosos, com consequente disfunção erétil, na maioria das vezes não responsivo a tratamentos convencionais.

CLASSIFICAÇÃO

Pode ser classificado em dois tipos, baseado na fisiopatologia:

Priapismo de baixo fluxo

Caracterizado por disfunção da musculatura lisa do corpo cavernoso ou mesmo da viscosidade sanguínea. Quando relacionado à plegia da musculatura lisa, invariavelmente é causado por medicamentos que relaxam a musculatura lisa, utilizados para tratamento da disfunção erétil. Quanto mais tempo de ereção, menos oxigênio, mais gás carbônico e mais acidez locais, perpetuando plegia da musculatura lisa.

Com relação ao aumento da viscosidade sanguínea, pode ser causada por doenças hematológicas,

principalmente anemia falciforme. Emond et al. (1980) o relacionaram com traço falciforme também. Priapismo secundário à anemia falciforme é responsável por aproximadamente 23% dos casos de adultos e 63% dos casos em crianças (Nelson, Winter, 1977). Cerca de 50% dos pacientes com leucemia granulocítica crônica podem evoluir com priapismo (Morano et al., 2000). Outras causas de priapismo isquêmico podem ser vistas no Quadro 1.

Quadro 1 – Condições associadas com priapismo de baixo fluxo
Doença falciforme Hemoglobinopatia de Olmsted Talassemia Leucemias Policitemia
Farmacoterapia intracavernosa: papaverina, Trimix, Bimix, alprostadil etc.
Antipsicóticos: clorpromazina
Antidepressivos: trazodone
Drogas: cocaína
Doenças neoplásicas: pênis, uretra, próstata, bexiga, rins, testículos
Nutrição parenteral hiperlipídica
Pacientes em hemodiálise usando eritropoietina
Tratamento com heparina
Doenças neurológicas: trauma raquimedular
Anestesia geral ou regional

Priapismo de alto fluxo

Priapismo de alto fluxo ou arterial, como o próprio nome diz, relaciona-se à ereção não tão rígida quanto no de baixo fluxo. Geralmente associado a um evento, frequentemente trauma perineal, que provoca formação de fístula na artéria cavernosa drenando diretamente no corpo cavernoso.

O paciente não refere dor e este tipo de afecção não se correlaciona com necrose e com fibrose dos corpos cavernosos. O sangue que preenche os corpos cavernosos é rico em oxigênio e pobre em gás carbônico. O indivíduo pode permanecer com este tipo de priapismo indefinidamente. Existem relatos na literatura de pacientes com meses de priapismo de alto fluxo.

A agulha para injeção de fármacos no interior do corpo cavernoso também podem induzir a formação de fístulas e, conseqüente, de priapismo de alto fluxo. Outra causa menos frequente é a revascularização peniana.

Priapismo recorrente

Variante do priapismo de alto fluxo. O paciente queixa-se de ereções prolongadas recorrentes não relacionadas a estímulo sexual. Geralmente, acontece quando o paciente está dormindo ou pela manhã. Na maioria das vezes o indivíduo apresenta alguma discrasia sanguínea, mais notadamente, anemia falciforme.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de priapismo é clínico. A história tem muito valor, assim como antecedentes pessoais, principalmente no que se refere às doenças de base, a medicamentos em uso e a traumas prévios à ereção indesejada. Diferenciação entre fluxos baixo e alto pode ser feita com base em dados clínicos e confirmado por exames laboratoriais e de imagem.

No priapismo de baixo fluxo a ereção é vigorosa, rígida e dolorosa; no de alto, é menos vigorosa, tende a ser apenas tumescência e não causa dor. No alto fluxo, o paciente refere antecedente de trauma; no de baixo, alguma doença de base ou medicação usada anteriormente à ereção.

Ao exame físico, deve-se dar atenção especial aos genitais e ao períneo. Palpação do pênis revelará rigidez importante dos corpos cavernosos no priapismo venoso e bem menos intenso no arterial. A glândula geralmente não está túrgida e o períneo ou mesmo o pênis pode evidenciar hematoma sugestivo de trauma.

Exames laboratoriais são muito importantes. Visto que algumas doenças hematológicas podem levar a essa afecção, hemograma completo, eletroforese de hemoglobina deve ser realizada sempre que se suspeitar de doença falciforme ou de talassemia, no entanto, por não se tratar de exame realizado na urgência, serve apenas para investigar o paciente depois que o episódio de priapismo for resolvido. Pode-se avaliar o esfregaço do sangue numa lâmina e verificar se existem hemácias falcizadas.

Gasometria do sangue puncionado do corpo cavernoso define o tipo de priapismo. No de baixo fluxo, o sangue é escuro e muito viscoso, e no de alto fluxo, é

vermelho rutilante.

No priapismo de baixo fluxo o pH é baixo, geralmente abaixo de 7,25. PO₂ fica abaixo de 30 mmHg e PCO₂ fica acima de 60 mmHg. No priapismo arterial, PO₂ fica acima de 90 mmHg, PCO₂ menor que 40 mmHg e pH acima de 7,40.

Avaliação por imagem pode ser realizada com ultrassonografia (US) colorida duplex se não for atrasar o tratamento e comprometer a ereção futura do paciente.

No priapismo venoso, a velocidade de fluxo das artérias cavernosas é baixa ou ausente. No entanto, no priapismo arterial a velocidade de fluxo é normal ou alta. Além disso, US pode evidenciar fístula ou pseudoaneurisma secundário ao trauma, confirmando o diagnóstico de priapismo de alto fluxo. Importante realizar US com o paciente em posição ginecológica, para boa inspeção e exame da região perineal.

Arteriografia peniana também pode ser utilizada para diagnóstico, geralmente associada ao tratamento do priapismo de alto fluxo com embolização da fístula ou pseudoaneurisma.

TRATAMENTO

Priapismo de baixo fluxo

Priapismo venoso é considerado uma síndrome de compartimento e deve ser tratado o mais precocemente possível para evitar complicações tardias. Prévio ao tratamento propriamente dito, aconselha-se que se anestesia a haste peniana em sua base e o nervo dorsal do pênis. Um escalpe 19 deve ser inserido num dos corpos cavernosos. Esta inserção pode ser transglandular (procedimento de Winter) ou lateralmente na haste peniana. Sangue é extraído para análise visual e para gasometria. Esvaziamento dos corpos cavernosos e lavagem exaustiva com soro fisiológico podem trazer benefícios na detumescência. Associação da lavagem com alfa-adrenérgicos pode ter resultados superiores quando comparado apenas à lavagem com soro. Vários simpatomiméticos foram e são utilizados, como epinefrina, norepinefrina, fenilefrina, efedrina e metaraminol.

Associado ao tratamento local do pênis, a doença de base deve ser tratada concomitantemente. Em pacientes com anemia falciforme deve-se hidratar adequadamente, tratar possíveis episódios infecciosos,

alcalinizar, fazer aporte de oxigênio e, em alguns casos, até mesmo transfundir o indivíduo para diminuir o número de hemácias falcizadas.

Fenilefrina é um agente agonista alfa-1 seletivo que promoverá contração da musculatura lisa do corpo cavernoso, podendo liberar veias emissárias, drenagem do sangue represado e resolução do priapismo. A vantagem da fenilefrina é seu metabolismo rápido, sua ação seletiva nos receptores alfa e o fato de não agir nos receptores beta, por isso os riscos de efeitos cardiovasculares deletérios com uso desse fármaco são menores. No entanto, é prudente monitorar frequência cardíaca e pressão arterial do paciente.

Dose recomendada de fenilefrina é de 100 a 200 microgramas por injeção intracavernosa, podendo ser repetida a cada 5 a 10 minutos até o máximo de 1.000 microgramas.

Tratamento mais invasivo deve ser utilizado quando, apesar de medidas clínicas e penianas, como lavagem dos corpos cavernosos e uso de simpatomimético por horas, não se alcança detumescência.

O objetivo do tratamento cirúrgico é a drenagem do sangue no interior dos corpos cavernosos ao corpo esponjoso ou até mesmo ao sistema venoso do paciente.

Com relação ao *shunt* cavernoso esponjoso, ele pode ser proximal ou distal. Proximal é mais fácil e tem menos complicações. Existem várias formas de realizá-lo, de perfuração da glândula e do corpo cavernoso com agulha de biópsia do tipo Trucut (procedimento de Winter) até abertura da glândula e secção da parte distal dos corpos cavernosos (procedimento de Al-Ghorab). Mesmo assim pode não ocorrer detumescência e nesse caso, a opção é o *shunt* proximal. Uma das formas de realizar essa fístula é por meio da abordagem proximal dos corpos cavernosos e anastomosar ao corpo esponjoso (Quackels). Existe até a possibilidade de drenar o sangue cavernoso à veia safena (Grayhack), procedimento este realizado em última instância devido ao risco maior de complicações, como embolia pulmonar.

O urologista deve esclarecer o paciente sobre os riscos da disfunção erétil ao realizar esses *shunts*. Riscos são maiores para *shunts* proximais do que para distais.

Prótese peniana pode ser uma forma de tratamento do priapismo e da possível disfunção erétil de difícil resolução que poderá instalar-se no futuro.

Entretanto, colocação de prótese peniana em corpo cavernoso fibrosado por priapismo é difícil e sujeito a muitas complicações.

Priapismo de alto fluxo

Tratamento de priapismo de alto fluxo não é uma urgência, podendo ser programado. Observação do paciente é a recomendação inicial. Tratamento com embolização da fístula com coágulo autólogo ou gelfoam é indicado quando o paciente decidir depois de observação cuidadosa e de orientação sobre a possibilidade de resolução espontânea. O intuito é o fechamento da fístula e o retorno da permeabilidade vascular para preservar a função erétil.

Priapismo recorrente

O objetivo é evitar priapismo e suas indesejáveis manifestações, principalmente disfunção erétil. Vários medicamentos são utilizados para esse fim, por via sistêmica ou local; basicamente alfa-adrenérgicos e agentes hormonais.

Alfa-adrenérgicos, fenilefrina, etilefrina ou outros podem ser utilizados através de injeção intracavernosa sempre que houver ereção prolongada.

Agentes hormonais não devem ser utilizados em pacientes que ainda não atingiram maturação sexual plena, nem a estatura adulta, pois esse tipo de tratamento pode ter efeito contraceptivo e fechar a placa epifisária.

Baclofen, digoxina e terbutalina também podem ser utilizados como preventivos em pacientes com priapismo recorrente. Inibidores da fosfodiesterase-5 estão sendo utilizados experimentalmente com base na teoria de que priapismo seria uma disfunção do mecanismo de relaxamento relacionado com a fosfodiesterase-5.

CONCLUSÕES

Priapismo é uma condição rara e deve ser encarada como emergência, podendo resultar em disfunção erétil se o tratamento for protelado. Numa sociedade litigiosa, pode ser motivo para demandas médico legais. Portanto, tratamento imediato do priapismo de

baixo fluxo deve ser a regra, enquanto observação cabe ao priapismo de alto fluxo, com intuito de preservar a função erétil do indivíduo.

LEITURA RECOMENDADA

1. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: Current principles and practice. *Urol Clin N Am.* 2007;34:631-42.
2. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JPW, Lue TF, et al. American Urological Association Guideline on the management of priapism. *J Urol.* 2003;170:1318-24.
3. Wessells H. Priapism. In: Mulcahy JJ (ed). *Male sexual function: A guide to clinical management.* Totowa: Humana Press; 2001. p.335-50.
4. Fowler JE Jr, Koshy M, Strub M, Chinn SK. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *J Urol.* 1991;145(1):65-8.
5. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanan GR. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood.* 2000;95:78-82.
6. Broderick GA, Lue TF. Priapism and the physiology of erection. *AUA update* 1988.
7. Berger R, Billups K, Brock G, Broderick GA, Dhabuwala CB, Goldstein I, et al. Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. *Int J Imp Res.* 2001;13(Suppl 5):S39-43.
8. Levine JF, Saenz de Tejada I, Payton PR, Goldstein I. Recurrent prolonged erections and priapism as a sequelae of priapism: pathophysiology and management. *J Urol.* 1991;145:764-7.
9. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, et al. Priapism. *J Sex Med* 2004;1(1):116-20. Ilkay AK, Levine LA. Conservative management of high flow priapism. *Urology.* 1995;46(3):419-24.
10. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010 Jan;7(1 Pt 2):476-500.

ESCROTO AGUDO

A síndrome clínica de escroto agudo geralmente acomete homens jovens. No entanto, nosso conhecimento sobre essa condição é relativamente recente. Torção do cordão espermático foi reconhecida como entidade clínica há 150 anos e torção do apêndice testicular, há 75 anos.

Dor aguda escrotal com ou sem inchaço e eritema em criança ou em adolescente deve ser sempre reconhecida como emergência. O diagnóstico diferencial é de suma importância para escroto agudo (Quadro 1) e algumas dessas condições não são emergências. Diagnóstico e

tratamento da torção do cordão espermático são de extrema importância para evitar danos isquêmicos permanentes ao testículo. As duas causas mais comuns dessa condição são torção testicular (cordão espermático) e torção dos apêndices rudimentares vestigiais do testículo ou do epidídimo.

A idade da criança é a primeira pista para etiologia de escroto agudo, uma vez que torção do apêndice é mais comum em meninos pré-púberes, enquanto torção do cordão espermático em adolescentes e ao nascimento.

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial de escroto agudo

- Torção do cordão espermático
- Torção de apêndice (testículo/epidídimo)
- Epididimite/orquite
- Hérnia/hidrocele
- Trauma/abuso sexual
- Tumor
- Edema escrotal idiopático (dermatite, picada de inseto)
- Celulite
- Vasculites (Henoch-Schönlein)

Torção testicular

A mitologia grega descreve deuses atacando homens com setas para causar a doença, que naqueles tempos talvez fosse a explicação para dor súbita de torção do cordão espermático. Em 1776, Hunter mencionou um caso típico de torção testicular. Um jovem de 18 anos de idade, sem qualquer dor ou lesão anterior, com dor violenta no testículo esquerdo após patinação no gelo por algumas horas; mais tarde, em 1777, o mesmo evento ocorreu do lado direito. Várias semanas depois o testículo diminuiu de tamanho.

Sabemos agora que esse paciente estava na idade típica para aparecimento de torção do cordão espermático e que profilaxia da torção contralateral subsequente deveria ter sido considerada. Sabemos também que atividades dinâmicas como ciclismo, natação, paraquedismo e patinação no gelo podem provocar torção do cordão espermático. Em 1922, Sellheim salientou que aumento nos movimentos de rotação elevam o risco de torção testicular.

Na realidade, o que comumente chamamos de torção do testículo resulta da torção do cordão espermático, que compromete a irrigação sanguínea testicular. O número de voltas determina a quantidade de insuficiência vascular, mas geralmente há uma janela de 4 a 8 horas antes de ocorrer lesão isquêmica

significativa que afete a morfologia testicular e a produção espermática a longo prazo.

Torção testicular é verdadeira emergência cirúrgica, e mesmo que o quadro clínico se estenda além do período de 4 a 8 horas, o tratamento cirúrgico é imperativo. Não existe um método diagnóstico para prever a viabilidade do testículo.

Podem ocorrer dois tipos de torção testicular:

- **Extravaginal:** resulta da torção proximal da túnica vaginal. Ocorre no período perinatal durante a descida do testículo e antes da acomodação da túnica vaginal no escroto, permitindo assim que túbicas e testículo girem sobre o seu pedículo vascular.

- **Intravaginal:** túnica vaginal adere aos tecidos circunvizinhos por volta da sexta semana de vida. Torção intravaginal ocorre além do período perinatal por causa da fixação anormal do testículo e do epidídimo dentro da túnica vaginal. Normalmente, a túnica adere no epidídimo e na superfície posterior do testículo, o que os fixa ao escroto e os impede de torcer. Se a túnica vaginal adere em posição mais proximal do cordão espermático, testículo e epidídimo podem rodar livres no

escroto dentro da túnica vaginal. Essa fixação anormal é classicamente descrita como “badalo de sino” e ocorre numa minoria de homens (Figura 1). Sua incidência fica em torno de 12% em estudos de cadáveres e é frequentemente bilateral. Como a incidência de torção testicular é significativamente menor do que isso, outros fatores desempenham papel importante em sua ocorrência.

Rápida contração muscular cremastérica eleva o testículo e pode ter efeito de rotação sobre o cordão espermático, induzindo torção. Rápido crescimento e aumento na vascularização do testículo também podem ser precursores à torção, justificando aumento de incidência na adolescência.

Congestão vascular secundária a processo inflamatório ou a trauma local menor também pode predispor à torção em paciente com deformidade em “badalo de sino”.

Portanto, é especialmente importante manter alto nível de suspeição nos meninos que experimentam aumento da dor após diagnóstico de epididimite ou trauma contuso escrotal leve, que podem ter desenvolvido torção testicular como evento secundário.

Apresentação clínica clássica de torção testicular é dor escrotal súbita e intensa, unilateral, frequentemente com náuseas e vômitos. Dor de leve intensidade pode ser vista em pacientes com torção de longa duração.

História de sintomas anteriores de dor testicular intermitente pode estar presente e provavelmente representa torção e distorção intermitente.

O exame físico deve incluir investigação no abdome, região inguinal e no escroto. Hérnia inguinal é um diagnóstico diferencial. Dependendo da duração da torção, o escroto pode mostrar vários graus de hiperemia e de endurecimento.

Testículo envolvido pode apresentar-se retraído na parte superior, ter orientação transversal ou o epidídimo pode estar localizado anteriormente. Reflexo cremastérico muitas vezes é ausente, embora sua presença certamente não exclua torção.

Na torção testicular, a localização da dor é no testículo e no epidídimo, enquanto na torção de apêndice a dor é focal no polo superior do testículo e na cabeça do epidídimo. Nos estágios posteriores da torção testicular, edema escrotal e hiperemia podem confundir o diagnóstico.

Havendo tolerância à dor, a distorção manual pode ser considerada e analgésicos são úteis nesta situação. Classicamente, distorção deve ser realizada de medial



para lateral ou “em livro aberto”. Se bem-sucedida, o testículo muda sua orientação e geralmente posiciona-se mais inferiormente na bolsa escrotal. O paciente também relata alívio súbito da dor. O sentido de rotação “em livro aberto” ocorre em cerca de dois terços dos pacientes e se a tentativa inicial de rotação externa não for bem-sucedida, a direção oposta deve ser considerada.

É fundamental o reconhecimento de que distorção manual pode não ser completa e rápida exploração cirúrgica ainda é justificada, mesmo que o paciente apresente alívio dos sintomas. Distorção manual pode diminuir o grau de isquemia quando houver previsão de atraso substancial à sala de cirurgia, mas não é substituto para exploração e para fixação.

Estudos diagnósticos podem ajudar a determinar a etiologia de escroto agudo. Exame de urina é indicado, uma vez que piúria e bacteriúria são mais prováveis em epididimite infecciosa/orquite, mas que podem estar presentes na torção.

US com Doppler colorido de alta resolução e cintilografia são dois exames de alta sensibilidade e especificidade.

Cintilografia do escroto foi o exame de escolha no passado, entretanto US com Doppler colorido tem sido mais utilizada, pois demanda menos tempo, é mais disponível e não expõe o paciente à radiação ionizante. Estudos recentes mostram sensibilidade de 89,9%, especificidade de 98,8% e taxa de falso-positivo de 1%. Capacidade de avaliar testículos e cordões espermáticos é uma vantagem adicional da US.

Cordão espermático enrolado, indicando torção testicular, pode ser detectado mesmo quando o fluxo sanguíneo testicular foi normal.

Esses estudos são adjuvantes na avaliação clínica da torção do testículo, usados quando o diagnóstico é inconclusivo. Se a torção for fortemente suspeita pela história e pelo exame físico; os exames complementares podem representar perda de tempo quando exploração cirúrgica de emergência é indicada.

A cirurgia deve ser realizada o mais rapidamente possível. A preferência é uma incisão na rafe mediana, entrando no hemiescroto sintomático inicialmente para permitir destorção. Com a torção aliviada, o testículo é mantido em compressas úmidas e mornas, enquanto se explora o hemiescroto oposto.

O testículo contralateral é fixado em pelo menos três sítios com sutura não absorvível (três pontos de

terminam um plano, impedindo rotação no próprio eixo). A sutura deve fixar o testículo à parede escrotal, excluindo a túnica vaginal, permitindo a fixação melhor do testículo no Dartos, semelhante à bolsa subdártica usada em recém-nascidos, e a atenção é voltada ao testículo afetado. Se for inviável, será obviamente removido. Entretanto, se o testículo for reperfundido, caracterizado por sangramento ativo, ele deve ser fixado no escroto da mesma forma que o testículo contralateral.

Fixação testicular não é garantia absoluta contra a possibilidade de torção futura havendo casos de nova torção após fixação. Qualquer paciente com suspeita de torção testicular deve ser avaliado e tratado com o mesmo rigor, independentemente do antecedente de fixação.

No passado, havia preocupação com dano testicular contralateral secundário a anticorpos antiespermatozoides em resposta à torção. Isso tem sido mostrado em animais, mas em humanos ainda precisa ser comprovado. Como resultado, alguns sugerem remoção de testículos que sofreram qualquer alteração significativa isquêmica, mas nos parece mais coerente remover apenas os realmente inviáveis.

Dor testicular intermitente

Dor testicular intermitente em adolescentes não é queixa incomum. Número significativo de meninos com torção terá história prévia de episódios agudos de dor testicular que se resolvem espontaneamente. Esses episódios podem muito bem representar torção intermitente com resolução espontânea.

Em adolescentes com história de dor testicular aguda significativa que tenha se resolvido (principalmente com vários eventos), torção testicular intermitente deve ser fortemente considerada.

Orientação testicular transversal ou mobilidade testicular excessiva ao exame físico contribuem para essa suspeita. O ideal é realizar US com Doppler durante os sintomas, que pode fornecer o diagnóstico.

Nesse cenário, mesmo com exame normal, exploração escrotal eletiva à procura de deformidade em “badalo de sino” deve ser considerada. Antes da exploração eletiva é razoável ter certeza de ausência de lesões com US.

Torção perinatal

Torção perinatal envolve eventos pré e pós-natais e

a diferença entre os dois é importante, embora às vezes possa ser difícil determinar clinicamente.

Torção pré-natal apresenta-se classicamente ao nascimento como massa dura no hemiescroto, geralmente com pele escurecida e fixação da pele à massa, característica de infarto do testículo secundário à torção.

Torção pós-natal resulta em inflamação aguda, incluindo eritema e sensibilidade local. Antecedente de escroto normal no parto sugere evento agudo. A diferença é importante, pois torção pós-parto requer exploração emergencial, distorção e fixação.

Se houver qualquer dúvida sobre o momento da torção, exploração rápida é o melhor caminho, a não ser que condições médicas tornem anestesia geral muito arriscada. US com Doppler colorido pode ser útil em casos duvidosos.

Em pacientes com diagnóstico de torção pré-natal e infarto presumido do testículo, exploração cirúrgica não é indicação de rotina e as taxas de salvamento são ínfimas. No entanto, muitos, talvez alimentados pelo medo de litígio, indicam tratamento cirúrgico para corrigir o lado contralateral, evitar torção assíncrona potencial e garantir o diagnóstico correto, já que teratoma testicular ou mecônio/sangue em saco herniário pode apresentar os mesmos resultados.

Abordagem inguinal é mais adequada quando se suspeita de diagnóstico alternativo. Exploração contralateral é realizada através de uma incisão transversa escrotal com a colocação do testículo na bolsa entre a fáscia espermática externa do escroto e da camada dartos. Essa técnica é menos traumática para desenvolvimento das gônadas e provavelmente proporciona melhor fixação.

Simulando condições de torção testicular

- **Inflamação:** inflamação do testículo e do epidídimo no adulto é normalmente atribuída a epididimite bacteriana ou a orquiepididimite, que se estende da bexiga e da uretra de forma retrógrada, especialmente na pós-adolescência em homens sexualmente ativos. É muito raro em crianças, mas geralmente é dado como diagnóstico impreciso generalizado no ambiente de dor escrotal na ausência de torção testicular.

- **Torção do apêndice testicular:** torção do apêndice do testículo ou do epidídimo é causa comum de dor escrotal aguda, muitas vezes confundida com epididimite aguda

ou orquiepididimite. A Morgagni é creditado à primeira descrição de um apêndice do testículo em Pádua, Itália, em 1761, e Colt com o primeiro relato de torção do apêndice em 1922 (Scotland).

Apêndice testicular é remanescente do ducto mülleriano, enquanto apêndices do epidídimo têm origem no ducto de wolff. Torção de apêndice ocorre mais em pré-púberes e pode resultar da estimulação hormonal que aumenta a massa dessas estruturas pedunculadas e as tornam suscetíveis à torção.

A apresentação pode imitar torção testicular com início repentino de dor; náuseas e vômitos também podem ocorrer. Exame de urina é normal e classicamente está associado ao *blue dot-sinal*, quando o apêndice inflamado e isquêmico pode ser visto como ponto de cor azul através da pele.

Logo no início da síndrome o apêndice pode ser palpado, e durante a inflamação local também, mas o epidídimo, testículo e os tecidos superficiais tornam-se edemaciados e o diagnóstico fica mais difícil. US precoce pode ser diagnóstica, mostrando o apêndice discreto, mas mais tarde, o estudo pode mostrar apenas aumento no fluxo sanguíneo ao testículo e ao epidídimo adjacente e possivelmente hidrocele reativa, resultando em erro no diagnóstico de epididimite aguda ou de orquiepididimite.

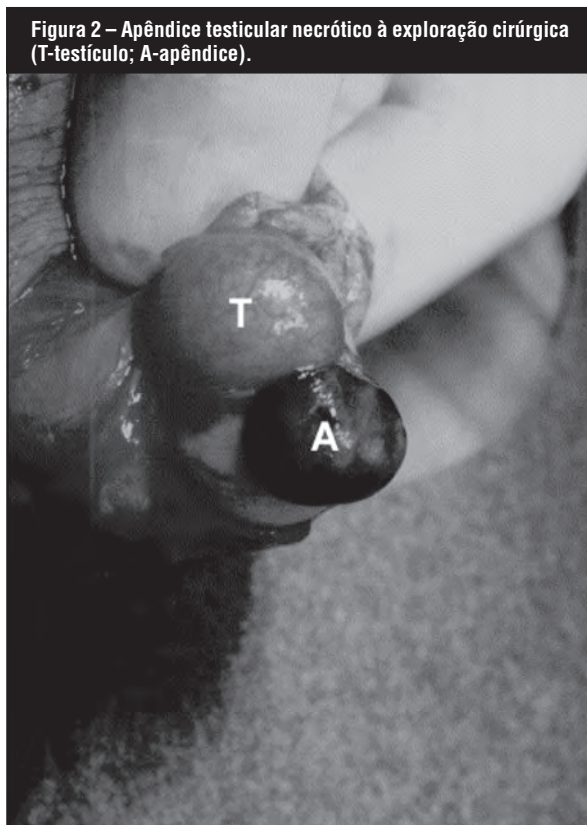
A síndrome é autolimitada e responde melhor a medicações anti-inflamatórias não esteroides e a medidas de conforto, como repouso e compressa quente. Com infarto e necrose do apêndice, a dor desaparece.

A síndrome pode recorrer, já que são potencialmente cinco as localizações anatômicas dos apêndices (testículo, epidídimo, órgão de Giraldes e vasos aberrantes superiores e inferiores de Haller) e mais de um deles pode ocorrer em determinado sítio.

Intervenção cirúrgica é indicada para casos em que o diagnóstico de torção testicular não pode ser eliminado de forma confiável ou quando os sintomas são prolongados e não ocorre resolução espontânea. Excisão do apêndice torcido, através de pequena incisão escrotal, é facilmente realizada, com excelentes resultados no alívio dos sintomas (Figura 2).

- **Epididimite:** epididimite bacteriana clássica geralmente tem início lento com dor, edema escrotal e piora ao longo de dias, em vez de horas. Geralmente, não há náusea nem vômito.

Infecção bacteriana alcança o epidídimo de forma



retrógrada, através dos ductos ejaculatórios, e pode estar associada à infecção do trato urinário ou uretrite. Exame de urina e de cultura positiva ou *swab* uretral em adolescentes sexualmente ativos sugere o diagnóstico.

Gonococo e clamídia são classicamente descritos em sexualmente ativos, mas patógenos urinários, incluindo coliformes e espécies de micoplasmas, são mais prováveis em crianças menores. Quando estudos sugerem infecção bacteriana, indica-se antibioticoterapia apropriada.

Assim como para qualquer infecção do trato urinário em menino, imagem radiográfica da bexiga, incluindo US renal e uretrocistografia miccional, deve ser obtida depois que a infecção tiver sido resolvida.

Anormalidades anatômicas como ureter ectópico (ao deferente, ducto ejaculatório ou vesícula seminal), obstrução dos ductos ejaculatórios ou válvula de uretra são raros, mas devem ser descartados.

Infecções virais parecem ser causa comum de epididimite aguda, mas geralmente são diagnosticados presuntivamente.

Caxumba ocorre em cerca de um terço de meninos pós-púberes afetados pelo vírus, mas felizmente isso é raro na era moderna da imunização. Adenovírus, entero-

vírus, gripe e infecções por vírus parainfluenza também têm sido descritos.

O tratamento consiste em suporte; antibióticos não são indicados e a dor é geralmente autolimitada. Testes invasivos em geral não se justificam, mas culturas virais e estudos sorológicos podem ser úteis para familiares de casos em surtos.

- **Dor escrotal:** crises álgicas no escroto merecem consideração especial, principalmente se bilaterais. Causa miccional como dor escrotal é comum, mas sub-relatada. Muitas vezes passa despercebida, a menos que o diagnóstico seja considerado.

Fisiopatologia é a instabilidade da bexiga, causando alta pressão miccional contra esfíncter externo voluntariamente fechado. É comum ver a dilatação da uretra posterior à uretrocistografia miccional (“uretra em peão”) durante a micção em crianças com disfunção miccional. Urina pode ser forçada até o ducto ejaculatório, manifestando em inflamação local e em epididimite “química”.

US das vias urinárias pode mostrar espessamento da parede da bexiga, sendo útil também para afastar ectopia ureteral ao ducto ejaculatório ou ducto deferente como causa potencial em casos recorrentes.

Não há nenhum sintoma ou sinal patognomônico de disfunção miccional, mas a história muitas vezes revela urgência urinária, incontinência, fluxo urinário entrecortado, indicativos de atividade inadequada do esfíncter e da bexiga, associados invariavelmente à constipação intestinal.

Tratamento dessas crianças com regime de micção programada, modificação dietética, tratamento agressivo da constipação, anticolinérgicos e/ou alfabloqueadores é eficaz.

- **Púrpura de Henoch-Schönlein:** vasculite que pode acometer pele, articulações, trato gastrointestinal e geniturinário e outros sistemas. Em até um terço dos pacientes podem ocorrer dor, eritema e edema do escroto e do cordão espermático. Isso parece ocorrer mais frequentemente em meninos com idade inferior a sete anos. Aspectos escrotais e início da dor podem simular torção testicular, mas US com Doppler revela bom fluxo para os testículos.

História clínica e exame físico podem revelar outros sintomas sistêmicos, como púrpura da pele, dor nas articulações e hematúria. Normalmente, medidas de suporte são suficientes, mas corticosteroides sistêmicos às vezes podem ser necessários.

Apesar da raridade da sobreposição de diagnósticos, púrpura de Henoch-Schönlein e torção do testículo foram relatados em associação.

- **Edema escrotal idiopático:** a síndrome caracteriza-se por espessamento e eritema do escroto, em geral sem envolvimento dos testículos. Prurido pode estar presente, mas a condição geralmente não é dolorosa.

US mostra fluxo sanguíneo testicular normal. Outras causas devem ser procuradas para afastar celulite de uma infecção adjacente (inguinal, perirretal ou uretral). Sem dúvida, muitos casos de dermatite de contato, picadas de insetos e pequenos traumas recebem esse diagnóstico.

A evolução é normalmente favorável e anti-histamínicos ou esteroides tópicos podem gerar alívio considerável dos sintomas. Ocasionalmente, administram-se antibióticos por via oral nos casos de suspeita de celulite.

- **Outras causas:** outras causas menos comuns de escroto agudo que devem ser consideradas incluem hérnia, hidrocele, abuso sexual ou outros traumas e neoplasia. Normalmente, história e exames físico e de imagem (se necessário) podem diferenciar edema escrotal de torção testicular.

CONCLUSÃO

A dor aguda escrotal em crianças ou adolescentes deve sempre ser tratada como emergência. Embora

diagnósticos diferenciais sejam muitos e na maioria das condições não urgentes, é de suma importância o diagnóstico e o tratamento cirúrgico da torção do cordão espermático para evitar danos isquêmicos permanentes ao testículo. Com história completa, exames físico e de imagem, geralmente o diagnóstico preciso pode ser feito sem atraso no tratamento.

LEITURA RECOMENDADA

1. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC Büyükpamukçu N. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. *Eur J Pediatr Surg.* 2004;14(5):333-8.
2. Karmazyn B, Steinberg R, Kornreich L, Freud E, Grozovski S, Schwarz M, et al. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. *Pediatr Radiol.* 2005;35(3):302-10.
3. King P, Sripathi P. The acute scrotum. In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP. (eds.). *Pediatric Surgery.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.717-22.
4. McAndrew HF, Pemberton R, Kikiros CS, Gollow I. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatr Surg Int.* 2002;18(5-6):435-7.
5. Mor Y, Pinthus JH, Nadu, et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord: does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol.* 2006;175(1):171-3; discussion 173-4.
6. Murphy J. The acute scrotum. In: Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR. (eds.). *Operative Pediatric Surgery.* New York: McGraw-Hill; 2003. p.563-7.
7. Stillwell TJ, Kramer SA. Intermittent testicular torsion. *Pediatrics.* 1986;77(6):908-11.
8. Reis LO. The bedrock of daily practice on urology and evidence-based medicine. *Actas Urol Esp.* 2009;33(10):1054-6.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
36

Reconstrução
Urogenital

Sérgio Félix Ximenes
João Leão e Souza Neto

INTRODUÇÃO

Reconstrução urogenital tem como objetivo principal restabelecer o adequado esvaziamento do trato urinário inferior. A disfunção miccional é um dos grandes problemas urológicos, com impacto na qualidade de vida. Ato miccional, que para a população normal é uma simples necessidade, torna-se um verdadeiro sacrifício para portadores de determinadas lesões genitais, necessitando das mais variadas manobras para completo esvaziamento vesical, quando não requer uso de cateteres ou de derivações. Não raramente nos deparamos com alterações do trato urinário superior que podem provocar falência vesical ou insuficiência renal crônica. Entre as várias complicações do trato urinário com possibilidade de reconstrução cirúrgica, destaca-se a estenose de uretra com grande prevalência e diversidade de apresentação. Relatos de tratamentos da estenose de uretra remontam aos egípcios há 4.000 anos e muito pouco foi alterado até meados do século passado. Seu tratamento nos dias de hoje ainda é um desafio, porém com elevada satisfação do paciente quando bem-sucedido.

DEFINIÇÃO

Estenose de uretra é o estreitamento de qualquer segmento uretral, de etiologias traumáticas, inflamatória ou idiopática, que compromete o esvaziamento vesical em diversos níveis até a interrupção completa.

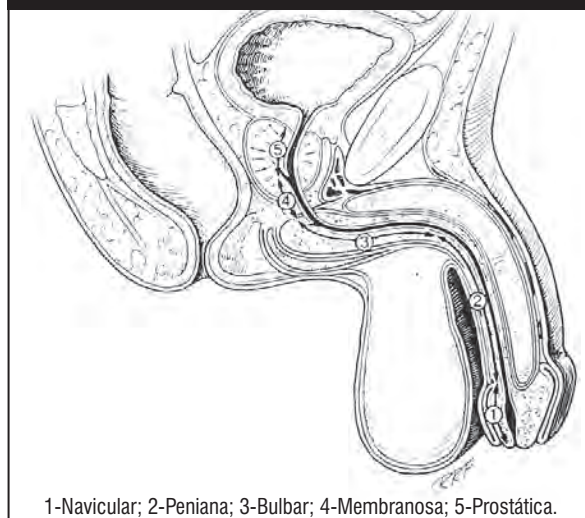
EPIDEMIOLOGIA

Não se conhece a incidência da estenose de uretra, pois muitos pacientes com sintomas leves, como infecção urinária de repetição, não são diagnosticados. Estima-se que seja de 1/10 mil homens aos 25 anos de idade e para cada mil homens aos 65 anos, com maior acometimento na raça negra. Na mulher, é rara e associada principalmente a complicações toco-ginecológicas.

CLASSIFICAÇÃO

A uretra pode ser dividida em dois segmentos: anterior e posterior. A anterior é composta pela navicular, peniana ou pendular e bulbar, sendo envolvida pelo tecido esponjoso nos segmentos peniano, bulbar e

Figura 1 – Anatomia da uretra.



glande. A posterior é composta pelas uretras prostática e membranosa, sendo esta envolvida pelo assoalho urogenital e com maior possibilidade de lesões (Figura 1).

SUPRIMENTO VASCULAR

A superfície peniana é irrigada pela artéria pudenda externa, ramo da artéria femoral. A artéria pudenda interna supre o corpo esponjoso e as uretras proximal e bulbar. A artéria dorsal profunda do pênis e os ramos perfurantes das artérias cavernosas completam a irrigação da uretra e do corpo esponjoso, que se unem ao tecido erétil da glândula. Essa ligação permite que a uretra possa ser incisada sem prejudicar seu suprimento vascular.

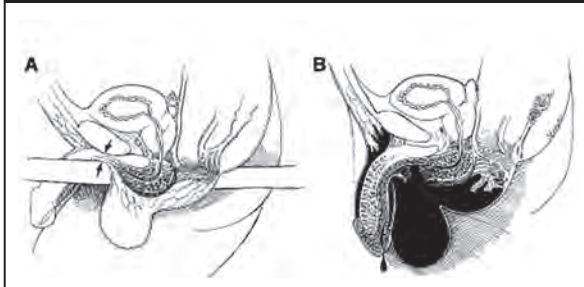
TRAUMA URETRAL

A uretra pode ser lesada por diferentes mecanismos. Didaticamente, podemos dividir em lesões externas, como traumas fechados ou penetrantes, e lesões internas, como as iatrogênicas durante instrumentação da uretra ou por introdução de corpo estranho.

Lesão da uretra anterior geralmente ocorre por trauma direto por causa da maior exposição desse segmento. Em alguns casos, ela não é imediatamente percebida e apresenta-se tardiamente em forma de estenose. Trauma fechado, fratura peniana, queda a cavaleiro (Figura 2) e lesões iatrogênicas são as causas mais frequentes.

Lesão da uretra posterior associa-se a trauma de maior magnitude, como fraturas de bacia, que em cerca

Figura 2 – Exemplo de mecanismo de lesão da uretra anterior: lesão da fâscia de Collins.



de 3 a 25% dos casos associam-se a lesões uretrais. Outras causas de lesões de uretra posterior incluem lesões penetrantes por arma de fogo e iatrogênicas, principalmente em decorrência de cirurgias prostáticas.

Trauma uretral é classificado segundo a Associação Americana da Cirurgia do Trauma (AAST), conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da AAST	
I	Contusão c/ uretrorragia. UCM normal
II	Uretra alongada. UCM sem extravasar
III	Ruptura incompleta
IV	Ruptura completa e afastamento <2cm
V	Ruptura completa e afastamento >2 cm
UCM – uretrocistografia retrógrada e miccional.	

Tratamento

O tratamento da lesão uretral dependerá de sua classificação e localização. Nas lesões parciais de uretra anterior a opção é a passagem de sonda uretral, sempre orientada por endoscopia; se não for possível, realiza-se cistostomia, que é sempre uma boa opção, pois desvia a urina do local lesionado e evita manipulação uretral. Cerca de 50% dessas lesões têm recanalização satisfatória no seguimento tardio.

Lesões de uretra posterior são mais complexas, muitas vezes associadas a outras lesões que requerem cirurgias emergenciais, sendo cistostomia a melhor opção inicial. Realinhamento endoscópico primário, realizado nos primeiros dias pós-trauma, é recomendado se o local oferecer aparelhagem necessária, como cistoscópios rígidos, flexíveis e fluoroscopia. Ele pode diminuir a incidência de estenose cirúrgica em 50%.

Realinhamento primário cirúrgico não é mais re-

comendado devido a sua dificuldade e altos índices de impotência e incontinência.

ETIOLOGIA

A etiologia da estenose de uretra pode ser dividida em três grandes grupos: traumática, inflamatória e idiopática. Causa inflamatória inclui uretrites não específicas, que podem acometer qualquer segmento, sendo mais frequentemente a uretra bulbar, e líquen escleroatrófico ou balanite xerótica obliterante (BXO), que acomete as uretras peniana e navicular. Trauma pode afetar qualquer segmento da uretra. Causa iatrogênica é a mais frequente, principalmente com aumento dos procedimentos endourológicos. Traumas externos, como fratura de bacia, lesam a uretra membranosa em aproximadamente 10% das vezes. Queda a cavaleiro lesa a uretra bulbar. As de origem idiopática são muitas vezes classificadas assim, pois sua causa perdeu-se no passado, como pequenos traumas na infância ou na adolescência.

FISIOPATOLOGIA

Ainda não se conhece totalmente a patologia da estenose de uretra. A descontinuidade total ou parcial da uretra pelo trauma, com consequente cicatrização e fibrose da uretra, é facilmente compreensível. Nas demais situações, mudanças no epitélio uretral e no tecido esponjoso subepitelial formam cicatrizes e consequente estreitamento da luz uretral. Após lesão tecidual, células fagocíticas infiltram o local, promovendo resposta inflamatória e resultando em depósito de tecido fibroso. Área de estenose agrava-se pela perda da integridade da mucosa uretral, que em muitos casos apresenta déficit do aporte vascular, contribuindo para formação de uma camada subepitelial de espongiofibrose, cuja extensão é difícil de ser estabelecida.

QUADRO CLÍNICO

Diminuição progressiva do jato urinário é a principal queixa de paciente com estenose de uretra, acompanhada de gotejamento terminal e sensação de resíduo pós-miccional, inclusive com episódios de retenção urinária aguda.

Muitas vezes, apresenta infecção urinária de repetição

e hematúria episódica. Irritabilidade vesical pode ocorrer por causa do regime de alta pressão miccional; em casos extremos pode surgir fistula urinária por isquemia, infecção e até abscesso periuretral. Volume ejaculado também diminui, algumas vezes com dor às ejaculações e hemospermia.

Não raramente, o paciente com estenose de uretra não tem queixa alguma por achar que aquele jato fino e demorado é normal, “sempre foi assim”, até que seja necessário instrumentação uretral por algum motivo (cirurgia, internação etc), quando se constata a lesão.

Como decorrência de trauma complexo (fraturas de bacia, lacerações perineais e lesões penetrantes) a uretra pode ficar totalmente obstruída e o paciente apresentar algum tipo de derivação, como cistostomia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante investigação da estenose de uretra, deve-se afastar qualquer outra causa de obstrução do trato urinário inferior, como patologias prostáticas e vesicais.

Investigação

Inicial: diagnóstico inicial da estenose de uretra é bem objetivo. História clínica é muito característica, já descrita no quadro clínico. Questões sobre ocorrência de algum evento prévio à instalação do quadro, como manipulação uretral, trauma ou uretrite, podem sugerir o diagnóstico.

Exame físico acrescenta muito pouco, uma vez que a topografia da patologia muitas vezes não é acessível. Palpação da uretra pode evidenciar segmento espessado

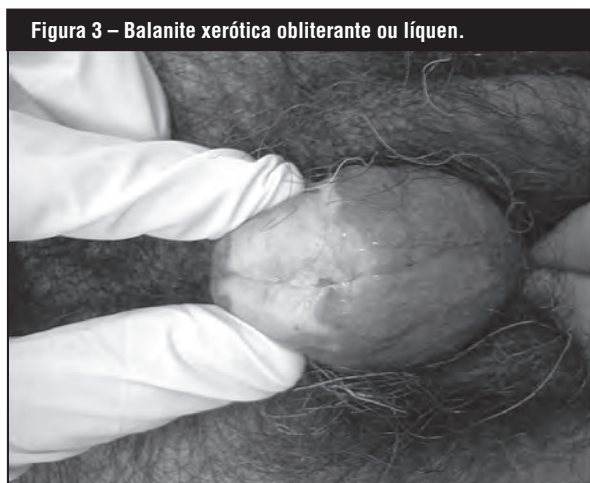


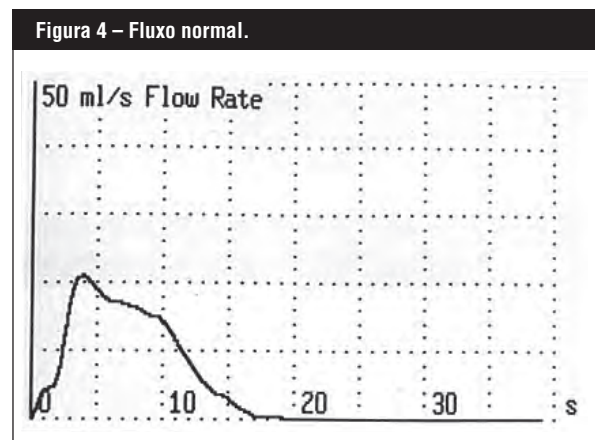
Figura 3 – Balanite xerótica obliterante ou líquen.

ou endurecido. Lesões inflamatórias, como o líquen ou balanite xerótica, podem sugerir lesão da uretra peniana com aspecto esbranquiçado muito característico (Figura 3).

Complementar: fluxometria livre é um exame de fácil realização com resultado bem sugestivo e pode preceder qualquer exame de imagem. Em adultos, o fluxo normal deve ser acima de 15 ml/s, com a curva em forma de sino (Figura 4). Quando essa curva é substituída por outra achatada e longa (Figura 5) com fluxo menor que 10 ml/s, devemos suspeitar de estenose uretral, principalmente em pacientes jovens. Uretroscopia pode ser realizada, não só para diagnóstico, como para decisão sobre o tratamento, pois fornecerá dados sobre as condições da mucosa, além da extensão da lesão.

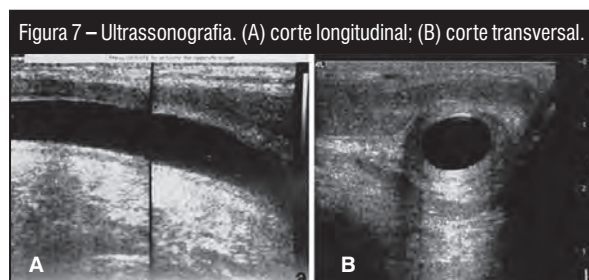
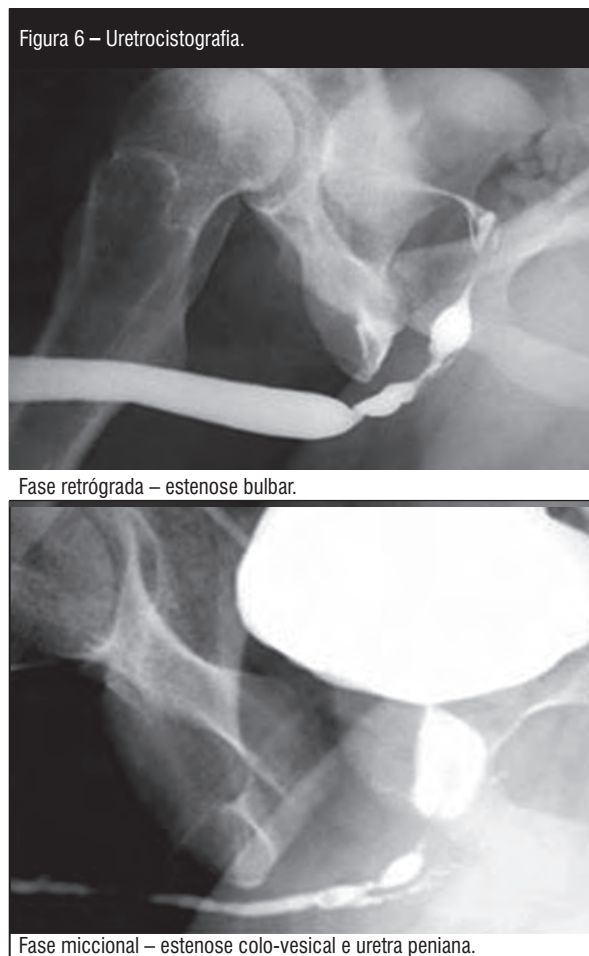
Para confirmação do diagnóstico de estenose de uretra é necessário realizar exames de imagens.

Uretrocistografia retrógrada e miccional ainda é o padrão-ouro (Figura 6). O exame é realizado por meio da infusão lenta de contraste iodado pela uretra, observando-se sua progressão até a bexiga, conhecida como fase retrógrada. Após enchimento, registra-se a micção do paciente – fase miccional. Para diagnóstico, é fundamental o cuidado durante a realização das duas fases, além da atenção aos detalhes, como extensão da lesão, para programação terapêutica.



Ultrassonografia (US) não é o exame inicial para diagnóstico, mas é de grande ajuda como avaliação pré-operatória, pois fornece informações importantes sobre espongiofibrose e extensão real da lesão. O exame é realizado com lidocaína em gel ou soro fisiológico como contraste ecográfico da uretra (Figura 7).

Ressonância magnética (RM) tem sido utilizada com mais frequência nos últimos anos. Sua realização não é fundamental, porém fornece dados preciosos, principalmente nas lesões de uretra posterior pós-fratura de bacia, quando muitas vezes não temos informações sobre a uretra prostática (Figura 8).



TRATAMENTO

O tratamento da estenose de uretra deve ser realizado em pacientes sintomáticos, com fluxo abaixo de 10 ml/s. Estenoses menos importantes, com fluxo entre 10 a 15 ml/s podem ser acompanhadas clinicamente, com avaliação periódica da sintomatologia, análise urinária e imagens do trato urinário.

O tratamento pode ser dividido em diversas modalidades de acordo com aspecto, localização e etiologia de cada estenose, além de dados referentes às condições do paciente. Dilatação, uretrotomia interna e uretroplastia com ou sem utilização de enxertos ou de retalhos são os métodos disponíveis no momento, cada um com suas indicações e suas limitações, que serão elucidadas a seguir.

Dilatação uretral

A dilatação uretral é o mais antigo tratamento e até hoje utilizado. O método é simples e consiste na introdução de sondas de calibres progressivos até se obter luz suficiente para micção satisfatória. Sabe-se que o calibre da uretra normal é de cerca de 24 a 26 F (French) podendo chegar a 36 F na uretra bulbar, mas a dilatação não deve chegar a tanto, 18 ou 20 F parece ser suficiente.

Indicação desse tratamento é limitada e os resultados são transitórios e é reservada para estenose puntiforme com pouca espongiofibrose. Devemos discutir com o paciente sobre os resultados, sobre a necessidade de repetição do procedimento e sobre suas complicações para se decidir em conjunto sobre a mudança do tratamento.

Uretrotomia interna

Por sua simplicidade, uretrotomia interna é o procedimento mais realizado pelo urologista para tratamento da estenose de uretra. Descrita inicialmente por Sachse, em 1974, tornou-se a primeira opção de escolha. Sua indicação, assim como a da dilatação, é limitada. Taxa de sucesso para estenoses curtas varia de 39 a 73%, resultados que diminuem com o seguimento tardio dependendo das características da estenose. Num seguimento de cinco anos, variou de 77% de sucesso para estenoses bulbares menores que 1 cm, para 18% em estenoses da uretra peniana maiores que 1 cm.

A técnica consiste em incisar o anel estenótico com faca de Sachse, a frio. Pelas características anatómicas da uretra, o ideal é realizar a incisão às 12 horas na uretra bulbar e às 5 horas e às 7 horas na uretra peniana. É de suma importância evitar lesar a mucosa uretral normal próxima à lesão, manobra que pode aumentar a área de espongiofibrose e dificultar futura uretroplastia.

Após o procedimento, moldar a uretra com sonda de Foley não muito grossa (16 F ou 18 F) por 7 a 14, dependendo da extensão da incisão. A grande questão é até quando indicar uretrotomia antes de partir para uretroplastia aberta. A orientação é que a segunda recidiva da estenose pós-uretrotomia é forte indicador de que devemos partir para um procedimento mais definitivo.

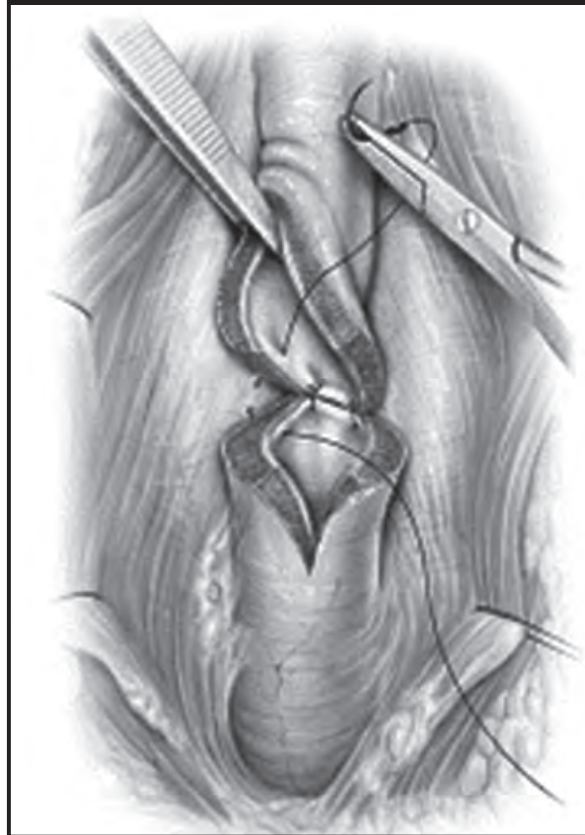
A única situação em que os resultados da uretrotomia se aproximam dos da uretroplastia (77% *versus* 95%) é na estenose bulbar menor que 1 cm, que a rigor deveria ser a única indicação.

Uretroplastia anastomótica

Uretroplastia anastomótica é o melhor tratamento para estenose de uretra. A possibilidade de remoção completa da região estenótica, com reaproximação de duas extremidades saudáveis de uretra, é o ideal, com índice de sucesso de até 100%, entretanto esse procedimento só pode ser realizado em estenoses curtas de 1 a 2 cm da uretra bulbar (Figura 9).

Nas estenoses mais longas da uretra bulbar, de 2 a 4 cm, pode-se utilizar a técnica de uretroplastia estendida, associando a técnica anastomótica com uso de enxerto.

Figura 9 – Uretroplastia anastomótica.



Quando podemos ressecar mais tecido da face dorsal da uretra, preservando tecido ventral, é possível realizar anastomose término-terminal (Figura 10).

Nos casos de estenose de origem traumática pós-fratura de bacia, na uretra membranosa essa técnica também é a primeira opção, permitindo correções de lesões mais longas, até 6 a 7 cm, porém utilizando manobras de aproximação dos cotos sequenciais (Figura 11). Ressecção completa da área fibrótica é fundamental para sucesso da cirurgia.

Na uretra peniana os limites são menores, pois manobras exageradas de mobilização podem encurvar o pênis, com resultado estético e funcional insatisfatórios, por isso só utilizamos essa técnica para lesões com extensão máxima de 1 cm.

A decisão sobre a técnica ideal deve ser tomada no intraoperatório. Lesões aparentemente pequenas nos exames de imagem podem estar envolvidas por grande fibrose no intraoperatório, necessitando de grandes ressecções. O urologista deve iniciar a cirurgia com várias propostas em mente e estar preparado para cirurgias mais complexas.

Figura 10 – Uretroplastia estendida.

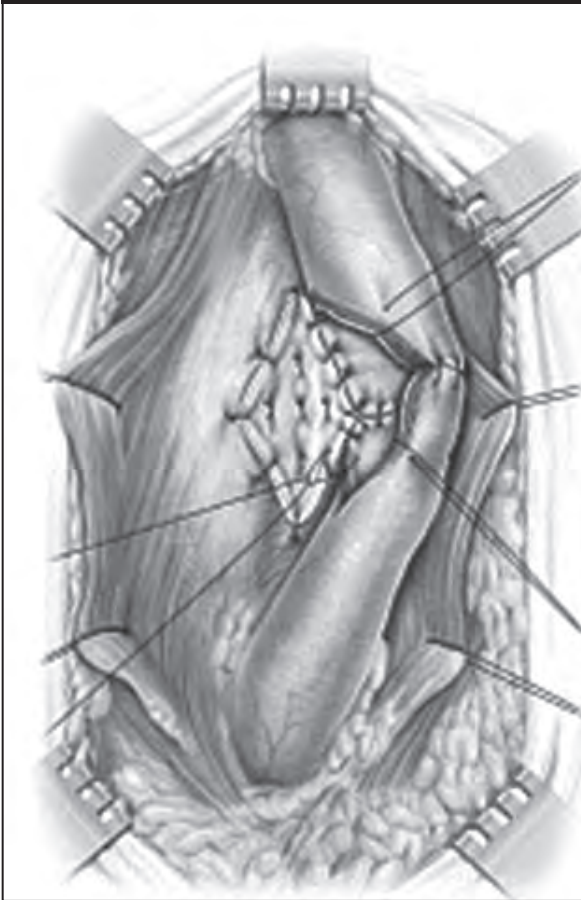
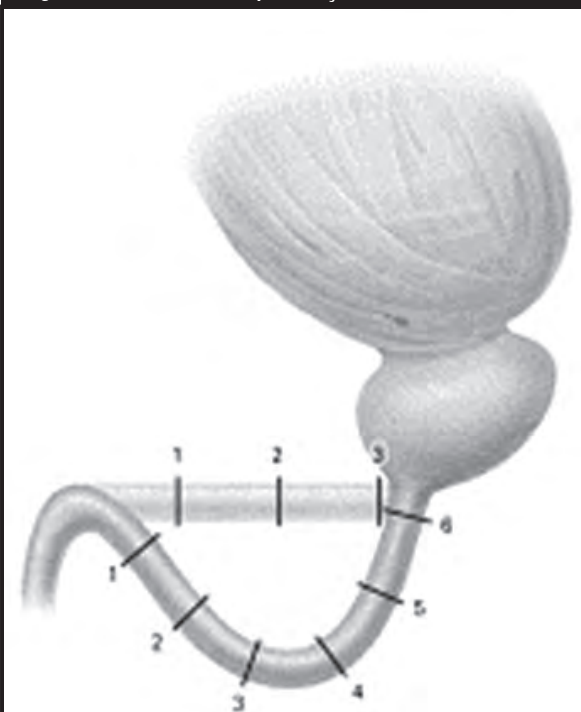


Figura 11 – Manobras de aproximação dos cotos.



Uretroplastia com utilização de enxertos

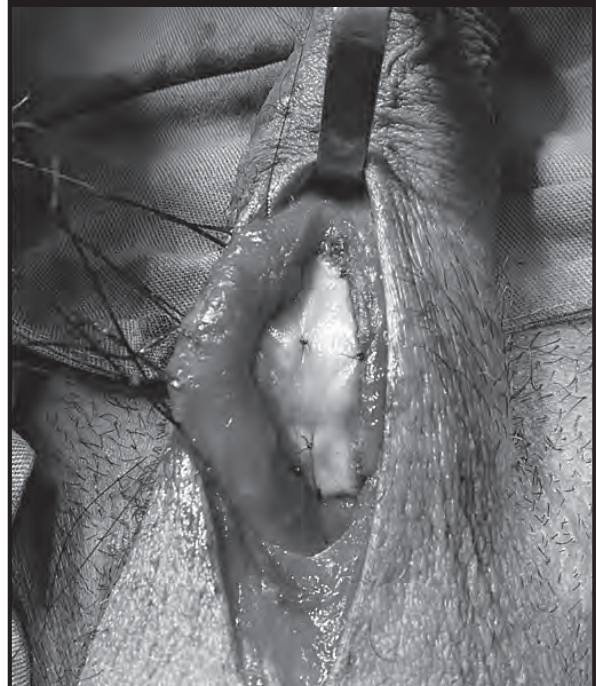
Em estenoses longas, quando a mobilização da uretra não for possível, temos de abrir mão da utilização de enxertos ou de retalhos como tecidos substitutos. Pele peniana e escrotal já foi utilizada largamente, porém recentemente tem-se optado pela utilização de mucosa oral como tecido de escolha, por causa de suas características favoráveis, como espessura do tecido e resistência natural a infecção e a outras doenças da pele, como líquen.

Obtenção de enxerto de mucosa oral pode ser realizada de várias maneiras. Atualmente, damos preferência para mucosa jugal ou labial, deixando o leito aberto, sendo que a jugal apresenta menor morbidade a longo prazo. Ela permite enxertos mais longos e deve ser utilizada em estenoses extensas (Figura 12).

Uretroplastia bulbar apresenta os melhores resultados com utilização de enxerto de mucosa oral, pois suas características favorecem a nutrição. O acesso é perineal, com incisão longitudinal ou em Y invertido. A uretra deve ser dissecada na região estenótica e incisada longitudinalmente. A seguir, posiciona-se o enxerto de mucosa oral com a face mucosa virada para a luz uretral.

O enxerto pode ser posicionado na face dorsal, na lateral ou na ventral da uretra e segundo estudo recente, não há alteração nos resultados.

Figura 12 – Mucosa bucal.



Em estenoses penianas, preferimos o posicionamento dorsal do enxerto ou o procedimento estagiado pelas características da uretra peniana.

Derivações urinárias

Em alguns casos, trauma genital ou lesão uretral torna a reconstrução extremamente complexa ou até mesmo impossível. Recidivas da estenose com intensa espongi-fibrose reduzem o suporte vascular, aumentando a área de retração e limitando o tecido viável. Nesses casos, há necessidade de confecção de derivações urinárias para esvaziamento vesical completo e satisfatório. As vantagens de reservatórios urinários continentais são evidentes em comparação às ostomias úmidas em relação à qualidade de vida dos pacientes. Existem vários tipos de derivações e de reservatórios e em nosso serviço, iniciamos pelo princípio de Mitrofanoff; quando ele não é possível, optamos pelo conduto eferente de cateterização cutânea – Monti.

Descrita pelo urologista francês Paul Mitrofanoff, essa técnica utiliza o apêndice cecal como canal para cateterização e para esvaziamento vesical. É importante que o apêndice seja acoplado a um reservatório de baixa pressão, com ureteres protegidos por mecanismo antirrefluxo, e que o paciente consiga esvaziar completamente o reservatório. Promovendo uma tração no ápice do apêndice, é possível expor sua base e dissecar seu suprimento vascular. O coto apendicular é tratado como apendicectomia. A base é suturada à cúpula vesical e o ápice à cicatriz umbilical ou à parede abdominal. Confecção de uma válvula continente é possível com sutura da parede vesical adjacente à anastomose com o apêndice. Quinze por cento dos casos pode evoluir com estenose (tratamento conservador), que na maioria das vezes poderia ser evitada com inversão da pele no local do implante do conduto. Quando o apêndice não está presente (10% dos casos) ou não é possível sua utilização (extensão ou espessura insuficiente e apendicectomia prévia), o conduto ileal afilado pode ser a solução.

Segmento intestinal tubularizado transversalmente – Monti – pode ser obtido com isolamento de segmento intestinal de 2,5cm de intestino delgado ou cólon des-tubularizados com incisões longitudinais a 0,5 cm da inserção do mesentério. O conduto é confeccionado com sutura contínua sobre um cateter de 12 F. Em alguns casos pode ser necessário um segundo segmento intestinal para extensão do conduto.

Recentemente, Macedo et al. descreveram uma técnica de construção de reservatório urinário continente de cateterização cutânea, incorporando o princípio de Mitrofanoff e utilizando segmento ileal único. Para confecção do reservatório, utiliza-se segmento ileal de 30 a 40 cm isolados a 10 a 15 cm do íleo terminal. Detubularização é realizada com incisão no bordo contramesentérico do segmento isolado até sua metade, onde é confeccionado um retalho de 3 cm que será transformado no conducto eferente de cateterização. Os bordos são aproximados com sutura contínua, com a opção de reconstrução de novo reservatório ou da anastomose à cúpula vesical para sua ampliação.

CONCLUSÃO

Cirurgia para correção de estenose de uretra deve ser bem indicada. Procedimentos paliativos e incompletos podem aumentar a gravidade do quadro, dificultando o tratamento definitivo.

Nunca iniciar uretroplastia com somente uma proposta. Proponha duas ou mais possibilidades e decida no intraoperatório, de acordo com os achados.

LEITURA RECOMENDADA

1. Mouraviev VB, Coburn M, Santucci RA. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol*. 2005;173:873-6.
2. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Montorsi F, Turini D, Lazzeri M. Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by surgical technique? *J Urol*. 2005;174(3):955-7.
3. Markiewicz MR, Lukose MA, Margarone JE 3rd, Barbagli G, Miller KS, Chuang SK. The oral mucosa graft: a systematic review. *J Urol* 2007;178(2):387-94.
4. Sachse H. Treatment of urethral stricture: transurethral slit in view using sharp section. *Fortschi Med*. 1974;92:12-5.
5. Barbagli G, Palminteri E, Lazzeri M, Guazzoni G, Turini D. Long term outcome of urethroplasty after failed urethrotomy versus primary repair. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 1):1918-9.
6. Wright J, Wessells H, Nathens AB, Hollingworth W. What is the most cost effective treatment for 1 to 2 cm bulbar urethral strictures: societal approach using decision analysis. *Urology*. 2006;67(5):889-93.
7. Webster GD. Repair of difficult posterior urethral stricture. *World J Urol*. 1987;5:30.
8. Mundy AR. Anastomotic urethroplasty. *BJU Int*. 2005;96(6):921-44.
9. Kamp S, Knoll T, Osman M, Häcker A, Michel MS, Alken P. Donor-site morbidity in buccal mucosa urethroplasty: lower lip or inner cheek? *BJU Int*. 2005;96:619-23.
10. Macedo Jr A, Hachul M, Liguori R, Barroso Jr U, Bruschini H, Srougi MA. Continent catheterizable ileum-based reservoir: A new approach. *J Urol*. 2000;163(4):350.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
37

Organogênese Normal
e Patológica do Trato
Urogenital

Wagner José Fávaro
Leonardo Oliveira Reis

INTRODUÇÃO

O trato urogenital pode ser dividido funcionalmente em dois sistemas distintos: urinário (excretor) e genital (reprodutor). Contudo, do ponto de vista embriológico e anatômico esses dois sistemas estão intimamente relacionados. Ambos desenvolvem-se de eminência comum, formada pela proliferação do mesoderma que se encontra na parede posterior da cavidade abdominal, e os ductos excretores de ambos inicialmente terminam numa cavidade comum, a cloaca. Posteriormente, a superposição dos dois sistemas é evidente, principalmente no sexo masculino. Para fins didáticos, a organogênese desses dois sistemas será discutida separadamente.

SISTEMA URINÁRIO

Rim e ureter

A partir do segmento caudal do sétimo somito, conhecido como mesoderma nefrogênico (ou cordão nefrogênico), o sistema urinário desenvolve-se progressivamente sob a forma de três entidades distintas: pronefro (rim anterior), mesonefro (rim mediano) e metanefro (rim posterior). Apesar de o pronefro e o mesonefro constituírem órgãos transitórios, são cruciais ao desenvolvimento adequado do sistema urinário (Figura 1).

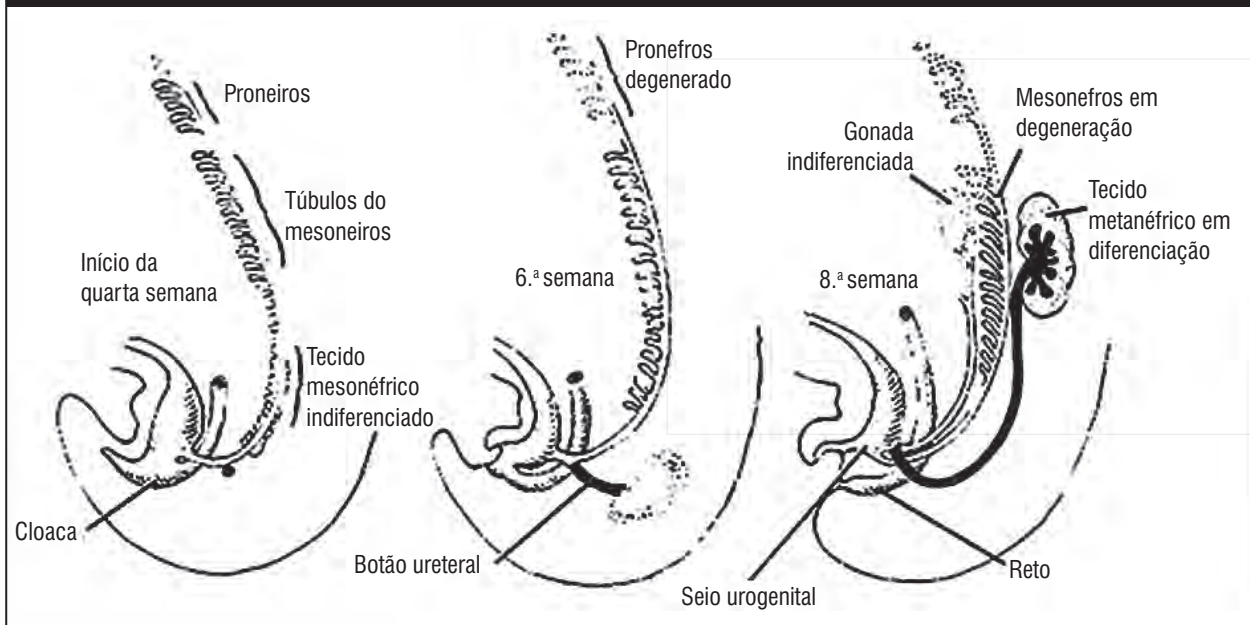
Pronefro

É o primeiro derivado embriológico do cordão nefrogênico, funcionalmente ativo apenas em peixes adultos inferiores. Desenvolve-se a partir do segmento cranial do cordão nefrogênico durante a terceira semana de gestação e tem de 7 a 10 pares de túbulos (Figura 1) que se abrem num par de ductos primários, também formados no mesmo nível, que prolongam-se caudalmente e, por fim, alcançam a cloaca, onde desembocam (Figura 1). No final da quarta semana de gestação, todos os vestígios do sistema pronefrico desaparecem. Pronefro é importante, pois seus túbulos crescem caudalmente e fundem-se com a próxima unidade pronefrica, originando o ducto pronefrico, agora chamado de ducto mesonéfrico.

Mesonefro

Estrutura altamente diferenciada que constitui o rim funcional de peixes adultos superiores e de anfíbios. Células do ducto mesonéfrico iniciam a formação do rim mesonéfrico durante a quarta semana de gestação (Figura 1), que pode ser identificado em embriões pequenos, ocasionalmente encontrados em espécimes cirúrgicos de gravidez ectópica. Túbulos mesonéfricos prolongam-se rapidamente em forma de S e adquirem um novelo de capilares que formam o glomérulo na extremidade medial, enquanto túbulos

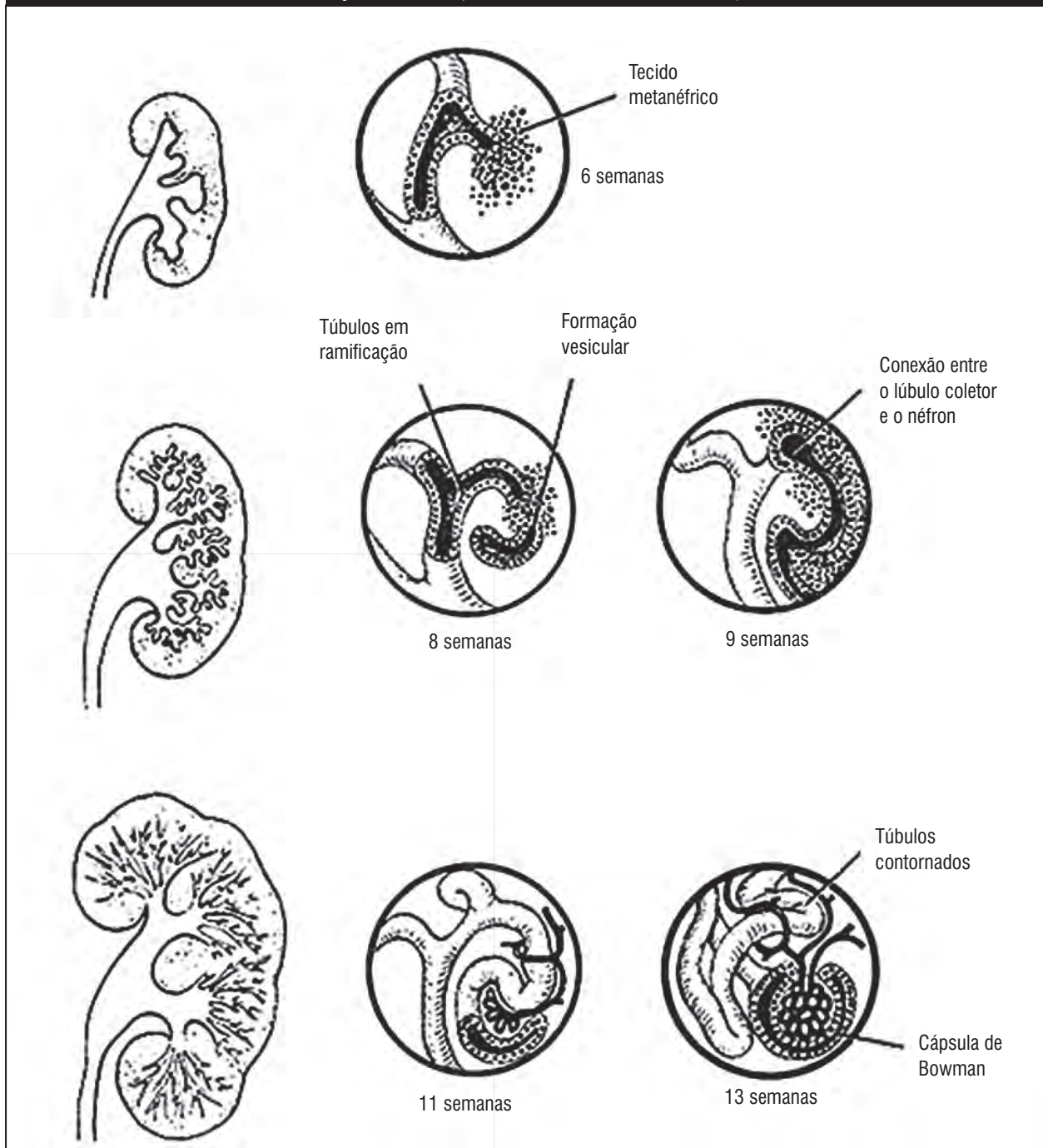
Figura 1 – Representação esquemática do desenvolvimento do sistema urinário (Smith Dr. Urologia geral. 8. ed.; 1979).



formados ao redor do glomérulo formam a cápsula de Bowman (Figuras 1 e 2), que juntas constituem o corpúsculo renal. Na extremidade oposta do túbulo desemboca o ducto longitudinal coletor, chamado de ducto mesonéfrico ou de Wolff. Rim mesonéfrico tem cerca de 40 pares de néfrons. Os craniais regredem sequencialmente, enquanto os caudais (7 a 15 néfrons) são funcionais em todos os momentos. Néfrons são

induzidos de forma análoga a de seus homólogos metanéfricos (Figura 2). Glomérulo é vascularizado por ramos originados de pequenas arteríolas provenientes da aorta e sua arteríola eferente desemboca na veia cardinal posterior. Tem borda tubular em escova, que reabsorve nutrientes e concentra e dilui a urina. Rim mesonéfrico permanece funcional até o final do quarto mês de gestação.

Figura 2 – Fases progressivas de diferenciação dos néfrons (Smith Dr. Urologia geral. 8. ed.: 1979).



Metanefro

Durante a regressão do sistema mesonéfrico, aparece um terceiro órgão urinário conhecido como metanefro ou rim permanente. Sua formação começa durante a 15ª e 16ª sexta semanas de gestação, após o ducto mesonéfrico ter estabelecido comunicação com o seio urogenital. Suas unidades excretoras desenvolvem-se no mesoderma intermediário, formando uma massa de tecido conhecida por blastema metanéfrico (Figuras 1 e 3). Desenvolvimento dos tubos coletores do rim definitivo inicia-se com a formação do broto uretérico, uma protuberância na parede do ducto mesonéfrico, perto da sua desembocadura na cloaca (Figuras 1 e 3). Esse broto cresce dorsocranialmente, penetrando no blastema metanéfrico que forma uma capa sobre sua extremidade distal. Essa extremidade aumenta e divide-se em partes caudal e cranial, que constituirão os futuros cálices maiores. Cada cálice, penetrando no tecido metanefrogênico, dá origem a duas novas subdivisões que, por sua vez, continuam subdividindo-se até que 13 ou mais gerações de ductos se formem. Enquanto um número cada vez maior de túbulos origina-se na periferia do blastema metanefrogênico, cálices maiores absorvem os ductos das terceira e quarta gerações que se transformam em cálices menores. Túbulos da quinta e de sucessivas gerações formarão os túbulos coletores definitivos do rim adulto (Figura 2).

Enquanto o sistema coletor penetra no tecido metanefrogênico, a porção distal de cada túbulo recém-formado é envolta por uma capa de tecido. Partes dessa capa separam-se da massa central do tecido e formam pequenos acúmulos de cada lado do túbulo, desenvolvendo-se em pequenas vesículas chamadas vesículas renais (Figura 2), que originam o ducto excretor ou néfron. Enquanto a extremidade proximal do néfron invagina e forma a cápsula de Bowman do glomérulo renal, a porção distal abre-se num dos túbulos coletores, formando assim uma passagem da porção excretora à porção coletora. Alongamento continuado dos túbulos excretores excede as curvaturas existentes, culminando com a formação dos túbulos contorcidos proximal e distal e na alça de Henle. Glomérulos desenvolvem-se completamente em torno da 36ª semana de gestação ou quando o feto pesa 2.500 g. Metanefro surge numa posição oposta ao 28º somito (quarto segmento lombar). Quando a termo, ele sobe até o nível da 1ª vértebra lombar ou da 12ª vértebra torácica. Essa ascensão do rim deve-se não somente à

real migração em sentido cefálico, mas também ao crescimento diferencial na parte caudal do corpo. No início do período de ascensão (7ª-8ª semanas), o rim desloca-se superiormente sobre a bifurcação arterial e gira 90 graus. Seu lado convexo volta-se lateralmente. Após essa etapa, a ascensão continua até que ele atinja sua posição final.

Certos aspectos dessas três entidades do desenvolvimento do sistema urinário devem ser considerados: a) tubo néfrico constitui-se em tubo do pronefro e desenvolve-se a partir da união das extremidades dos túbulos pronéfricos; b) subsequentemente, esse tubo pronéfrico serve como ducto mesonéfrico e dá origem ao ureter; c) tubo néfrico atinge a cloaca por meio do crescimento independente em sentido caudal; d) ureter embrionário é um desenvolvimento do tubo néfrico, embora os túbulos do rim se diferenciem do blastema metanéfrico adjacente.

Anomalias dos rins e ureteres

Anormalidades no desenvolvimento do sistema urinário ocorrem em aproximadamente 10% da população. Anomalias congênitas são a causa mais comum de insuficiência renal em crianças, representando mais de 50% dos casos.

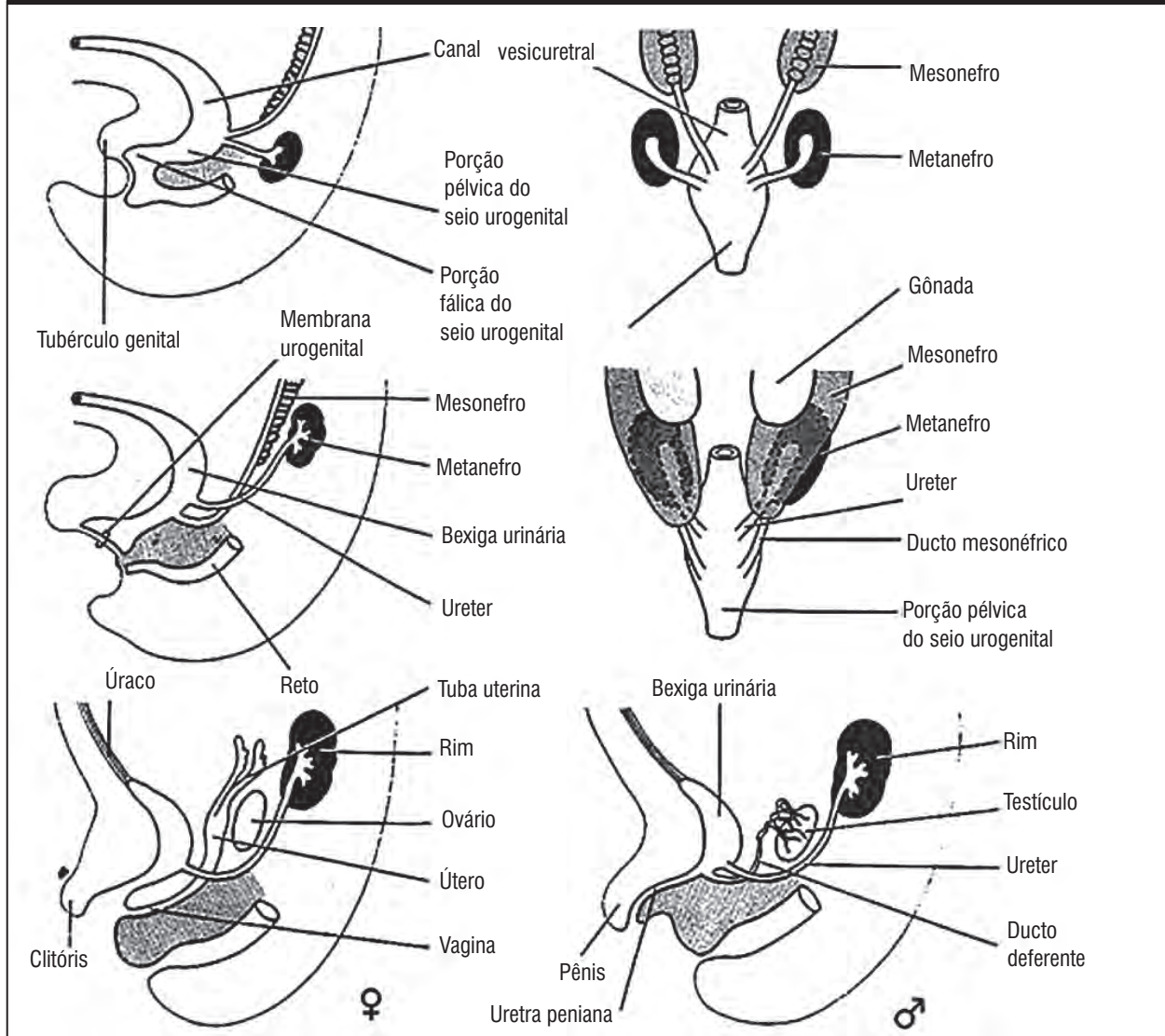
Anomalias na forma e na posição

Essas anomalias muitas vezes ocorrem em conjunto. Por exemplo, rins fundidos são sempre ectópicos e rins ectópicos ou fundidos são anormalmente rodados. Podem ser completamente assintomáticas, mas quando aparecem os sintomas urinários, invariavelmente resultam de drenagem urinária prejudicada que pode causar hidronefrose ou dor, podendo ser complicados por infecção ou por nefrolitíase.

Rotação anormal: durante a ascensão do metanefro para uma localização lombar, a pelve renal gira 90 graus a partir de uma posição anterior para uma medial. A falha da pelve em assumir orientação medial ou posição posterior exagerada ou mesmo posição lateral, corresponde a um espectro de anormalidades conhecidas como anomalias de rotação. A mais frequente é a não rotação ou rotação medial incompleta, resultando em localização anterior da pelve e do ureter.

Ectopia renal: falha do rim em posicionar-se corretamente na fossa renal é conhecida como ectopia renal. A forma mais comum é a localização inferior dos rins, chamada de rim pélvico (Figura 4). O rim pode ter formato

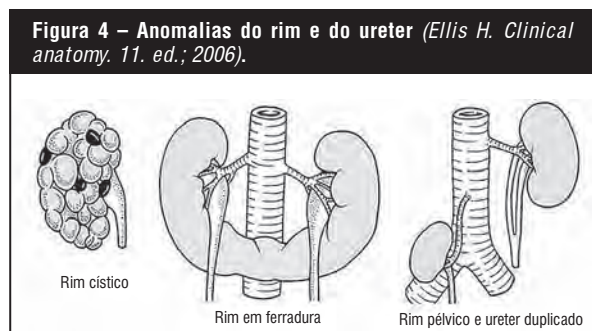
Figura 3 – Desenvolvimento da bexiga, da uretra e do seio urogenital. Diferenças entre os sexos masculino e feminino (modificado de Moore Kl. Embriologia clínica. 2. ed.; 1978).



não reniforme, sua pelve e seu ureter serem anteriores (não rodados) e o ureter ser curto, mas pode ter inserção alta na pelve, provocando obstrução. Suprimento vascular é influenciado pela posição final do rim, podendo ser originado da aorta, da íliaca comum, da íliaca interna ou externa ou das artérias mesentéricas inferiores. Rim contralateral pode ser normal ou ocasionalmente ausente ou displásico. Ectopia cefaloide é geralmente associada à onfalocele, na qual o rim parece continuar sua ascensão, enquanto os órgãos abdominais herniam ao saco da onfalocele. Contudo, ureter e pelve são tipicamente normais. Ectopia torácica é muito rara e geralmente envolve o rim esquerdo. O rim ocupa uma posição extrapleural no mediastino posterior. Distinção entre

ectopia renal torácica e herniação do rim secundária à hérnia diafragmática é a manutenção da integridade do diafragma. Ectopia torácica é geralmente assintomática e mostra pelve e ureter normais. Na ectopia cruzada, o rim localiza-se no lado oposto à inserção de seu ureter no trígono. Em 90% dos casos existe também a fusão com o outro rim. Na ectopia cruzada, rins fundidos podem ter várias formas e posições, dando origem a cinco tipos: inferior, superior, protuberante, sigmoide e em forma de L. Os rins funcionam normalmente e seus ureteres estão normalmente localizados dentro da bexiga, porém suas pelves não são rodadas. Anomalias extrarrenais (genital, esquelética e anorretal) ocorrem em 20 a 25% dos pacientes.

Fusão renal: rim em ferradura é a forma mais comum de fusão renal (Figura 4). É a fusão na linha média de duas massas metanéfricas distintas, cada qual com sua pelve e seu ureter. É relativamente comum (1:400–2.000), com predominância no sexo masculino. Fusão ocorre normalmente por meio de seus polos inferiores. Rim em ferradura é ectópico e geralmente situado anterior à aorta e à veia cava inferior. Ocasionalmente, a fusão ocorre posterior à veia cava inferior ou posterior à aorta e à veia cava inferior. Ureteres e pelves são sempre anteriores, por isso é comum que obstruções ocorram, resultando em formação de cálculos e em infecção. Fusão parcial associa-se à ectopia cruzada, em que o polo superior de um rim funde-se com o superior do outro – rim em sigmoide. Fusão completa é uma anomalia muito rara, conhecida como rim em bolo. A maior preocupação é sua distinção de tumor.



Anomalias de volume e de número

Em contraste com as referidas acima, anomalias de volume e de número são menos comuns e independentes. Hipoplasia é geralmente bilateral, enquanto rins supranumerários geralmente são unilaterais e não hereditários. Em contraste, agenesia renal pode ser unilateral ou bilateral e pode ser hereditária.

Rins supranumerários: constituem uma das desordens mais raras, definida como massa parenquimatosa distinta, encapsulada, grande ou pequena, topograficamente relacionada com o rim normal. Pode estar localizada abaixo (mais comum), acima ou ao lado do rim e raramente é bilateral. Pode estar conectada também ao trato urinário inferior por ureter bífido ou por único ureter. Complicações, como obstrução e infecção, acontecem na metade dos casos.

Ureteres duplos: cisão precoce de brotos uretéricos em duas partes pode ter como consequência a formação de ureteres parcial ou totalmente duplicados. Blastema

metanefrogênico pode se dividir em duas partes, cada uma com sua pelve e seu ureter (Figura 4). Mais frequentemente, porém, as duas partes têm um número de lobos em comum, como consequência da mistura de túbulos coletores. Em casos raros, um ureter poderá abrir-se na bexiga, enquanto o outro desemboca na vagina, na uretra ou no vestíbulo.

Hipoplasia renal: refere-se a pequeno rim (<50% do normal) normalmente desenvolvido. Existem dois tipos de hipoplasia: simples e oligomeganeftonia (bilateral). Hipoplasia simples é doença rara, geralmente bilateral e não hereditária, na qual o pequeno tamanho do rim reflete redução acentuada no número de lobos renais. Frequentemente, somente 1 a 5 lobos estão presentes. O pequeno tamanho do rim reflete diminuição no número de glomérulos corticais. Quando bilaterais, rins pequenos podem, eventualmente, tornarem-se insuficientes, de modo que a severidade é determinada pelo grau de hipoplasia. Oligomeganeftonia é a forma mais comum de hipoplasia, ocorrendo bilateralmente e não é hereditária. Os rins são pequenos em virtude de redução no número de lobos renais e no número de néfrons em cada lobo. Crianças com oligomeganeftonia têm poliúria, polidipsia e perda de sal, assemelhando-se a pacientes com nefronoftise juvenil. Insuficiência renal e proteinúria desenvolvem-se gradualmente com o crescimento. Ausência de história familiar de doença renal, proteinúria e exames de imagem revelando rins pequenos e não císticos, geralmente permitem a distinção de nefronoftise.

Agenesia renal: provavelmente por falha do ducto mesonéfrico se desenvolver na região onde o broto uretérico se formaria ou por degeneração precoce desse broto. Agenesia bilateral é incompatível com a vida e normalmente associa-se a outras malformações graves. Agenesia unilateral é mais frequente e pode vir associada a alterações do sistema genital. Se agenesia ocorre no sexo feminino, os ductos de Müller, que ficam entre os ductos mesonéfricos, também são afetados. Consequentemente, observa-se ausência do útero e da maior parte da vagina. No sexo masculino, pode ocorrer ausência do testículo ou atrofia do epidídimo ou deferente.

Doença cística (rim cístico): o termo doença policística deve ser reservado a doenças císticas hereditárias tipo recessivo ou dominante (Figura 4). Em condições normais, ductos coletores formados a partir do broto uretérico se unem com as partes excretoras derivadas do blastema metanéfrico, permitindo fluxo de urina do glomérulo à pelve renal. Ocasionalmente, porém, essa junção não ocorre.

Apesar disso, a unidade excretora desenvolve-se de maneira normal, podendo formar um glomérulo funcionante. Acúmulo de urina nos túbulos contorcidos promove sua dilatação e gradualmente formam-se cistos revestidos por epitélio cúbico. Esses cistos são geralmente encontrados no córtex renal e podem ser tão numerosos a ponto de permanecer uma quantidade insuficiente de tecido renal. Às vezes, um ou mais cistos são encontrados perto da pelve renal.

Doença policística infantil é autossômica recessiva, revelando-se no período perinatal (fácies de Potter). Tem sido associada à hipoplasia pulmonar e à lesão hepática grave. Evolui geralmente para morte rápida. No entanto, um número crescente dessas crianças tem sobrevivido graças à hemodiálise e aos transplantes de rim. Esses rins contêm múltiplos cistos, de pequenos a grandes, que causam insuficiência renal grave. Cerca de 90% dos rins displásicos resultam de obstrução do trato urinário durante a formação do rim. Doença policística em adulto é mais frequente, sendo autossômica dominante, tem igual incidência em ambos os sexos e aparece clinicamente na idade adulta.

Bexiga e uretra

No período compreendido entre a 4^a a 7^a semanas de desenvolvimento, a cloaca subdivide-se em canal anorretal dorsalmente e seio urogenital ventralmente. Esse processo acontece devido a descida do septo urorretal, que origina-se no ângulo entre o alantoide e o intestino posterior e cresce caudalmente até fundir-se com a membrana cloacal (Figura 3). A extremidade do septo formará o corpo perineal. No seio urogenital podem ser distintas duas partes: a) uma mais superior e volumosa, chamada de canal vesicuretral e b) outra inferior, mais plana no sentido látero-lateral e deslocada ventralmente, conhecida por seio urogenital definitivo (Figura 3). Com o desenvolvimento, a posição do ponto de desembocadura dos ductos mesonéfricos modifica-se consideravelmente por causa de sua absorção na parede do seio. Como resultado, os ureteres, inicialmente evaginações dos ductos mesonéfricos, terminam por desembocar separadamente na bexiga (Figura 3). Posteriormente, os orifícios dos ureteres deslocam-se cranial e lateralmente, enquanto o ducto mesonéfrico desemboca na parte superior da uretra, culminando com a formação do trígono vesical. Uma vez que ductos mesonéfricos, assim como ureteres, são de origem mesodérmica, a mucosa da bexiga, formada pela incorporação desses ductos, também tem origem

mesodérmica. Posteriormente, esse revestimento é substituído por epitélio endodérmico, de modo que a parede da bexiga urinária passa a ser revestida por um epitélio de origem endodérmica.

O canal vesicuretral originará a bexiga urinária e a parte superior da uretra (Figura 3). Inicialmente, a bexiga urinária é contínua com o alantoide, mas quando essa cavidade se oblitera, o ápice da bexiga une-se à região umbilical por um cordão fibroso espesso, o úracó (Figura 3). Úracó é um canal intraembrionário que inicialmente comunicava a cloaca com o alantoide. No adulto, recebe o nome de ligamento umbilical mediano. Desenvolvimento do seio urogenital definitivo varia de acordo com o sexo do embrião. No sexo masculino, distinguem-se duas partes: 1) uma pélvica, pequena, que forma o segmento inferior das uretras prostática e membranosa e 2) uma longa parte fálica que forma a uretra peniana. No sexo feminino, o seio urogenital feminino definitivo forma uma pequena parte da uretra, o quinto inferior da vagina e o vestíbulo (Figura 3).

No fim do terceiro mês, o epitélio da porção cranial da uretra começa a proliferar e a formar uma série de brotos que penetrarão no mesênquima circundante. No sexo masculino, esses brotos formarão a glândula prostática, enquanto no sexo feminino, darão origem às glândulas uretral e parauretral (Figura 3).

Anomalias da bexiga urinária

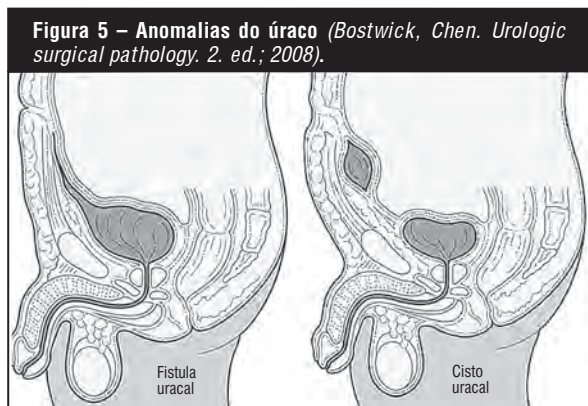
Extrofia: causada pelo fechamento mediano incompleto da parte inferior da parede anterior do abdome e da parede anterior da bexiga. Resulta do desenvolvimento anormal da membrana cloacal. Será abordada em detalhes em outro capítulo desta obra.

Extrofia cloacal é muito rara e sua base biológica é similar à extrofia vesical, mas nessa condição todo o corpo infraumbilical se rompe. Todas as vísceras, incluindo o fígado, podem ficar fora da parede abdominal.

Duplicação da bexiga urinária: duplicação completa é muito rara e consiste de duas unidades com mucosa e com elementos musculares completos. Cada uma recebe o ureter do seu próprio lado e drena numa uretra duplicada. Na maioria dos casos, essa anomalia é acompanhada por duplicação do útero e da vagina. Em quase 50% dos casos o intestino grosso e as vértebras lombares podem ser duplicados. Na duplicação parcial, a bexiga pode ser dividida coronal ou sagitalmente por uma parede completa, de modo que cada unidade recebe o ureter do seu próprio

lado. Duplicação parcial difere da completa, pois as duas unidades comunicam e drenam numa uretra comum.

Cisto e fistula do úraco: quando a luz do úraco persiste em sua extensão total, é possível eliminar urina pela cicatriz umbilical. Essa anomalia recebe o nome de fistula uracal (Figura 5). Se apenas uma área conserva sua luz, a atividade secretora de seu revestimento produz uma dilatação cística que recebe o nome de cisto uracal (Figura 5), que não é de natureza maligna, mas tende a aumentar e se encher de fluido.



Válvula uretral (Válvula de uretra posterior): será discutida em capítulo próprio.

SISTEMA GENITAL

Diferenciação sexual é um processo complexo que envolve muitos genes, inclusive alguns que estão nos cromossomos autossômicos. O complemento cromossômico do sexo masculino normal é de 44 autossomos e 2 sexuais, X e Y. A chave para dimorfismo sexual é o cromossomo Y, que contém o gene *SRY* (região determinante do sexo no cromossomo Y). Esse gene, localizado na parte distal do braço curto do cromossomo Y (Yp11), codifica o fator determinante testicular (TDF, do inglês *testis-determining factor*), que determina o desenvolvimento do sexo masculino; em sua ausência, o desenvolvimento feminino é estabelecido. Assim, o cromossomo Y é determinante: sem ele, é impossível o desenvolvimento dos testículos e de um padrão genital masculino. Apesar de essencial para desenvolvimento do sexo masculino, não é suficiente para que se observe a masculinidade completa. Virilização dos ductos genitais e da genitália externa exige receptores aos hormônios androgênicos, codificados por genes no cromossomo XO complemento cromossômico do sexo feminino normal

tem 44 autossomos e 2 sexuais, XX. Ambos os cromossomos X são ativos nas células germinativas. A gênese do ovário normal depende da presença de 2 cromossomos X e da ausência do cromossomo Y. Normalmente, o segundo cromossomo X é inativado precocemente em todos os tecidos extragonádicos. Diferenciação dos ductos genitais femininos e da genitália externa requer que apenas o único cromossomo X restante seja ativo no sentido de orientar a transcrição na célula. Se uma anormalidade da meiose ou da mitose produz indivíduo com apenas um cromossomo X e sem cromossomo Y (cariótipo XO), o fenótipo ainda será feminino, apesar das gônadas serem defeituosas.

Gônadas

Apesar do sexo do embrião ser geneticamente determinado no momento da fertilização, as gônadas não possuem características morfológicas masculinas ou femininas até a sétima semana de desenvolvimento. Com 22 a 24 dias de gestação, as células germinativas presentes no endoderma do saco vitelino migram por movimento amebóide ao longo do mesentério dorsal do intestino. Na sexta semana, as células germinativas atingem as cristas genitais, onde associam-se com o tecido mesonéfrico para formar uma gônada indiferenciada que consiste de: a) epitélio celômico, precursor das células da granulosa (feminina) e das células de Sertoli (masculino), b) células do mesênquima subjacente, precursoras da teca (feminina) e das células de Leydig (masculino) e c) células germinativas primordiais.

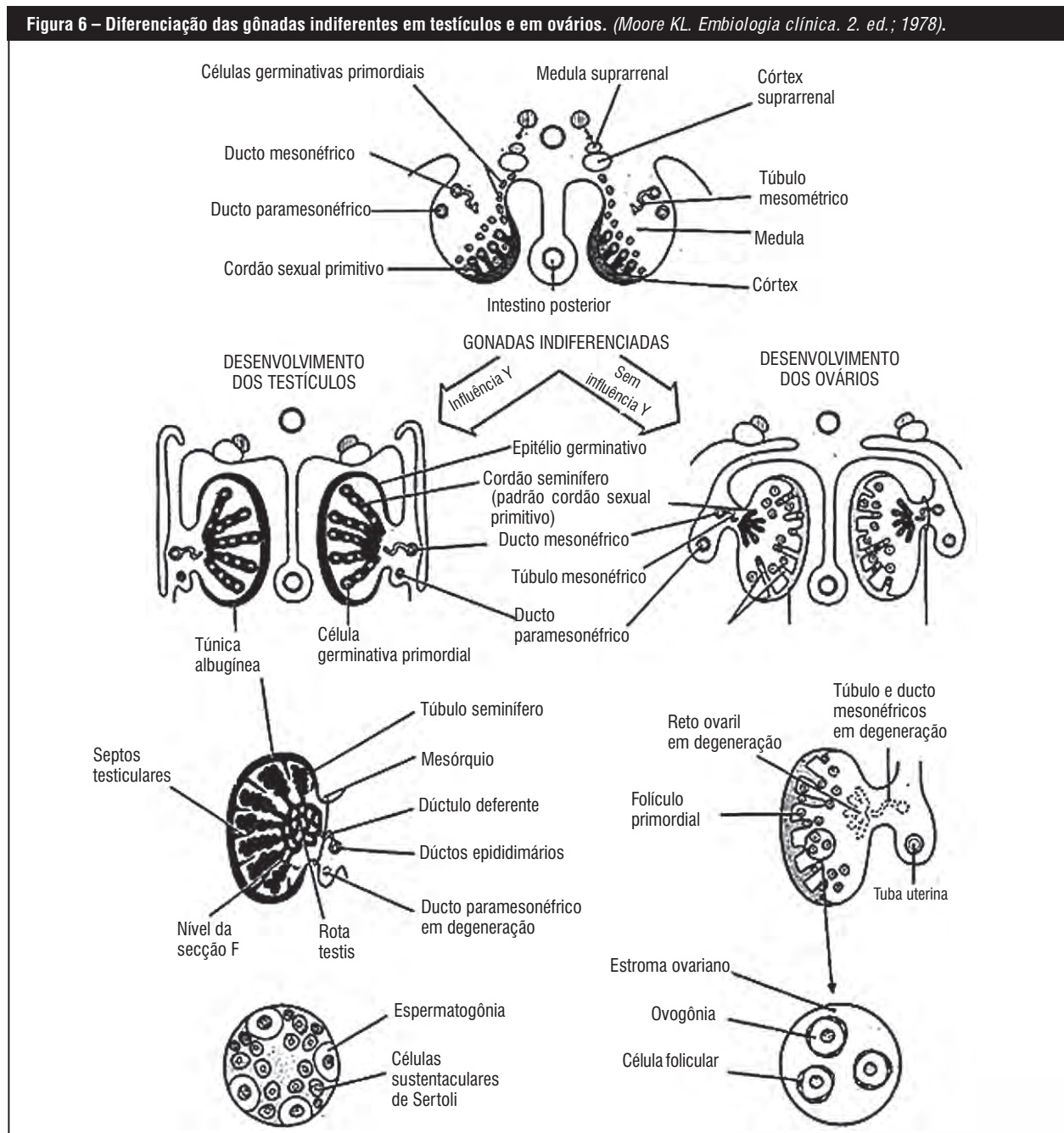
No sexo masculino geneticamente normal, com 6 a 7 semanas de gestação, túbulos seminíferos começam a se formar quando as células de Sertoli circundam as células germinativas. Células de Leydig aparecem com 8 a 9 semanas de gestação. Inicia-se a secreção de testosterona, hormônio essencial para desenvolvimento masculino subsequente. No sexo feminino geneticamente normal, a diferenciação da gônada indiferenciada em ovário começa somente com nove semanas de gestação, com ativação de ambos os cromossomos X. Células germinativas começam a sofrer mitose, dando origem às oogônias, que continuam proliferando. Logo a seguir inicia-se a meiose em algumas oogônias, que são cercadas por células da granulosa e do estroma. Oócitos primários permanecem no diplóteno (estágio tardio da prófase da meiose até a possível ovulação). A capacidade do ovário primitivo de sintetizar os hormônios estrogênicos manifesta-se na mesma época em que a síntese de testosterona começa no testículo.

Testículo

Se o embrião é geneticamente do sexo masculino, as células germinativas primordiais carregam um complexo cromossômico sexual XY. Sob a influência do gene *SRY* do cromossomo Y, cordões sexuais primitivos proliferam e penetram profundamente na medula da glândula para formar os testículos ou os cordões medulares (Figura 6). Em direção ao hilo da glândula, os cordões desagregam-se numa rede de filamentos celulares delgados que originarão os túbulos da rede testicular

(Figura 6). Com o evoluir do desenvolvimento, os cordões testiculares separam-se do epitélio superficial por uma camada de tecido conjuntivo fibroso, a túnica albugínea (Figura 6).

A partir de então, o epitélio superficial da gônada se achata e desaparece, permanecendo a túnica albugínea formando uma cápsula em torno do testículo. No quarto mês de gestação, os cordões testiculares adquirem a forma de ferradura e suas extremidades continuam com os cordões celulares da rede testicular. Desse modo, os



cordões testiculares passam a ser constituídos por células germinativas primitivas envoltas por células de sustentação que finalmente se convertem nas células de Sertoli. Os cordões permanecem maciços até a puberdade e ao atingir a maturidade sexual, adquirem um lúmen, formando os túbulos seminíferos. Quando canalizados, eles se unem aos túbulos da rede testicular que, por sua vez, desembocam nos ductos eferentes. Esses ductos, originados dos túbulos excretores do sistema mesonéfrico, desembocam no ducto mesonéfrico ou de Wolff, que no sexo masculino passam a receber o nome de ductos deferentes (Figura 6).

Células intersticiais de Leydig, provenientes do mesênquima original da crista gonadal, posicionam-se entre os cordões testiculares. Elas se desenvolvem logo após a diferenciação desses cordões. Por volta da oitava semana de gestação, começam a produzir testosterona, de modo que o testículo passa a influenciar a diferenciação sexual dos ductos genitais e da genitália externa.

Ovário

Nos embriões femininos com complemento cromossômico XX e ausência do cromossomo Y, os cordões sexuais primitivos dissociam-se em pequenos conjuntos celulares que têm células germinativas primitivas e ocupam a parte medular do ovário. Posteriormente, esses conjuntos são substituídos por estroma vascularizado que forma a medula ovariana (Figura 6). Epitélio superficial da gônada feminina, diferentemente do que ocorre no sexo masculino, permanece espesso e continua proliferando. Na sétima semana de gestação, origina-se uma segunda geração de cordões (cordões corticais) (Figura 6), que penetram no mesênquima subjacente, permanecendo próximos da superfície. No quarto mês, eles também se desagregam em conjuntos celulares isolados, cada um com uma ou mais células germinativas primitivas. Posteriormente, essas células diferenciam-se em oogônias, células epiteliais circundantes descendentes do epitélio superficial, e formam as células foliculares (Figura 6).

Assim, pode-se afirmar que o sexo genético do embrião é determinado no momento da fertilização, dependendo se o espermatozóide carrega um cromossomo X ou um Y. Em embriões com complemento cromossômico sexual XX, os cordões medulares da gônada regridem e uma segunda geração de cordões corticais se desenvolve. Em embriões com complemento cromossômico sexual XY, os cordões medulares

se desenvolvem em cordões testiculares, enquanto os corticais não se desenvolvem.

Sistema de ductos genitais

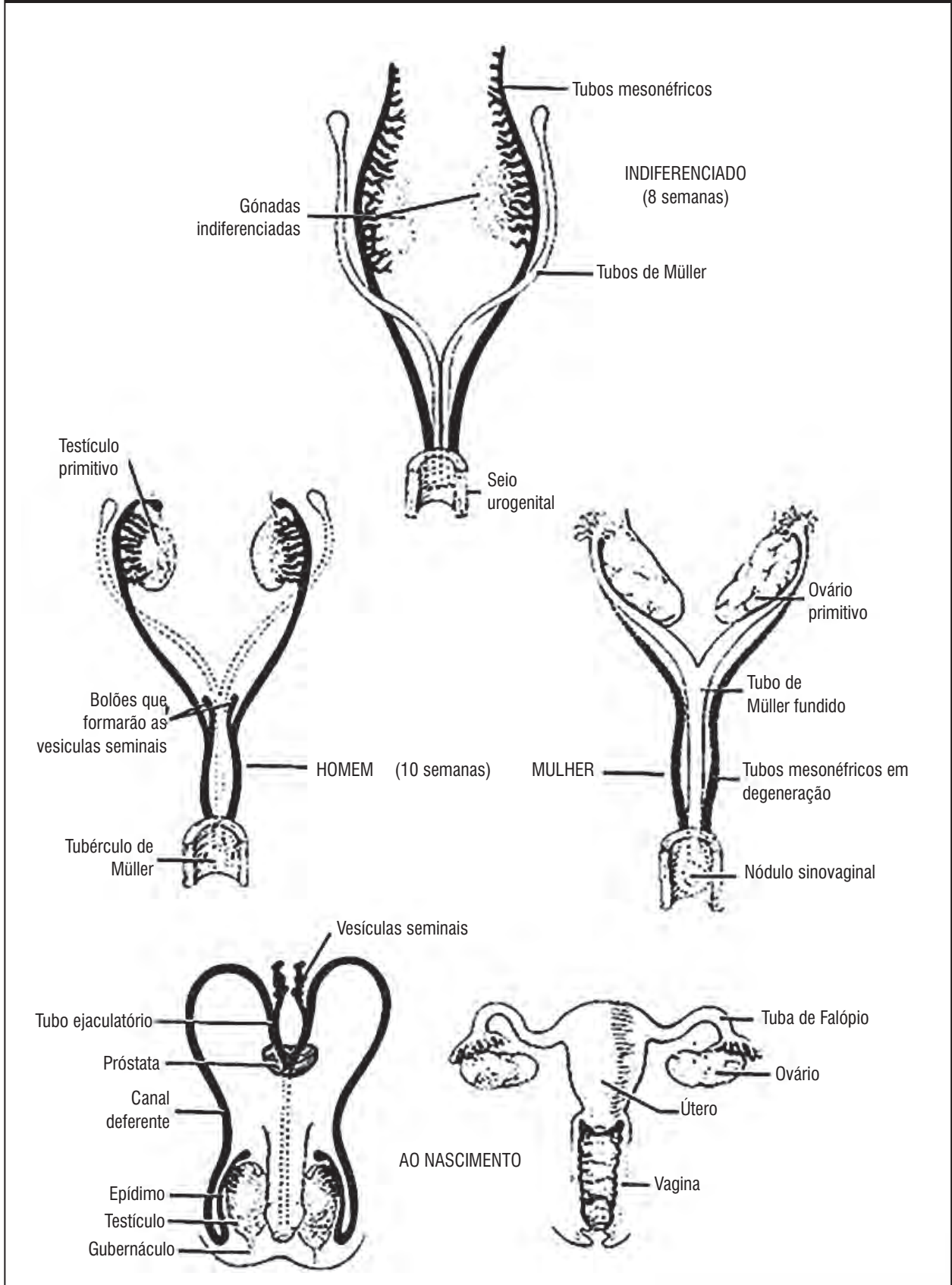
Fase indiferenciada

No início do desenvolvimento, embriões do sexo masculino e feminino têm dois pares de ductos: mesonéfricos (ou de Wolff) e paramesonéfricos (ou de Müller). Ductos paramesonéfricos surgem como invaginação longitudinal do epitélio celomático na superfície anterolateral da crista urogenital (Figura 7). Cranialmente, esse ducto se abre na cavidade abdominal com uma estrutura em forma de funil. Caudalmente, localiza-se lateral ao ducto mesonéfrico e, logo em seguida, o cruza ventralmente e continua a se estender no sentido caudomedial. Na linha média, tem estreito contato com o ducto paramesonéfrico do lado oposto. Inicialmente, os dois ductos são separados por um septo, que mais tarde funde-se para formar o canal uterino. A extremidade caudal desses ductos combinados forma uma saliência na parede posterior do seio urogenital, produzindo pequeno abaulamento, o tubérculo paramesonéfrico. Ductos mesonéfricos desembocam no seio urogenital de cada lado do tubérculo paramesonéfrico.

Fase diferenciada: ductos genitais masculinos e femininos

Nos embriões do sexo masculino com 9 a 10 semanas de gestação, ductos mesonéfricos originam o epidídimo, o ducto deferente, as vesículas seminais e o ducto ejaculatório (Figura 7). Diferenciação dos ductos mesonéfricos é precedida pelo aparecimento das células de Leydig, secretoras de testosterona no testículo. Testosterona estimula crescimento e diferenciação dos ductos mesonéfricos no sexo masculino, que começam a regredir com 7 a 8 semanas de gestação, período no qual se desenvolvem as células de Sertoli, que produzem o fator de inibição mülleriano (MIF), também conhecido como hormônio antimülleriano. MIF promove atrofia dos ductos paramesonéfricos, além de atuar na organização do testículo em túbulos seminíferos, estimular o desenvolvimento das células de Leydig e iniciar a descida dos testículos à região inguinal. Posteriormente, testosterona deve ser secretada e lançada na circulação fetal e, a seguir, convertida em DHT pela ação da 5α -redutase no interior das células dos tecidos primordiais, para que a genitália

Figura 7 – Transformação do sistema genital diferenciado nos sistemas masculino e feminino (Smith Dr. Urologia geral. 8. ed.; 1979).



externa se diferencie normalmente.

No sexo feminino, ductos mesonéfricos começam a regredir com 10 a 11 semanas de gestação, pois ovários não secretam testosterona. Ductos paramesonéfricos continuam se desenvolvendo e se diferenciam nas tubas uterinas (extremidades superiores), no útero, no colo uterino e no terço superior da vagina (extremidades inferiores) (Figura 7). Com 18 a 20 semanas de gestação essa diferenciação se completa e não requer hormônio ovariano.

Estruturas vestigiais derivadas dos ductos genitais

Durante a conversão dos ductos mesonéfricos e paramesonéfricos em estruturas adultas, algumas partes podem permanecer como vestígios. No sexo masculino, a extremidade fechada do ducto mesonéfrico pode persistir como apêndice do epidídimo, que geralmente encontra-se junto à cabeça do epidídimo. Caudalmente aos ductos eferentes, alguns túbulos mesonéfricos podem persistir como pequeno corpo chamado paradídimo. A extremidade cranial do ducto paramesonéfrico pode persistir, como apêndice testicular, representado por uma vesícula no polo superior do testículo.

No sexo feminino, a extremidade cranial dos ductos mesonéfricos pode continuar como apêndice vesiculoso cístico. Poucos túbulos fechados e um ducto (epoóforo), correspondendo aos ductos eferentes e ao ducto do epidídimo no sexo masculino, podem persistir no ligamento largo entre ovário e tuba uterina. Próximo do útero alguns túbulos rudimentares permanecem, formando o paroóforo. Partes do ducto mesonéfrico correspondentes aos ductos deferentes e ejaculatórios, podem persistir, como ducto de Gartner no ligamento largo ou na parede da vagina. Esses vestígios dão origem aos cistos do ducto de Gartner. Parte da extremidade craniana do ducto paramesonéfrico, que não contribui ao infundíbulo da tuba uterina, pode persistir como apêndice vesicular conhecido por hidátide de Morgani.

Genitália externa

No início da quarta semana de gestação um tubérculo genital se desenvolve cefalicamente à membrana cloacal. Eminências labioescrotais e pregas urogenitais logo se desenvolvem de cada lado da membrana cloacal. O tubérculo genital alonga-se imediatamente e é chamado de falo, sendo tão maior nas fêmeas quanto nos machos. Quando o septo urorretal funde-se com a membrana cloacal no final da sexta semana de gestação, ele a divide em membrana anorretal

dorsalmente e membrana urogenital ventralmente, que logo se rompem para formar o ânus e a abertura urogenital, respectivamente. Um sulco uretral forma-se na superfície ventral do falo e é contínuo com a abertura urogenital. Apesar das características sexuais externas diferentes começarem a aparecer durante o período fetal inicial, tanto a genitália externa do sexo masculino quanto a do sexo feminino são muito semelhantes até o final da nona semana de gestação.

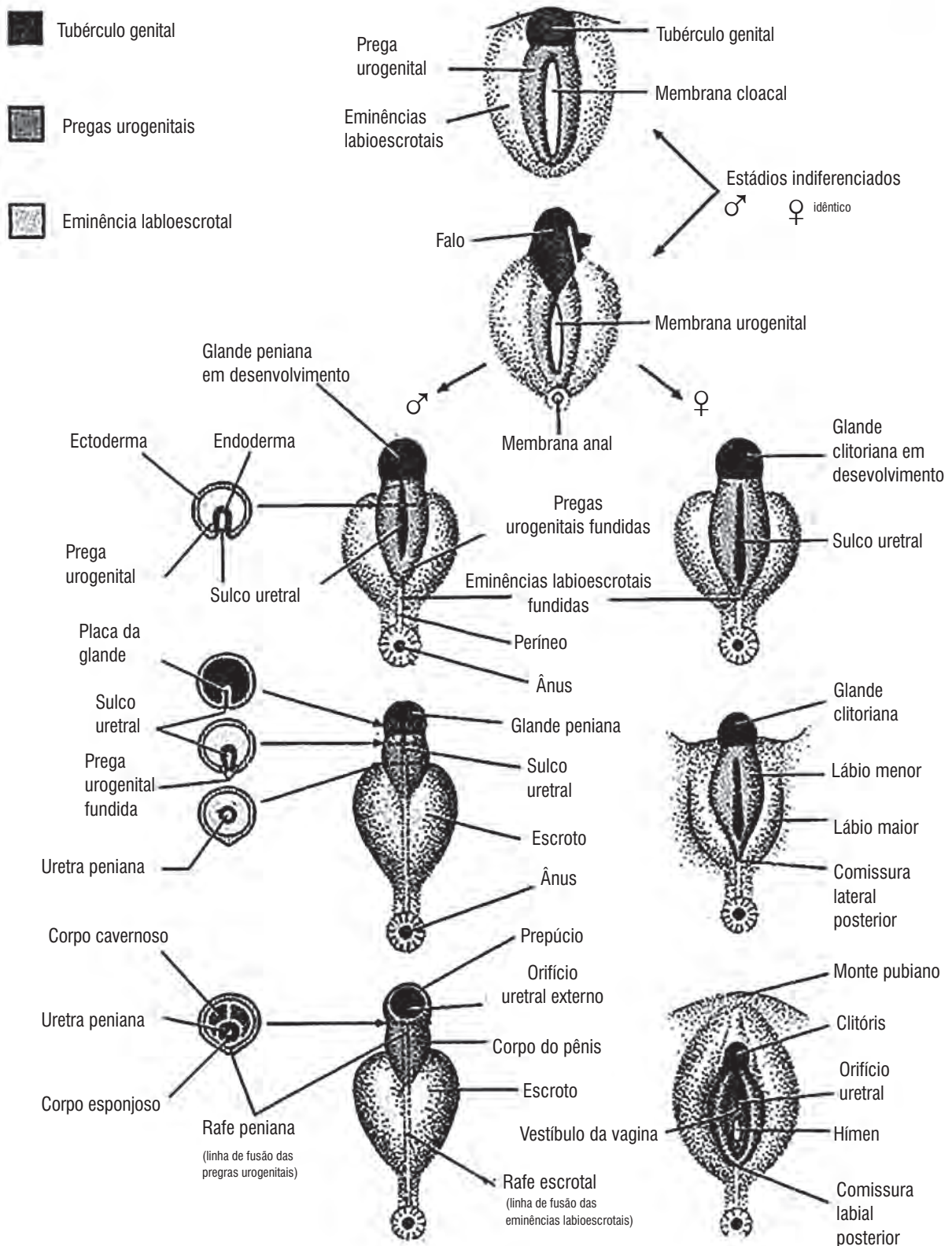
Genitália externa masculina

Seu desenvolvimento é influenciado pelos andrógenos secretados pelos testículos fetais. À medida que o falo alonga-se para formar o pênis, ele puxa as pregas urogenitais anteriormente, que formam as paredes laterais do sulco uretral, que se localiza na superfície ventral do pênis. Esse sulco é percorrido por uma extensão do endoderma desde a porção fállica do seio urogenital (Figura 8). Pregas urogenitais fundem-se ao longo da superfície ventral inferior do pênis para formar a uretra peniana. Como resultado, o orifício uretral externo se move progressivamente em direção à glândula do pênis (Figura 8). Na extremidade da glândula, uma invaginação ectodérmica forma um cordão celular chamado placa glandular. A divisão dessa placa origina um sulco na superfície ventral da glândula, contínuo com o sulco uretral do pênis. O fechamento do sulco uretral move o orifício uretral à extremidade da glândula, unindo as duas partes da uretra peniana. Durante a 20ª semana de gestação, uma dobra de pele cresce na margem distal do pênis sobre a glândula, formando o prepúcio. Os corpos cavernosos e esponjoso desenvolvem-se a partir do tecido mesenquimal do falo (Figura 8). Eminências labioescrotais crescem uma em direção à outra e se fundem para formar o escroto (Figura 8).

Genitália externa feminina

Na ausência de andrógenos, ocorre a feminização da genitália externa. O falo alonga-se rapidamente no início, mas seu crescimento pouco a pouco se retarda e o clitóris fica pequeno (Figura 8). Similarmente, o clitóris desenvolve-se como o pênis, mas não há fusão do sulco urogenital, a não ser diante do ânus. Pregas urogenitais não fundidas formam os lábios menores (Figura 8). Eminências labioescrotais unem-se posteriormente para formar a comissura labial posterior e anteriormente para produzir uma elevação arredondada denominada de monte púbico. Em sua maior parte, eminências labioescrotais permanecem não fundidas e formam os lábios maiores. Partes fállicas da parte

Figura 8 – Desenvolvimento da genitália externa nos sexos masculino e feminino (Moore KL. Embriologia clínica. 2. ed.; 1978).



urogenital originam o vestibulo da vagina, no interior da qual se abrem a uretra, a vagina e os ductos das glândulas vestibulares maiores (Figura 8).

Migração das gônadas

Testículos: por volta do terceiro mês de gestação, o testículo localiza-se retroperitonealmente na pelve maior. Uma faixa fibromuscular, denominada de gubernáculo, estende-se do polo inferior do testículo ao tecido subcutâneo do abaulamento escrotal. Inferiormente ao polo inferior do testículo, o peritônio hernia-se à maneira de divertículo junto à parte anterior do gubernáculo, atingindo, por fim, a bolsa testicular por meio dos músculos abdominais. Essa herniação do peritônio recebe o nome de processo vaginal. O testículo permanece no canal inguinal até o sétimo mês de gestação. No final do oitavo mês, ele normalmente atinge a bolsa. Posteriormente, a parte proximal ou abdominal do processo vaginal oblitera-se, de modo que essa prega de peritônio seja convertida na túnica vaginal do testículo. O processo de descida do testículo é influenciado pelos hormônios androgênicos e pelo *MIF*.

Ovários: por meio do gubernáculo, o ovário fica unido aos tecidos da dobra genital e então fixa-se no canal uterovaginal em desenvolvimento à medida que faz junção com as tubas uterinas. Essa parte do gubernáculo entre o ovário e o útero transforma-se no ligamento próprio do ovário (ou ligamento útero-ovárico). A parte entre o útero e os grandes lábios origina o ligamento redondo do útero. O ligamento redondo do útero impede a descida extra-abdominal, permitindo que o ovário desça para a pelve menor. Posteriormente às tubas uterinas, na superfície superior do mesentério urogenital que desceu com o ovário, situa-se o ligamento largo. Um pequeno processo vaginal forma-se e estende-se em direção do abaulamento labial, mas geralmente encontra-se obliterado após a descida completa do ovário.

Glândulas acessórias do sistema genital

No sexo masculino são a próstata, as vesículas seminais e as glândulas bulbouretrais. Com exceção das vesículas seminais, as glândulas acessórias masculinas derivam-se de ácinos dispostos ao longo dos segmentos do seio urogenital primitivo.

Próstata: múltiplos brotamentos endodérmicos surgem da parte prostática da uretra e crescem ao interior do mesênquima que a envolve. Estroma prostático diferencia-se do mesênquima associado, enquanto o epitélio

glandular diferencia-se a partir das células endodérmicas desses brotamentos. Sinais parácrinos provenientes do estroma permitem diferenciação dos tipos celulares do epitélio prostático. Uma vez diferenciado, o epitélio também sinaliza para que o estroma diferencie seus elementos celulares, como as células musculares lisas.

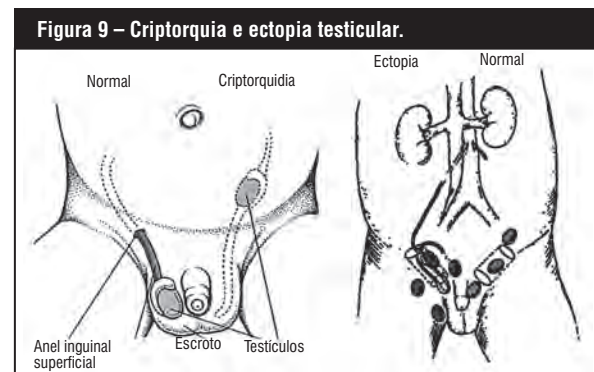
Glândulas bulbouretrais: desenvolvem-se de brotamentos mesodérmicos da porção membranosa da uretra. Fibras musculares lisas e estroma diferenciam-se do mesênquima adjacente.

Vesículas seminais: derivam dos segmentos terminais dos ductos mesonéfricos.

No sexo feminino, crescem brotos a partir da uretra ao interior do mesênquima que a envolve, formando as glândulas uretrais e parauretrais. Esses dois conjuntos de glândulas correspondem à glândula prostática no sexo masculino. Projeções similares a partir do seio urogenital formam as glândulas vestibulares maiores (de Bartholin), homólogas às glândulas bulbouretrais no sexo masculino.

Anomalias do sistema genital

Criptorquidismo, ectopia testicular, hipospádias e epis-pádias serão abordados em capítulos específicos (Figura 9).



LEITURA RECOMENDADA

1. Bostwick D, Chen L. Urologic surgical pathology. Philadelphia: Mosby; 2008.
2. Ellis H. Clinical anatomy. UK: Blackwell Publishing; 2008.
3. Moore KL. Embriologia clínica. In: Sistema urogenital: sistemas urinário e genital. Rio de Janeiro: Interamericana; 1978.
4. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. In: Sistema urogenital. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
5. Sadler TW, Langman J. Langman: embriologia médica. In: Sistema urogenital Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
6. Silva FAQ. PROTEUS (Palestras e reuniões organizadas para a preparação ao título de especialista em urologia. In: Organogênese normal e patológica do trato urinário e genital. São Paulo: Planmark; 2009.
7. Smith DR. Urologia geral. In: Embriologia do sistema geniturinário. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
38

Obstrução da Junção
Ureteropielíca

Fábio José Nascimento
Alexandre Den Julio

INTRODUÇÃO

Obstrução congênita da junção ureteropielica (JUP) pode ser definida como restrição ao fluxo urinário da pelve em direção ao ureter que, se não for tratada, pode provocar deterioração progressiva da função renal.

Essa condição persiste como desafio clínico por causa da impossibilidade de se determinar qual paciente apresenta obstrução e qual será beneficiado por terapia intervencionista, não havendo exame subsidiário que defina objetivamente esse parâmetro.

EPIDEMIOLOGIA

Acomete todos os grupos pediátricos, com incidência de 1 caso/1.500 nascimentos, com predominância no sexo masculino, especialmente no período neonatal, quando a prevalência chega a ser de 2:1 em relação ao sexo feminino. Ocorre mais frequentemente no lado esquerdo, sendo bilateral em até 40% dos casos.

Observamos aumento na incidência no período neonatal por causa do maior número de diagnósticos antenatais após introdução de ultrassonografia (US) de rotina, com segundo pico mais tardiamente, na adolescência, com aparecimento de sintomas.

Obstrução de JUP é a causa mais comum de hidronefrose antenatal, correspondendo a até 48% dos casos de dilatação do trato urinário, superando a incidência de rim multicístico displásico, seu principal diagnóstico diferencial.

PATOGÊNESE

Existem algumas correntes de investigação etiológica para tentar elucidar o mecanismo da obstrução congênita da JUP, como embriogênica, anatômica, funcional e histológica.

Na maioria dos casos de estenose congênita de JUP, a doença é causada por fatores intrínsecos, como segmento ureteral aperistáltico, pregas mucosas obstrutivas, pólipos ureterais e raramente por estenose verdadeira do ureter. Dentre os fatores extrínsecos, destaca-se vaso renal polar inferior cruzando anteriormente a JUP, que pode ser a única causa da obstrução ou existir associado a um fator intrínseco.

Até 10% dos casos de JUP pode ser doença secundária a refluxo vesicoureteral (RVU) de alto grau. Nesses casos, o tratamento da patologia obstrutiva (estenose de JUP) deve preceder ou ser concomitante ao tratamento do RVU.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Período antenatal e neonatal: antes da utilização de US pré-natal os neonatos eram diagnosticados com estenose de JUP por meio de palpação de massa abdominal, sendo geralmente assintomáticos. Em casos de pacientes com rim único ou com JUP bilateral pode eventualmente ocorrer oligodrâmio, azotemia, distúrbio hidroeletrólítico ou oligoanúria. Urosepse pode ser a manifestação inicial, embora com menor frequência.

Crianças em fase pré-escolar, adolescentes e adultos: os principais sintomas são dor abdominal ou lombar episódica, geralmente desencadeada ou agravada por ingestão hídrica abundante e acompanhada de náuseas ou de vômitos. Hematúria pode ser observado após trauma, possivelmente por ruptura de pequenos vasos da mucosa da via excretora.

DIAGNÓSTICO

O rim pode ser visualizado entre as 16^a a 18^a semanas de gestação, período no qual quase a totalidade do líquido amniótico é de urina, mas exame a partir da 28^a semana é mais sensível para detecção de alterações do trato urinário.

Na US obstétrica, devemos avaliar o diâmetro ântero-posterior da pelve e valores acima de 4 a 5 mm no segundo trimestre de gestação ou acima de 5 a 7 mm no terceiro trimestre podem indicar a patologia. Outros parâmetros devem também ser avaliados nesse exame, além de dilatação pielica, como espessura do córtex renal, sua ecogenicidade, cistos corticais e dilatação infundíbulo calicial associada. Esses dados ultrassonográficos estão padronizados na classificação da Sociedade Internacional de Urologia Fetal e nos permitem avaliar a gravidade da doença.

Se o diâmetro for maior que 20 mm no período antenatal, denota-se maior risco de necessidade de correção cirúrgica pós-natal. Além disso, devemos avaliar lateralidade, severidade da dilatação, ecogenicidade dos rins, associação de dilatação ureteral, volume vesical, sexo e volume de líquido amniótico.

Uma vez diagnosticada dilatação do trato urinário no período antenatal, devemos realizar US na primeira semana de vida, mas em casos com dilatação bilateral, rim único ou oligoâmnio, recomenda-se US pós-natal imediata.

Caso não seja evidenciada hidronefrose nas primeiras 72 horas de vida, o exame deve ser repetido após esse período, pois oligúria fisiológica neonatal pode ter prejudicado temporariamente a detecção da dilatação.

A maior parte desses pacientes são portadores de hidronefrose fisiológica ou transitória, com taxa de regressão espontânea de 40%, sendo que a medida ântero-posterior da pelve pode variar nas diversas avaliações por causa dos diferentes graus de hidratação e de esvaziamento vesical.

Os rins crescem constantemente e se desenvolvem nessa fase e diversos exames são úteis para avaliação desses pacientes para se diagnosticar precocemente algum prejuízo funcional secundário à obstrução da JUP.

Ultrassonografia

Exame padrão para diagnóstico de hidronefrose na infância, pois tem ampla disponibilidade, é pouco invasivo e não utiliza radiação ionizante, o que o torna ideal para realização de exames seriados.

Devemos considerar caliectasia, espessura do parênquima renal, sinais de displasia renal (pela determinação da ecogenicidade do parênquima renal e pelo aparecimento de cistos corticais), dilatação do ureter, análise da espessura e esvaziamento da bexiga, propiciando avaliação global do trato urinário e auxiliando no diagnóstico diferencial com outras patologias, como RVU, megaureter e válvula de uretra posterior.

Sua realização de forma seriada mostra controle evolutivo das alterações previamente diagnosticadas, podendo com isso prever a possibilidade de obstrução ao ser comparada com outros exames ou com o rim contralateral. Não consegue diagnosticar a obstrução, tão pouco determinar a possibilidade de piora da hidronefrose ou de sua regressão espontânea.

Renograma radiosotópico dinâmico (^{99m}Tc -DTPA ou ^{99m}Tc -MAG3)

Um dos exames mais utilizados para avaliação de obstrução, embora sujeito a muitos artefatos. Substituiu

amplamente a urografia excretora, pois permite a quantificação da função renal diferencial, além de estimar a velocidade de depuração, podendo ser realizado a partir da quarta semana de vida.

Padronização da técnica é imprescindível para interpretação dos resultados, para reprodutibilidade e para seguimento fidedigno dos pacientes. Deve-se assegurar hidratação adequada com infusão de solução salina endovenosa, na proporção de 15 ml/kg de peso, 30 minutos antes da infusão do diurético, seguida de manutenção com 4 ml/kg/h durante o procedimento. A dose recomendada de furosemida é de 1 mg/kg para crianças no primeiro ano de vida e de 0,5 mg/kg às demais até a dose máxima de 40 mg. Como o volume vesical tem influência na velocidade de depuração do radiofármaco pelo rim, deve-se realizar cintilografia com o paciente sondado ou realizar outra imagem após micção.

Cintilografia renal é para aferição da taxa de filtração glomerular e de sua depuração através do sistema coletor e da via excretora. Para isso, utilizamos radiofármacos como o DTPA, que é exclusivamente filtrado pelo glomérulo, estimando a taxa de filtração nos primeiro e terceiro minutos após sua infusão endovenosa. Atualmente, o radiofármaco preconizado para neonatos com imaturidade renal é o MAG3, excretado pelo túbulo contorcido proximal e que apresenta valores mais acurados da função renal.

O tempo para infusão do diurético pode variar e ser administrado antes do radiofármaco, concomitante a ele ou após 15 a 20 minutos. Em qual momento, foi administrado diurético para avaliação adequada da curva de depuração do radiofármaco.

Para análise correta da curva de drenagem, devemos considerar a função renal e a drenagem gravitacional da urina e ter certeza de que a bexiga está vazia. Basear-se no padrão da curva para diagnosticar obstrução é medida simplista para uma condição complexa. Déficit de drenagem associado à dilatação da via excretora não significa necessariamente obstrução. Devemos realizar exames seriados para comprovar prejuízo à função renal diferencial ou piora na curva de depuração do radiofármaco para indicarmos o tratamento cirúrgico.

A curva de depuração do radiofármaco após diurético e T1/2 (tempo necessário para eliminação de 50% do radiofármaco) pode indicar obstrução ou apenas estase quando está alterada.

Em casos com suspeita de acometimento cortical renal, podemos utilizar o radiofármaco DMSA, que possibilita melhor visibilização de cicatrizes renais, auxiliando na indicação para tratamento intervencionista. Determinação da função renal diferencial permite diagnosticar assimetria de função, função ipsilateral diminuída (geralmente <40%) ou decréscimo da função renal ipsilateral no seguimento (geralmente >10%), sugestivos de obstrução e utilizados para indicar tratamento cirúrgico.

Para avaliarmos um estudo cintilográfico renal, devemos considerar grau de maturação renal, proporção corporal, função renal diferencial, capacidade da pelve, reabsorção tubular, tempo e efeito do diurético, efeito da gravidade e grau de enchimento vesical.

Urografia por ressonância magnética

Método para definir com maior precisão a anatomia do trato urinário, calcular a função renal diferencial e tentar definir a obstrução. Define a função renal diferencial por meio da aferição do volume de parênquima renal, que sofreu realce e aferição do tempo de trânsito renal.

Existem estudos que mostram superioridade do método quando comparado à US ou ao renograma radiossotópico. Apresenta sensibilidade semelhante ao renograma, porém com melhor especificidade, na tentativa de deliberar entre procedimento cirúrgico ou observação.

Urografia excretora

Fornecer mais detalhes anatômicos que os exames precedentes, permitindo alguma avaliação funcional da excreção renal de cada lado, embora forneça parâmetros considerados menos objetivos que o renograma radiossotópico (diminuição ipsilateral na concentração do contraste e retardo ipsilateral na excreção).

É pouco utilizada em neonatos, já que nessa faixa etária não há boa contrastação renal pelo fato de a urina ser marcadamente hipotônica, além de ser difícil obter preparo intestinal adequado, e pelo risco de reações alérgicas e de nefrotoxicidade pelo contraste. Exposição a maior radiação ionizante e a contrastes iodados são fatores que devem ser considerados na indicação desse exame.

Pielografia ascendente

Tem pouca indicação como exame pré-operatório por causa da invasividade e do risco de contaminar um sistema potencialmente obstruído. Se indicado no mesmo ato cirúrgico da pieloplastia, em poucas situações pode auxiliar no planejamento cirúrgico, definindo anatomia e posição da JUP (e melhor via de acesso), extensão da estenose e estenose em outros pontos do ureter em crianças menores, estenose mais longas e estenoses múltiplas são mais frequentes.

Estudo fluxo-pressão/teste de Whitaker

Realizado por meio da colocação de uma sonda na pelve renal e outra na bexiga para se aferir a diferença de pressão no sistema, durante infusão de líquido na pelve renal, a uma velocidade pré-estabelecida.

Padronizado para adultos, carece de padronização à faixa pediátrica. Por sua invasividade e pela grande faixa de valores duvidosos, é pouco utilizado.

Pacientes com função renal muito deprimida, especialmente quando operados ou submetidos anteriormente a nefrostomia, podem ser os que mais se beneficiem, pois são casos em que renograma e urografia são menos conclusivos.

Uretrocistografia miccional

Deve ser realizada em casos com suspeita de associação com RVU, podendo ocorrer concomitante com estenose de JUP em até 14% dos casos.

TRATAMENTO

Tratamento da estenose de JUP é realizado em pacientes com obstrução sintomática, diagnosticada por dor lombar intermitente ou infecção urinária febril recorrente. Em pacientes assintomáticos realiza-se seguimento periódico para detecção precoce de alterações secundárias à uropatia obstrutiva, como piora da função renal global (rim único ou doença bilateral), comprometimento progressivo da função renal unilateral, aumento no diâmetro ântero-posterior da pelve pela US ou ainda hidronefrose grau III ou IV, segundo a classificação da Sociedade de Urologia Fetal.

Tratamento cirúrgico pode ser realizado por via aberta, endoscópica ou laparoscópica. Técnicas abertas podem ser divididas em desmembradas ou com uso de retalhos de pelve.

Técnica desmembrada tem a vantagem de preservar vasos anômalos, excisar o segmento ureteral patológico e finalmente realizar pieloplastia redutora. Pieloplastia com uso de retalhos de pelve é indicada para casos de implantação alta do ureter e para casos com estenoses longas.

Pieloplastia desmembrada

descrita por Anderson-Hynes em 1949, até hoje tem grande aplicabilidade por causa da possibilidade de preservação do vaso anômalo, da excisão do segmento ureteral estenótico e da redução da pelve renal, quando necessário. Pode ser realizada por lombotomia clássica, laparotomia subcostal anterior ou lombotomia posterior, que é a via de acesso preferida para tratamento em neonatos.

Pieloplastia desmembrada consiste na identificação da JUP, na ressecção da porção ureteral acometida e na sutura ureteropielíca espatulada associadas à derivação urinária com cateter duplo J ou, menos frequentemente, nefrostomia, e finalmente no posicionamento de dreno laminar. Tipo de drenagem pós-operatória (intubada interna ou externa e drenagem externa) é matéria de controvérsia até hoje, sendo que alguns cirurgiões utilizam rotineiramente apenas drenagem externa.

Contudo, sugere-se que a utilização de derivação urinária nessas cirurgias diminua a incidência de extravasamento e de formação de urinoma após reparo da obstrução. Complicações pós-operatórias precoces são infrequentes, porém pode haver fístula urinária prolongada.

Conduta expectante é a melhor maneira de se conduzir uma perda discreta, mas se for persistente, pode ser tratado endoscopicamente pelo posicionamento de cateter duplo J. Se a fístula urinária for acompanhada de sinais de alarme, como febre, dor lombar e hidronefrose progressiva, realiza-se drenagem com nefrotomia percutânea para descompressão renal.

Pacientes sem melhora da função renal no pós-operatório, com declínio no tempo de depuração do radiofármaco ou ainda com piora da hidronefrose e da função renal devem ser submetidos a nova pieloplastia

desmembrada ou a ureterocalicostomia, que consiste na amputação do polo inferior do rim com anastomose ampla entre o ureter proximal e o agrupamento calicinal inferior.

Pieloplastia desmembrada videolaparoscópica

Pieloplastia desmembrada laparoscópica tem a mesma taxa de sucesso da técnica aberta, ultrapassando 95%. Pode ser realizada por via transperitoneal ou retroperitoneal e sua curva de aprendizado é relativamente longa por causa da necessidade de anastomose ureteropielíca.

Seu objetivo é reduzir a morbidade relacionada à lombotomia, com recuperação mais precoce, menos tempo de internação e menor utilização de analgésicos.

Crianças abaixo dos dois anos de idade têm boa tolerância à via lombar posterior, não justificando a realização de procedimentos minimamente invasivos. Pieloplastia laparoscópica pode ser assistida por robótica para facilitar a sutura ureteropielíca, expandindo a factibilidade da técnica minimamente invasiva para mais urologistas sem experiência em laparoscopia reconstrutiva.

Endopielotomia

Incisão ureteral endoscópica que pode ser realizada anterogradamente por punção percutânea ou retrogradamente por ureteroscopia.

O sucesso da endopielotomia varia de 50 a 95% e é inferior ao da pieloplastia aberta. Essa variação na taxa de sucesso ocorre principalmente por causa da seleção dos pacientes candidatos ao tratamento endourológico.

Pacientes com obstruções longas, hidronefrose de grande monta, comprometimento importante da função renal e vasos anômalos têm piores resultados com endopielotomia, sendo fatores preditivos negativos para sucesso do tratamento.

Deve ser realizada lateralmente à JUP em virtude da menor incidência de vascularização nessa topografia, estendendo-se 1 cm distal a obstrução e de 1 a 2 cm proximal a obstrução, até que a gordura perirrenal seja visualizada.

Falha no tratamento ocorre no primeiro ano na maioria dos pacientes e nesses casos a pieloplastia aberta não apresenta dificuldades, podendo se realizar ainda nova tentativa endoscópica.

Endopielotomia é um procedimento seguro e sua principal complicação é a hematúria macroscópica, por vezes necessitando de transfusão sanguínea ou intervenção. Outras possíveis complicações decorrem da tentativa de acesso renal percutâneo em cálices médios ou superiores.

Endopielotomia retrógrada pode ser realizada por ureteroscopia, com incisão lateral na JUP de forma análoga ao procedimento anterógrado, seguido de dilatação do segmento excisado com balão, com posterior posicionamento de cateter duplo J. Sua taxa de sucesso é semelhante à endopielotomia anterógrada, eliminando a necessidade de nefrostomia.

Existe ainda a possibilidade de se realizar endopielotomia retrógrada com balão *Acucise*, dotado de alça monopolar de 3 cm que permite incisão e dilatação do segmento estenótico concomitantemente. É preciso certificar se há extravazamento de contraste após o procedimento para assegurar boa taxa de sucesso.

Endopielotomia para tratamento de estenose de JUP primária em crianças permanece controverso, principalmente em razão do alto sucesso conquistado pela pieloplastia clássica, que tem baixa morbidade e pode ser realizada por pequena lombotomia. Entretanto, pode ser indicada para crianças que tiveram insucesso na pieloplastia ou para adultos.

SEGUIMENTO

Sucesso do tratamento significa redução da hidronefrose associada à estabilização ou à melhora da função renal diferencial pela cintilografia, com queda no tempo de depuração do radiofármaco. Em casos previamente sintomáticos, espera-se resolução do quadro álgico no pós-operatório.

Em pacientes submetidos a nefrostomia é possível obter imagem da anastomose em torno do 14º dia de pós-operatório por meio de pielografia descendente, que mostrará integridade da via excretora e permitirá retirada da nefrostomia.

Caso tenha sido derivado com cateter duplo J, deve permanecer de 2 a 6 semanas, sendo retirado a seguir.

Estudo ultrassonográfico deve ser realizado após seis semanas do procedimento ou após retirada do cateter para avaliar a dilatação do trato urinário. Cintilografia renal pode ser realizada após um ano

da pieloplastia, principalmente em casos que havia deteriorização da função renal para seguimento desses pacientes.

CONCLUSÕES

Estenose de JUP é a causa mais frequente de obstrução do trato urinário superior, mas as indicações cirúrgicas permanecem controversas, sobretudo para paciente assintomático com rim contralateral normal.

Os exames mais utilizados para diagnóstico são US e renograma radioisotópico, mas padronização da técnica e parâmetros analisados são essenciais para evitar erros de interpretação.

Nos casos com indicação de cirurgia, a técnica aberta oferece excelentes resultados, embora atualmente haja uma tendência de refinar o procedimento com uso de técnicas menos invasivas, particularmente a via laparoscópica.

Apesar disso, o urologista deve dominar diversas técnicas cirúrgicas e vias de acesso, escolhendo as mais convenientes de forma individualizada, de acordo com características específicas de cada caso.

LEITURA RECOMENDADA

1. Carr M, El-Ghoneimi A. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AE, Craig AP (eds). *Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children*. Campbell-Walsh Urology. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.
2. Tan BJ, Smith AD. Ureteropelvic junction obstruction repair: When, how, what? *Curr Op Urol*. 2004;14(2):55-9.
3. Eskild-Jensen A, Gosdon I, Piepsz A, Frokiaer J. Interpretation of the renogram: Problems and pitfalls in hydronephrosis in children. *BJU Int*. 2004;94(6):887-92.
4. Hemal AK, Mukherjee S, Singh K. Laparoscopic pyeloplasty versus robotic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: A series of 60 cases performed by a single surgeon. *Can J Urol*. 2010;17(1):5012-6.
5. Thiel DD. What is the best treatment for ureteropelvic junction obstruction? In response to: Ureteropelvic junction obstruction: Which is the best treatment today? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(5):669.
6. Onol FF, Akba A, Köse O, Onol SY. Short stay pyeloplasty with transverse dorsal lumbotomy incision: our 10-year experience. *Urology*. 2009;74(6):1309-12.
7. Amón JH, del Valle GN, Rodríguez LA, Conde RC, Rodríguez TV, Martínez-Sagarra JM. Long-term follow-up of antegrade endopyelotomy. Factors that influence the outcome. *Actas Urol Esp*. 2009;33(1):64-8.
8. Szydelko T, Kope R, Kasprzak J, Apozna ski W, Kołodziej A, Zdrojowy R, et al. Antegrade endopyelotomy versus laparoscopic pyeloplasty for primary ureteropelvic junction obstruction. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(1):45-5.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
39

Megaureter

Ricardo Jordão Duarte
Francisco Tibor Dénes

INTRODUÇÃO

O termo megaureter foi utilizado pela primeira vez por Caulk, em 1923, para descrever o caso de uma mulher com ectasia ureteral distal sem a proporcional dilatação da pelve renal. Refere-se a um ureter anormal por apresentar dilatação e eventual tortuosidade. Associa-se a essa condição algum fator obstrutivo funcional ou mecânico ao fluxo de urina. Conceitualmente, pode se dizer que ureteres com calibre de 7 mm ou mais são considerados dilatados.

CLASSIFICAÇÃO

Megaureter pode ser primário, relacionado a alterações congênicas do próprio ureter, ou secundário, relacionado a anormalidades obstrutivas da bexiga ou da uretra (Tabela 1). Megaureter primário é classificado em obstrutivo, refluxivo e não obstrutivo, não refluxivo. O primário obstrutivo tem como causa um segmento ureteral distal com disfunção peristáltica em consequência de anormalidades histológicas. Segundo estudos, “adinamismo” ureteral relaciona-se a alterações na composição e na distribuição das fibras musculares e de colágeno da parede ureteral, contrapondo-se à teoria clássica de anomalia ganglionar descrita por Caulk em 1923. Além de adinamismo, há nítida diminuição do calibre ureteral nesse segmento (Figura 1). Dependendo da extensão do segmento ureteral dilatado, o megaureter pode ser classificado em segmentar ou completo (Figura 2).

Megaureter obstrutivo secundário relaciona-se a doenças da bexiga ou da uretra que comprometem o ureter. Urina que não flui adequadamente a jusante da bexiga fica represada e gera pressões elevadas, dilatando o ureter. Os exemplos mais frequentes dessas situações são bexiga com disfunção neurogênica, válvula de uretra posterior e estenoses de colo vesical ou de uretra.

Figura 1 – A) Megaureter esquerdo com dilatação e tortuosidade ureteral, além de hidronefrose; B) Ureter do mesmo paciente após dissecação intravesical evidencia segmento distal com afilamento característico de megaureter primário.

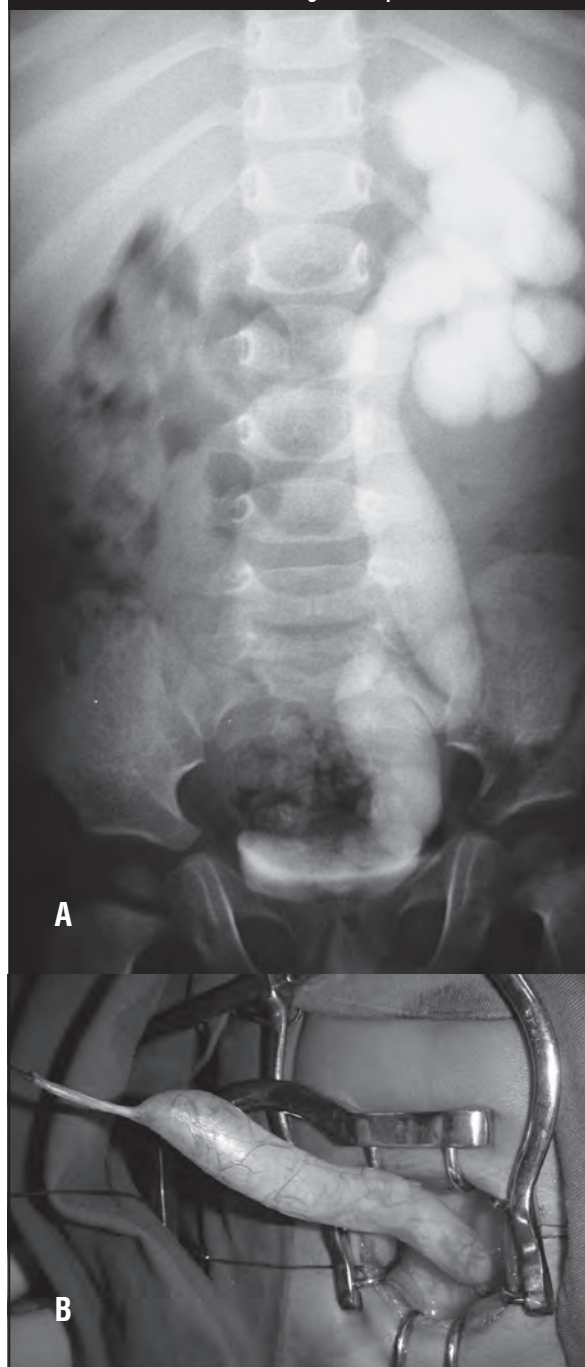


Tabela 1 – Classificação internacional de megaureter

	Obstrutivo	Refluxivo	Não refluxivo, não obstrutivo
Primário	Intrínseco	Única anormalidade	Idiopático
Secundário	Extrínseco ou obstrução infravesical	Bexiga neurogênica Válvula uretra posterior	Poliúria Infecção

Figura 2 – Megaureter segmentar à direita associado a dolicomegaureter com hidronefrose à esquerda.



Megaureter refluxivo ocorre em consequência de segmento ureteral intravesical curto ou ausente, de divertículo paraureteral congênito ou ainda de outros desarranjos da junção ureterovesical. Essas alterações permitem que o refluxo de urina aumente a pressão no interior do ureter. Nesses casos, podem ocorrer aumento de colágeno e redução de fibras musculares, que contribuem para diminuir o peristaltismo. Megaureter refluxivo, que ocorre na síndrome de *Prune belly* (triade de Eagle-Barret), é uma condição especial por apresentar orifício ureteral lateralizado, caracteristicamente refluxivo, associado a eventual obstrução primariamente na junção ureterovesical e a dobras excessivas do ureter redundante.

Megaureter não obstrutivo, não refluxivo primário relaciona-se à poliúria fisiológica do período neonatal, eventualmente associado a algum fator obstrutivo discreto. Embora essa teoria seja aceitável, outras também são consideradas, como atraso na maturação ureteral, que compromete peristaltismo, hiperreflexia vesical ou obstrução uretral transitória. Megaureter não obstrutivo, não refluxivo secundário ocorre principalmente nos casos de atonia ureteral por toxina bacteriana em

infecções, mas pode ser relacionado com poliúria de diabéticos e de nefropatas.

Um pequeno grupo de pacientes (2% dos casos) tem associação de fator obstrutivo e refluxivo decorrentes de segmento ureteral intravesical reduzido que não impede o refluxo vesicoureteral (RVU), mas ao mesmo tempo tem peristaltismo ineficiente que causa estase, acarretando dilatação do ureter.

DIAGNÓSTICO

Uso rotineiro de ultrassonografia (US) no controle gestacional dos fetos alterou radicalmente o diagnóstico e o manejo do megaureter. Anteriormente, esse diagnóstico correspondia a 8% dos casos de malformação do trato urinário, subindo para 23% observados atualmente, índice inferior somente ao de diagnóstico de estenose de junção pieloureteral, que corresponde a 40% dos casos. No megaureter há predomínio de meninos, mais frequentemente do lado esquerdo, sendo bilateral em 25% dos casos. Trato urinário alto contralateral é disgenético ou ausente em 9% dos casos. Não há evidências de fatores hereditários predisponentes, mas observa-se maior incidência em algumas famílias.

Quando há diagnóstico antenatal de dilatação do trato urinário, deve-se realizar US de controle no segundo ou no terceiro dia de vida. Se for normal, repete-se após um mês. Contudo, caso haja evidências de dilatação em qualquer um dos exames, recomenda-se a prescrição de antibióticos profiláticos, realiza-se ureterocistografia miccional (UCM) e estudo dinâmico com radioisótopos (DTPA) após um mês de vida.

Quando o diagnóstico não foi antenatal, o megaureter pode se manifestar com episódios de infecção urinária, dor abdominal, hematuria, litíase urinária, massas abdominais palpáveis ou, em situações mais severas, com uremia. US serve para iniciar a investigação, mas também deve obrigatoriamente ser complementada com UCM e estudo cintilográfico renal.

UCM pode ser realizada por fluoroscopia com contraste iodado ou com agente radioisotópico. Além de identificar eventual RVU, o método fluoroscópico oferece vantagens por mostrar detalhes anatômicos da bexiga e da uretra, particularmente a eventual presença de válvula de uretra posterior. Contudo, sua dose de radiação não é desprezível, particularmente por incidir sobre os genitais. Por outro lado, cistografia radioisotó-

pica, embora mais sensível para identificar RVU, não documenta eventuais alterações anatômicas da bexiga e da uretra.

Estudo renal radioisotópico dinâmico, potencializado por diurético, oferece informações importantes do trato urinário superior, quantificando a função e documentando a dinâmica de esvaziamento de cada rim. O agente mais utilizado em nosso meio é o ácido dietilneletriaminopentaácido (TC-99m DTPA). Apesar das vantagens sobre urografia excretora, muitas variáveis interferem com aquisição e interpretação dos seus resultados. Por isso, é importante a padronização do exame com relação a variáveis de hidratação da criança, momento de administração do diurético e aquisição das curvas de tempo-atividade. Além disso, TC-99m DTPA não é utilizado no primeiro mês de vida porque nessa fase, a criança apresenta baixos índices de filtração glomerular; sendo o MAG3 considerado mais adequado para esse período.

Urografia excretora, embora auxilie sobremaneira na avaliação de detalhes anatômicos ureterais, tem seu uso cada vez mais restrito nessa faixa etária, devido a forte dose de radiação associada.

Apesar de útil em casos indefinidos pelos exames anteriores, prova urodinâmica do trato urinário superior (prova de Whitaker) tem aplicação limitada por seu caráter invasivo. É realizada por meio de punção percutânea da pelve renal e de infusão contínua de 10 ml por minuto de solução salina, instalando-se sonda vesical para drenagem da solução. Pressões intrapiélicas são monitoradas, sendo que valores acima de 14 cm de H₂O são consideradas como sugestivas de obstrução.

TRATAMENTO

Baseado nos exames acima, é possível diagnosticar e classificar o megaureter, estabelecendo-se a estratégia de tratamento. Embora dependa de sua etiologia, sabe-se de antemão que o tratamento é inicialmente clínico, havendo indicação de cirurgia em casos de dor persistente, infecção recorrente, hematuria e piora da função renal, o que ocorre entre 9,6 a 28% dos casos.

Megaureter obstrutivo primário sem refluxo tem tratamento inicialmente conservador, que consiste em manter profilaxia antibiótica e aguardar resolução espontânea ou pelo menos postergar a intervenção cirúrgica para idade mais favorável, superior a 12 me-

ses. Controles periódicos são indicados por meio de análise de urina e de cultura associada à US. Estudo radioisotópico deve ser repetido se houver evolução desfavorável. Se a criança tiver dilatação maciça com acentuado comprometimento renal (creatinina superior a 2,5 mg/dl), displasia e infecções intratáveis ou sepse e, extravasamento urinário em idade inferior a 12 meses, pode se beneficiar de derivações urinárias temporárias, particularmente ureterostomias cutâneas distais.

Megaureter refluxivo primário também é a princípio tratado conservadoramente. Não é rara a cura espontânea desses casos. Do mesmo modo, o tratamento consiste em profilaxia antibiótica e, em controle com exame de urina trimestrais e US. Se houver piora da função do rim acometido, deve-se repetir o estudo com radioisótopos. Atualmente, o tratamento por meio de injeção subureteral de ácido hialurônico, de microesferas de silicone ou de outras substâncias formadoras de volume pode ser uma alternativa para acelerar a resolução desses casos, reduzindo uso de antibiótico profilático, número de consultas, exames laboratoriais e de imagem. Semelhante ao megaureter obstrutivo, se houver condições desfavoráveis, a derivação do ureter distal pode ser indicada. O tratamento clínico permite resolução espontânea em 30 a 50% dos casos.

Megaureter não obstrutivo, não refluxivo ocorre em aproximadamente 10% das crianças com hidronefrose antenatal e frequentemente tem resolução espontânea quando submetidas a tratamento de profilaxia antibiótica. Contrariamente, a maioria dos casos de megaureter obstrutivo e refluxivo necessita de tratamento cirúrgico devido a implantação lateral ou ectópica, e de segmento ureteral aperistáltico. Mesmo nesses casos, indica-se tratamento conservador até a criança atingir idade mais favorável para cirurgia, geralmente de 12 meses.

Megaureter secundário deve ser tratado por meio da resolução da causa de origem, eliminando-se esses fatores obstrutivos.

Independentemente de sua natureza, o tratamento cirúrgico do megaureter tem por princípio remoção do ureter distal adinâmico, redução do calibre ureteral e reimplante ureteral com técnica antirrefluxo. Redução do calibre ureteral é realizada por meio de duas técnicas: remodelagem do ureter com exérese do excesso (*tailoring*) ou realização de plicatura do excesso, dobra sobre o próprio ureter (*folding*). O ureter é remodelado ao diâmetro de uma sonda de 10 ou 12 F, sendo o reimplante

ureteral realizado pelas técnicas de Leadbetter-Politano, Cohen, Lich-Gregoir ou de Pakin.

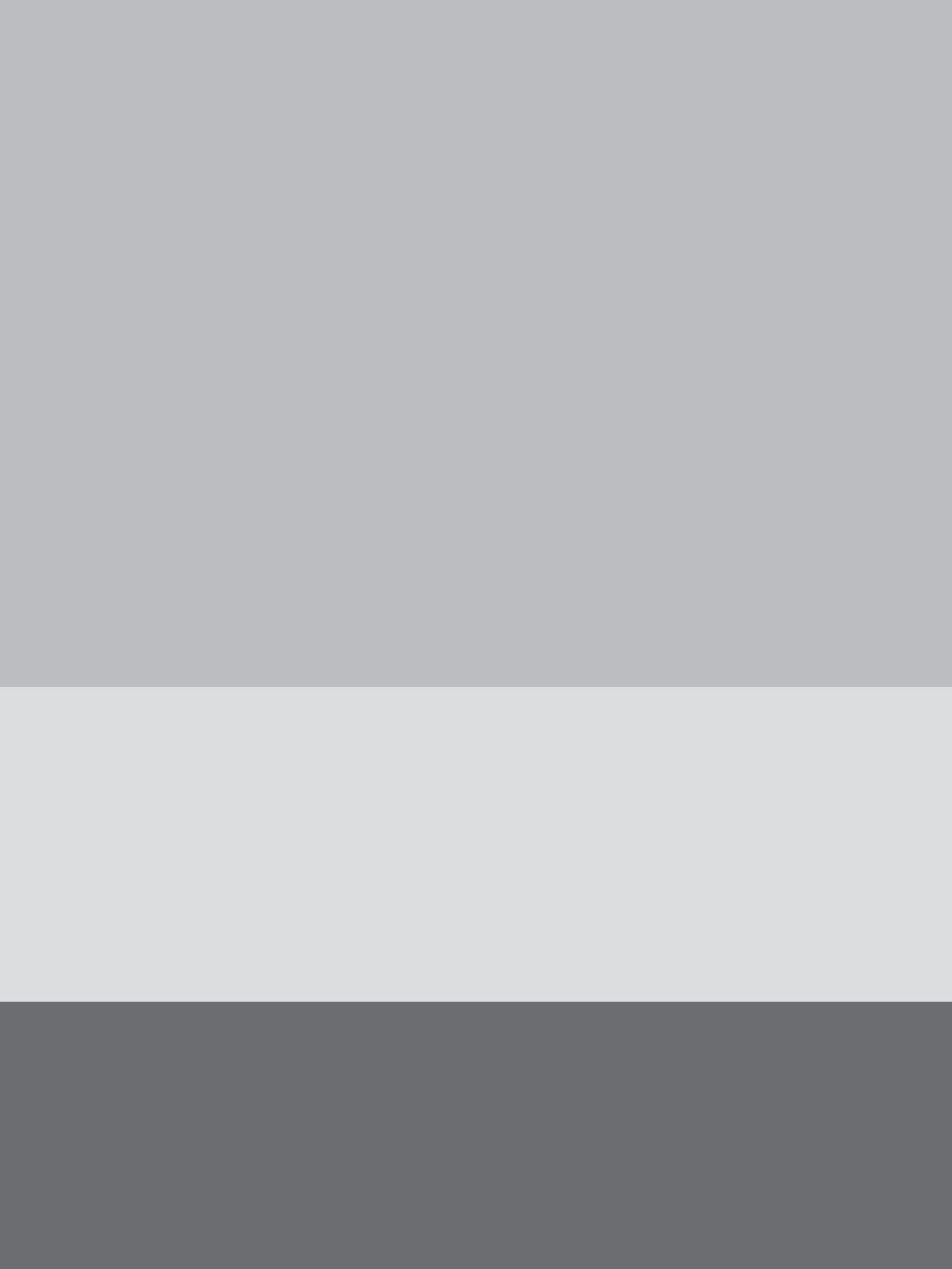
Sucesso do tratamento cirúrgico ocorre entre 75 a 95% dos casos. Entre as complicações pós-operatórias mais frequentes inclui-se obstrução do ureter reimplantado por edema. Colocação de cateter de longa permanência (duplo J) por 2 a 3 meses pode solucionar esses casos. Outra complicação possível é a isquemia do segmento reimplantado, que pode evoluir para estenose e exigir nova abordagem cirúrgica. Persistência de RVU é descrita em aproximadamente 5% dos casos, mas pode ter resolução espontânea em até seis meses. Nos casos de persistência do refluxo, injeção subureteral de substâncias específicas pode ser uma alternativa.

CONCLUSÃO

O emprego rotineiro do US antenatal revelou elevada incidência de megaureter. A maioria dos casos tem resolução espontânea com tratamento clínico, contudo; nas crianças com indicação cirúrgica, a cura é obtida em até 95% dos pacientes.

LEITURA RECOMENDADA

1. Hellstrom M, Hjalmas K, Jacobsson B, Jodal U, Oden A. Normal ureter diameter in infancy and childhood. *Acta Radiol.* 1985;26:433-9.
2. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *ARJ Am J Roentgenol.* 1987;148:959.
3. King LR. Megaloureter definition, diagnosis and management. *J Urol.* 1980;123:222-3.
4. Khoury A, Bagli DJ. Reflux and megaureter. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AE, Craig AP (eds). *Campbell-Walsh Urology.* 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.3423-81.
5. Wicox D, Mouriquand P. Management of megaureter in children. *Eur Urol.* 1998;98:73-8.
6. Joseph DB. Ureterovesical junction anomalies - megaureters. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PD (eds). *Pediatric urology.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.347-58.
7. Berrocal T, Lopes-Pereira P, Arjonilla A, Gutierrez J. Anomalies of the distal ureter, bladder, and urethra in children: Embryologic, radiologic and pathologic features. *Radiographics.* 2002;22(5):1139-64.
8. Peters CA, Mandell J, Lebowitz RL. Congenital obstruction megaureters in early infancy: Diagnosis and treatment. *J Urol.* 1989;142:641.
9. Hendren WH. Megaureter. In: O'Donnell B, Koff SA (eds). *Pediatric urology.* 3. ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1997. p.430-9.
10. McLellan DL, Retik AB, Bauer SB, Diamond DA, Atala A, Mandell J, et al. Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureters. *J Urol.* 2002;168:2177-80.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
40

Válvula de Uretra
Posterior

Samuel Saiovici
Luiz Figueiredo Mello

INTRODUÇÃO

Válvula de uretra posterior (VUP) é a causa mais comum de obstrução uretral congênita em crianças, com incidência de 1:3000 a 1:8000 nascidos vivos, e de 2 a 8 novos casos em unidades de referência em urologia pediátrica por ano.

Caracteriza-se por estrutura membranosa com origem na mucosa do assoalho da uretra prostática, junto ao verumontano, inserção distal anterior e oblíqua em relação ao eixo longitudinal e abertura de tamanho variável, relacionado ao grau de expressão da doença.

O termo “válvula” implica em obstrução num único sentido, no caso ao fluxo urinário anterógrado, sem dificuldade de instrumentação retrógrada. A classificação proposta por Young vem sendo desafiada, porém ainda não abandonada, com proposição de renomeação das VUP como COPUM (do inglês, *congenital obstructive posterior urethral membranes* ou membranas obstrutivas congênicas da uretra posterior).

A possibilidade de diagnóstico antenatal, de intervenção fetal e de necessidade de avaliação urológica em berçário, além de associação com displasia renal em graus variáveis, refluxo vesicoureteral, patologia vesical, disfunção miccional e insuficiência renal, tornam a VUP, em sua apresentação clínica e em sua abordagem terapêutica, um verdadeiro desafio ao urologista.

HISTÓRICO

Morgagni, em 1717, foi o primeiro a descrever a condição de válvula uretral, reconhecida posteriormente por Langenbeck, em 1802. Budd, em 1840, Pickard, em 1855, e Tolmatschew, em 1870, publicaram disseções em necropsias de pacientes com válvula. Atribuem-se a Tolmatschew e a Bazy, em 1903, os primeiros estudos sistemáticos da anomalia.

Em 1912, Young foi o primeiro a diagnosticar VUP endoscopicamente e tratou o paciente de maneira suprapúbica com cistostomia. Posteriormente, utilizou a abordagem perineal, por meio de rotura forçada da válvula com sondas. Em 1915, realizou o primeiro tratamento endoscópico bem-sucedido em adulto, utilizando aparelho com modificações por ele idealizadas; em 1920, empregou a mesma técnica numa criança.

Randall, em 1921, tratou um doente com cauterização transuretral, forma mais utilizada até hoje.

O crescente número de casos diagnosticados deve-se

inicialmente à utilização sistemática de cistouretrografia miccional a partir de 1957 (Kjellberg) e à ultrassonografia (US) fetal e neonatal a partir da década de 1970.

EMBRIOGÊNESE E ETIOPATOGENIA

Acredita-se que VUP estaria associada à interação de múltiplos genes de pequeno efeito, como tem sido descrito em outras anomalias urológicas relacionadas ao desenvolvimento do ducto mesonéfrico.

Existem várias teorias embriológicas para explicar o aparecimento das VUPs, como serem estruturas müllerianas, representarem desenvolvimento exagerado das pregas normais, serem resquício da membrana urogenital, serem produto da junção anormal entre ducto ejaculatório e utrículo prostático e ainda de serem fusão do colículo seminal com a porção anterior da uretra. A teoria mais aceita é a de inserção anormal e persistência mais distal dos ductos de Wolff (Stephens).

CLASSIFICAÇÃO

Em 1919, Hugh Hampton Young et al. classificaram as VUPs em três tipos, com base em achados de necropsia, admitindo como parâmetros sua localização em relação ao verumontano e seu aspecto. Atualmente, aceitam-se apenas as do tipo I (95% dos casos) como VUP, em função da obstrução num único sentido e da posição em relação ao verumontano, já descritos. As do tipo II e III representam hipertrofia das pregas coliculares proximais ao verumontano (comum em obstrução distal) e estenose congênita da uretra (diafragma transversal ao plano uretral distal ao verumontano, com obstrução nos dois sentidos (anterógrado e retrógrado), respectivamente.

A classificação de Young vem sendo questionada em face da instrumentação prévia, da visibilização endoscópica inadequada e da distorção de peças de necropsia. Dewan et al. propuseram a unificação de terminologia para obstruções uretrais como COPUM.

ANATOMIA PATOLÓGICA E FISIOPATOLOGIA

VUPs são membranas delgadas formadas por tecido conjuntivo fibroso, com pequena quantidade

de fibras elásticas e musculares lisas, recobertas em ambas as faces por epitélio do tipo transicional, habitualmente hipoplásico e, às vezes, ulcerado. Tornam-se obstrutivas quando da fusão das bordas anteriores.

A obstrução que a válvula representa ao fluxo urinário provoca dilatação e alongamento da uretra prostática por escassez de tecido muscular, que envolve a uretra em comparação com a parede vesical. O colo vesical pode ficar hipertrofiado, porém sem caráter obstrutivo.

Com a obstrução infravesical fetal pela VUP a bexiga necessita de alta pressão para esvaziamento. O ciclo normal de enchimento e de esvaziamento para desenvolvimento vesical e para aquisição de complacência não ocorre, resultando em hipertrofia e em hiperplasia do músculo detrusor, além de aumento numérico de terminações colinérgicas e de depósito de colágeno. Repercussões decorrentes da dificuldade de esvaziamento vesical iniciam-se em torno da décima semana de vida intrauterina. Hipertrofia do trígono vesical pode determinar alongamento do ureter intramural, o que poderia ser uma proteção ao refluxo vesicoureteral. Elevada pressão intravesical aumenta a resistência ao esvaziamento ureteral, fazendo com que fiquem dilatados e hipertrofiados. Refluxo vesicoureteral aparece em cerca de 50% dos doentes.

Nos rins, as alterações decorrem da obstrução, com atrofia parenquimatosa, pielonefrite, displasia em graus variados (15 a 20%), nefrite intersticial e doença microcística.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Uretero-hidronefrose bilateral em fetos do sexo masculino, associada à bexiga espessada e constantemente cheia, caracteriza o aspecto ultrassonográfico antenatal do diagnóstico de VUP. Oligo-hidrâmnio evolutivo revela a gravidade da insuficiência renal fetal. Atualmente, em 60 a 80% dos casos realiza-se diagnóstico pré-natal. VUP seria a única uropatia obstrutiva passível de tratamento intrauterino com algum benefício estimado. Porém displasia renal já estabelecida no momento do diagnóstico e seu eventual tratamento, além das complicações maternas e fetais, restringem a abordagem antes do nascimento.

Nos casos de suspeita diagnóstica antenatal e de confirmação pós-natal de comprometimento bilateral

do trato urinário superior, exame de uretrocistografia miccional é obrigatório ainda no berçário.

Em neonatos sem imagem pré-natal, obstrução infravesical pode se apresentar como distensão abdominal secundária à retenção vesical, uretero-hidronefrose (rins palpáveis) e ascite urinosa. Febre, como manifestação clínica de infecção urinária, e sepse, anemia e icterícia, prejuízo do crescimento ou perda de peso, desidratação e desequilíbrio hidroeletrólítico. Vômitos e diarreia podem ser manifestações da infecção e/ou de insuficiência renal.

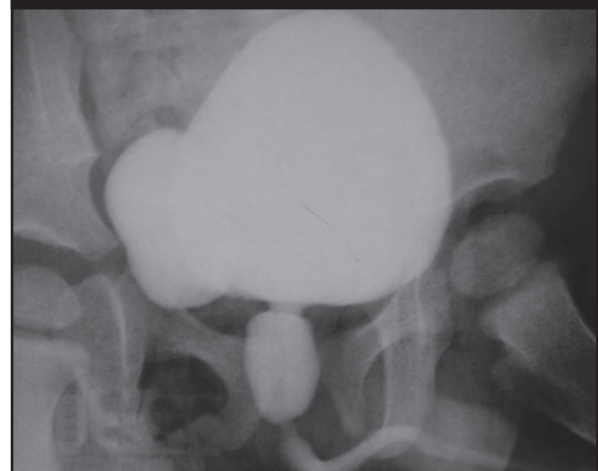
Obstrução grave com displasia renal resulta em pouca produção de urina fetal com oligo-hidrâmnio e hipoplasia pulmonar secundária, com possibilidade de ocorrência de síndrome do desconforto respiratório.

Infecção do trato urinário aparece em mais de 50% das crianças maiores de um ano de idade portadoras de VUP e frequentemente é responsável pelo diagnóstico.

Quadro miccional mais evidente, caracterizado por perdas urinárias, urgência, alterações do jato e gotejamento, são sintomas presentes em crianças maiores.

Cistouretrografia miccional ainda é o exame padrão-ouro no diagnóstico de VUP, bem como da associação com refluxo vesicoureteral secundário (Figura 1).

Figura 1 – Cistouretrografia miccional mostra aspecto típico de VUP associada a divertículo vesical.



Ascite urinosa, divertículo vesical e refluxo vesicoureteral maciço em unidade renal displásica são formas de apresentação clínica chamadas de *pop off* (protetoras) uni ou bilateralmente do trato urinário superior.

TRATAMENTO DE NEONATO COM VUP

Avaliação global do neonato é necessária, com especial interesse nas funções pulmonar (hipoplasia associada) e renal (displasia variável) e possível infecção. Confirmada a suspeita de obstrução infravesical (VUP), a abordagem inicial deve ser de drenagem vesical com cateter uretral fino (4 ou 6) sem balão e previsão de curta permanência. Habitualmente, a passagem de cateter uretrovesical retrógrado não oferece dificuldade, sendo rara a necessidade de cateter suprapúbico.

A creatinina sérica nos primeiros dias de vida reflete os níveis maternos, sem indicar a real avaliação da função renal do recém-nascido. É necessária dosagem seriada por 7 a 10 dias após desobstrução vesical para indicação real e prognóstico.

Para meninos nascidos a termo, com peso e funções normais e ausência de infecção, deve-se considerar o tratamento primário da VUP. Novos equipamentos endoscópicos mudaram a abordagem dos neonatos, sendo possível a utilização de eletrodos ou de alças de ressecção sob visão direta, com pequeno risco de lesão uretral. No passado, muitas crianças eram tratadas com cauterizações sem visualização e dirigidas por radioscopia ou com derivação externa vesical (vesicostomia), enquanto aguardavam crescimento e aumento do diâmetro uretral para permitir tratamento endoscópico.

Para doentes com uretras de pequeno diâmetro, infecção urinária ou septicemia, distúrbio hidroeletrólítico e insuficiência renal indica-se vesicostomia.

Em neonato com insuficiência renal grave ou sua manutenção após vesicostomia, pode ser indicada derivação supravesical (pielostomia ou ureterostomia cutânea).

TRATAMENTO DE VUP

Historicamente, a destruição das válvulas era realizada de maneira aberta ou com longos períodos de cateterismo de demora, com complicações inaceitáveis. Outras técnicas sem a visualização direta, como utilização de ganchos, de balões, de cateteres e de valvulótomos com ou sem auxílio de radioscopia, são apenas referências na literatura, sem valor atualmente como tratamento de VUP.

Tratamento da válvula pode ser realizado por acesso retrógrado (mais comum) ou anterógrado (via vesicostomia ou cistostomia primária) em crianças de baixo peso e com

diâmetro uretral reduzido ou na ausência de equipamento endoscópico infantil (comum em nosso meio). Para ressecção, ablação ou cauterização, independentemente do termo, podem ser utilizados eletrodos, fibras, alças ou ganchos de ressecção com correntes de baixa voltagem (ressecção ou cauterização) ou a laser.

Cauterização das válvulas pode ser realizada nas posições de 4 e 8 horas, de 5 e 7 horas, anteriormente na de 12 horas ou ainda nas 3 posições. O objetivo não é a remoção completa de tecido, apenas sua destruição para permitir bom fluxo urinário, pois a lesão térmica tardia causada pela corrente elétrica costuma ser maior que a inicialmente evidenciada no intraoperatório (Figura 2). O colo vesical geralmente hipertrofiado secundariamente não deve ser ressecado ou fulgurado (como no passado) pela possibilidade de provocar incontinência urinária.

Nos casos de derivação vesical ou supravesical prévia, “desderivação” deve ser concomitante ao tratamento de VUP. Cateterismo vesical deve permanecer por 1 a 3 dias, permitindo a passagem precoce de urina no local, diminuindo os riscos de estenose.

Complicações do tratamento endoscópico de VUP são raras, principalmente ablação incompleta e estenose. Observação da micção por parte dos familiares substitui a avaliação do fluxo em neonatos e em lactentes. Controle uretrocistográfico é dispensável na avaliação das crianças desde que não haja distúrbio miccional ou retenção vesical.

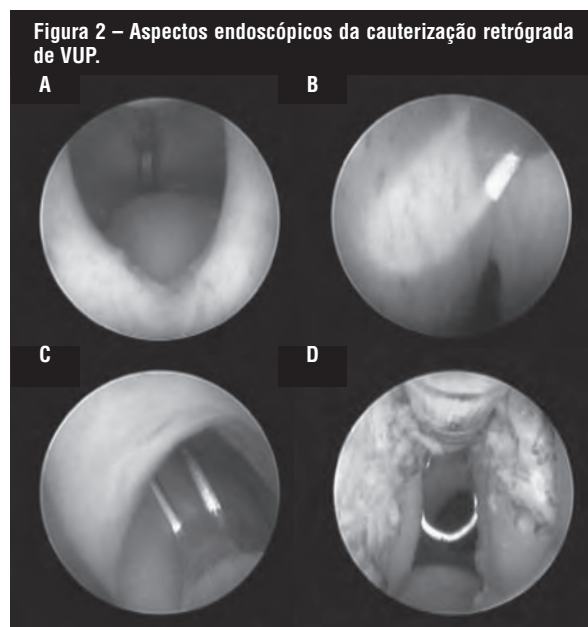
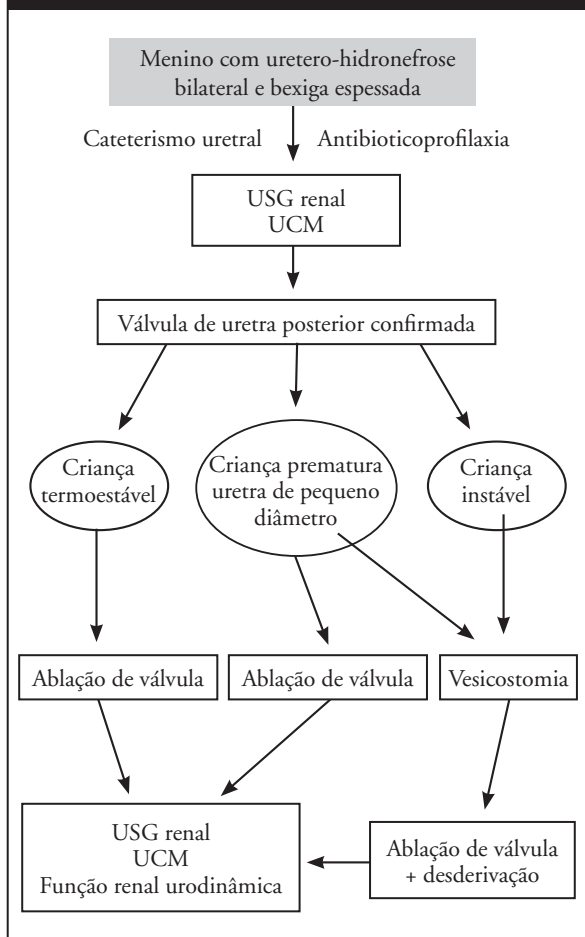


Figura 3 – Algoritmo do tratamento da válvula de uretra posterior
(Sajovici S, et al. Projeto Diretrizes, AMB e CFM, 2006).



SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO E FATORES PROGNÓSTICOS

Após tratamento das VUPs e desderivação espera-se melhora anatômica e funcional do trato urinário. Alguns fatores contribuem para avaliação da evolução da doença e indicam prognóstico, evidenciando que em alguns casos devemos observar mais atentamente e atuar no sentido de retardar a piora e a evolução para insuficiência renal crônica.

Refluxo vesicoureteral desaparece ou melhora em dois terços dos casos e habitualmente não requer correção. Refluxos de alto grau associados à displasia renal também podem desaparecer e, é interessante lembrar da possibilidade de utilização do urotélio dessa unidade, se necessário em ampliações vesicais.

Estima-se que a creatinina sérica ao final do primeiro ano de vida menor que 1,0 mg indique bom prognóstico e que, quando acima desse valor, poderia evoluir para insuficiência renal crônica. Dosagem de renina plasmática também teria valor prognóstico.

Dilatação persistente do trato urinário superior incomoda muito a pediatras e a nefrologistas, mas na maioria dos casos, podemos evidenciar que ela tem relação com o grau de distensão vesical, isto é, sem obstrução com a bexiga vazia e obstrução variável com a bexiga cheia, dependente, portanto, de complacência vesical. São raros os casos em que há necessidade de abordagem cirúrgica da junção ureterovesical por obstrução. Quando eventualmente poderíamos caracterizar tal necessidade, na maioria dos casos ampliação vesical é a melhor solução.

Perda urinária é fator de mau prognóstico, ocorrendo por poliúria secundária à lesão renal e por baixa complacência vesical.

“BEXIGA DE VÁLVULA”

Progressão ou persistência da dilatação do trato urinário superior, apesar da desobstrução cirúrgica bem-sucedida, define o quadro.

Persistência de alta pressão de micção acarreta, sequencialmente, hipertrofia da musculatura vesical com diminuição da complacência e da capacidade funcional, hipercontratibilidade, uretero-hidronefrose e/ou refluxo vesicoureteral, nefropatia e poliúria e urina residual, caracterizando o verdadeiro “vilão” evolutivo, isto é, a bexiga.

Após tratamento cirúrgico das VUPs, a bexiga habitualmente mantém hipercontratibilidade por certo período, com posterior melhora, por causa do aumento de fibrose. Aspecto urodinâmico costuma mostrar essa evolução, isto é, hiper-reflexia inicial associada ou não à dissinergia (hipertrofia secundária do colo vesical) e à hipertonia como monótono quadro de diminuição de complacência e de capacidade funcional. Atonia ou falência miogênica é rara e pode estar associada à utilização prolongada de anticolinérgicos mesmo após diminuição da hipercontratibilidade.

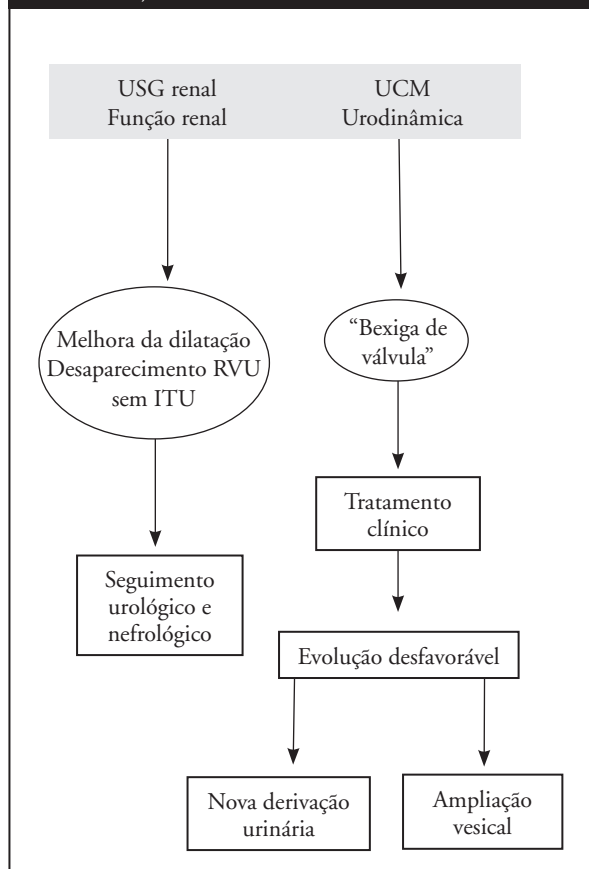
Tratamento de “bexiga de válvula” inclui micções programadas, anticolinérgicos e cateterismo

intermitente. Hipertonia também pode ser aliviada temporariamente com utilização de toxina botulínica. Nos casos de pior evolução clínica com comprometimento renal e poliúria secundária, devemos lembrar da hiperdistensão noturna, sugerida por Koff, e da necessidade de cateterismo noturno intermitente ou de demora.

Ampliação vesical deve ser realizada quando houver dificuldade de controlar clinicamente a piora da função e da dilatação renal ou quando já instalada, como pré-operatório ao transplante renal.

Evolução da doença a longo prazo depende do comportamento e do tratamento das complicações vesicais.

Figura 4 – Algoritmo do tratamento e do seguimento pós-ablação da válvula (Saiovici S, et al. Projeto Diretrizes, AMB e CFM, 2006).



INSUFICIÊNCIA RENAL E TRANSPLANTE

Mesmo com diagnóstico e com possibilidade de desobstrução uretral precoce, acompanhamento e tratamento vesical após ablação de VUP e diminuição das derivações supravesicais e das cirurgias em junção ureterovesical, em cerca de 30% das crianças ainda se evidencia piora gradativa e evolução para insuficiência renal crônica. A incidência de insuficiência renal crônica após 10 a 15 anos do diagnóstico inicial varia de 10 a 21% e pode atingir 51% aos 20 anos de idade.

Avaliação inicial apropriada, tratamento adequado e seguimento multidisciplinar podem ajudar a evitar ou postergar a necessidade de transplante renal ou melhorar a sobrevida do enxerto.

Resultados tardios de crianças ou de adolescentes submetidos a transplante renal, tendo como causa inicial uropatia obstrutiva à VUP, parecem não diferir de outras séries por causas não obstrutivas de insuficiência renal crônica.

LEITURA RECOMENDADA

1. Dewan PA. Congenital obstructing posterior urethral membranes (COPUM): Further evidence for a common morphological diagnosis. *Pediatr Surg Int.* 1993;8:45-50.
2. Young HH, Frontz WA, Baldwin JC. Congenital obstruction of posterior urethra. *J Urol.* 1919;3:289.
3. Saiovici S, Nobre YTDA, Cardoso SNC, Tucci Jr S, Goldraich NP. Projeto Diretrizes AMB. vol IV.
4. Koff SA, Mutabagani KH, Jayanthi VR. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J Urol.* 2002;167:291-7.
5. Glassberg KI. The valve bladder syndrome: 20 years later. *J Urol.* 2001;166(4):1406.
6. Duckett JW Jr. Cutaneous vesicostomy in childhood. The Blocksom technique. *Urol Clin North Am.* 1974;1:485-95.
7. Dekermaker S, Jesus LE. Válvula de uretra posterior in Rhoden EL. *Urologia no Consultório. Porto Alegre: Artmed; 2009.*
8. Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, Duffy PG, Fay J, Ransley PG, et al. Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol.* 1988;62:59-62.
9. Zaontz MR, Firlit CF. Percutaneous antegrade ablation of posterior urethral valves in infants with small caliber urethras: an alternative to urinary diversion. *J Urol.* 1986;136(1 Pt 2):247-8.
10. Biewald W, Schier F. Laser treatment of posterior urethral valves in neonates. *Br J Urol.* 1992;69:425-7.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
41

Refluxo
Vesicoureteral

Miguel Zerati Filho
Adriano Almeida Calado

INTRODUÇÃO

Refluxo vesicoureteral (RVU) é o fluxo retrógrado de urina da bexiga ao trato urinário superior, geralmente congênito e relacionado ao desenvolvimento embriológico, podendo ser também uma condição adquirida ou secundária. Refluxo urinário facilita a ascensão de bactérias aos rins, predispondo dessa forma a ocorrência de infecções (pielonefrites). Resposta imunoinflamatória causada pela infecção pielonefrítica pode resultar em lesão renal e formação de cicatrizes, situação denominada nefropatia de refluxo.

Incidência do RVU em crianças saudáveis é extremamente baixa, variando de 0,3 a 1,8%. Por outro lado, quando estudamos grupos de crianças com infecção do trato urinário (ITU), a prevalência de RVU é de aproximadamente 30%, variando de 25 a 40%. Refluxo familiar é comum, presente em 26 a 46% dos irmãos assintomáticos.

RVU é uma das patologias mais importantes da infância e, quando não tratada adequadamente, tem alta morbidade e pode resultar em lesão renal com consequente hipertensão arterial e insuficiência renal crônica (IRC).

ETIOLOGIA

RVU pode ser classificado em primário e secundário. O primário refere-se à anomalia congênita da junção ureterovesical e o secundário seria decorrente de obstrução

funcional (bexiga neurogênica) ou anatômica (válvula de uretra posterior) do trato urinário inferior ou de patologias que descompensem a junção ureterovesical, como ureterocele.

CLASSIFICAÇÃO

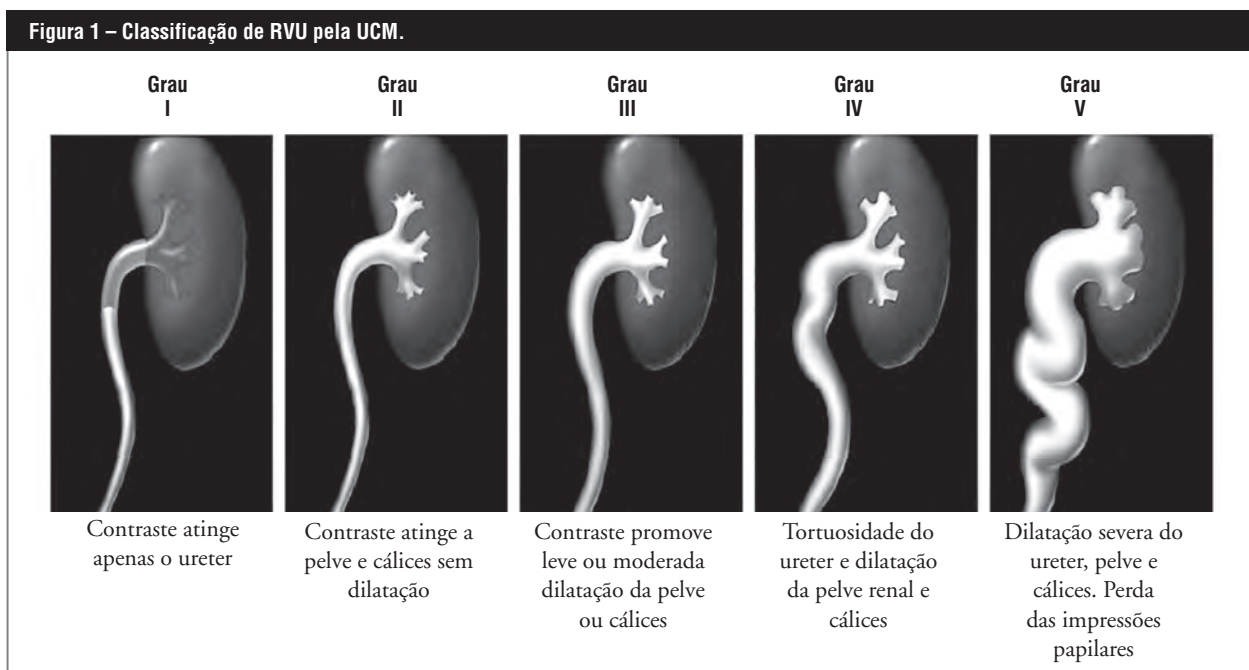
Uretrocistografia miccional (UCM) ainda é o principal exame complementar no diagnóstico e na classificação do RVU. A classificação proposta pelo *International Reflux Study Committee* é aceita universalmente como padrão-ouro (Figura 1) e a gravidade do refluxo é determinada em graus de I a V.

DIAGNÓSTICO

Apresentação clínica mais comum em crianças com RVU é na forma de ITU, que pode ou não ser acompanhada de febre, cuja constatação se faz por meio do exame de urina I e de urocultura.

Ultimamente, houve aumento no número de pacientes diagnosticado a partir de investigação neonatal. Uma revisão sistemática recente mostrou que RVU pode ser a causa primária de hidronefrose antenatal em 15% dos casos.

Na última década, foram consideráveis a evolução e a modificação nas indicações dos exames complementares para diagnóstico de RVU. Questionamentos sobre o real papel dos antibióticos na profilaxia das infecções urinárias



em crianças portadoras de RVU e identificação de novos fatores relacionados com recorrência das infecções urinárias (como constipação e disfunção vesicouretral) tem determinado uma abordagem mais conservadora no diagnóstico e no tratamento de RVU.

Didaticamente, podemos dividir as principais indicações atuais para investigação do RVU em três grupos: crianças portadoras de ITU, irmãos assintomáticos e hidronefrose antenatal.

A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda a realização de UCM para todas as crianças com idade entre dois meses e dois anos após o primeiro episódio de ITU febril. Para crianças acima de dois anos, fatores como idade de ocorrência da ITU, sexo, febre e recorrência devem ser considerados antes da solicitação de UCM. Qualquer criança do sexo masculino com infecção urinária febril documentada deve realizar UCM.

Pesquisa sobre refluxo em crianças assintomáticas com irmãos portadores de RVU baseia-se no fato de RVU ser a alteração hereditária mais comum no trato urinário. Apresenta herança de padrão dominante com expressão parcial. Gêmeos monozigóticos têm mais risco que dizigóticos. Hollowell e Greenfield (2002), em estudo que analisou 1.768 irmãos assintomáticos, mostraram incidência média de 32% de RVU e aproximadamente dois terços desses pacientes tinham RVU de baixo grau (graus I e II). A recomendação atual é que se realize cistografia radioisotópica ou cistografia ultrassonográfica em irmãos assintomáticos abaixo da idade de controle miccional, e ultrassonografia (US) convencional para crianças de maior idade como avaliação inicial. Caso a US mostre alguma anormalidade sugestiva de lesão renal cortical, fica formalmente indicada a realização de UCM. Para pacientes sintomáticos, os critérios de indicação seguem a regra apresentada no tópico anterior.

Pesquisa sobre RVU na hidronefrose antenatal baseia-se na possibilidade de dilatação renal decorrer do fluxo retrógrado de urina aos rins. Van Eerde et al. (2007) realizaram uma metanálise para revisar o valor da hidronefrose antenatal na ocorrência de RVU pós-natal. Dentre os 1.178 casos analisados, sua prevalência foi de 14,9%. Alguns estudos sugerem que refluxo diagnosticado a partir de hidronefrose antenatal tem taxa de resolução espontânea mais elevada quando comparada a casos descobertos após ITU. Consenso atual é a realização de US pós-natal para avaliação de hidronefrose e de parênquima renal. Se não houver alteração no tamanho renal ou na anormalidade

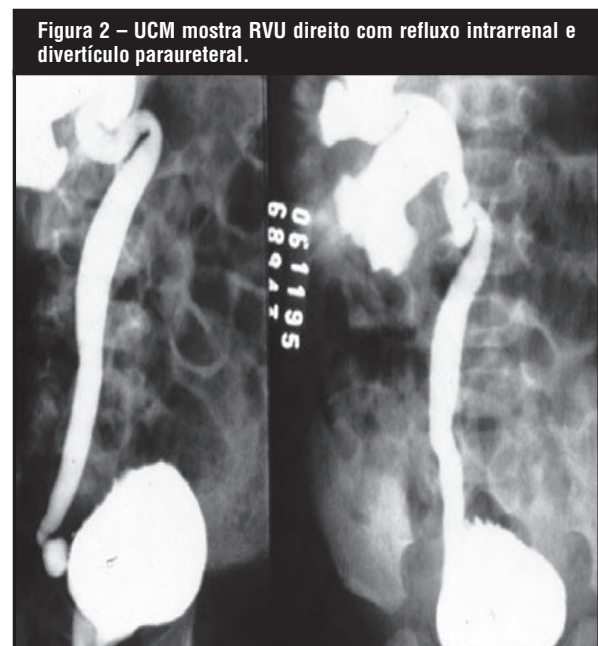
parenquimatosa, indica-se UCM apenas se a hidronefrose antenatal for de grau elevado (grau 3 ou 4 pela escala da Sociedade de Urologia Fetal), bilateral ou se houver dilatação ureteral associada.

Métodos de imagem realizados na avaliação de RVU dividem-se entre os que objetivam diagnosticar RVU e aqueles que avaliam o trato urinário superior na busca de cicatrizes renais. Exames complementares também permitem diagnosticar outras anomalias associadas. Dentre as mais frequentes, podemos destacar duplicidade ureteral completa e obstrução da junção ureteropielica (JUP).

O exame ideal para diagnóstico de RVU deveria ser isento de radiação, não necessitar de cateterização uretral ou de sedação, ter baixo custo e alta acurácia e permitir detalhamento anatômico. Analisando esses requisitos, é fácil constatar que nenhum dos exames atualmente disponíveis preenche todos os parâmetros. A seguir, apresentaremos os tradicionais métodos para diagnóstico de RVU – UCM e cistografia radioisotópica – e abordaremos alguns métodos alternativos descritos na literatura.

URETROCISTOGRAFIA MICCIONAL (UCM)

UCM utiliza iodo como meio de contraste e permite a classificação de RVU e a avaliação da anatomia vesical e uretral (Figura 2). Como refluxo pode ser um fenômeno



intermitente, principalmente em pacientes sem dilatação ureteral, o exame deve ser sempre realizado com acompanhamento fluoroscópico, sendo aconselhável pelo menos três enchimentos vesicais, antes de excluir o diagnóstico de RVU.

Do ponto de vista prático, esse exame deve ser realizado fora do período infeccioso, em vigência de profilaxia antimicrobiana. A principal crítica à UCM relaciona-se à exposição da criança à radiação ionizante. Tareen et al. (2006) mostraram que a dose de radiação durante fluoroscopia de três minutos aproxima-se da mesma quantidade de radiação de duas tomografias computadorizadas de pelve com contraste, uma e meia tomografia abdominal total sem contraste, 60 raio-x simples de abdome, 600 cistografias radioisotópicas ou dez anos de radiação indireta ocupacional.

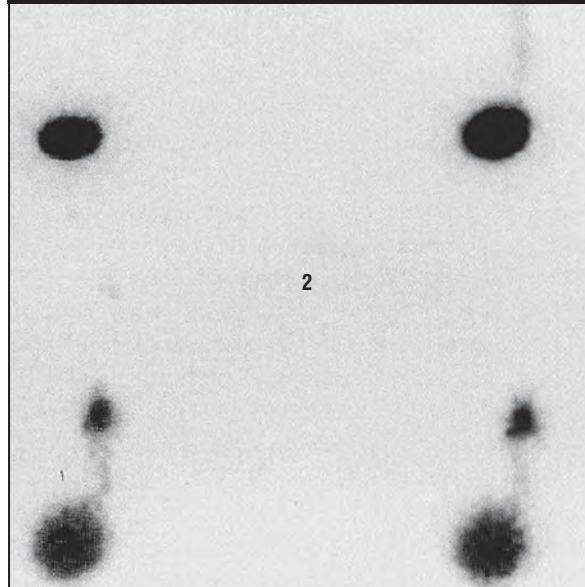
Por outro lado, definitivamente, a principal vantagem da uretrocistografia sobre a cistografia radioisotópica relaciona-se com o detalhamento anatômico oferecido pela UCM. Além disso, o sistema de graduação vigente de RVU baseia-se na uretrocistografia e a maioria dos centros de pesquisa utiliza essas informações para estabelecer condutas. Portanto, UCM ainda é o principal exame para diagnóstico e para avaliação inicial de RVU.

CISTOGRAFIA RADIOISOTÓPICA DIRETA E INDIRETA

Cistografia radioisotópica pode substituir a radiológica para diagnóstico ou no acompanhamento de pacientes com RVU. Nesse método, infunde-se um traçador radioisotópico (geralmente ácido dietiltri-aminopentacético [DTPA]) pela uretra e obtêm-se as imagens durante enchimento e esvaziamento vesical através de uma gama câmara.

As vantagens do método radioisotópico são menor exposição à radiação e manutenção da sensibilidade e da especificidade no diagnóstico, semelhantes à UCM. Porém, como mencionado anteriormente, sua desvantagem está na pouca definição de imagem, não permitindo avaliação anatômica da bexiga e da uretra ou mesmo classificação adequada de RVU (Figura 3). Esse é método de escolha durante acompanhamento clínico ou na avaliação após tratamento cirúrgico. Cistografia radioisotópica indireta oferece o atrativo da possibilidade de diagnóstico de RVU sem necessidade de cateterização uretral, mas estudos mostram que a taxa

Figura 3 – Cistografia radioisotópica mostra RVU.



de exames falso-negativos é considerável, por isso esse exame não teve grande aceitação na prática clínica diária.

Outras técnicas de exame vêm sendo desenvolvidas na tentativa de reduzir a morbidade dos exames tradicionais (UCM e cistografia radioisotópica direta) no diagnóstico de RVU. Na tentativa de solucionar o problema da radiação, foi proposto o uso de albumina sonificada intravesical para estudo ultrassonográfico. Uma revisão recente de estudos empregando US para diagnóstico de RVU mostrou acurácia entre 78 a 96%. Ausência de radiação e possibilidade concomitante de avaliação do trato urinário superior tornou esse método bastante atrativo. Outra vantagem potencial da US na avaliação do refluxo é a possibilidade de graduar o RVU de maneira similar à UCM, possibilitando concordância de 75% entre os exames ultrassonográfico e radiológico. As principais desvantagens residem no alto custo do material de contraste, no tempo de exame prolongado, na avaliação anatômica inadequada particularmente da uretra e no fato de seus resultados serem operadores dependentes.

Cistografia por meio de ressonância magnética (RM) também tem sido proposta como alternativa isenta de exposição à radiação. Outra vantagem desse método seria a obtenção detalhada de imagens do parênquima renal. Takazakura et al. (2007) mostraram sensibilidade de 90% e especificidade de 96% da ressonância quando comparada à uretrocistografia convencional radiológica. Outras desvantagens desse método incluem alto custo e necessidade de sedação ou de anestesia.

Por fim, em relação ao diagnóstico de RVU, devemos comentar sobre um método proposto recentemente e que tem gerado controvérsias: o PIC cystogram (cistografia por instilação de contraste diretamente no meato ureteral). Proposto inicialmente em 2003 por Rubenstein et al., foi indicado para crianças com infecção urinária febril e UCM normal. O exame é realizado por meio de cistoscopia, posicionamento-se o cistoscópio próximo aos meatos ureterais e de instilação de contraste por gravidade na altura de um metro. O argumento de que essa técnica poderia induzir o aparecimento de RVU foi rebatida utilizando-se um grupo-controle de crianças sem infecção urinária, cujos exames mostraram ausência de RVU. Por outro lado, em todas as crianças portadoras de ITU febril e que haviam apresentado UCM normal, exame direto (PIC cystogram) mostrou RVU. Um estudo multicêntrico mostrou RVU em 82% das crianças que haviam apresentado ITU febril e UCM normal. Os autores ressaltam que, antes de tornar esse método rotineiro, existe a necessidade de novos estudos prospectivos para determinar sua real indicação.

ULTRASSONOGRRAFIA DO TRATO URINÁRIO SUPERIOR

US é de suma importância na avaliação renal, substituindo a urografia excretora como método inicial de avaliação do trato urinário superior nos pacientes portadores de RVU, mas ainda que esteja normal, não afasta o diagnóstico de RVU.

Quando realizada por radiologista experiente, permite obter informações importantes como tamanho renal, hidronefrose, alteração da ecogenicidade e áreas de adelgaçamento do parênquima renal. Além disso, permite avaliar anormalidades ureterais e vesicais. Para detecção de cicatrizes renais, US tem baixa acurácia, principalmente em pequenas lesões focais. Calado et al. (2002) mostraram sensibilidade de 66,6% e especificidade de 84,6% da US na detecção de cicatrizes renais em pacientes portadores de RVU, quando comparada com cintilografia renal com DMSA.

CINTILOGRAFIA RENAL

Estudo cintilográfico com ácido dimercaptosuccínico (DMSA), além de avaliar a função tubular, mostra a arquitetura renal, permitindo identificação de

cicatrizes renais (Figura 4). Áreas de hipocaptação do radioisótopo, em geral nos polos (cicatriz focal), também podem estar distribuídas por todo o rim (cicatriz generalizada). Quando a área de cicatriz é extensa e há comprometimento bilateral, a função renal global pode ficar comprometida. Todos os pacientes com história de infecção urinária febril prévia ou com alterações na US devem ser submetidos a avaliação com DMSA. Nos casos de novos episódios de infecção urinária durante o tratamento, é prudente repetir esse exame para verificar a evolução das cicatrizes renais.

Figura 4 – Cintilografia renal estática (DMSA) evidencia cicatrizes renais.



OUTROS EXAMES

Atualmente, urografia excretora tem papel limitado na avaliação e no acompanhamento de pacientes portadores de RVU. Outro exame que não faz parte da avaliação rotineira desses pacientes é a cistoscopia. Estudo urodinâmico pode ser utilizado em crianças com suspeita de refluxo secundário por válvula de uretra posterior, bexiga neurogênica e disfunção miccional grave.

NOVAS ABORDAGENS

Recentemente, alguns autores propuseram novo algoritmo para diagnóstico de RVU denominado *top-down approach*. Nessa abordagem, uma criança com sinais e sintomas sugestivos de pielonefrite aguda (infecção urinária febril) deve realizar DMSA, como exame inicial, para confirmar acometimento renal.

Uma vez que se confirmem sinais de inflamação renal no DMSA, ela seria então submetida a UCM.

A ideia desse novo algoritmo é promover uma abordagem mais seletiva de crianças que sofrem a primeira infecção urinária febril, ao contrário do classicamente preconizado pela AAP. Mesmo que a criança tenha RVU, ele seria inofensivo, pois não altera o DMSA e a UCM passaria ser indicada num segundo episódio de ITU. Dessa forma, cerca de 50% de UCM normais seriam evitadas.

TRATAMENTO

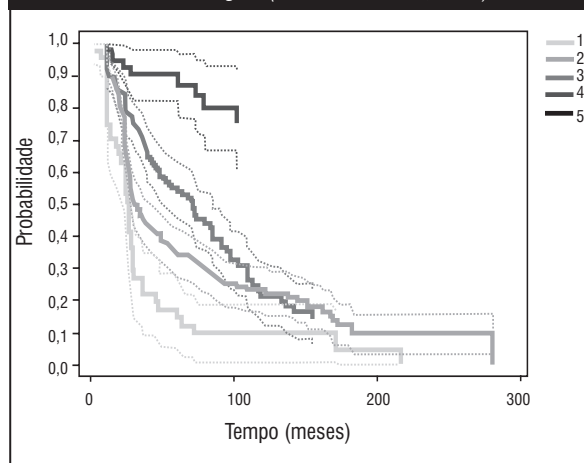
Embora RVU seja uma das doenças mais frequentes na infância, ainda hoje há muitas dúvidas na escolha da melhor forma de tratamento. Poucas patologias levantam tantas controvérsias sobre seu manuseio como a RVU, cujas principais modalidades terapêuticas são tratamentos clínico, cirúrgico (convencional ou laparoscópico) e endoscópico.

Tratamento clínico

Tratamento clínico foi proposto como alternativa à correção cirúrgica e baseia-se no fato de que na maioria das crianças a resolução do refluxo é espontânea durante a fase de crescimento. Existem alguns princípios básicos que norteiam os diferentes esquemas de tratamento clínico para RVU, sendo o principal deles a utilização de antibióticos em baixas doses (profilaxia).

De acordo com a Associação Americana de Urologia (AUA), RVU desaparece espontaneamente em 90% dos casos no grau I e em 80% no grau II após cinco anos, independentemente da idade do diagnóstico ou ao fato de ele ser unilateral ou bilateral. No grau III, a resolução espontânea é mais frequente em pacientes de menor idade e nos casos unilaterais, sendo de 60% nos casos unilaterais diagnosticados no primeiro ano de vida e de apenas 10% nos casos bilaterais e em idade superior a seis anos. Portadores de grau IV tiveram resolução espontânea de 45% nos casos unilaterais e de 10% nos bilaterais. Em nosso meio, Zerati Filho et al. (2007) realizaram estudo com 511 crianças tratadas clinicamente e observaram resultados semelhantes quanto à resolução espontânea de RVU (Figura 5).

Figura 5 – Curvas de Kaplan-Méier com intervalos de confiança de 95% mostram a probabilidade de resolução espontânea de RVU de acordo com o grau (Zerati Filho et al., 2007).



No tratamento clínico, quimioprofilaxia antimicrobiana prolongada tem o objetivo de alcançar concentrações urinárias adequadas para conseguir urina estéril. As medicações mais utilizadas são sulfametoxazol (10 mg/kg) + trimetoprim (2 mg/kg) 1 vez ao dia ou nitrofurantoína (1 a 2 mg/kg), 1 vez ao dia ou cefalexina (25 mg/kg) 1 vez ao dia.

Além da medicação, outras medidas são importantes como:

- estabelecer intervalos regulares para micções;
- tratar constipação intestinal;
- realizar higiene perineal rigorosa nas meninas;
- tratar disfunção miccional quando presente;
- realizar exames periódicos de urina (a cada 2 a 3 meses) ou quando houver sinais ou sintomas de ITU;
- avaliar por imagem com US e cintilografia com DMSA e UCM, no diagnóstico e no seguimento, conforme evolução clínica;
- monitorar clinicamente quanto ao crescimento e à pressão arterial.

Utilizando modelos computacionais (*Artificial Neural Networks*), pesquisadores têm proposto nomogramas que avaliam a resolução anual de RVU de acordo com as características clínicas de cada paciente. O mais completo deles analisou 2.462 crianças portadoras de RVU e seus resultados foram publicados em tabelas semelhantes ao conhecido nomograma de Partin para pacientes portadores de câncer de próstata. Do ponto de vista crítico, nomogramas são superiores a curvas da AUA principalmente por considerarem outras características clínicas do paciente além de idade e do grau de RVU. Além disso,

determinam a probabilidade de resolução anual de RVU, fato de extrema importância na escolha do tratamento, particularmente com advento do tratamento endoscópico.

Tratamento cirúrgico

Atualmente, RVU pode ser corrigido com cirurgia aberta pelas técnicas convencionais e com cirurgias laparoscópica e robótica.

Correção de RVU não implica, necessariamente, na interrupção dos episódios infecciosos urinários nem na estagnação imediata do processo de nefropatia de refluxo, eventualmente em instalação. O objetivo da cirurgia é impedir que a urina infectada ascenda ao trato urinário superior, reduzindo assim a probabilidade de novos episódios de pielonefrite.

Indicação de tratamento cirúrgico do RVU é individualizada e inclui principalmente:

- ITU apesar de profilaxia antibiótica;
- Não aderência ao tratamento clínico;
- Altos graus (IV e V), principalmente com alterações renais;
- Piora da função renal ou aparecimento de novas cicatrizes;
- Associação com outras anormalidades, como divertículo paraureteral ou duplicidade pieloureteral completa.

Correção cirúrgica de RVU baseia-se em alguns princípios, principalmente na criação de um túnel submucoso longo, com comprimento quatro vezes maior que o diâmetro ureteral. Várias técnicas são empregadas para esse fim e podem ser divididas em técnicas extravesicais (Gregoir-Lich), intravesicais (Politano-Leadbetter e Cohen) e combinadas (Psoas-Hitch).

Os resultados são satisfatórios com todas as técnicas disponíveis (acima de 95% de sucesso) e a escolha é feita de acordo com diâmetro do ureter refluxivo, bilateralidade do RVU, idade do paciente no momento da cirurgia e preferência do cirurgião. A recuperação pós-cirurgia é rápida e os pacientes devem ser mantidos com antibioticoprofilaxia por três meses adicionais ao evento cirúrgico, quando, então, realiza-se ureterocistografia para comprovar o sucesso da cirurgia.

Como a cirurgia aberta convencional, a laparoscópica tem elevado índice de sucesso, mas ainda assim, não é bem-aceita. Provavelmente por causa de sua curva de

aprendizado e do alto custo do material. Além desses fatores, tratamento endoscópico apresenta bons resultados e é menos invasivo que a cirurgia laparoscópica. Os mesmos argumentos valem para cirurgia robótica.

Tratamento endoscópico

Tratamento endoscópico, baseado na injeção submucosa inframeatal de diversas substâncias, apresenta resultados satisfatórios. Diversas substâncias foram propostas como material para injeção, dentre elas teflon, colágeno, condrocitos, polidimetilsiloxane e copolímero de dextranômero/ácido hialurônico (a mais utilizada atualmente). Dentre as vantagens desse método, destaca-se a baixa morbidade por se tratar de procedimento ambulatorial. Por outro lado, resultados a longo prazo e seleção do grau de RVU para se indicar esse método ainda são controversos.

Routh et al. publicaram recentemente uma revisão sistemática sobre injeção endoscópica de copolímero de dextranômero/ácido hialurônico no tratamento de RVU. Os autores mostraram que o sucesso do método, quando aplicado indiscriminadamente a qualquer grau de refluxo, é da ordem de 77%, com grande variação entre os 47 estudos analisados. Em casos de graus mais elevados (IV e V), justamente os de indicação cirúrgica mais comum atualmente, a eficiência diminuiu para aproximadamente 50%. Por outro lado, por sua baixa morbidade, injeção endoscópica pode vir a ser considerada como boa opção para pacientes com refluxos menos intensos (I, II e III), cujos pais não desejem prosseguir com antibioticoterapia profilática por período prolongado.

Tratamento clínico *versus* tratamento cirúrgico

Atualmente, não existe evidência científica sobre a superioridade do tratamento clínico em comparação ao cirúrgico, portanto a terapêutica deve ser individualizada. Ambas as formas de tratamento apresentam vantagens e desvantagens, que devem ser consideradas e compartilhadas com os pais para escolha da melhor. Se por um lado o tratamento clínico necessita de antibióticos por prazo longo e de exames regulares que, apesar da baixa morbidade podem ocasionar certo desconforto, particularmente UCM, por outro lado a cirurgia apresenta o risco inerente de uma intervenção cirúrgico-anestésica. Wheeler et al.

(2003) realizaram uma metanálise com oito estudos clínicos envolvendo 859 crianças, comparando tratamento clínico com tratamento cirúrgico. Eles mostraram que não há qualquer diferença significativa com relação ao aparecimento de novas lesões e/ou de progressão das antigas nos dois grupos de tratamento.

Com o advento dos conceitos da medicina baseada em evidências (MBE), a eficácia da profilaxia antibiótica e da cirurgia na prevenção de infecções urinárias em crianças portadoras de RVU passou a ser questionada. O grupo Cochrane realizou revisão sistemática para avaliar a eficácia dos tratamentos clínico (com profiláticos) e cirúrgico em pacientes com RVU. Os autores concluíram que não existem evidências que os tratamentos sejam eficazes na prevenção de infecções urinárias e de cicatrizes renais.

A partir desses dados, estudos controlados e randomizados para avaliar o papel da profilaxia no RVU foram iniciados em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil. Recentemente, quatro estudos randomizados compararam a profilaxia com antibiótico *versus* nenhum tratamento na prevenção de infecções em portadores de RVU. Em todos eles não houve diferença significativa na ocorrência de novas infecções urinárias ou de aparecimento de cicatrizes renais (Roussey-Kesler et al., 2008; Garin et al., 2006; Pennesi et al., 2008; Calado, 2010).

Em nosso meio, Calado realizou um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com 107 meninas portadoras de RVU, divididas em dois grupos: 54 receberam antibiótico profilático (nitrofurantoína) e 53 receberam placebo. As crianças foram acompanhadas a cada dois meses até os dois anos de seguimento. Entre as que receberam antibiótico profilático, a incidência de ITU foi de 35,2% (19 crianças); entre as que receberam placebo, foi de 32,1% (17 crianças). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à recorrência de ITU. Também não foi encontrada diferença significativa no aparecimento de cicatrizes renais: 2 (3,7%) das 54 pacientes em profilaxia apresentaram nova cicatriz renal *versus* 3 (5,7%) das 53 tratadas com placebo.

Embora cada um desses quatro estudos mencionados apresente alguma falha metodológica, o fato de nenhum deles confirmar a eficácia da profilaxia na prevenção de infecções urinárias, sugere que se esse efeito existir, deve ser de pequena intensidade. Com isso, conclui-se que grande número de crianças precisa ser tratado para que alguma delas se beneficie da profilaxia.

Entretanto, em recente publicação sueca, Brandström et al. realizaram um estudo prospectivo com três

grupos: acompanhamento, antibioticoprofilaxia e tratamento endoscópico de RVU de graus médios e elevados. Constataram que crianças submetidas apenas a acompanhamento tiveram três vezes mais ITU febris (57% *versus* 19%) que as submetidas a antibioticoprofilaxia; o mesmo ocorreu com cicatrizes renais, mais frequentes nas crianças que não usaram antibiótico.

Dessa forma, podemos concluir que profilaxia antibiótica pode ser efetiva para crianças com alto risco de ITU, principalmente com infecções recentes, cicatriz no DMSA, evidências de disfunção de eliminação (miccional ou intestinal), graus IV e V e adesão familiar.

Assim, até conhecermos melhor as individualidades, são necessários novos estudos comparativos entre as modalidades de tratamento de RVU, para conclusões com mais evidências sobre o tema.

LEITURA RECOMENDADA

1. Calado AA. Eficácia da antibioticoprofilaxia na prevenção de infecções urinárias e cicatrizes renais: estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.
2. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol.* 2009;6(9):481-9.
3. 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;157:1846-51.
4. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006;117:626-32.
5. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121:1489-94.
6. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: Results from a prospective randomized study. *J Urol.* 2008;179:674-9.
7. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: Systematic review. *Pediatrics.* 2010;125(5):1010-9.
8. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2003;88:688-94.
9. Zerati-Filho M, Calado AA, Barroso U Jr, Amaro JL. Spontaneous resolution rates of vesicoureteral reflux in Brazilian children: a 30-year experience. *Int Braz J Urol.* 2007;33:204-12.
10. Brandström P, Nevéus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):292-7.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
42

Complexo Extrofia
e Epispádia

Amilcar Martins Giron

INTRODUÇÃO

Extrofia vesical e epispádia são malformações raras e complexas e constituem um defeito de linha média que envolve a parede abdominal infraumbilical, incluindo pelve, trato urinário e genitália externa. Frequentemente, comprometem a parede abdominal inferior e podem afetar o aparelho gastrointestinal terminal. A incidência da extrofia vesical varia entre 1/30.000 a 1/50.000 nascimentos, sendo 2,3 até 6:1 nascimentos vivos mais comuns no sexo masculino. Risco de recorrência familiar é extremamente raro, 1:100.

Epispádia é uma forma menor e mais rara das anomalias extrólicas, com incidência de 1:117.600 em meninos e 1:481.000 em nascimentos femininos.

Existem várias citações relacionando a participação genética na embriogênese, principalmente enfocando questionários aos familiares. Assim, com o objetivo de identificar fatores genéticos e não genéticos que poderiam contribuir para risco de extrofia-epispádia, 232 famílias com a patologia foram estudadas, sendo colhidas 440 amostras de DNA; 163 famílias fizeram análise molecular. Houve associação significativa com idade avançada dos pais, mas nenhuma evidência relacionada à idade gestacional, ao tabaco, ao álcool ou a drogas. Foram detectadas somente duas anormalidades cromossômicas e nenhuma alteração molecular. Outro estudo parecido envolvendo 214 famílias mostrou que somente duas tiveram recorrência da patologia. Nesse estudo europeu, somente 16,4% de mulheres seguiram recomendação de suplementação pré-concepcional de ácido fólico.

EMBRIOGÊNESE

O complexo extrofia vesical-epispádia é parte integrante do largo espectro de anomalias extrólicas, correspondendo a diferentes graus do mesmo defeito embriológico. Acredita-se que o defeito básico seja falha na penetração do folheto mesodérmico entre os folhetos ecto e endodérmico da membrana cloacal, descrito como efeito em cunha. É responsável pela diástase, pelo alargamento da linha alba e pela onfalocel. Pode ocorrer instabilidade da membrana cloacal, que se desintegra precocemente, expondo as vísceras pélvicas na parede abdominal inferior. Dependendo da época e da velocidade com que ocorre a deiscência

da membrana cloacal (ou infraumbilical), instalam-se diversas variedades extrólicas. Falha na fusão dos tubérculos pode determinar duplicação no genital masculino ou feminino. Em 1964, Muecke relatou o primeiro experimento com sucesso para dar suporte a essa teoria. Por meio de manipulação microcirúrgica de ovos fertilizados de galinha, foi possível induzir o espectro extrofia-epispádia em 13% dos casos.

Em 1996, o grupo do John Hopkins Hospital descreveu um modelo experimental em ovelhas gestantes, criando cirurgicamente a extrofia vesical clássica e nasceram filhotes com parede vesical exposta em continuidade com a parede abdominal. Foi o primeiro modelo reproduzindo extrofia vesical em animal de grande porte, útil para estudos e para desenvolvimento de técnicas cirúrgicas.

AVALIAÇÃO CLÍNICA - DIAGNÓSTICO

Extrofia vesical

A placa da bexiga com extrofia tem características e tamanhos variados. A superfície da mucosa é normal logo após o nascimento, tornando-se progressivamente hiperemiada e desenvolvendo metaplasia, cistite glandular, cistite cística e pólipos por causa da exposição prolongada. Do mesmo modo, musculatura vesical, flácida e elástica a princípio, pode tornar-se rígida, espessa e fibrótica, com desarranjo muscular e alterações características de infecção. A cicatriz umbilical frequentemente está contida na borda cranial da placa vesical. A junção ureterovesical é anômala, com encurtamento do trajeto ureteral submucoso, responsável pela ocorrência de refluxo vesicoureteral em 95% dos casos após fechamento da bexiga. Na maioria das crianças o trato urinário superior é normal.

Extrofia vesical caracteriza-se por diástase pubiana, com extensão variável de 3 a 10 cm, acompanhada de rotação lateral do fêmur e do acetábulo.

Defeito facial da parede abdominal inferior tem forma triangular, delimitado lateralmente pelos músculos retos e inferiormente pela banda fibrosa interpubiana; ocorre separação dos músculos do abdome, que se inserem no púbis e na abertura do diafragma urogenital. Essa abertura altera o suporte muscular perineal, podendo ocorrer prolapso retal.

O pênis é curto e os corpos cavernosos divergem em sua base; o corpo esponjoso uretral é hipoplásico, determinando a curvatura dorsal do pênis. A bolsa escrotal é achatada e geralmente vazia e os testículos podem ser normais, retráteis ou criptorquídicos. Hérnias inguinais são anomalias associadas bastante frequentes (Figura 1).

No sexo feminino, a uretra é extremamente curta e epispádica. O clitóris é fendido, expondo o introito vaginal. Área pilosa ou monte de Vênus é horizontalizada e representada por duas metades separadas pela placa extrofiada (Figura 2).

O diagnóstico da extrofia vesical pode ser feito no período antenatal, após a 20ª semana gestacional, por meio de ultrassonografia fetal morfológica com equipamentos de alta resolução. Trata-se de feto com parâmetros biométricos normais e trato urinário superior e líquido amniótico também sem anormalidades. Análise acurada pode revelar massa sólida com protrusão na parede abdominal inferior do feto, entre os dois vasos arteriais umbilicais, e inserção baixa e intacta do cordão umbilical. Não se visualiza bexiga com conteúdo líquido e o diagnóstico diferencial inclui extrofia cloacal, onfalocele e gastrosquise.

Diagnóstico antenatal, quando elaborado, além de vislumbrar anomalia complexa do aparelho geniturinário, é importante para explicações muito concisas e claras aos pais, envolvendo a futura qualidade de vida do neonato a discussões sobre abordagens cirúrgicas, terapêuticas, prognósticos relacionados à continência urinária, reconstrução de genitais e à sexualidade, entre outras. A literatura médica pertinente relata casos de interrupção voluntária da gestação dentro dos limites das leis de determinados países.

Epispádia

Menos frequente que extrofia, é classificada conforme a posição do meato uretral: balânica, peniana e peno-pubiana no sexo masculino (Figura 3). Diagnóstico em meninas pode passar despercebido; a característica da genitália externa – clitóris-bífido – é visível apenas ao exame mais minucioso. Epispádias representam 30% de todas as anomalias extróficas (Figura 4).

RECONSTRUÇÃO CIRÚRGICA

Os objetivos da reconstrução cirúrgica da extrofia vesical visam obter continência urinária,

Figura 1 – Extrofia vesical clássica no sexo masculino: mucosa vesical lisa, meatos ureterais prolapsados e pênis epispádico.



Figura 2 – Extrofia no sexo feminino: clitóris fendido ou duplicado; dermatite amoniaca (urina).



Figura 3 – Epispádia no sexo masculino: uretra totalmente aberta; o colo vesical aparece ao fundo, também aberto.



Figura 4 – Epispádia feminina: clitóris fendido, uretra ampla e membrana himenal com introito vaginal abaixo.



manutenção da função renal e do trato urinário superior, reconstrução da genitália externa e da parede abdominal, objetivando a normalidade da vida social e sexual.

O tratamento deve ser individualizado, baseado em parâmetros clínicos, radiológicos e urodinâmicos. Pacientes cuja capacidade vesical (volume e complacência) não foi obtida, exige ampliação vesical e/ou reservatórios continentares, que em nosso meio são realizados com segmentos de alça intestinal.

Reconstrução cirúrgica da extrofia vesical pode ser feita numa etapa ou em estágios.

Reconstrução em uma etapa

Significa fechar a bexiga e a uretra em uma só etapa cirúrgica (principalmente no sexo masculino). No recém-nascido, foi proposta em 1989 por Grady e Mitchell. Entretanto, o defeito não é somente da parede abdominal, mas são conhecidas alterações musculares da bexiga, do tipo de colágeno e da inervação neural, anormalidades envolvendo o assoalho pélvico, a diástase pubiana e o encurtamento dos ossos da pélvis.

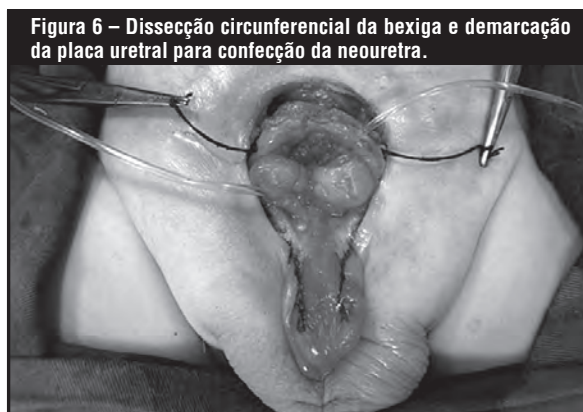
Nenhuma tentativa é feita para reconstruir o colo vesical. Autores reforçam que dissecação ampla da bexiga e da uretra como unidade única e colocação desse segmento profundamente na cavidade pélvica, contribuem para continência urinária. Embora refluxo vesicoureteral esteja presente em quase todos os pacientes, nessa idade a bexiga ainda é imatura e o refluxo pode ser avaliado tardiamente.

Aspectos cirúrgicos

No sexo masculino, bexiga extrofiada é dissecada circunferencialmente dos planos da pele, das aponeuroses e musculares. O peritônio deve ser amplamente liberado na cúpula para facilitar a interiorização da bexiga dentro da cavidade pélvica, liberando-a profundamente dos ligamentos intersifisários na diástase pubiana (Figuras 5 e 6).

Após demarcação com corante na placa uretral, são feitas duas incisões paralelas ao longo da placa, em direção à glândula e em continuidade à incisão circunferencial da bexiga.

A placa uretral é separada dos corpos cavernosos e a dissecação deve ser iniciada na parte ventral dos



corpos, onde é mais fácil sua identificação, prosseguindo em direção ao dorso do pênis. Modificamos a confecção da uretra, mantendo fixa a placa uretral na extremidade da glândula, seguindo os princípios propostos por Cantwell-Ransley. 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 ísquio, permitindo alongamento peniano e rotação medial dos corpos cavernosos sobre a futura neouretra. A placa uretral tubulizada adquire posição ventral no pênis, em continuidade com a cistorrafia, e a unidade bexiga-uretra é colocada profundamente na cavidade pélvica, abaixo da sínfise pubiana, fato que pode provocar continência urinária. Glandoplastia confere o efeito cosmético final do pênis (Figura 7).

O pênis é recoberto por pele adjacente ou com prepúcio ventral. Coloca-se sonda vesical com cateter uretral multiperfurado de silicone por período de 10 a



12 dias. No recém-nascido até 48 horas de vida, independentemente do sexo, é possível aproximar a sínfise púbica sem muita tensão e sem osteotomia.

Mantém essa aproximação, além da sutura interpúbica e das faixas elásticas de contenção em nível da bacia e do fêmur. No sexo feminino, a reconstrução consiste somente em cistorrafia, pois a uretra é muito curta. Em crianças maiores, utilizamos abdominoplastia com retalhos hipogástricos.

Até o momento, realizamos 11 reconstruções em etapa única, com tempo de seguimento de cinco anos e idade variando de 1 mês a 23 anos. Um caso evoluiu com re-extrofia completa (em recém-nascido) e seis meses após foi igualmente refeita a reconstrução em única etapa. Duas crianças referenciadas, com idade acima de dois anos, após re-extrofia foram reconstruídas em tempo único, sem dificuldades, e o fechamento da parede abdominal foi feito com rotação de retalhos de pele e de aponeuroses. Outro caso que vale comentar foi o de um paciente com 23 anos de idade, virgem de tratamento, que obteve sucesso total na reconstrução.

Reconstrução em estágios

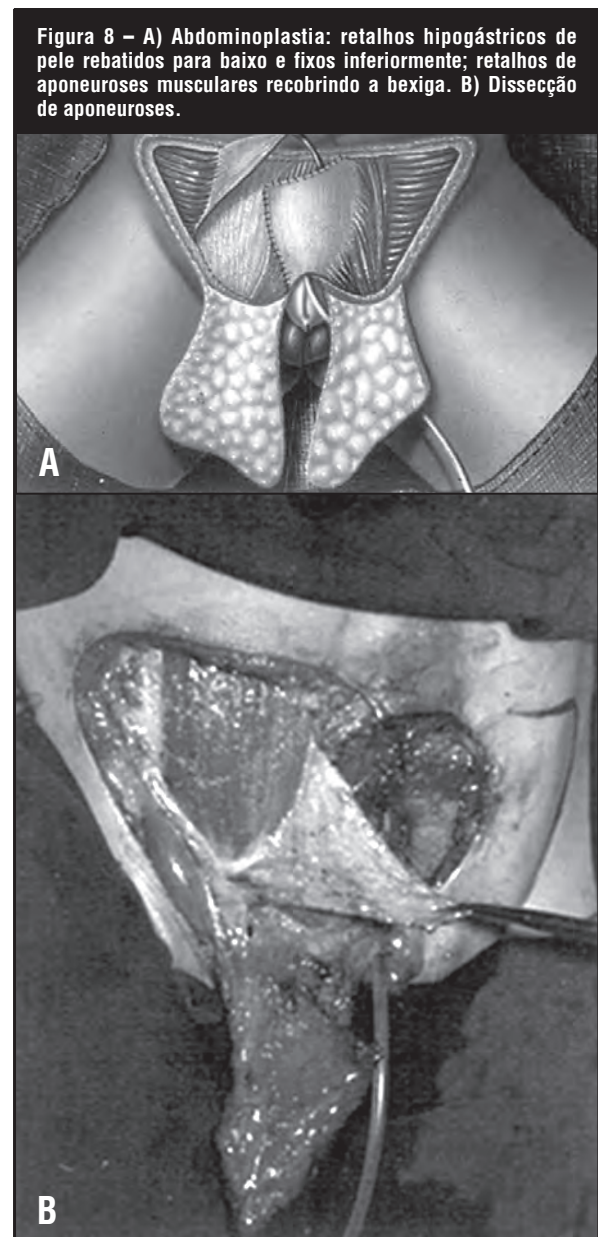
Consta de três etapas cirúrgicas: cistorrafia e abdominoplastia, reconstrução do colo vesical – para obtenção de continência urinária e uretroplastia ou clitoroplastia

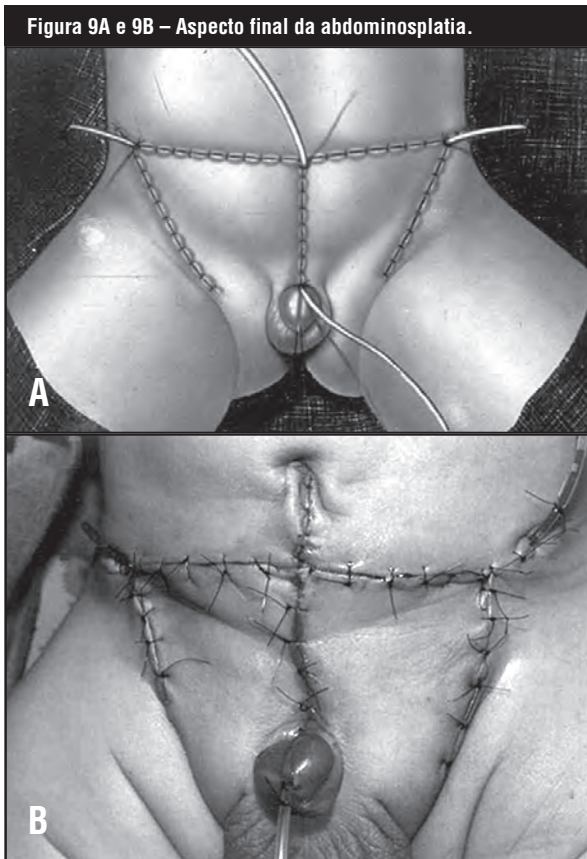
Primeiro estágio – Cistorrafia e abdominoplastia: o fechamento da bexiga é feito sem nenhuma tentativa de se obter continência urinária. Bexiga extrófica é então transformada em epispádia incontinente. O objetivo do procedimento é permitir, simultaneamente, o desenvolvimento da capacidade volumétrica e funcional da bexiga e proteger a mucosa vesical de infecções e de alterações metaplásicas e de consequente fibrose muscular. Esse

procedimento é realizado na idade de apresentação do paciente, preferencialmente no período neonatal.

Nessa mesma etapa realiza-se abdominoplastia, que consiste no fechamento do defeito parietal por meio da rotação medial de retalhos do hipogástrico, demarcados bilateralmente ao lado do defeito deixado pela extrofia, incluindo pele e aponeuroses dos músculos reto e oblíquo externo. Não realizamos osteotomia e rotação de retalhos oferece vantagens, promovendo a reconstrução do monte de Vênus com deslocamento medial de pele pilificada (Figuras 8 e 9).

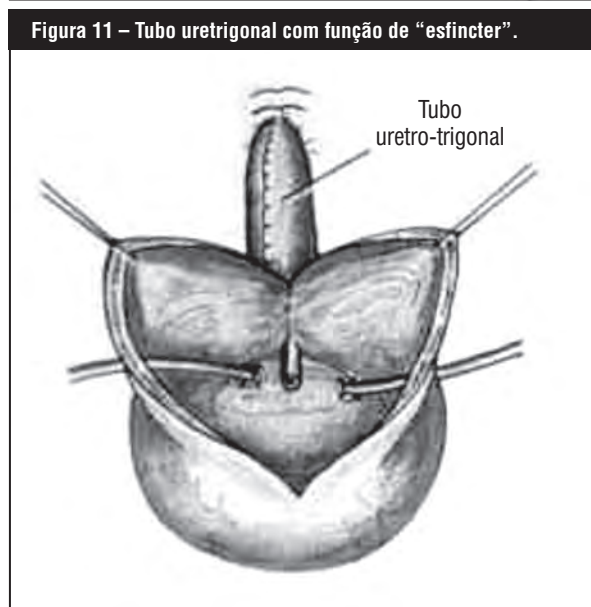
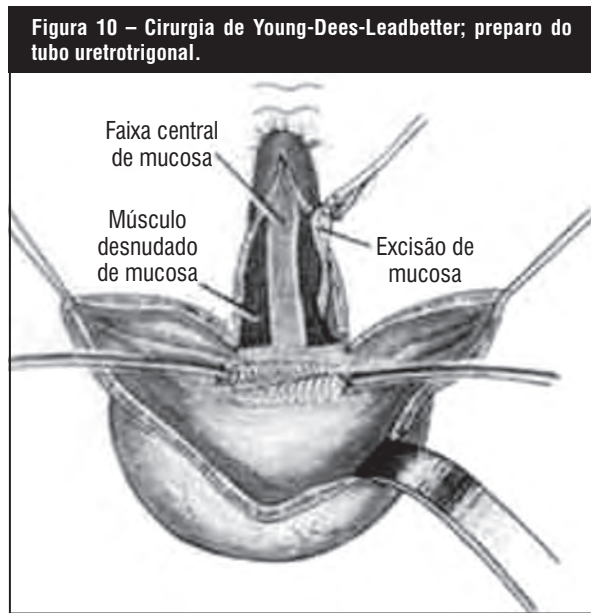
Segundo estágio: consiste na reconstrução do colo vesical (tubulização uretrotrigonal) para obtenção





da continência urinária. A bexiga, com capacidade vesical mínima superior a 80 cm³, é distendida com soro fisiológico para facilitar a dissecação por meio de incisão mediana longitudinal hipogástrica; dissecam-se amplamente as faces anterior e laterais da bexiga junto ao colo. A bexiga é aberta por incisão longitudinal até o colo vesical, expondo-se o trígono. Ureteres geralmente são reimplantados bilateralmente com trajeto submucoso cranial, liberando o trígono vesical para tubulização. São feitas duas incisões longitudinais laterais ao trígono, desde a uretra, estendendo-se cranialmente na base da bexiga até ultrapassar os meatos ureterais originais. Delimita-se, assim, um retângulo na parede posterior da bexiga de 2x4 cm; lateralmente, resseca-se a mucosa, permanecendo uma faixa de mucosa central de 1cm de largura por 4 cm de comprimento; a mucosa é tubulizada ao redor de sonda uretral nº 6 ou 8 (Figura 10).

O músculo é fechado sobre o tubo de mucosa, com pontos separados; o objetivo é construir um tubo muscular com “função esfinteriana” (Figura 11). Completa-se o fechamento da bexiga com pontos separados e cistostomia, como drenagem urinária. Depois da retirada



da sonda uretral, a cistostomia permanece fechada, estimulando a micção e medindo o resíduo urinário. Quando estiver adequado, retira-se a cistostomia e a micção começa por gotejamento. A média de idade das crianças operadas ficou ao redor de três anos e meio (Figuras 12, 13 e 14).

Terceiro estágio - neouretroplastia e clitoroplastia são realizadas quando se estabelece a continência urinária. Em determinados pacientes nos quais a bexiga permanece com pequena capacidade após cistorrafia, realiza-se neouretroplastia ou constrição do colo vesical antes da cirurgia de Leadbetter, com o objetivo de aumentar a resistência e de promover aumento da capacidade vesical.

Figura 12 – Bexiga reconstruída: sonda uretral, cateteres ureterais e cistostomia.

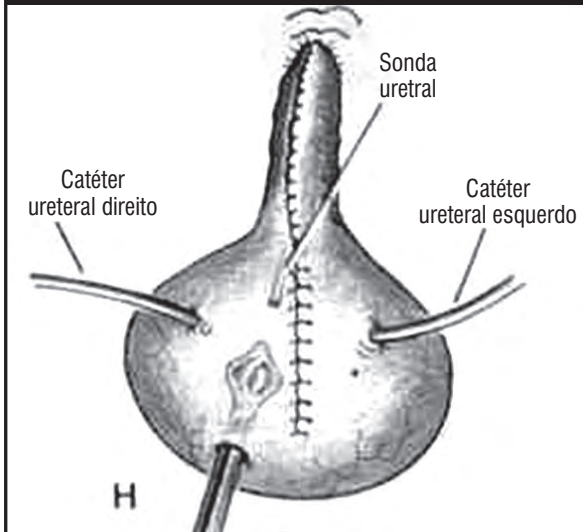
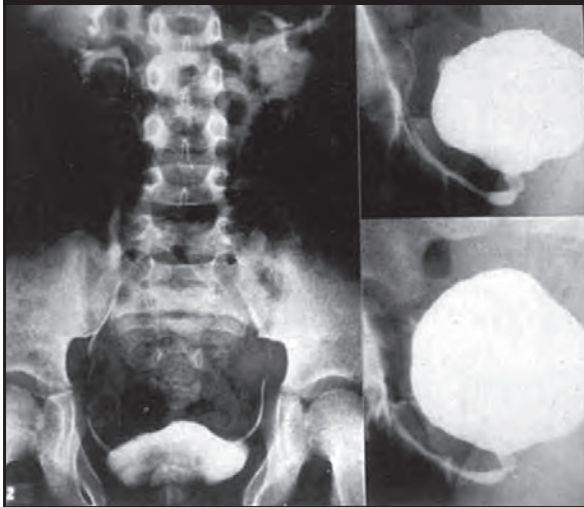


Figura 13 – Aspecto final da reconstrução: urografia excretora com rins, bexiga e uretra normais.



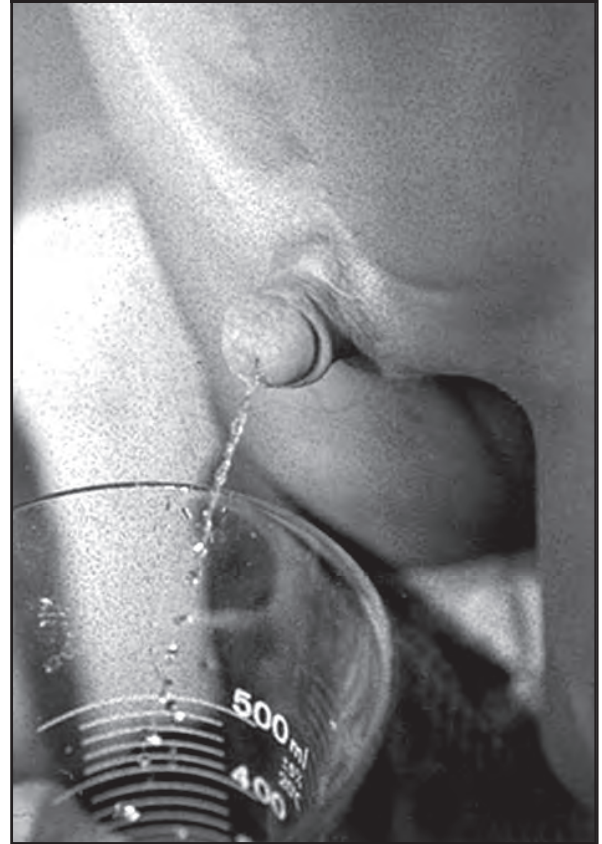
RESULTADOS

A partir de 1980, 81 pacientes com extrofia vesical clássica foram tratados com reconstrução em estágios na Unidade de Urologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de São Paulo. A faixa etária variou de 1 a 17 anos, sendo 63 do sexo masculino e 18 do feminino; 3 pacientes perderam o seguimento ambulatorial.

Cistorrafia neonatal foi feita em 12 recém-nascidos e, nesse período, o fechamento da parede abdominal foi realizada pela simples aproximação da sínfise pubiana, dada a maleabilidade óssea, dispensando a rotação de retalhos hipogástrios de pele e de aponeuroses.

Reconstrução do colo vesical foi utilizada no trata-

Figura 14 – Paciente continente com genitais reconstruídos satisfatoriamente.



mento da incontinência urinária em 41 pacientes (35 masculinos e 6 femininos), cuja capacidade vesical variou de 50 a 160 ml.

Trinta e nove por cento dos pacientes são continentemente por períodos acima de 4 horas, permanecem secos sem uso de qualquer protetor urinário diurno e à noite a maioria tem perdas urinárias; 34,1% são continentemente por períodos de 2 a 3 horas, não usam proteção (fraldas) ou a utilizam durante esportes ou esforços físicos. Incontinentemente foram retubulizados e/ou submetidos a ampliação vesical (7 pacientes); 3 pacientes incontinentemente submetem-se a ureterosigmoidostomia.

Complicações precoces são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Complicações precoces da reconstrução do colo vesical

Retenção urinária temporária	35,3%
Fístula vésico-cutânea	7,3%
Anúria obstrutiva	2,4%
Pielonefrite aguda	4,8%

Retenção urinária aguda é parâmetro de bom prognóstico para continência urinária; todos pacientes com tal complicação temporária ficaram continentes. Cistostomia permanece por tempo prolongado, abrindo e fechando, estimulando a micção.

Complicações tardias: 11,2% de unidades ureterais com refluxo vésicoureteral, 7,5% de unidades evidenciaram obstrução ureterovesical, 12,1% de pacientes desenvolveram obstrução do tubo uretrotrigonal e 17%, litíase vesical. Esses dados são igualmente citados nos centros de referência de tratamentos de extrofia vesical.

Avaliação urodinâmica tardia realizada somente com 25 pacientes, pela dificuldade de sondagem uretral, evidenciou perfil pressórico uretral com amplitude média de 89,3 cm/H₂O e tubo uretral com extensão de 2,6 cm. Complacência vesical estava comprometida em todos os pacientes, em graus variáveis; sete deles submetem-se a enterocistoplastia por alterações importantes da complacência vesical.

Epispádia

Tratamento cirúrgico inicial depende da apresentação clínica, assim, quando a criança se apresenta no primeiro ano de vida, recomendamos a abordagem inicial de reconstrução peniana, que consiste na uretroplastia (técnica de Cantwell-Ransley). A placa uretral dorsal é separada lateralmente dos corpos cavernosos, mantendo sua inserção glandar; os corpos cavernosos são desinseridos dos ramos descendentes do púbis até sua base. A placa uretral é fechada, transformando-se em neouretra. Curvatura dorsal é corrigida por meio de caverno-cavernostomia, suturando um corpo contra o outro acima da uretra, que permanece em posição ventral.

Quando for necessário corrigir incontinência urinária, o que ocorre em 80% das epispádias, a técnica utilizada é a mesma descrita no capítulo da extrofia vesical. Continência urinária satisfatória é alcançada por 70% dos pacientes.

CONCLUSÕES

Reconstrução de extrofia vesical em estágios parece

ser a melhor opção de tratamento atual, com altas possibilidades de obtenção de continência urinária (73,1%), mínima deterioração renal e reconstrução adequada e muito satisfatória da parede abdominal e dos genitais externos. Esse procedimento deve ser o tratamento inicial de pacientes com extrofia vesical e, se possível, iniciado no período neonatal.

Entretanto, a experiência acumulada em hospital universitário e de referência, como o nosso, propicia condições para avanços e uso de novas tecnologias. Os últimos 11 pacientes com extrofia vesical, do sexo masculino, foram reconstruídos numa única etapa e com resultados promissores. Isso factível e tem poucas complicações, facilita dissecação do colo vesical, da uretra posterior e da próstata e predispõe o desenvolvimento da capacidade vesical. Refluxo vésicoureteral e continência urinária aguardam o crescimento da criança para definição. Para futuro próximo, estamos com projeto que envolve ampliação vesical com bexiga cadavérica, utilizando a matriz acelular.

LEITURA RECOMENDADA

1. Boyadjiev SA, Dodson JL, Radford CL, Ashrafi GH, Beatty TH, Mathews RI, et al. Clinical and molecular characterization of the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of 232 families. *BJU Int.* 2004;94(9):1337-43.
2. Gambhir L, Höller T, Müller M, Schott G, Vogt H, Detlefsen B, et al. Epidemiological survey of 214 families with bladder exstrophy-epispadias complex. *J Urol.* 2008;179(4):1539-43.
3. Slauchenhaupt BC, Chen CJ, Gearhart JP. Creation of a model of bladder exstrophy in the fetal lamb. *J Urol.* 1996;156:816-8.
4. Arap S, Giron AM. Bladder exstrophy. In: Retik AB, Cukier J (eds). *International perspectives in urology: Pediatric urology.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1987. p.282
5. Arap S, Giron AM. Bladder exstrophy: reconstructive alternatives. *AUA Update Series, Lesson 25.* 1991;(10):194.
6. Lottmann, HB, Yaquait, Melin Y. Male epispadias repair: surgical and functional results with the Cantwell-Ransley procedure in a patients. *J Urol.* 1999;162:1176-80.
7. Giron AM. Reconstrução da extrofia vesical em estágios: tratamento da incontinência urinária por meio da tubulização uretrotrigonal. Tese (Livro-Docência). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1990.
8. Leadbetter GW Jr. Surgical correction of total urinary incontinence. *J Urol.* 1964;91:261-6.
9. Baird AD, Gearhart JP, Mathews RI. Applications of the modified Cantwell-Ransley epispadias repair in the exstrophy-epispadias complex. *J Pediatr Urol.* 2005;1(5):331-6.
10. Braga LH, Lorenzo AJ, Bağli DJ, Khoury AE, Pippi Salle JL. Outcome analysis of isolated male epispadias: single center experience with 33 cases. *J Urol.* 2008;179(3):1107-12.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
43

Hipospádia

Antônio Macedo Júnior
Sérgio Leite Ottoni

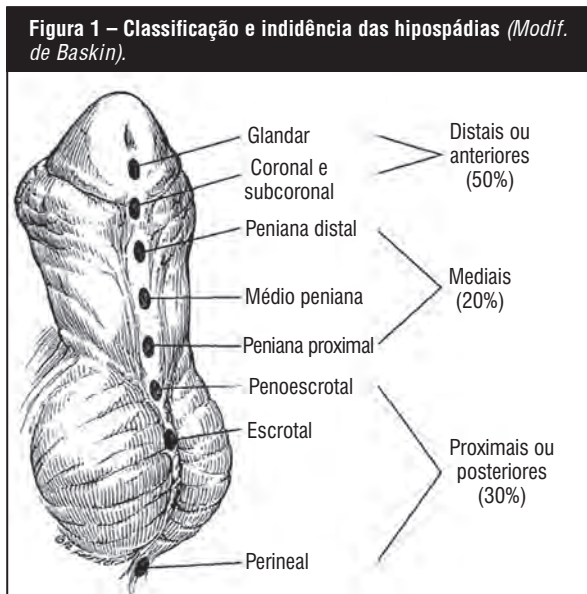
INTRODUÇÃO

Hipospádia é um defeito congênito do pênis que resulta em desenvolvimento incompleto da uretra anterior, do corpo cavernoso e do prepúcio. Clinicamente, o meato uretral hipospádico não causa defeito significativo. Hipospádia também associa-se à curvatura peniana e pode resultar em infertilidade secundária por dificuldade de ejaculação; não tem associação com aumento no risco de infecção urinária. Sua incidência é de 1/250 nascimentos e acomete 14% dos irmãos do sexo masculino.

Na maioria dos casos, sua etiologia é desconhecida. Pesquisas mostram pequena porcentagem de pacientes com alguma anormalidade hormonal.

CLASSIFICAÇÃO

Hipospádias são classificadas de acordo com a localização do meato uretral, não considerando a ocorrência de curvatura peniana (*chordee*). A classificação se refere à posição do meato uretral depois da retificação do pênis ou da correção do *chordee* no momento da cirurgia, sendo ilustrada com suas respectivas incidências (Figura 1).



ANOMALIAS ASSOCIADAS

Testículo criptorquídeo e hérnia inguinal são as anomalias mais comuns associadas às hipospádias, com incidência de aproximadamente 9%. Essa pre-

valência é elevada para 30% nos casos de hipospádias penoescrotais ou mais graves. Nesses tipos, ocorrência de utrículos, cistos prostáticos e remanescentes müllerianos também é mais alta. Anomalias do trato urinário são incomuns em pacientes com hipospádias isoladas por causa das diferentes fases de sua formação embriológica. Entretanto, pacientes com outras anormalidades em órgãos e em sistemas diferentes, associados a hipospádias, devem ter investigação ultrassonográfica do trato urinário. Anomalias mais significativas do trato urinário incluem estenose da junção ureteropielica, refluxo vesicoureteral grave, agenesia renal, tumor de Wilms, rim pélvico, ectopia renal cruzada e rim em ferradura.

TRATAMENTO

O único tratamento para hipospádias é a correção cirúrgica do defeito anatômico. O fato de existirem mais de 300 operações diferentes na literatura, atesta que não existe técnica única para todas as formas. Reparo inicial bem-sucedido pode ser executado na maioria dos pacientes. Entretanto, diante de insucesso inicial ou mesmo repetitivo, esses pacientes experimentam não somente estigmas físicos pelas genitálias, com anormalidades uretral e estética, mas têm ainda o problema da micção (necessitam sentar para urinar). Pacientes com hipospádias também podem ter dificuldades com a sexualidade e o desenvolvimento de relacionamentos pessoais. O objetivo do tratamento cirúrgico é a reconstrução de um pênis sem curvatura, com reposicionamento do meato tópico e aspecto satisfatório da glândula, de forma que o fluxo da urina seja dirigido para frente, o intercurso sexual seja normal e ocorra ejaculação apropriada do sêmen.

São cinco os pontos básicos para o resultado bem-sucedido das correções das hipospádias (Quadro 1).

Quadro 1 – Passos para o sucesso na correção das hipospádias
1. Ortofaloplastia – retificação peniana
2. Uretroplastia
3. Meatoplastia e glanduloplastia
4. Escrotoplastia
5. Reconstrução estética da pele

Esses vários elementos da técnica cirúrgica podem ser aplicados em qualquer sequenciamento ou nas várias combinações, objetivando sucesso cirúrgico.

Na avaliação pré-operatória, o urologista pode se deparar com pênis de tamanho reduzido ou glânde hipotrófica e lançar mão da terapia hormonal prévia por meio de estímulo androgênico – uso de gonadotrofina coriônica ou suplementação com testosterona. Além de aumentar o tamanho peniano e a quantidade de pele prepucial, esse recurso possibilita melhora na vascularização desses tecidos e da placa uretral. Estudos ainda não definiram a dose ou a via de administração única, podendo ser utilizada testosterona tópica creme a 1% ou a 2%, uma vez ao dia na genitália, por 4 a 6 semanas. Testosterona também pode ser utilizada por via intramuscular em duas doses de 25 mg, 3 a 6 semanas antes da cirurgia, ou ainda, dose única 30 dias antes do procedimento. Gonadotrofina coriônica, outra opção terapêutica, pode ser empregada por via intramuscular em doses de 250 UI em meninos com menos de um ano, e de 500 UI entre 1 a 5 anos, aplicadas duas vezes por semana por cinco semanas.

O melhor momento para cirurgia de hipospádia é em torno de seis meses de idade em neonato saudável. Com anestesiolegista pediátrico, bloqueio nervoso caudal e uso de cateteres urinários de silicone, a cirurgia é segura para todos esses pacientes. Avanços atuais das técnicas, do instrumental cirúrgico e do material de sutura e uso de magnificação de imagem (lupas e microscópios) têm contribuído para melhores resultados. Em casos graves, que requerem dois estágios (ou se desenvolver fístula), o segundo estágio pode ser executado após cicatrização completa da ferida, cerca de seis meses depois do reparo inicial, com aproximadamente um ano de idade. Cirurgia precoce evita a ansiedade da separação dos pais e o medo da cirurgia genital antes do reconhecimento desses órgãos pela criança e de sua deambulação.

A técnica escolhida para reparo das hipospádia depende de vários fatores. Os pontos-chaves de decisão são a qualidade da pele e do tecido esponjoso do meato uretral anormal. Por exemplo, hipospádia glandar ou distal pode ter tecido esponjoso e pele uretral de baixa qualidade e a reconstrução requerer seccionar a uretra saudável, transformando a hipospádia distal para proximal.

Configuração da glânde é também fator importante na cirurgia. Sulco glandar profundo e largo é aplicável à tubularização preliminar, visto que glânde rasa requererá procedimento de retalho ou incisão da placa uretral.

Hipospádia anteriores

Tratamento de hipospádia anteriores depende da preferência cultural da família da criança. Muitos pacientes não têm defeito funcional da curvatura peniana significativa e poderão ter micção com jato reto. Consequentemente, o objetivo de colocar o meato em sua posição normal, dentro da glânde, pode ser essencialmente estético. O resultado precisa ser o mais perfeito possível.

O padrão atual é a cirurgia ambulatorial, tipicamente sem a necessidade de cateteres uretrais. A técnica escolhida dependerá da anatomia do pênis hipospádico. Os procedimentos mais comuns são avanço meatal com glanduloplastia (MAGPI), aproximação da glânde (GAP), Mathieu, *flip-flap*, modificação de Snodgrass ou uretroplastia por incisão da placa tubularizada.

MAGPI foi descrita em detalhe e suportou o teste do tempo (Figura 2). O procedimento de GAP é aplicável para um subconjunto pequeno de pacientes com hipospádia anteriores, que têm sulco glandar largo e profundo (Figura 3). Eles não têm uma ponte do tecido glandar que deflexiona o jato urinário, como visto em pacientes que seriam tratados mais apropriadamente com MAGPI. Na GAP, a abertura larga da uretra é inicialmente tubularizada, seguida por glanduloplastia formal.

Uretroplastia com incisão da placa tubularizada – Snodgrass – preliminar e suas modificações, conhecidas também como procedimento de Thiersch-Duplay, podem ser aplicadas a pacientes com sulco glandar profundo e placa uretral larga para hipospádia penianas, distais e proximais (Figura 4).

Historicamente, se o sulco uretral não fosse adequado para tubularização *in situ*, o procedimento alternativo, a seguir, seria Mathieu ou retalho com pedículo vascularizado (Figura 5).

Recentemente, o conceito de incisão na placa uretral com tubularização subsequente e fechamento secundário, introduzido por Snodgrass, revolucionou as cirurgias das hipospádia. Resultados a curto prazo foram excelentes e esse procedimento é excessivamente popular. Um aspecto atraente é o meato, criado com incisão dorsal da

Figura 2 – Procedimento de MAGPI.

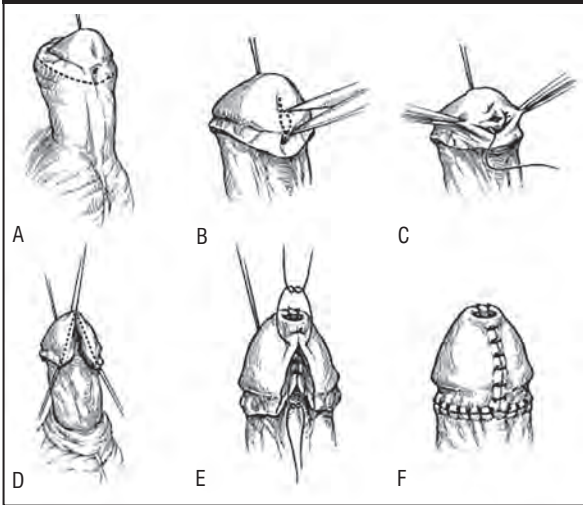


Figura 3 – Técnica de GAP; procedimento de aproximação da glândula.

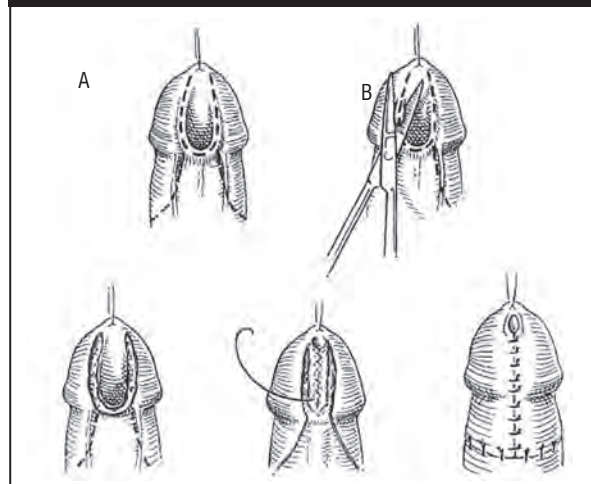


Figura 4 – Técnica de Snodgrass. A) Após desenlramento distal, é realizada a correção da curvatura, se necessário, e então a incisão da placa uretral. B) Com o alargamento do leito, é possível uma adequada tubularização e confecção da neouretra (Modif. de Baskin).

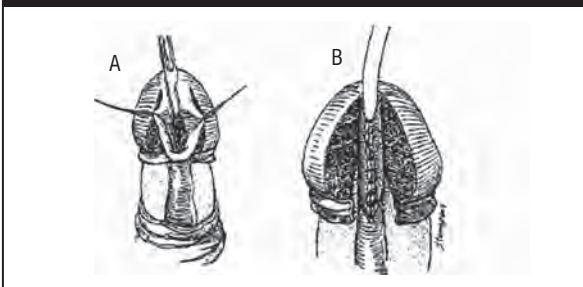
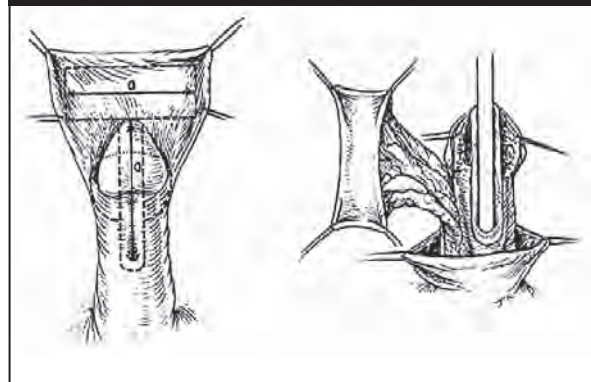


Figura 5 – Técnica de reparo ilhado onlay, com prepúcio interno.



linha média. Recentemente, essa técnica foi aplicada às formas mais posteriores. Teoricamente, há interesse na possibilidade de estenose meatal cicatricial, que ocorre em pacientes com estreitamento uretral, em que uretrotomia interna sob visão direta conduz frequentemente à estenose recorrente. Entretanto, relatos sobre estenose meatal são raros. Nas hipospádias, o tecido virgem nativo com excelente irrigação sanguínea e grandes canais vasculares parecem responder à incisão preliminar e à tubularização secundária sem cicatriz.

Uretroplastia por incisão da placa tubularizada em pacientes sem curvatura peniana também se aplica para preservação do prepúcio.

Tratamento de hipospádias posteriores

Duckett popularizou o conceito de preservação da

placa uretral, que agora é prática padrão para hipospádias mais complexas. A placa uretral serve como parede uretral dorsal e um retalho vascular *onlay* do tecido do prepúcio interno cria a uretra ventral. Experiência extensiva mostrou que a placa uretral raramente é a causa da curvatura peniana. Esse conhecimento foi adquirido pela ressecção repetitiva da placa uretral, com realização de ereção artificial, sem constatação de ganho na correção da curvatura peniana.

Experiências adicionais mostraram que a placa uretral parece ser mais flexível e aplicável e que os procedimentos com sua preservação conduzem a menores complicações, como fístulas ou estenose da anastomose proximal. Os conceitos de preservar e de elevar a placa uretral, expondo os corpos cavernosos com a ideia de que o *chordee* poderia ser liberado, não se confirmaram.

De fato, estudos anatômicos cuidadosos mostraram que há extensa rede de vasos sanguíneos que suprem a

placa uretral no pênis do paciente hipospádico e que sua elevação compromete essa fonte intrincada de sangue.

Historicamente, hipospádias posteriores foram tratadas pela ressecção completa da uretra anormal e de todo o tecido abaixo dos corpos cavernosos normais. A uretra foi substituída pela tubularização de retalhos prepuciais vasculares – do prepúcio interno ou do externo.

Atualmente, na maioria das hipospádias posteriores, incluindo as perineais, a placa uretral pode ser preservada e o retalho vascularizado usado em forma de *onlay* ou em modificação do Snodgrass, usado para casos selecionados: *Snod-graft*, com utilização de enxerto, aplicado na incisão da placa uretral pode aumentar sua largura e promover tubularização com menos riscos de complicações.

Em casos mais graves, quando a placa uretral necessita ressecção, técnica em dois estágios pode ser usada. Mais recentemente, uma técnica promissora de reconstrução uretral em tempo único para hipospádias proximais foi descrita, com a vantagem de se tratar definitivamente o defeito na melhor oportunidade, que é a primeira abordagem, utilizando de forma combinada tecidos consagrados para correção das hipospádias: a técnica 3 em 1.

Reparo com retalho ilhado *onlay*

Irrigação sanguínea do tecido prepucial das hipospádias é confiável e facilmente identificada (Figura 6). Abundância de tecidos prepuciais cutâneos no dorso do pênis é vascularizada de forma longitudinal. Esse tecido pode ser dissecado da pele peniana, criando um retalho ilhado da camada interna do prepúcio. Para reparos mais curtos, o retalho vascularizado pode ser criado de uma metade do prepúcio que sai do restante como cobertura secundária (Figura 6A).

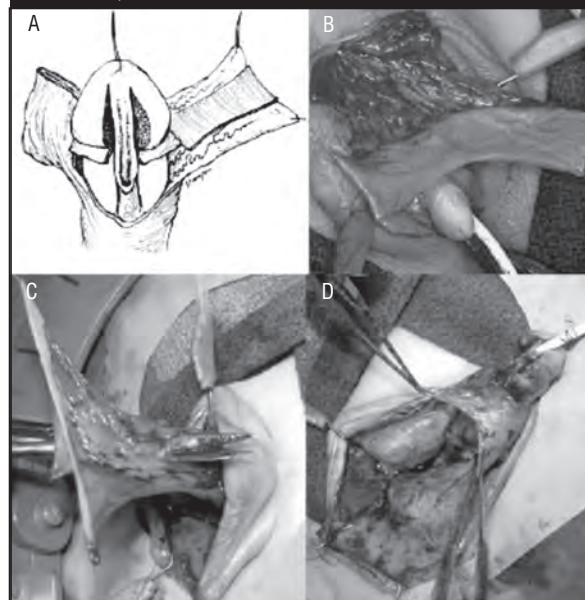
Alternativamente, um retalho longo em forma de ferradura pode ser projetado sobre defeito uretral extensivo (Figura 6B). Retalho ilhado *onlay* também pode ser usado como cobertura secundária para encobrir uma linha exposta da sutura. Técnica da “casa de botão”, com incisão da linha média do pedículo vascular, evita torção peniana ao trazer o retalho em torno do pênis até o outro lado (Figura 6C). *Flap* é desepitelizado e suturado sobre a uretroplastia para impedir a formação de fístula (Figura 6D). Para hipospádias posteriores, inicialmente todos os casos são semelhantes, tentando se preservar a

placa uretral. Isso inclui pacientes com ou sem curvatura peniana, podendo ser aplicada às hipospádias escrotais e perineais. Placa dorsal intacta evita complicações da estenose proximal e excelente vascularização diminui a taxa de fístulas em aproximadamente 5 a 10%.

Resultados a longo prazo com retalho ilhado *onlay* foram muito duráveis. Essa técnica também pode ser aplicada ao *chordee* sem hipospádias. Nessa situação, a uretra é fina e atrésica, requerendo aumento. A técnica que usa tubularização transversal do retalho ilhado foi usada extensivamente antes do conceito de preservação da placa uretral, sendo ainda bem-sucedida para casos severos, quando a placa uretral necessita de ressecção, embora problemas a longo prazo, como divertículos e estenoses, requeiram taxa elevada de reoperações.

Atualmente, a técnica desenvolvida por Macedo et al. de reparo em tempo único, 3 em 1, ou uma aproximação em dois estágios é geralmente mais usada.

Figura 6 – A) Técnica de reparo ilhado *onlay*, com prepúcio interno. Modificações do método em B) retalho em “ferradura”, para grandes defeitos; C) manobra da “casa de botão”; D) segunda camada de subcutâneo para maior reforço e proteção da neouretra, minimizando a possibilidade de fístulas (Modif. de Baskin).



Correção em tempo único para hipospádias – técnica 3 em 1

Casos mais complexos de hipospádias proximais estão associados com grande incidência de curvaturas penianas, *chordee*, de alto grau e em muitos casos, retificação do pênis tornam necessários secção da placa uretral e deslocamento proximal do meato uretral,

transformando uma hipospádia médio peniana em peno-escrotal, por exemplo. Nesses casos, a correção clássica será por meio de técnicas com retalhos pediculados tubularizados ou em dois estágios, com importante índice de complicações, necessitando realizar um novo procedimento cirúrgico.

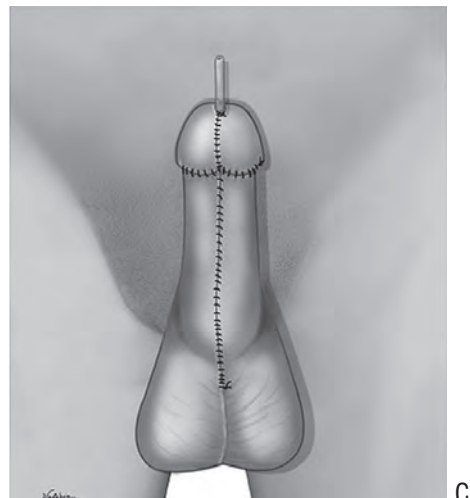
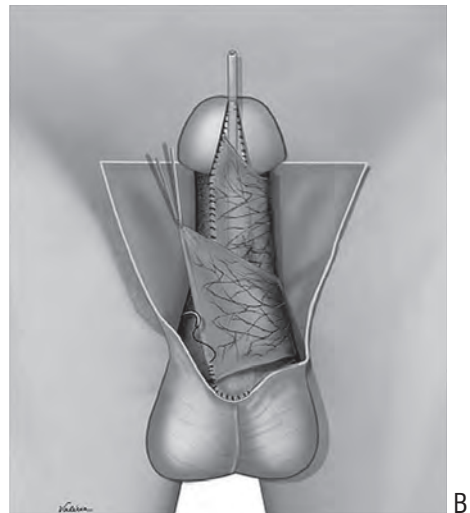
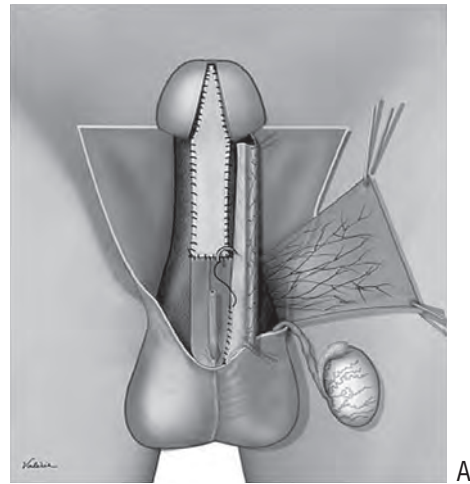
Aceitando o desafio de melhorar o panorama desses casos e buscando melhores resultados práticos, Macedo et al. desenvolveram uma técnica de correção desses grandes defeitos num único procedimento, alcançando ótimos resultados iniciais e oferecendo atraente opção de reparo para essas hipospádias (Figura 7). O procedimento em si consiste em, após a secção da placa e correção do *chordee*, criar novo leito uretral com enxerto ventral de mucosa oral (Passo 1), seguido da confecção de uretra dorsal com retalho *onlay* de prepúcio interno (Passo 2). Após a construção da neouretra, ela é protegida e reforçada por retalho pediculado de túnica vaginal testicular (Passo 3). Aplicação desse procedimento como primeira intervenção, em período apropriado para essa correção (6 meses a 1 ano de vida), mostra índices de complicações semelhantes ao de outras técnicas para hipospádias proximais (20 a 30%) e em sua casuística, permitiu que cerca de 80% dos pacientes fossem curados com apenas um procedimento, invertendo, assim, a clássica proporção de mais de 80% da necessidade de correção por múltiplas cirurgias para esses tipos de hipospádias.

Reparo de hipospádias em dois estágios

Quando substituição circunferencial extensa é requerida na uretroplastia (p. ex., prefere-se liberação ventral do *chordee* com alongamento uretral a procedimento dorsal de Nesbit ou a substituir cicatriz uretral em casos de balanite xerótica), a opção clássica é o procedimento de dois estágios, utilizando retalho dermal.

O advento da mucosa oral, como substituto uretral, revolucionou o manejo desses casos. Ao contrário da mucosa da bexiga, que é obrigatoriamente úmida e conseqüentemente tem de ser usada como tubo num estágio e mantida afastada do meato, a mucosa oral é um material mais robusto e pode ser deixada exposta ao ar por longos períodos. Por isso, pode ser usada para uretroplastia em dois estágios, da mesma maneira que um retalho de pele de maior espessura. Aguardando de 4 a 6 meses entre as cirurgias, o enxerto tem a

Figura 7 – Técnica 3 em 1 para correção em único tempo de hipospádias proximais. A) Identificação dos três elementos do reparo: enxerto de mucosa oral, retalho de prepúcio interno e retalho de túnica vaginal testicular para reforço em novo plano. B) Reforço da neouretra de prepúcio Interno com segunda camada de retalho de túnica vaginal. C) Reconstrução estética da pele e sondagem uretral (Modif. de Macedo).



oportunidade adequada de amadurecer e de terminar toda contração que ocorrer. Para facilitar a uretroplastia dentro da glândula, durante o primeiro estágio a pele dorsal é dobrada dentro das asas da glândula. Executa-se cobertura secundária subcutânea da uretra reconstruída para impedir o aparecimento de fístulas.

Reparo em dois estágios de Bracka

Para pacientes com cirurgia prévia ou com hipospádias severas, Bracka descreveu um reparo em dois estágios de enxerto livre de mucosa oral. No primeiro estágio, o pênis é retificado e a uretra cicatricial é rejeitada (Figura 8A a D). A mucosa oral é colhida da região jugal ou do lábio inferior e enxertada no leito preparado. Durante o primeiro estágio, as asas da glândula são mobilizadas na preparação para criação de uma glândula e de um meato cônico durante o segundo. Sutura extensiva do enxerto é executada para impedir que ocorra hematoma sob a mucosa oral. O enxerto é fixado com curativo. No segundo tempo, uretroplastia é empreendida ao menos seis meses após o primeiro estágio. No segundo estágio, a mucosa oral adicional é aparada fora da glândula, ajustando-se acima um fechamento da glândula em dois planos (Figura 8E a I). A mucosa oral é rolada na uretra nova e o tecido subcutâneo é usado para cobertura secundária. Bracka relatou resultados promissores para reoperações complexas, bem como hipospádias proximais iniciais graves com abordagem em dois estágios.

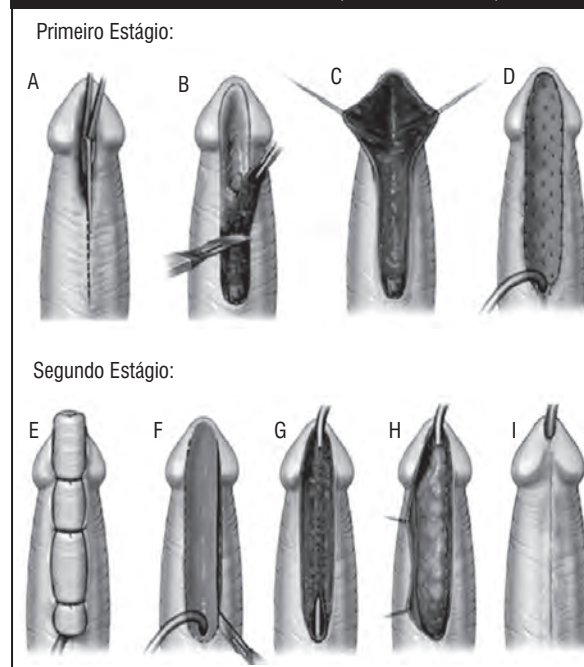
COMPLICAÇÕES E RESULTADOS

Complicações principais das cirurgias de hipospádia são fístulas, estenoses uretrais, meato retrusivo ou proximal, curvatura residual e anormalidades cosméticas. Essas complicações podem ser evitadas pelo seguimento das cinco etapas de reparo das hipospádias (Quadro 1).

CONCLUSÕES

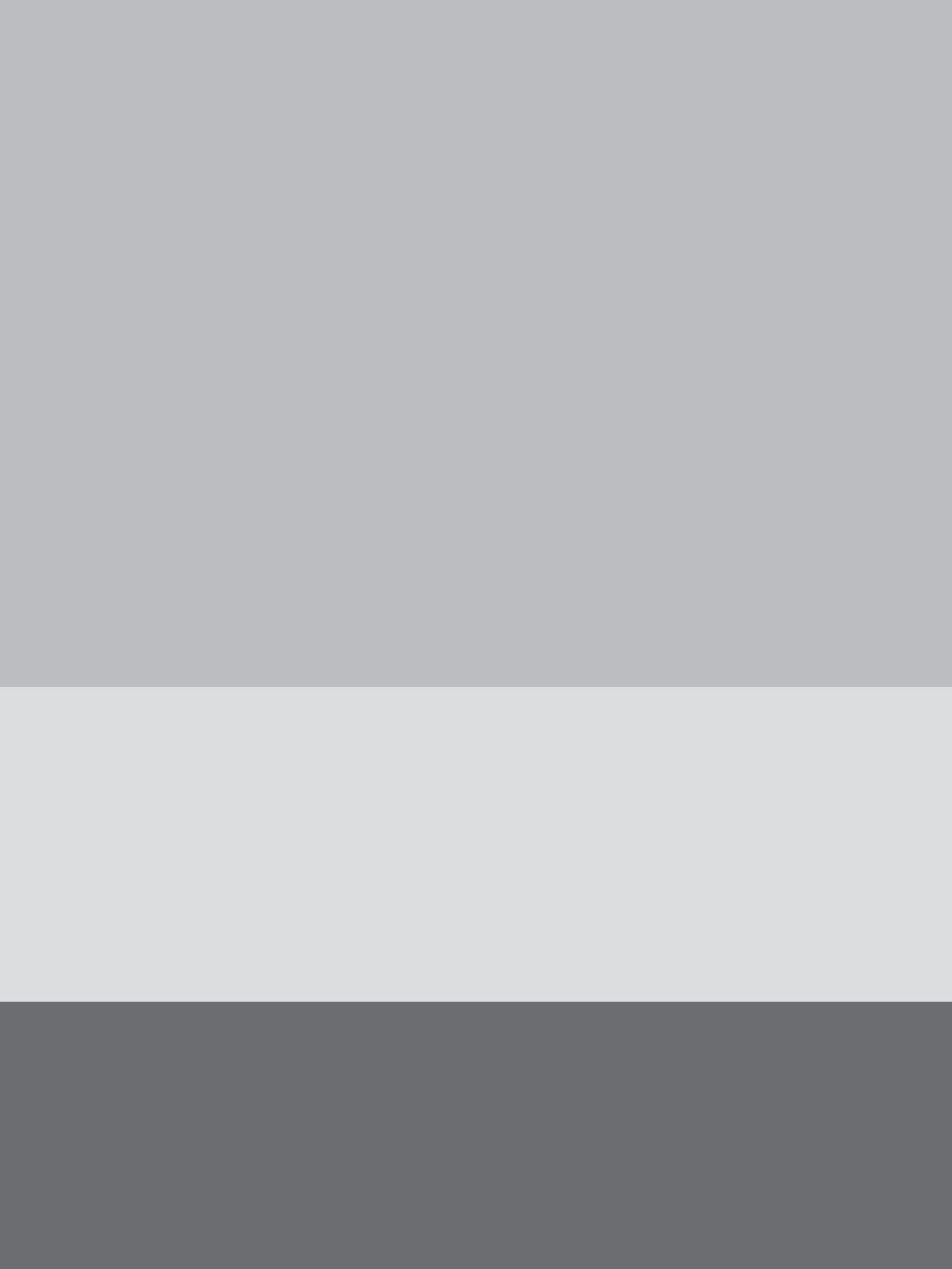
Correção e reconstrução das hipospádias permanecem como um dos campos mais desafiadores da urologia pediátrica. A era moderna da cirurgia das hipospádias viu grandes avanços técnicos. No futuro, esperamos que estudos anatômicos, pesquisas básicas e inovações cirúrgicas continuem a melhorar os resultados.

Figura 8 – Reparo em 2 estágios oral esquemático de Bracka. Primeiro estágio: A - E) Paciente com hipospádia apresentando cicatriz ventral e pobreza da pele disponível após reparos precedentes múltiplos. Ressecção do tecido cicatricial. Mobilização das asas da glândula. Enxerto oral livre fixado na área da cicatriz ressecada. Aspecto de curativo de Brown. Segundo estágio: F - I) Após 6 meses de intervalo. Exposição do tecido da glândula e dissecação da margem do enxerto oral para uretroplastia subsequente. Uretroplastia. Cobertura secundária da uretroplastia com tecido subcutâneo desepitelizado. Finalizando com a glanduloplastia (Modif. de Bracka).



LEITURA RECOMENDADA

- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AE, Craig AP (eds). Campbell-Walsh Urology. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.
- Baskin, LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. J Ped Surg. 2006;41:463-72.
- Snodgrass W, Yucel S. Tubularized incised plate for mid shaft and proximal hypospadias repair. J Urol. 2007;177(2):698-702.
- Macedo A Jr., Srougi M. Onlay urethroplasty after sectioning of the urethral plate: early clinical experience with a new approach: the "three-in-one" technique. BJU Int. 2004;93:1107.
- Manzoni G, Bracka A, Palminteri E, Marrocco G. Hypospadias surgery: when, what and by whom? BJU Int. 2004;94(8):1188-95.
- Duckett JW, Baskin LS. Hypospadias. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howard SS, Mitchell ME (eds). Adult and pediatric urology. 3. ed. St. Louis: Mosby; 1996 p.2549-90.
- www.nupep.org.br.
- <http://urology.jhu.edu/pediatric/>.
- www.urologychannel.com.
- www.jpuro.com.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
44

Distopias Testiculares
e Malformações
Genitais

Gilmar Garrone
Riberto Liguori

INTRODUÇÃO

Distopia testicular é o posicionamento congênito do testículo fora do escroto, por falha de sua migração a partir de seu local de origem embrionária abdominal até a bolsa testicular. Como sinônimas existem os termos criptorquidia ou criptorquidismo e os testículos são denominados distópicos, criptórquidos ou criptorquídicos.

INCIDÊNCIA

Isoladamente, distopia testicular compromete cerca de 3% dos meninos nascidos a termo. Destes, cerca de 70% têm descenso testicular espontâneo até um ano de idade, quando apenas aproximadamente 1% dos meninos apresentam criptorquidia, valor que se manterá para a puberdade e a vida adulta.

Existe certa característica familiar, com incidência entre os pais da ordem de até 4%. Há alguma predominância do lado direito e pode ser bilateral em cerca de um terço dos casos. Criptorquidia tem prevalência maior (de até 30,3%) em meninos pré-termos, pequenos para a idade gestacional, nascidos com baixo peso e gêmeos.

CLASSIFICAÇÃO

I - Quanto à possibilidade do testículo criptorquídico ser ou não palpável:

- I.a. Testículos palpáveis: 80 a 90% dos casos.
- I.b. Testículos não-palpáveis: podem ter uma das seguintes condições.
 - I.b.1. Localização intra-abdominal (cerca de 30% desses casos).
 - I.b.2. Estar no canal inguinal mas não ser palpado, como em testículos de pequenas dimensões em crianças obesas (cerca de 25% destes casos).
 - I.b.3. Testículo ausente (cerca de 45% desses casos):
 - Agenesia testicular – com ausência de vasos deferentes;
 - Displasia testicular grave – com hipotrofia gonadal acentuada;
 - Testículo evanescente – atrofiado por complicações vasculares, como torção do funículo espermático.

II - Quanto ao posicionamento do testículo criptórquido:

- II.a. Testículos intra-abdominais situados internamente ao orifício inguinal interno;
- II.b. Testículos intracaniculares situados entre os anéis inguinais interno e externo;
- II.c. Testículos extracaniculares situados entre o anel inguinal externo e o escroto;
- II.d. Testículos retráteis com posição predominantemente intraescrotal, deslocando-se com facilidade pelo reflexo cremastérico;
- II.e. Testículos deslizantes com posição predominante extraescrotal, mas que podem ser conduzidos ao escroto por manobras palpatórias;
- II.f. Testículos reascendidos quando reassumem posição extraescrotal após período em que permaneceram adequadamente alojados no escroto;
- II.g. Testículos ectópicos situados fora do trajeto que devem percorrer do seu local de origem embrionária abdominal até a bolsa testicular. Situam-se anteriormente ao orifício inguinal externo, no saco de Denis-Browne, na face interna da coxa, no períneo, na região pré-pubiana, na raiz peniana, no hemiescroto contralateral etc.

MORBIDADES RELACIONADAS

- I. Deficiência da espermatogênese: provavelmente pela ação da temperatura mais elevada nas regiões extraescrotais ou em decorrência de fatores congênitos intrínsecos à gônada.
- II. Degeneração maligna: 40 vezes maior nos testículos criptorquídicos comparada à da população normal; seminoma é o tumor mais frequente. Correção da criptorquidia não elimina maior risco de acometimento tumoral, mas permite melhor observação da gônada para diagnosticar alterações de forma ou de volume mais precocemente.
- III. Torção do funículo espermático: há maior chance de ocorrer.
- IV. Efeitos estéticos e psicológicos negativos.
- V. Hérnias inguinais.

CAUSAS DE MIGRAÇÃO E DE DISTOPIA TESTICULAR

Sabe-se que, para ocorrer migração gonadal adequada deve existir completa conformação das paredes abdominais, para gerar adequada pressão intra-abdominal, produção e ação eficientes da MIS (substância inibidora das estruturas müllerianas); fatores endócrinos sexuais ligados à normalidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal; ação trófica do nervo íleo-inguinal; estímulo determinado pela integridade epididimária; influência trófica do gubernáculo; e descendina, fator parácrino sintetizado pelo testículo e que influencia o desenvolvimento inicial do gubernáculo.

Contudo, apesar do conjunto dessas teorias, persistem falhas na explicação das fases da migração testicular e suas irregularidades para justificarem os diferentes casos de distopias testiculares.

AVALIAÇÃO DA DISTOPIA TESTICULAR

I. Dados de anamnese

- Existência de antecedentes familiares;
- Referência materna ao uso de esteróides no período gestacional;
- Antecedentes cirúrgicos inguinais.

II. Exame físico

- Realizado com a criança calma, em posição supina, sentada ou de cócoras, em ambiente aquecido, devendo ter o médico os dedos lubrificados para palpação testicular.

III. Condições especiais

- Síndromes que se associam à criptorquidia: Prunebelly, Kallman, etc.

IV. Exames de imagem

- Quando não se consegue a palpação testicular, mas com acurácia global de apenas 40%.

Ultrassonografia (US) – bom método para detectar testículos canaliculares, não palpados por obesidade do paciente, ou intra-abdominais, junto ao anel inguinal interno. Demais testículos intra-abdominais dependem da experiência do examinador e da conformação corpórea do paciente.

Tomografia computadorizada (TC) – mais sensível que a US para detecção de testículos intra-abdominais, mas por ser mais dispendioso e utilizar radiação ionizante, tem pouca indicação clínica. Ressonância magnética (RM) – mais eficaz para testículos de localização inguinal e pouco para testículos intra-abdominais. Seu custo elevado e a necessidade de anestesia para crianças reduzem sua indicação.

Exames angiográficos – arteriografias e flebografias seletivas são exames de complexidade técnica e morbidade elevada para crianças pequenas, sendo muito pouco indicados.

V. Exames laboratoriais

Avaliação cromossômica – indica-se quando não for possível identificar ambos os testículos e na associação à hipospádia, pois a probabilidade de intersexualidade é de até 50%.

Estudos hormonais – solicitados quando não se identificarem ambos os testículos e o cariótipo for masculino para excluir a possibilidade de anorquia bilateral.

- Dosagem de FSH basal: se estiver muito aumentado sugere anorquia.
- Dosagem de testosterona: feita antes e após estímulo com HCG, mostrará elevação hormonal após administração da gonadotrofina nos casos de presença testicular. Entretanto, pode não se elevar em testículos displásicos.
- Dosagens de MIS e de inibina: positividade sugere presença testicular, mas ainda não fazem parte dos exames disponíveis na clínica médica habitual.

Conclui-se que em testículos não palpados e não identificados com métodos de imagem, bem como com avaliações hormonais muitas vezes inconclusivas, a exploração cirúrgica é necessária, evitando-se manter uma gônada que poderá ser detectada tardiamente, caso ocorra degeneração maligna.

TRATAMENTO

Posicionamento do testículo no escroto, que deve ser realizado logo após a criança completar um ano de vida. Recentemente alguns autores preconizaram a cirurgia mais precocemente, ao redor de seis meses.

Objetivos

Prevenir alterações tissulares que provoquem infertilidade; melhorar o controle de alterações relativas à malignidade; reduzir riscos de torção do funículo espermático e de traumas; tratar afecções associadas (hérnias presentes em até 90% dos casos); correção estética; e prevenir problemas psicológicos.

Tipos de tratamento

Tratamento hormonal

Indicações para testículos extracanaliculares e retráteis.

Contraindicações para testículos ectópicos, recém-nascidos e pacientes pós-puberais.

Medicamentos: hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH): libera LH pela hipófise, que estimulará as células de Leydig a produzirem testosterona, que deverá promover o descenso testicular. Tem a vantagem de ser administrada por via nasal, mas não disponível no Brasil. Liberado na Europa, não tem a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos. Sua eficácia pode atingir até 60% dos pacientes.

Gonadotrofina coriônica (HCG): atua diretamente sobre as células de Leydig para produzir testosterona. Administrado por via intramuscular na dose de 1.500 UI/m² uma ou duas vezes por semana, sem ultrapassar a dose total de 15.000 UI, sob o risco de provocar soldaduras epifisárias ou alterações histológicas testiculares inapropriadas. Os resultados também atingem sucesso de até 60%, embora a taxa de reascensão testicular após tratamento seja de 25%.

Efeitos adversos: pilificação escrotal, aumento peniano, ereções frequentes, aumento do peso corporal e do apetite e agressividade.

Tratamento cirúrgico: Padrão-ouro para todos os casos, principalmente quando não houver indicações para tratamento hormonal, ou este tiver falhado e, para todos os casos com hérnia associada. Denomina-se orquidopexia ou orquipexia. Não existe contraindicação urológica para esse tratamento.

Cirurgia aberta (Figura 1): Realizada por inguino-tomia, tem o cordão espermático dissecado e liberado com o testículo. Caso não haja mobilidade suficiente para posicionar o testículo no escroto, a gônada deverá ser colocada em posição mais caudal possível para abordagem em segundo tempo cirúrgico, ou emprega-se a

técnica de Fowler–Stephens (secção dos vasos espermáticos), desde que se observe circulação sanguínea adequada pelos vasos deferenciais. Os resultados adequados dessa cirurgia variam entre 74 a 95% para pré-pubianos. As complicações em percentuais aproximados são: impossibilidade de se posicionar o testículo no escroto, 10%; atrofia gonadal por lesão vascular, 7%; ascensão tardia do testículo, 3%; lesão deferencial e lesão do nervo ílio-inguinal, 1%.



Laparoscopia: ideal quando não se consegue palpar ou identificar com segurança, por métodos de imagem, o testículo a ser tratado. Sua acurácia na localização do testículo não palpado aproxima-se de 100%.

Mediante os achados da laparoscopia, adota-se a seguinte conduta: a) para testículo ausente ou evanescente, interrompe-se o procedimento, podendo colocar uma prótese testicular; b) para testículo canalicular, interrompe-se o procedimento laparoscópico prosseguindo-se com orquidopexia aberta; e c) para testículo intra-abdominal, se tiver graus importantes de hipotrofia, realiza-se orquiectomia laparoscópica, mas se o testículo for viável, procede-se a orquidopexia pela própria via laparoscópica ou aberta.

Orquidopexia laparoscópica obedece aos princípios da cirurgia aberta, liberando testículo, vasos sanguíneos e deferente, mobilizando o testículo ao escroto (Figura 2).

A técnica de Fowler–Stephens pode ser empregada, com posicionamento testicular em mesmo tempo cirúrgico, ou em procedimento subsequente, após seis meses. O sucesso da orquidopexia laparoscópica atinge os valores: sem ligadura vascular: 97%; com Fowler–Stephens em 2 tempos: 88%; e em tempo único: 74%.

Figura 2 – Aspecto laparoscópico de testículo intra-abdominal.



Figura 3 – Fimose clássica.



MALFORMAÇÕES GENITAIS

Fimose

Incapacidade de realizar a retração do prepúcio, impedindo exposição da glândula (Figura 3).

Considerações

Cinquenta por cento dos recém-nascidos retraem o prepúcio até o final do primeiro ano de vida e 89% até os três anos. Incidência de fimose entre os 6 a 7 anos de idade é de 8% e de apenas 1% entre 16 a 18 anos.

Diagnóstico

Feito pelo exame físico. Devem-se diferenciar os diagnósticos de fimose, de aderência balanoprepucial (Figura 4) e de prepúcio redundante (Figura 5).

Tratamento

Tratamento clínico com esteroides tópicos mostram eficiência de aproximadamente 60%. Devem-se evitar manobras forçadas de retração prepucial.

Tratamento cirúrgico, denominado postectomia, deve ser considerado eletivamente para casos de fimose persistente após os três anos de vida.

Crianças com balanopostites recorrentes ou ITU de repetição com anomalia do trato urinário, têm indicação de tratamento cirúrgico em qualquer idade.

Para prepúcios malformados a cirúrgica é estética.

Não há indicação de tratamento cirúrgico rotineiro da fimose para prevenção de câncer de pênis.

Figura 4 – Aderência balanoprepucial.



Figura 5 – Prepúcio redundante.



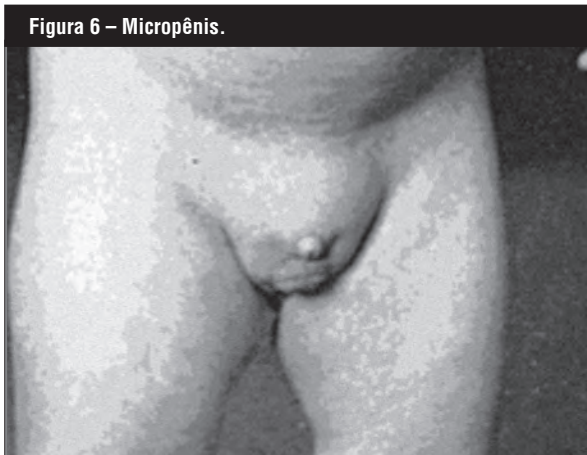
Contraindicações para cirurgia são coagulopatia, infecção local e anomalias congênitas penianas, como hipospádia, pênis curvo e pênis embutido.

Indicações não médicas para cirurgia são de ordens religiosa e social.

Uma modalidade de tratamento cirúrgico é com uso de dispositivos metálicos ou plásticos do tipo Plastibel®.

Micropênis

Criança com pênis morfologicamente normal, porém com suas estruturas de dimensões reduzidas e com comprimento inferior a dois e meio desvios-padrão abaixo da média esperada para a idade (Figura 6). Recém-nascidos a termo devem ter comprimento peniano de no mínimo 1,9 cm.



Considerações

As causas mais comuns são idiopáticas; secreção inadequada do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH), hipogonadismo hipogonadotrófico; falência dos testículos na produção da testosterona, hipogonadismo hipergonadotrófico.

Diagnóstico

Baseia-se na medida do comprimento peniano, que deve ser comparado com nomogramas padronizados. Deve-se dar especial atenção aos obesos e o exame da genitália deve ser completo, inclusive com localização e palpação dos testículos. Devem-se pesquisar causas hormonais centrais (hipotalâmica/hipofisária) e testiculares. A investigação deve ser realizada até a idade de um ano.

Exames complementares

Cariótipo, avaliação da função testicular antes e após estimulação com HCG, glicemia, cortisol, função tireoidiana e RM de crânio para avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipofisário.

Tratamento

Com o endócrino pediatria, o tratamento realizado é a reposição androgênica. O objetivo é oferecer testosterona suficiente para crescimento peniano sem comprometimento ósseo: enantato de testosterona 25 mg/mês IM por três meses. Se houver insensibilidade ao tratamento androgênico, conversão sexual é controversa e deve ser discutida com os familiares precocemente.

Pênis envolvido (*Webbed penis*)

Haste peniana normal.

Órgão encoberto por estar envolvido pela pele escrotal.

Tratamento cirúrgico com liberação peniana.

Pênis embutido (*Concealed penis*)

Haste peniana normal.

Pênis embutido na gordura suprapúbica pronunciada.

Tratamento consiste em perda de peso pelo paciente ou em lipoaspiração pubiana.

Pênis encarcerado (*Trapped penis*)

Embora faça diagnóstico diferencial com as condições de pênis de “dimensões reduzidas”, não é malformação congênita, pois ocorre nas retrações prepuciais pós-postectomias. Correção se faz com reoperação cuidadosa.

Curvatura congênita do pênis

Curvatura ventral, dorsal ou lateral do pênis observada ao nascimento.

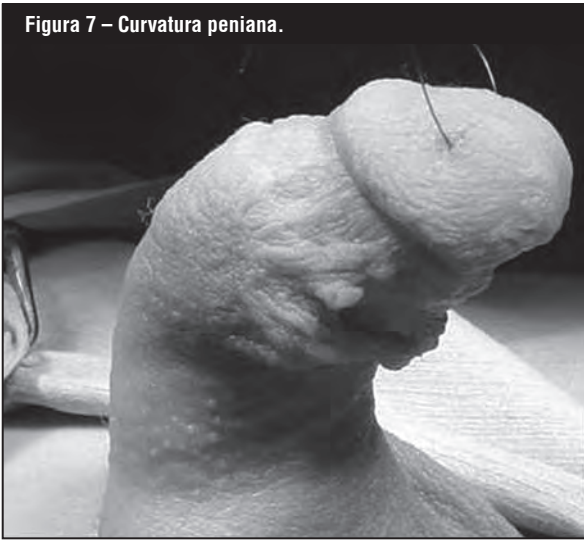
Considerações

Muitas vezes, associa-se à hipospádia, epispádia e à displasia do corpo cavernoso (Figura 7).

Diagnóstico

Curvatura isolada é observada apenas quando submetida a ereção. Condição rara, observada em apenas 0,6%.

Figura 7 – Curvatura peniana.



Tratamento

Tratamento é cirúrgico, indicado quando a curvatura é maior que 60°. A técnica mais comum é a da exérese de eventual componente de retração do corpo cavernoso associada à plicatura do corpo cavernoso na parte contralateral à concavidade da curvatura.

Hérnia inguinal e hidrocele

- Hidrocele: aumento do líquido entre as túnicas vaginais testiculares com ou sem comunicação com a cavidade abdominal.

- Hérnia inguinal: decorre da persistência do processo peritônio vaginal.

- Incidência em crianças nascidas a termo: hérnia, 1 a 3%; hidrocele 6%.

Tratamento

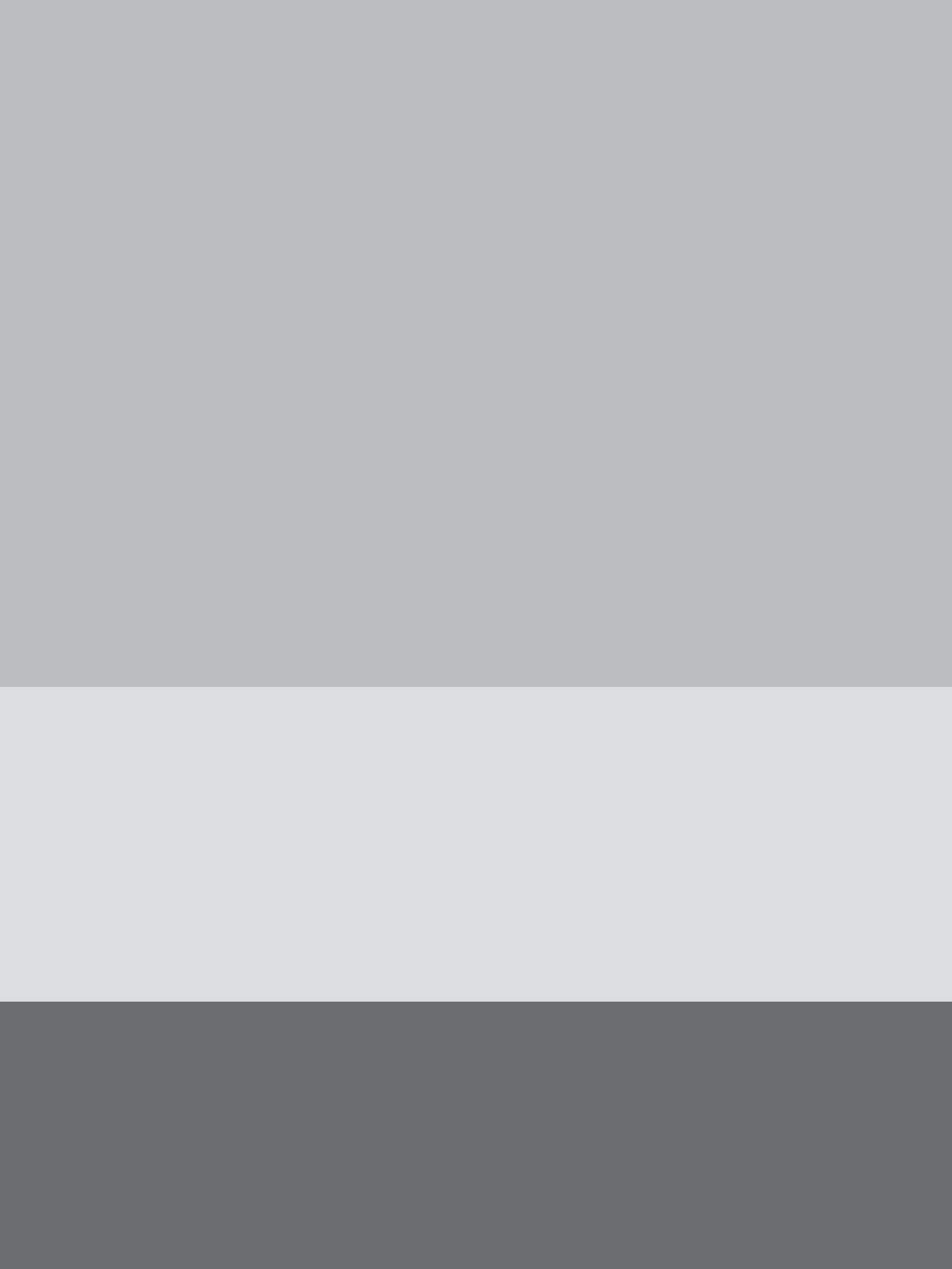
- Hidrocele: tratamento conservador no neonato.

Cirurgia após dois anos, se necessário.

- Hérnia inguinal: tratamento cirúrgico com abordagem contralateral na criança menor de um ano de idade; pode ter índice de bilateralidade de 60%.

LEITURA RECOMENDADA

1. Francis X, Schneck M, Bellinger F. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds). Campbell's urology. 8. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002.
2. Bloom DA. Symposium: What is the best approach to the nonpalpable testis? Contemp Urol. 1992;4:39.
3. Canavese F, Lalla R, Linari A. Surgical treatment of cryptorchidism. Eur J Pediatr. 1993;152(suppl 2):S43.
4. Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, Bergamaschi F, Castelli M, Rigatti P. Postpubertal cryptorchidism: review and evaluation of the fertility. Eur Urol. 1991;20(2):126-8.
5. Batata MA, Whitmore WF Jr, Chu FC, Hilaris BS, Loh J, Grabstald H, et al. Cryptorchidism and testicular cancer. J Urol. 1980;124(3):382-7.
6. Whitaker RH. Management of the undescended testis. Br J Hosp Med. 1970;4:25.
7. Hrebinko RL, Bellinger MF. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. J Urol. 1993;150(20):458-60.
8. Pyoral S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(9):2795-99.
9. Jordan GH, Winslow BH. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. J Urol. 1994;152(4):1249-52.
10. Elder JS. Abnormalities of the genitalia in boys and their surgical management. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AE, Craig AP (eds). Campbell's urology. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
45

Tumores
Geniturinários da
Criança

Beatriz de Camargo
Maria Lúcia de Pinho Apezato

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o prognóstico das crianças portadoras de câncer melhorou significativamente. Esse progresso não aconteceu somente graças ao desenvolvimento de novos medicamentos, de radioterapia mais efetiva e de melhores técnicas cirúrgicas, mas também à abordagem multidisciplinar envolvendo vários especialistas para promover tratamento adequado em cada especialidade, sem se esquecer de considerar as características do tumor e da criança. Tumores geniturinários que ocorrem na criança e no adolescente podem ser originários do rim, do testículo, da próstata, da bexiga, da vagina e da suprarrenal. Tumor de Wilms ou nefroblastoma é o tumor renal mais frequente. Tumores testiculares podem ser malignos ou benignos e os originários na próstata, na bexiga e na vagina geralmente vêm da musculatura esquelética e correspondem aos rabdomiossarcomas (RMSs). Neuroblastoma é o tumor originário da suprarrenal mais frequente, mas também pode ocorrer carcinoma adrenal.

TUMORES RENAIIS

Tumores renais representam 5 a 10% dos cânceres na infância. Dentre eles, 95% são embrionários, denominados nefroblastoma ou tumor de Wilms. Existe uma pequena variação geográfica na incidência desses tumores, sendo mais raro no Japão e em Singapura e apresentando incidência maior na Escandinava, em alguns países da África e no Brasil.

Diagnóstico

A suspeita diagnóstica começa no exame físico e geralmente aparece como massa regular no flanco preenchendo a loja renal, podendo ultrapassar a linha média. A criança geralmente encontra-se em excelente estado geral e a massa é palpada pelos próprios familiares ou em exame pediátrico de rotina. Exames hematológico e bioquímico e análise de sedimento urinário tipo I devem ser realizados. É aconselhável verificar a excreção urinária de catecolaminas (HVA, VMA e DOPA) para excluir diagnóstico diferencial de massa de suprarrenal, o neuroblastoma. Ultrassonografia (US) abdominal deve ser o primeiro exame solicitado. Ele permite caracterizar a origem da massa, sua consistên-

cia, e a extensão local, e presença de trombos na veia renal, cava inferior e/ou intracardíaco. Na maioria das vezes a US permite o diagnóstico correto. É importante verificar também a função do rim contralateral e excluir acometimento bilateral pela doença. Tomografia computadorizada (TC) com uso de contraste fornece essas informações. Metástases pulmonares devem ser investigadas por meio de RX de tórax e de TC. Sempre que possível, lesões pequenas devem ser biopsiadas para confirmar o diagnóstico.

Tratamento

Tratamento do tumor de Wilms é um exemplo de sucesso resultante da associação de esforços de equipes multidisciplinares integradas aos grupos cooperativos nos Estados Unidos e na Europa. O *National Wilms Tumor Study* (NWTS) foi fundado em 1969 e atualmente registra mais de 80% dos casos estimados nos Estados Unidos. Estudos da *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* ou Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) tiveram início em 1971, com a colaboração de diversos países da Europa.

O Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW) foi formado em 1978. Durante o primeiro estudo, registrou 25% dos casos estimados de tumor de Wilms no Brasil e mostrou que é possível organizar um grupo cooperativo em nosso país com a colaboração de diversos profissionais da área, interessados no progresso da oncologia pediátrica. De modo randômico, mostramos a possibilidade de reduzir o custo do tratamento utilizando dose única de actinomicina D. A sobrevida livre de doença em quatro anos foi semelhante em ambos os braços terapêuticos. As crianças que receberam tratamento com dose única de actinomicina D fizeram 1.921 visitas hospitalares a menos que aquelas que receberam o regime com doses fracionadas.

Cirurgia

Como na maioria dos tumores sólidos que aparecem na faixa etária pediátrica, cirurgia é fundamental no tratamento de nefroblastoma. Deve-se realizar nefrectomia do lado acometido por via abdominal. Todo o cuidado deve estar voltado para ressecção completa do tumor, sem ruptura, pois se ela ocorrer, o tumor passa a ser

classificado como estágio III, com indicação de radioterapia abdominal para seu controle local. Amostragem ganglionar deve ser realizada para adequado estadiamento do tumor, mas não se indica linfadenectomia propriamente dita.

Com as modernas técnicas de imagem atualmente disponíveis, exploração do rim contralateral para excluir bilateralidade não tem mais a importância anteriormente atribuída e não é mais indicada. Trombo em veia renal ou em veia cava inferior deve ser ressecado com o tumor. Nos caso de extensão até o átrio, pode ser necessária a colaboração de equipe de cirurgia cardíaca e de circulação extracorpórea. Trombos aderidos ao vaso são considerados de estágio III. Cinco a dez por cento dos tumores de Wilms são bilaterais ou metacrônicos ao diagnóstico.

Para tumores bilaterais indica-se cirurgia conservadora com nefrectomias parciais ou mesmo enucleações, com intuito de preservar a função renal. Metástases pulmonares que não desaparecem completamente após quimioterapia devem ser ressecadas. Indica-se radioterapia pulmonar para completar o controle da doença.

Fundamentos do protocolo atual

O atual protocolo da SIOP-2001 baseia-se em colaboração internacional com coleta de dados relevantes que permitam responder a perguntas de interesse clínico, importantes aos pacientes. Seus principais objetivos são manter estratificação de risco de acordo com a resposta pré-operatória, minimizar a toxicidade aguda e tardia, e estabelecer um banco de tumores para pesquisa de fatores prognósticos moleculares. O desenho do estudo e a logística foram feitos de modo simples para facilitar a participação de vários centros mundialmente. Os grupos inglês *United Kingdom Children Cancer Group* (UKCCG) e alemão *Germany Society of Paediatric Oncology and Hematology* (GPOH) uniram-se aos demais grupos já participantes dos estudos anteriores da Europa e participam do atual protocolo. Recentemente, o GCBTTW fez a mesma coisa e acreditamos que, desse modo, conseguiremos responder mais rapidamente às perguntas relevantes ao tratamento e ao prognóstico, auxiliando significativamente as crianças portadoras de tumor de Wilms em todo o mundo. Grupos cooperativos contribuem muito para melhorar a sobrevida das crianças, identificam fatores prognósticos e são exemplo

de cooperação entre colegas de diversas especialidades envolvidas no diagnóstico e no tratamento da criança portadora de tumor de Wilms. O tratamento quimioterápico recomendado pela SIOP-2001 pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1 – Recomendações terapêuticas do protocolo SIOP-2001			
	Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
Estádio I	-	Actinomicina + vincristina	Actinomicina + vincristina + adriamicina
Estádio II	Actinomicina + vincristina	Actinomicina + vincristina +- adriamicina	5 medicamentos + Radioterapia
Estádio III	Actinomicina + vincristina	Actinomicina + vincristina +- adriamicina	5 medicamentos + Radioterapia

Prognóstico

Atualmente, 90% das crianças são curadas e o objetivo é manter as altas taxas de sobrevida com a menor morbidade possível, identificando os 10% que ainda não curamos para intensificar o tratamento. Em relação aos estadiamentos clínico, cirúrgico e histológico, crianças nos estádios I e II têm sobrevida em torno de 90%, enquanto aquelas nos estádios III e IV têm 70%. Muitos dos fatores prognósticos correlacionam entre si e se modificam de acordo com a evolução do tratamento. Os dois fatores prognósticos mais importantes do tumor de Wilms ainda são estágio e histologia. Esse tumor caracteriza-se por sua enorme diversidade histológica. Classicamente, é descrito como tumor embrionário trifásico no qual células blastematosas, mesenquimais e epiteliais estão presentes em proporções. Esses três elementos parecem recapitular vários estágios da embriogênese renal normal. Anaplasia foi descrita como o fator prognóstico mais importante. Essa alteração, definida por Beckwith, apresenta três características: figuras mitóticas anormais tri/multipolares, aumento nuclear superior a três vezes com relação às células adjacentes e hipercromasia nuclear.

Atualmente, acredita-se que o local da anaplasia é mais importante do que sua quantidade. Denomina-se anaplasia difusa, considerada de pior prognóstico, quando não localizada e/ou quando ultrapassa a cápsula tumoral. Aparece em vasos intra ou extrarrenais, no seio renal, em locais de transposição capsular, em gânglios ou em outros locais metastáticos. Anaplasia ocorre em 5% dos casos e administração de quimioterapia pré-operatória não altera sua identificação. Ela corresponde a áreas mais resistentes à quimioterapia e não necessariamente à agressividade tumoral.

É muito importante saber que tumores mais diferenciados têm prognóstico melhor, porém não são quimiossensíveis e muitas vezes não respondem à quimioterapia pré-operatória. Isso não significa que tenhamos de agredir os pacientes com tumores que não responderam à quimioterapia com agentes mais tóxicos, pois provavelmente não teremos melhor resposta. Sabe-se que tipos histológicos com predomínio de epitélio e de estroma não respondem bem à quimioterapia por serem mais diferenciados. Tumor com predomínio blastematoso geralmente responde melhor aos agentes quimioterápicos, mas a persistência de blastema após quimioterapia significa resistência e pior prognóstico. Esses dados sugerem que tumores viáveis com predomínio de células epiteliais ou estromais apresentam melhor prognóstico e podem ser candidatos a reduzir o tratamento. Tumor com predomínio blastematoso após administração de quimioterapia sugere falta de resposta, pois o componente blastematoso geralmente é mais quimiossensível e, portanto, necessita de tratamento mais agressivo. A SIOP propôs nova classificação baseada nesses dados, que será utilizada no novo protocolo.

Estadiamento

Estadiamento é sempre clínico, cirúrgico e patológico (Quadro 1) e os fatores importantes para isso são:

- Seio renal: infiltração do seio renal deve ser sempre considerada estágio II.

- Ruptura tumoral: atualmente, qualquer ruptura localizada no flanco ou disseminada no peritônio deve ser considerada estágio III. Não há distinção entre ruptura localizada ou disseminada como havia anteriormente.

- Qualquer biópsia prévia é considerada estágio III.

- Gânglios linfáticos: qualquer localização positiva deve ser considerada estágio III; para estágio I os linfonodos devem ser examinados e negativos. Falta de amostra de linfonodos prejudica o estadiamento e nunca deve ser considerado estágio I (exceção: quando recebe tratamento pré-operatório com quimioterapia).

- Após tratamento quimioterápico: linfonodos necróticos e/ou com alterações quimioterápicas devem ser considerados positivos. É importante distinguir linfonodos inflamatórios de necróticos e/ou com alterações induzidas pela quimioterapia.

Atualmente, análises moleculares são muito investigadas. Inúmeras anormalidades cromossômicas são associadas a pior prognóstico nos tumores de Wilms, porém nenhuma foi utilizada para estratificar o tratamento. Essas anormalidades incluem perda do alelo nas regiões dos cromossomos 16q, 1p, 22q, mutação ou expressão da proteína p53, atividade da telomerase, ganho do 1q, expressão do TRKb e alguns genes de resistência a múltiplos medicamentos. Observou-se perda da heterozigose no cromossomo 16q em 17%

Quadro 1 – Estadiamento clínico-cirúrgico-patológico para tumores de Wilms

Estádio I - Tumor limitado ao rim completamente extirpado, superfície da cápsula renal intacta
Estádio II - Tumor estende-se além do rim, mas é completamente extirpado. Existe extensão regional: penetração através da cápsula renal nos tecidos perirrenais. Vasos extrarrenais podem estar infiltrados ou conter trombos soltos, não aderentes e totalmente retirados. Nenhum gânglio pode estar comprometido
Estádio III - Tumor residual confinado ao abdome; um dos seguintes itens pode ocorrer: - linfonodos comprometidos no hilo, cadeias periaórticas ou outros - ruptura tumoral tanto localizado como disseminada - implantes peritoneais - vasos com êmbolo tumoral aderente a íntima, não totalmente ressecado - tumor não completamente ressecado - biópsia prévia
Estádio IV - Metástases hematogênicas (pulmão, fígado, osso e cérebro)

e perda da heterozigose no cromossomo 1p em 12% dos tecidos tumorais e essas alterações relacionavam-se com o prognóstico. Sobrevida livre de recorrência foi significativamente mais baixa quando se observou perda da heterozigose no cromossomo 16q e com significância no limite quando houve perda da heterozigose no cromossomo 1p.

TUMORES DE ADRENAL

Neuroblastoma é o tumor de suprarenal mais frequente na criança, enquanto carcinoma de suprarenal é bem mais raro. Neuroblastoma pode desenvolver-se em qualquer local do sistema nervoso simpático e sua incidência mais comum é no abdome, na glândula suprarenal ou em gânglios simpáticos retroperitonais. Cerca de 30% surgem nos gânglios cervicais, torácicos ou pélvicos.

Diagnóstico

Os locais mais comuns de metástases hematogênicas são medula óssea, osso, fígado e pele. Neuroblastoma abdominal normalmente aparece como massa abdominal dura e fixa. Pode produzir compressão da medula espinhal e de raízes nervosas, estendendo-se para dentro dos forames neurais. É muito comum surgir com doença metastática e estado geral comprometido com febre, irritabilidade, atraso de crescimento, dor óssea, nódulos subcutâneos azulados, proptose orbitária e equimose periorbitária. Síndrome do opsomioclonus (movimentos oculares caóticos, mioclonus e ataxia) pode ser um sinal inicial do neuroblastoma. Seu comportamento é peculiar, com regressão espontânea em alguns casos, mas pode evoluir mal apesar do tratamento agressivo. Dosagens sérica e urinária de catecolaminas e seus metabólitos (ácido vanilmandélico e ácido homovanílico) são utilizados como marcadores tumorais de neuroblastoma, sendo importantes ferramentas para diagnóstico e para acompanhamento clínico dos pacientes.

Prognóstico

O prognóstico do neuroblastoma depende de fatores clínicos, laboratoriais e biológicos, como idade do paciente, estágio clínico, histologia ba-

seada nos critérios de Shimada e amplificação do oncogene n-myc.

Tratamento

A cirurgia é o tratamento de escolha sempre que a doença for localizada e o tumor for passível de ressecção. É um tumor altamente sensível a quimioterapia, administrada para torná-lo ressecável e eliminar focos metastáticos; mas a recidiva é frequente. Quimioterapia com quatro agentes (cisplatina, doxorubicina, vincristina e ciclofosfamida) é o esquema mais utilizado. Transplante autólogo de medula óssea é a opção terapêutica recomendada à pacientes com doença avançada que responderam bem à quimioterapia inicial e tiveram seu tumor primário ressecado.

Estadiamento

O sistema clássico utilizado é o estadiamento de Evans, baseado na extensão da doença determinada pelo exame físico, avaliação radiológica, e exame da medula óssea, sem considerar, entretanto, a ressecabilidade do tumor em casos de doença localizada. Com a finalidade de comparar resultados internacionais, criou-se um sistema denominado *Internacional Neuroblastoma Staging System* (INSS), atualmente utilizado pela maioria dos centros (Tabela 2). Esse estadiamento considera a ressecabilidade do tumor e, portanto, pode diferir entre instituições. Recentemente, o grupo propôs um sistema de estadiamento com classificação de riscos denominado *International Neuroblastoma Risk Group Staging System* (INRGSS). Esse sistema baseia-se em fatores de risco definidos por imagem (Tabelas 3 e 4). O mesmo grupo criou também um sistema de critério de resposta terapêutica, o *International Neuroblastoma Response Criteria* (INRC), e uma classificação patológica, a *International Neuroblastoma Pathology Classification* (INPC). Todas essas classificações visam possibilitar comparações de resultados entre diversas instituições e diversos protocolos.

TUMORES TESTICULARES

Tumores testiculares são raros na infância, correspondendo a 2% dos tumores sólidos. Embora tumores na adolescência assemelhem-se aos tumores que ocor-

Tabela 2 – Sistema internacional de estadiamento para neuroblastoma

Estádio 1	Tumor localizado confinado à área de origem, completamente ressecado, com ou sem restos microscópicos, linfonodos ipsilaterais e contralaterais histologicamente negativos
Estádio 2A	Tumor unilateral com ressecção incompleta, linfonodos ipsilaterais e contralaterais histologicamente negativos
Estádio 2B	Tumor unilateral com ressecção completa ou incompleta, linfonodos ipsilaterais positivos e contralaterais histologicamente negativos
Estádio 3	Tumor ultrapassando a linha média com ou sem linfonodos regionais ou tumor unilateral com linfonodos contralaterais positivos ou ainda tumor de linha média com linfonodos bilaterais positivos
Estádio 4	Disseminação do tumor a linfonodos distantes, osso, medula óssea ou outros órgãos
Estádio 4S	Tumor primário como definido nos estádios 1 ou 2 com disseminação restrita ao fígado, à pele e/ou à medula óssea

Tabela 3 – Fatores de risco definidos por imagem (IDRF) para neuroblastoma

Pescoço	Tumor comprimindo/invadindo carótida e/ou artéria vertebral e/ou veia jugular Tumor estendendo-se à base do crânio
Junção cérvico-torácica	Tumor comprimindo/invadindo plexo braquial/veias subclávias e/ou vertebral e/ou artéria carótida Tumor comprimindo a traqueia
Tórax	Tumor comprimindo/invadindo aorta e/ou grandes vasos Tumor comprimindo a traqueia e/ou o brônquio principal Tumor de mediastino inferior infiltrando a junção costo-vertebral entre T9 e T12 Derrame pleural com ou sem células malignas
Tóraco-abdominal	Tumor invadindo a aorta e/ou a veia cava
Abdome/pelve	Tumor infiltrando a porta Tumor infiltrando ramos da artéria mesentérica Tumor comprimindo a artéria mesentérica superior/celíaca Tumor invadindo pedículos renais Tumor comprimindo a aorta e/ou a veia cava e/ou os vasos ilíacos Tumor pélvico através do nervo ciático Ascites com ou sem células malignas
Tumores de coluna com sintomas de compressão	Qualquer localização
Envolvimento/infiltração de órgãos/estruturas adjacentes	Pericárdio, diafragma, rim, fígado, duodeno-pâncreas, mesentério e outros

Tabela 4 – Sistema internacional de grupos de risco para neuroblastoma (INRGSS)

Estádio L1	Tumor locorregional não envolvendo estruturas vitais como definido nos fatores de risco por imagem
Estádio L2	Tumor locorregional com um ou mais fatores de risco definido por imagem
Estádio M	Metástases a distância (exceto Ms)
Estádio Ms	Doença metastática limitada à pele e/ou ao fígado e/ou à medula óssea em crianças abaixo de 18 meses de idade

rem em adultos, a faixa pré-puberal difere em relação à incidência, manifestação clínica, histopatologia e ao prognóstico. A maioria ocorre em crianças com menos de três anos de idade e 80% são malignos. Podem originar-se de células germinais e do estroma ou de tecidos mesenquimais componentes do cordão espermático. Aproximadamente 75% são tumores de células germinativas e dois terços deles são tumores de seio endodérmico. Vinte por cento são teratomas maduros e o restante seminomas e tumores embrionários mistos. Outros tumores malignos dos quais devemos lembrar

no diagnóstico diferencial são RMS paratesticular e infiltração testicular por linfomas e por leucemias.

Diagnóstico

Um fator predisponente importante é a criptorquidia. Risco de câncer testicular é estimado em 10 a 50 vezes mais alto se houver criptorquidia. Localização do testículo também é importante: o risco de malignidade em testículo abdominal é seis vezes maior que em testículo com localização inguinal.

Tratamento

Tratamento é sempre cirúrgico por via inguinal. Nunca se deve efetuar orquiectomia por via escrotal. Em criança, a incidência de comprometimento de linfonodos retroperitoneais é rara, não se justificando linfadenectomias profiláticas de rotina. Os principais marcadores biológicos são alfafetoproteína e a betagonadotrofina. Tumores com elementos do saco vitelino produzem esses marcadores. Atualmente, indica-se quimioterapia para tumores com disseminação local e/ou a distância. Os medicamentos mais utilizados são cisplatina, etoposide, bleomicina e vinblastina. Tumores paratesticulares são geralmente de origem mesenquimal, denominados RMSs paratesticulares.

TUMORES DE BEXIGA E DE PRÓSTATA

RMSs são tumores que ocorrem na bexiga e na próstata de crianças. Dentre esses, 20% têm localização geniturinária. São sarcomas de partes moles originários da musculatura esquelética. É a forma mais comum de sarcoma de partes moles em criança e em adultos jovens, correspondendo a aproximadamente 4 a 5% de todas as malignidades na infância, com incidência anual de 5,3 milhões de crianças menores de 15 anos de idade.

Diagnóstico

O pico de incidência é visto na infância precoce, com mediana de idade ao diagnóstico de cerca de cinco anos. Meninos são mais afetados que meninas. Fatores genéticos podem ter papel importante, como mostra a associação entre RMS e síndrome de câncer familiar (Li Fraumeni), anormalidades congênitas

(envolvendo trato geniturinário e sistema nervoso central) e outras condições genéticas, incluindo neurofibromatose tipo 1.

Prognóstico

Prognóstico de crianças com RMS localizado melhorou dramaticamente desde a introdução do tratamento multimodal coordenado. As taxas de cura melhoraram de 25% no início da década de 1950, quando quimioterapia com diversos medicamentos foi recomendada pela primeira vez, para aproximadamente 70% nos anos mais recentes. Abordagem multimodal com cirurgia, quimioterapia e radioterapia é necessária para tratamento do RMS. O tempo ideal e intensidade dessas três modalidades de tratamento devem ser planejados de acordo com fatores prognósticos e efeitos tardios do tratamento. Dependendo do tipo histológico, existem duas formas principais de RMS: subtipo embrionário (que corresponde a aproximadamente 80% dos casos) e o subtipo alveolar (15 a 20%). Fatores de risco mais importantes são estágio, sítio e histologia. A localização bexiga/próstata é considerada de pior prognóstico e a paratesticular é de melhor prognóstico. Tamanho do tumor tem impacto prognóstico semelhante ao encontrado nos sarcomas de partes moles. Mais recentemente, a idade foi reconhecida como fator preditivo de sobrevida. Crianças com menos de dez anos têm resultado pior.

Ainda em relação ao prognóstico é importante ressaltar que uma avaliação precisa é necessária para garantir que pacientes com bom prognóstico não sejam supertratados e para identificar os que requerem abordagem mais agressiva: histologia, estadiamento (grupo IRS), envolvimento linfonodal, sítio, tamanho tumoral e idade do paciente são identificados como fatores prognósticos maiores.

Regimes de quimioterapia baseados em combinações VAC (vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida) ou IVA (ifosfamida, vincristina e adriamicina) parecem igualmente eficazes e podem ser considerados como “regime de referência” para a maioria das crianças com RMS.

O tratamento local é parte fundamental do tratamento de RMS, mas as vantagens e as desvantagens da cirurgia agressiva e/ou radioterapia devem ser

pesadas com relação aos efeitos tardios para crianças mais jovens.

A cirurgia conservadora é recomendada e é preciso experiência para selecionar crianças para quem a cirurgia pode ser o único tratamento necessário.

Embora seja possível curar cerca de 30% das crianças sem radioterapia, somente naquelas com tumores embrionários completamente ressecados, poderá se dispensar esse tratamento. A classificação de risco utilizada no protocolo do grupo europeu pode ser vista na Tabela 5.

Tratamento

Controle local é necessário para curar criança com RMS localizado, o que pode ser alcançado com cirurgia e/ou radioterapia. Abordagem conservadora é recomendada e ressecção tumoral ou irradiação é geralmente realizada, considerando-se a capacidade da quimioterapia em reduzir o volume do tumor. Os regimes mais usados são VAC (vincristina, actinomicina D e ciclofosfamida), VACA (VAC mais adriamicina alternando com actinomicina D), IVA (como VAC, mas com ifosfamida substituindo ciclofosfamida) e VAIA (IVA com adriamicina alternando com actinomicina D).

Grupos cooperativos têm papel importante no desenvolvimento de novas estratégias. Os papéis da radioterapia, da cirurgia e da quimioterapia nos diferentes grupos de risco têm sido explorados numa série de estudos clínicos multicêntricos no mundo todo.

Estadiamento

Os sistemas de estadiamento mais usados são TNM pré-tratamento e *Intergroup Rhabdomyosarcoma study* - USA (IRS) pós-operatório. Entretanto, com a evolução do tratamento e os novos resultados de estudos, categorização mais complexa tem sido usada. Estudos de biologia molecular têm identificado duas alterações cromossômicas características no RMS: translocação cromossomal recíproca t(2;13) (q35;q14) ou t(1;13) (p36;q14) no tipo alveolar e perda genética no cromossoma 11p15.5 no tipo embrionário.

Patologia

- Favorável: todos os RMS embrionários, de células fusiformes e botrioide.
- Desfavorável: todos os RMS alveolares (incluído a variante alveolar sólida).

Estádio pós-cirúrgico

- Grupo I: ressecção completa primária (R0).
- Grupo II: doença microscópica residual (R1) ou ressecção completa primária com N1.
- Grupo III: doença residual macroscópica (R2).

Sítio

- Favorável: órbita, GU não bexiga e próstata (isto é, paratesticular e vagina/útero) e C&P não para meníngeo.
- Desfavorável: todos os outros sítios (parameníngeo, extremidades, GU bexiga e próstata e/ou outros sítios).

Tabela 5 – Estratificação de risco para crianças e para adolescentes portadores de rhabdomyosarcoma não metastático

Grupo de risco	Subgrupo	Patologia	Estádio pós-cirúrgico	Sítio	Estádio linfonodal	Tamanho e idade
Baixo risco	A	Favorável	I	QQ	N0	Favorável
Risco padrão	B	Favorável	I	QQ	N0	Desfavorável
	C	Favorável	II, III	Favorável	N0	QQ
	D	Favorável	II, III	Desfavorável	N0	Favorável
	E	Favorável	II, III	Desfavorável	N0	Desfavorável
Alto risco	F	Favorável	I, II, III	QQ	N1	QQ
	G	Desfavorável*	I, II, III	QQ	N0	QQ
Risco muito alto	H	Desfavorável	I, II, III	QQ	N1	QQ

Estádio linfonodal (de acordo com a classificação TMN, ver apêndice A1 e A5)

- N0: sem envolvimento de linfonodo clínico ou patológico.

- N1: com envolvimento de linfonodo clínico ou patológico.

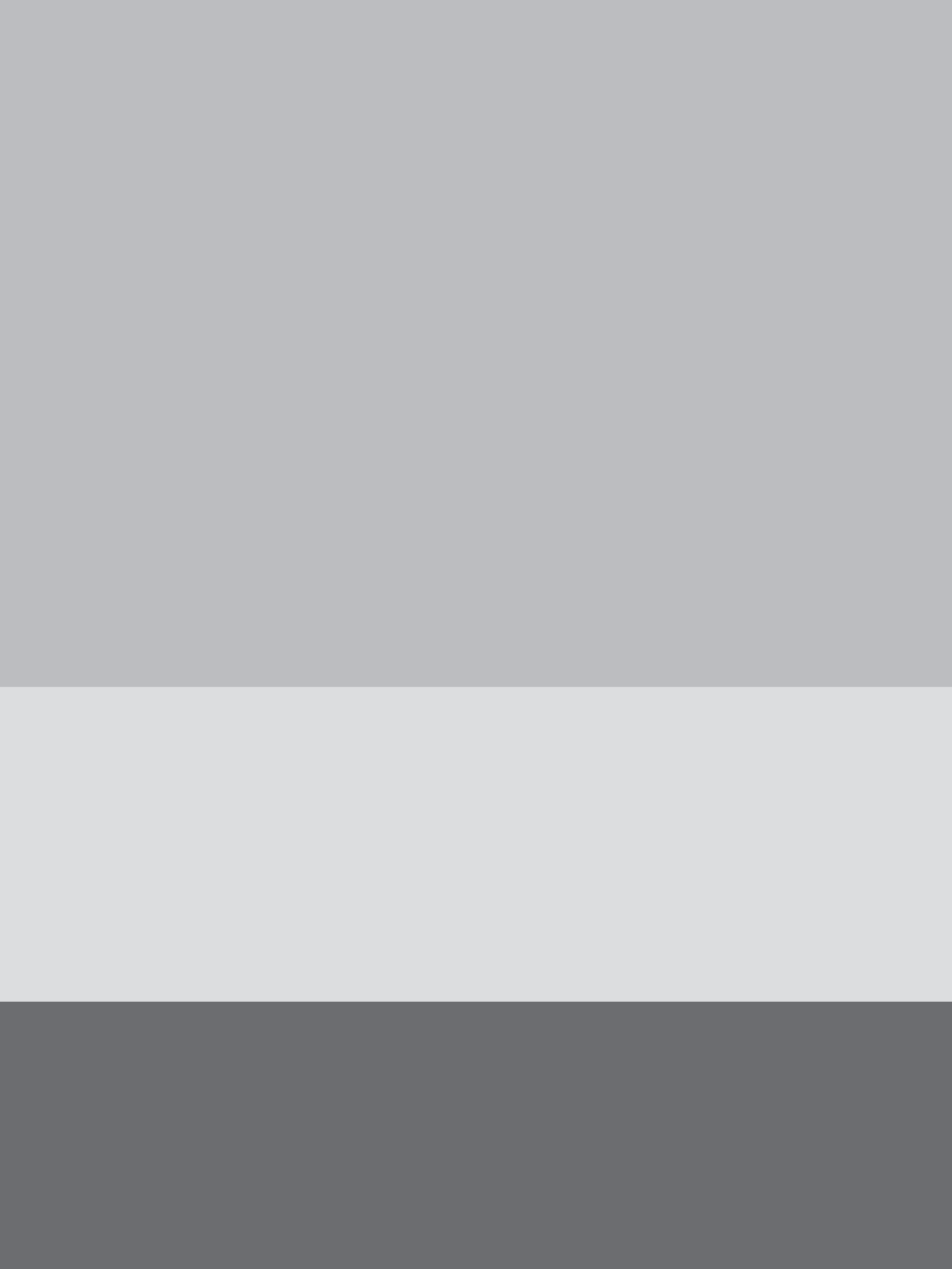
Tamanho e idade

- Favorável: tamanho tumoral (máximo) ≤ 5 cm e idade < 10 anos.

- Desfavorável: todos os outros (isto é, tamanho > 5 cm ou idade = 10 anos).

LEITURA RECOMENDADA

1. de Camargo B, Franco EL, for the Brazilian Wilms Tumor Study Group. A randomized clinical trial of single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms tumor - results after extended follow-up. *Cancer*. 1993;73:3081-6.
2. Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Troger J, Abel U, et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Annals Oncology*. 2001;12:311-9.
3. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:7312-21.
4. Tournade MF, Com-Nougue C, De Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JMV, et al. Optimal duration of pre-operative therapy in unilateral and non-metastatic Wilms tumour in children older than 6 months: Results of the Ninth International Society of Paediatric Oncology Wilms tumour trial and study. *J Clin Oncol*. 2001;19:488-500.
5. McLean TW, Buckley KS. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol*. 2010;22:268-73.
6. Ferrari A, Miceli R, Meazza C, Casanova M, Favini F, Morosi C, et al. Comparison of the prognostic value of assessing tumor diameter versus tumor volume at diagnosis or in response to initial chemotherapy in rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1322-8.
7. Fong A, Park JR. High-risk neuroblastoma: A therapy in evolution. *Pediatr Hematol. Oncol*. 2009;26:539-48.
8. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27:298-303.
9. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer*. 2009;100:1471-82.
10. Modak S, Cheung NK. Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):307-12. Epub 2010 Mar 12.



Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
46

Laparoscopia
Urológica

Tiago Moura Rodrigues
Lísias Nogueira Castilho

INTRODUÇÃO

A ideia de explorar a cavidade abdominal por meio de instrumentos endoscópicos é centenária. Foi descrita pela primeira vez pelo médico alemão Kelling, em 1901, cuja técnica compreendia insuflar, por meio de punção percutânea com agulha, ar ambiente filtrado no abdome de cães anestesiados e, a seguir, introduzir na cavidade peritoneal um cistoscópio de Nitze. Ele chamou seu método de celioscopia, vislumbrou suas potencialidades em medicina, mas não descreveu sua aplicação em seres humanos. Em 1910, o sueco Jacobeus, utilizando essencialmente a mesma técnica, foi o primeiro a realizar laparoscopia e toracoscopia em seres humanos. Ressaltou a relativa inocuidade do procedimento e dois anos depois, descreveu os achados clínicos de 115 pacientes.

Aos poucos, a técnica laparoscópica foi se desenvolvendo na Europa graças a pequenas contribuições de diversos médicos, de engenheiros e de alguns acontecimentos fortuitos. O húngaro Janus Veress desenvolveu uma agulha com ponta retrátil, hoje conhecida universalmente como agulha de Veress, para provocar atelectasia pulmonar sem risco de lesar o parênquima pulmonar. Sua intenção era tratar tuberculose pulmonar, mas sua invenção passou para a história porque alguém interessado em laparoscopia percebeu sua grande utilidade e a trouxe para o campo da intervenção laparoscópica.

Em 1952, os franceses Fourestier, Gladu e Valmière desenvolveram um novo método de transmissão de luz através de uma haste de quartzo, o que não só melhorou muito a qualidade de iluminação, mas reduziu drasticamente os riscos de lesões térmicas e elétricas que o sistema, até então em uso, promovia, que era o do bulbo incandescente na extremidade do endoscópio. No mesmo ano, Hopkins e Kapany, na Inglaterra, introduziram a fibra óptica para endoscópios e um novo sistema de lentes. Essas duas contribuições europeias forneceram as ferramentas que faltavam ao estabelecimento de todas as técnicas endoscópicas, notadamente a laparoscopia.

O alemão Kurt Semm, engenheiro e médico, deu contribuições tão extraordinárias à laparoscopia a partir dos anos 1970, que talvez mereça o título de pai da laparoscopia moderna. Ele desenvolveu o insuflador automático de gás carbônico (CO₂), hoje universalmente utilizado, bisturis elétricos, pinças de hemostasia

adaptados à laparoscopia, fios e materiais de sutura, além de incontáveis instrumentos que propiciaram o início da laparoscopia intervencionista de fato, não só diagnóstica. As técnicas de apendicectomia, de lise de bridas, de ligadura tubária e muitas outras foram sistematizadas por Semm.

Nos anos 1980, graças à miniaturização das câmeras de vídeo feita pelos japoneses, o sonho dos pioneiros materializou-se – a videolaparoscopia. No final dos anos 1980, graças ao desenvolvimento tecnológico, colecistectomia laparoscópica foi introduzida no arsenal terapêutico da gastrocirurgia e mudou drasticamente a própria especialidade. O berço dessa extraordinária inovação foi novamente a Europa, com os franceses Mouret e Dubois.

O relacionamento da urologia com a laparoscopia teve início mais tardio em comparação com a gastrocirurgia e a ginecologia. O marco histórico da introdução da técnica laparoscópica em urologia foi assinalado por Cortesi et al., que em 1976 publicaram sobre um caso de laparoscopia propedêutica num jovem de 18 anos com criptorquidia bilateral. Exame laparoscópico revelou dois testículos intra-abdominais.

Entretanto, a introdução definitiva, incontestável e consagrada em urologia foi realizada nos Estados Unidos em 1990 por Clayman et al., que fizeram nefrectomia inteiramente laparoscópica numa paciente octagenária, portadora de oncocitoma, com absoluto sucesso. Esses autores superaram três dificuldades técnicas, até então existentes, com muita elegância: tratamento do pedículo renal, ensacamento do rim dentro da cavidade abdominal e morcelação da peça. Também a Clayman e ao seu grupo devemos um tributo pela sistematização de outros procedimentos e pela divulgação extremamente didática de seu trabalho.

Os anos 1990 foram o período de estabelecimento definitivo da laparoscopia em urologia. Mesmo entre os mais céticos e críticos é impossível negar a enorme contribuição que a técnica laparoscópica trouxe à especialidade, fato claramente expresso pelas centenas de estudos publicados em periódicos e em livros oriundos de todas as partes do mundo nos últimos dez anos.

No Brasil, os primeiros trabalhos associando laparoscopia e urologia surgiram em 1985. Oriundos de grupos independentes, utilizaram laparoscopia propedêutica em casos de criptorquidia. Outras contribuições nacionais

foram feitas recentemente, o que revela o amadurecimento da laparoscopia urológica em nosso meio.

PRÁTICA LAPAROSCÓPICA

Considerações gerais

Princípios pré-operatórios:

Seleção de pacientes e contraindicações: Não são todos os pacientes que podem ou devem ser submetidos à videolaparoscopia. As únicas contraindicações absolutas são incapacidade técnica da equipe para realizar o procedimento e falta de equipamentos. A seleção de pacientes também depende, necessariamente, da experiência do serviço de anestesia, disponibilidade de recursos hospitalares para eventuais complicações e de instrumental, da aceitação formal e dos aspectos psicológicos e econômicos do paciente. Todos os outros fatores de risco devem ser considerados ao se indicar ou não a via laparoscópica. São eles: distensão abdominal importante, peritonite generalizada, infecção extensa da parede abdominal, coagulopatia não corrigida ou incorrigível, hérnias muito volumosas de parede abdominal (que impeçam a criação de pneumoperitônio eficaz), obesidade mórbida (que supere as possibilidades técnicas existentes atualmente quanto ao comprimento dos instrumentos), instabilidade hemodinâmica e insuficiência cardiorrespiratória severa. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica são os que menos toleram o pneumoperitônio.

Existem situações que dependem da ousadia e da experiência do cirurgião, como emprego da via extraperitoneal num paciente já operado naquela região, ascite, grandes aneurismas de aorta e presunção de dificuldades muito grandes decorrentes de doenças inflamatórias, como pielonefrite xantogranulomatosa ou piodrose.

Preparo pré-operatório: A maioria dos procedimentos urológicos laparoscópicos dispensa preparos específicos. Em nosso serviço, basicamente orientamos a ingestão de dieta líquida sem resíduos na antevéspera e jejum nas oito horas que antecedem o procedimento. Não é necessária a realização rotineira de preparo intestinal. Uso de laxantes osmóticos (PEG e manitol) pode promover distensão gasosa do intestino delgado, aumentando o risco de lesões iatrogênicas e dificultando a visualização das estruturas.

Junto à indução anestésica, realizamos rotineiramente:

- dose de antibiótico profilático;
- tricotomia, quando necessária;
- inserção de sonda vesical de demora;
- inserção de sonda orogástrica, dispensável em procedimentos extraperitoneais, retirada imediatamente ao final do procedimento;
- posicionamento e fixação do paciente à mesa cirúrgica.

Princípios técnicos gerais

Equipamentos

A cirurgia laparoscópica atingiu alto nível de desenvolvimento, principalmente em função dos avanços ocorridos com instrumentação. Equipamentos laparoscópicos podem ser classificados essencialmente em materiais do sistema de insuflação, sistemas óticos, trocartes e instrumentos cirúrgicos auxiliares. O equipamento básico consiste de monitor e de câmera de vídeo, insuflador automático de CO₂, fonte de luz, videocassete, ópticas de 5 a 10 mm, agulha de Veress, cânula de Hasson, trocartes de calibres variados, pinças retas e curvas, porta-agulhas, clipadores, grampeadores, tesouras, aspirador e bisturi elétrico. Antes de iniciar o procedimento esses materiais básicos devem ser vistoriados. É fundamental que, na sala, a caixa completa de materiais para cirurgia esteja aberta para o caso de eventual necessidade de conversão imediata do procedimento.

O armário de laparoscopia deve ser colocado em frente ao cirurgião, distante cerca de 60 cm da mesa operatória e abrigar essencialmente o monitor, o aparelho de insuflação, a fonte de luz, a câmera e o sistema de gravação e de documentação do procedimento. Esses equipamentos devem ser dispostos em posições estratégicas no armário vertical, de modo que o cirurgião monitore as variações de pressões intracavitárias durante o procedimento.

Para procedimentos mais elaborados, pode ser necessário instrumental mais específico, como bisturi ultrassônico, laser, hidrodissor e uma infinidade de outros instrumentos que a indústria vem produzindo incessantemente, alguns absolutamente dispensáveis não só por serem inúteis, mas principalmente caros.

- **Posicionamento do paciente:** para cirurgias no retroperitônio alto (nephrectomia, suprarenalectomia,

biópsia renal etc.) a posição depende da via de acesso. Para acesso retroperitoneal, o paciente fica em decúbito lateral total (90°), como que para lombotomia. O cirurgião fica ao lado do auxiliar e ambos ficam de frente para o dorso do paciente. Para acesso transperitoneal, o paciente fica em decúbito dorsal com 30° de inclinação em relação ao plano horizontal. Cirurgião e auxiliar ficam de frente para a cicatriz umbilical do paciente, com o monitor do lado oposto (Figura 1 e 2).

O paciente fica em decúbito dorsal horizontal com

Figura 1 – Posicionamento para cirurgia do retroperitoneo alto por retroperitoneoscopia.

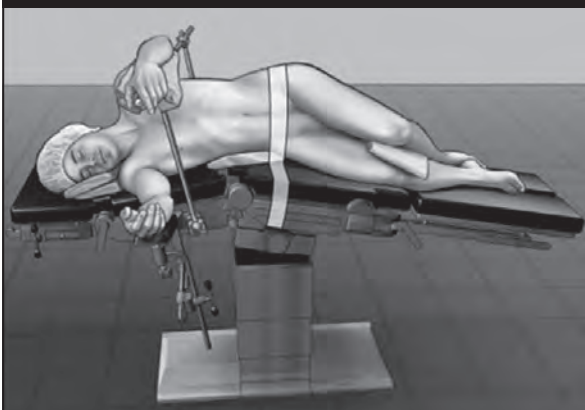
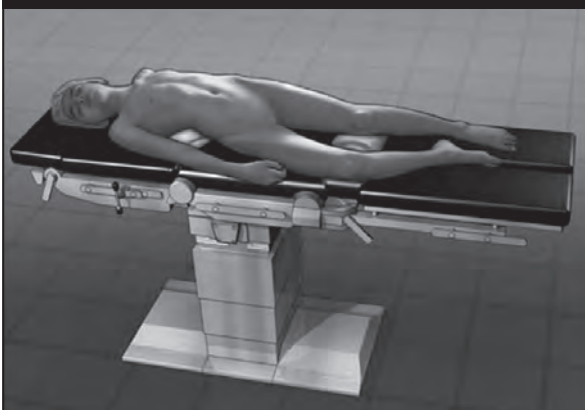


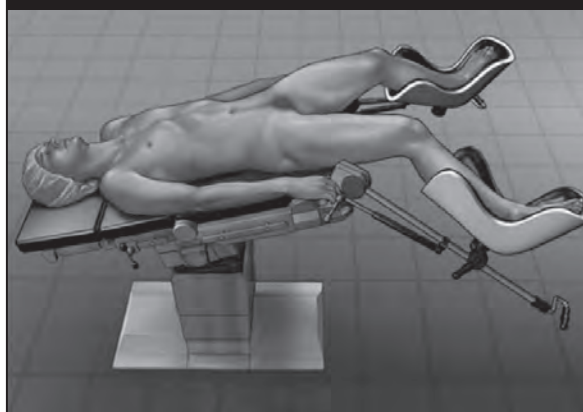
Figura 2 – Posicionamento para cirurgia do retroperitoneo alto por via transperitoneal.



os dois membros superiores ao longo do corpo quando a região a ser operada é a pélvica (linfadenectomia pélvica, prostatectomia radical, cistectomia, varicocelectomia, exérese de vesículas seminais etc.), quer o acesso seja trans ou extraperitoneal. Cirurgião e auxiliar ficam um em frente ao outro, ambos olhando o monitor, que fica aos pés do paciente (Figura 3).

As possíveis variações de posição do paciente, da

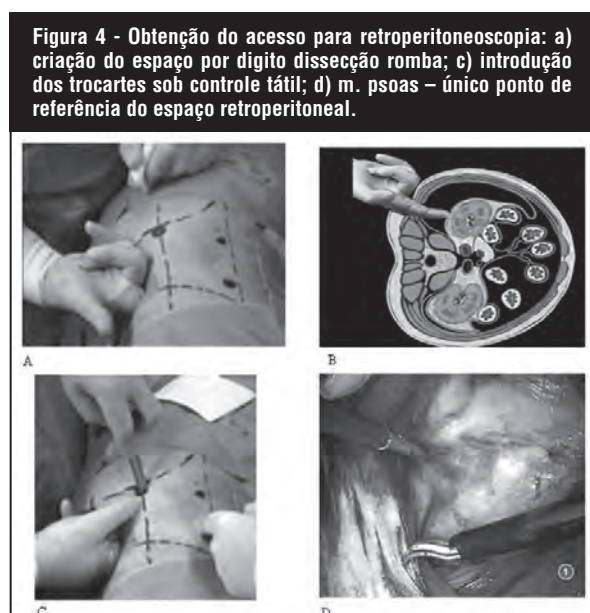
Figura 3 – Posicionamento para cirurgia da região pélvica.



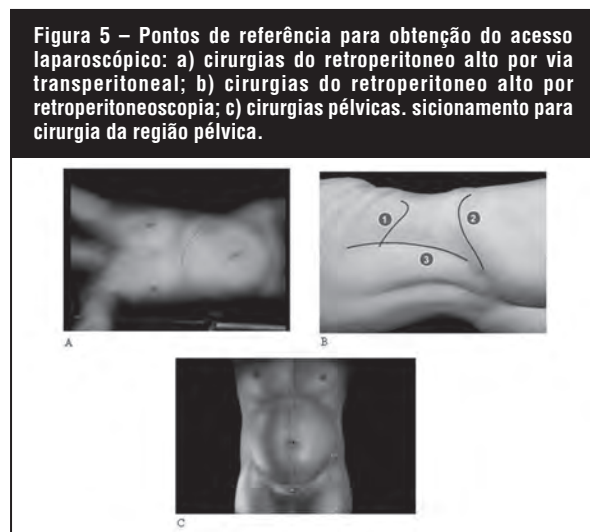
equipe e do equipamento são muitas, dependendo não só da experiência acumulada, mas também da patologia e do número de auxiliares. Como regra, deve-se dispensar atenção rigorosa ao correto posicionamento do paciente, protegendo áreas de contato com almofadas e evitando distensões de membros, entre outros. Mau posicionamento, além de dificultar o ato cirúrgico, tem implicações fisiológicas importantes do ponto de vista anestésico.

- **Confecção do espaço:** a via de acesso pode ser transperitoneal ou extraperitoneal. Na transperitoneal, por meio de uma agulha de ponta retrátil especial (agulha de Veress) ou de uma cânula de Hasson (laparoscopia aberta), o gás CO₂ (ou outro gás apropriado, como N₂O) é insuflado na cavidade peritoneal até a pressão inicial de 15 a 20 mmHg, que depois pode ser reduzida para cerca de 12 mmHg. Com alguns litros de gás na cavidade, introduz-se o primeiro trocarte com uma ótica de 2,5 mm ou de 10 mm, de 0° ou de 30°, conforme a cirurgia proposta, e inicia-se a inspeção da cavidade. Os demais trocartes são inseridos sob visão direta. Via extraperitoneal, no retroperitônio alto ou no espaço de Retzius, implica na criação do espaço de trabalho por meio de dissecação digital auxiliada ou não por balão dissector, como um dedo de luva amarrado a uma sonda plástica. O espaço é geralmente reduzido, de 1 a 2 litros, em relação ao espaço da via transperitoneal, que é de 4 a 6 litros no adulto. Ao contrário do transperitoneal, o acesso extraperitoneal é muito difícil de ser feito quando o retroperitônio ou o espaço de Retzius não são vírgens. O mais recomendável é que não seja utilizado quando houver cirurgia anterior ou antecedente de processo inflamatório importante. Fibrose local aumenta os riscos

de acidentes e de lesões vasculares ou viscerais durante o processo de dilatação (Figura 4).



Inserção dos trocartes: o primeiro trocarte, geralmente de 5 mm ou de 10 mm, deve ter a ponta retrátil para evitar acidentes de punção. Ao ser inserido no abdome, nele se introduz uma óptica de calibre correspondente. Os demais trocartes, em números e calibres dependentes da necessidade de cada procedimento e da preferência do cirurgião, são inseridos sob visão direta, distantes pelo menos 10 cm uns dos outros (para não haver cruzamento de pinças) e todos apontados à região a ser dissecada. Além do trocarte da ótica, de dois a cinco podem ser inseridos, dependendo da complexidade da cirurgia e da experiência do cirurgião (Figura 5).



Procedimentos específicos

Cirurgias renais

Doenças benignas

Doenças renais benignas são ideais para cirurgia laparoscópica, em função da morbidade significativa das incisões lombares e subcostais necessárias para sua correção por meio de abordagem convencional. Dessa forma, nefrectomia simples, heminefrectomia, marsupialização de cistos renais e nefropexia são plenamente factíveis por via laparoscópica.

Nefrectomia simples: nefrectomia laparoscópica por doença benigna está longe de ser simples, já que as condições do rim doente geralmente são precárias e dificultam o procedimento em função do processo inflamatório ou fibrótico adjacente. São indicações de nefrectomia: rim funcionalmente excluído associado à dor, infecção, hematúria ou hipertensão; doença renal policística; rim multicístico displásico; e tumores benignos volumosos (angiomiolipoma).

As indicações são exatamente as mesmas da nefrectomia simples convencional, mas existem situações de maior risco que exigirão mais experiência cirúrgica, como as doenças renais inflamatórias.

Heminefrectomia: remoção cirúrgica de um polo renal não funcionando, como observado nas duplicações completas do sistema coletor. Exclusão de uma unidade renal geralmente ocorre em associação com ectopia ureteral. Nos casos de ectopia ureteral ou de refluxo associado, o ureter deve ser removido o mais baixo possível para prevenir infecção do coto ureteral.

Cistos renais: a maioria dos cistos renais simples não exige tratamento cirúrgico. De fato, à exceção de cistos com localização peripiélica, raramente quadros de dor, de hematúria ou de compressão do sistema coletor podem ser atribuídos ao cisto. São opções de tratamento as punções percutâneas com instilação de substâncias esclerosantes e sua decorticação laparoscópica, cujos resultados são superiores.

Nefropexia: fixação do rim na fáscia retroperitoneal é realizada para prevenir rotação ou ptose renal, que se manifesta como dor lombar intermitente que melhora em decúbito ou que resulta em obstrução ou em isquemia renal.

Nefrectomia laparoscópica de doador renal: ne-

frectomia de doador renal é factível por via laparoscópica. O caso ideal para ser operado por laparoscopia é o de doador do rim esquerdo – já que a veia renal esquerda é mais longa, com artéria renal única e hábito corporal normal. Alguns autores recomendam as seguintes medidas para proteção do enxerto: operar o máximo de tempo possível com pressão de pneumoperitônio de 10 mmHg, evitando pressões superiores a 15 mmHg; evitar excesso de energia térmica – se possível utilizar bisturi ultrassônico; retirar manualmente o enxerto, em vez de utilizar dispositivo extrator; administrar 2 doses de manitol – a primeira ao início da dissecação arterial e a segunda antes de rebater medialmente o rim; administrar furosemida; e reduzir o pneumoperitônio para 0 mmHg por 5 a 10 minutos antes da ligadura da artéria renal.

Câncer renal

Nefrectomia radical: nefrectomia radical laparoscópica está bem-estabelecida e continua ganhando popularidade, com tendência de ser considerada como padrão-ouro para pacientes com doença confinada (T1 e T2). É factível tanto por via transperitoneal quanto retroperitoneal. Retroperitoneal permite acesso mais rápido às estruturas hilares, mas em função do pequeno espaço de trabalho, a liberação do rim é mais difícil, o que aumenta a probabilidade de conversão e exige mais habilidade do cirurgião. Contraindicações específicas da nefrectomia radical laparoscópica são trombo tumoral que se estende além da veia renal, grandes massas linfonodais e doença localmente avançada com acometimento de estruturas adjacentes. De fato, a abordagem laparoscópica é exequível na maioria dos pacientes portadores de tumor renal confinado T1 a T3a. Porém, tumores muito grandes, mesmo que confinados, devem ser operados com cautela em função da vascularização colateral abrangente e da reação desmoplásica perirenal.

Nefrectomia parcial: aumento no diagnóstico de massas renais de pequeno volume tem exigido aprimoramento de técnicas menos agressivas e poupadoras renais para seu tratamento, uma vez que grande parte desses tumores são de natureza benigna e, em se tratando de câncer, os resultados descritos não diferem dos tratamentos radicais. Anteriormente, abordagem laparoscópica para realização de nefrectomia parcial limitava-se à ressecção de tumores pequenos, peri-

féricos, corticais e exofíticos, nos quais a ressecção em cunha era geralmente suficiente. Atualmente, as indicações se expandiram e ela tem sido aceita para tratamento de tumores maiores, mais profundos e centrais. No entanto, como a nefrectomia parcial, exige materiais laparoscópicos específicos para controle vascular, geralmente não disponibilizados, bem como cirurgiões treinados e habilitados. Assim, em nosso meio a abordagem convencional permanece como a via de escolha.

Nefroureterectomia: plenamente factível por via laparoscópica. A abordagem renal é similar à descrita para nefrectomia radical. O ureter é dissecado distalmente até o cruzamento com os vasos ilíacos ou o mais baixo possível. O espécime que compreende o envelope renal e o ureter é posicionado na pelve óssea. Neste ponto, combinações para tratamento do ureter distal e para remoção do *cuff* da bexiga têm sido descritas: associação de laparoscopia com ressecção endoscópica ou com ressecção aberta.

Testículos

Criptorquidia: as justificativas para tratamento de testículo criptorquídico são bem conhecidas e relacionadas ao aspecto cosmético, à perda da capacidade germinativa e à possibilidade de malignização pela associação frequente com displasia. Atualmente, recomenda-se que a identificação e o tratamento de testículos criptorquídicos seja feita antes de dois anos de idade.

No caso dos testículos impalpáveis, empregam-se inúmeros testes para diagnosticar presença ou ausência dos testículos e permitir adequado planejamento cirúrgico – ou evitá-lo na ausência deles. Laparoscopia é um procedimento diagnóstico que, embora invasivo, é dotado de mínima agressividade e fornece diagnóstico preciso sobre o testículo, sobre sua localização e sobre sua morfologia. No caso de criptorquidia bilateral, ambos os testículos podem ser avaliados sem necessidade de punções adicionais. Além do papel no diagnóstico, a abordagem laparoscópica permite início imediato do tratamento, seja orquiectomia, ligadura vascular ou orquiopexia.

Atualmente, laparoscopia é imprescindível, suficiente e segura para avaliação de testículos impalpáveis e geralmente dispensa avaliação pré-operatória por imagem. Em cerca de metade dos pacientes é exclu-

sivamente diagnóstica e mostra, com segurança, a inexistência de testículos na cavidade abdominal. Nos restantes, além da identificação precisa das gônadas, é possível a complementação terapêutica parcial ou total por técnica laparoscópica, com sucesso equivalente à cirurgia aberta, porém com evidentes vantagens no aspecto cosmético e de recuperação pós-operatória.

Câncer de testículo: linfadenectomia retroperitoneal laparoscópica em homens portadores de câncer de testículo está bem documentada. Sua principal indicação é para estadiamento da doença – especialmente em pacientes com tumores de células germinativas não seminomatosos estágio I, para evitar terapias adjuvantes desnecessárias. Pode ser realizada também para tratamento de massas linfonodais residuais após ciclos de quimioterapia.

A grande vantagem da abordagem laparoscópica é a menor morbidade em comparação à linfadenectomia retroperitoneal aberta. No entanto, são procedimentos muito difíceis do ponto de vista técnico. Lesões vasculares são as principais complicações, de modo que a equipe deve estar preparada para sua correção. O tempo operatório é maior do que a cirurgia convencional, mas os pacientes recuperam-se mais rapidamente.

Glândulas adrenais

Adrenalectomia laparoscópica, transperitoneal ou retroperitoneal, total ou parcial, é o padrão-ouro da cirurgia da adrenal para a maioria dos pacientes, por oferecer os mesmos bons resultados de cura que a cirurgia aberta só que com menor morbidade e menor tempo de recuperação. Atualmente, as únicas contraindicações da abordagem laparoscópica da glândula adrenal são tumor volumoso ou tumor localmente invasivo. Definição do que é um grande tumor depende da experiência do cirurgião, mas a de extensão local depende de exames de imagem e é menos subjetiva.

Em nossa experiência com 116 intervenções realizadas em 113 pacientes, obtivemos os seguintes resultados: 5 (4,3%) cirúrgicas foram convertidas para cirurgia aberta por enfisema subperitoneal, aderência intestinal, aderência de um feocromocitoma à face posterior da veia cava inferior e sangramento venoso incontrolável; 20 (17,7%) pacientes desenvolveram complicações maiores e menores, sendo 8 (7,0%) intraoperatórias e 12 (10,6%) pós-operatórias; transfusão sanguínea foi necessária em 4 (3,5%) pacientes,

2 na sala de cirurgia e 2 no pós-operatório; a média de permanência hospitalar pós-operatória foi de $5,7 \pm 15,0$ dias (1-140 dias); diagnóstico final, anatomoclínico, dos 113 pacientes foi o seguinte: adenoma cortical não-funcionante (29), hiperaldosteronismo primário (24, sendo 21 com adenoma unilateral, 1 com adenoma bilateral, 1 com hiperplasia micronodular bilateral e 1 com hiperplasia macronodular bilateral), síndrome de Cushing (20), feocromocitoma (18), doença hipofisária de Cushing (7), doença virilizante (4), metástase de câncer pulmonar (3), pseudocisto adrenal (3), ganglioneuroma (2), mielolipoma (1), feocromocitoma e hiperaldosteronismo na mesma glândula (1) e feocromocitoma e adenoma não funcionante contralateral (1).

Próstata

De maneira geral, cirurgia radical da próstata, seja qual for a abordagem, deve ser feita objetivando três resultados principais: controle oncológico, restabelecimento da função urinária e preservação da função sexual. Estudos comparativos entre as três principais vias de abordagem – retropúbica, laparoscópica e laparoscópica assistida por robô – mostraram resultados semelhantes envolvendo essas três variáveis.

De fato, o controle oncológico depende fundamentalmente das características do tumor e dos fatores preditores de prognóstico. Qualidade técnica do procedimento é de extrema importância, mas o cirurgião habituado ao procedimento convencional obtém os mesmos resultados que aquele habituado ao procedimento laparoscópico ou robótico. Incidência de margens comprometidas é semelhante nas duas vias, sendo mais comum no ápice prostático quando a cirurgia é feita por via convencional e na margem lateral, quando realizada por laparoscopia. Da mesma forma, incidências de incontinência urinária e disfunção erétil são semelhantes seja qual for a via de abordagem. O que se observa é o retorno mais precoce da continência urinária após prostatectomia robótica. Há descrições de modificações técnicas na cirurgia robótica objetivando melhores resultados funcionais, como dissecação intrafascial da próstata (véu de Afrodite).

Não existem contraindicações específicas para prostatectomia radical que possam ser previstas na fase de estadiamento. Entretanto, há situações que tornam a operação mais difícil. De maneira geral, próstatas

de pequeno volume (com menos de 20 g) tornam os limites menos nítidos, dificultando dissecação. Por sua vez, próstatas muito grandes (com mais de 80 g) são mais difíceis de ser mobilizadas, particularmente em pacientes com pelve profunda e estreita. Lobo mediano também dificulta a preservação das fibras do colo vesical.

Bexiga

Câncer de bexiga: via laparoscópica, assistida ou não por robô, tem sido descrita como opção de abordagem para cistectomia radical. Como todo procedimento ablativo e reconstrutivo laparoscópico, o resultado depende fundamentalmente da seleção ideal do paciente, considerando suas condições gerais e a situação do tumor. Obesidade mórbida e história de radioterapia ou de cirurgia pélvica prévia são contraindicações relativas. O paciente ideal deve ser magro, com doença confinada, sem grandes massas pélvicas e sem linfadenopatia pélvica concomitante. Cistectomia em si é fácil do ponto de vista técnico. As dificuldades aparecem na fase reconstrutiva do procedimento. Confeção extracorpórea do reservatório é a técnica mais difundida, geralmente feita por técnica aberta que exige minilaparotomia mediana infraumbilical. Na reconstrução ortotópica, uma vez preparado o reservatório, anastomose da neobexiga com a uretra é feita por via laparoscópica.

Cistectomia radical laparoscópica ainda não mostrou superioridade em relação ao procedimento convencional, além de exigir extrema habilidade técnica e equipamentos refinados, dificilmente disponibilizados em nosso meio. Estudos com bons níveis de evidência ainda são necessários para definir seu papel no tratamento do câncer de bexiga.

Ureter

Litíase ureteral: cirurgia laparoscópica pode ser considerada como parte do arsenal terapêutico da litíase urinária em algumas situações. É uma opção à cirurgia aberta, especialmente nos casos de cálculos ureterais de grande massa calcárea que não respondem à litotripsia

extracorpórea ou não são abordados por endoscopia. Ureterolitotomia laparoscópica é tecnicamente factível, segura e dotada de morbidade mínima, especialmente se realizada por via retroperitoneal.

Cirurgias reconstrutoras do ureter

Pieloplastia: o tratamento padrão para correção da estenose de junção ureteropélvica (JUP) continua sendo pieloplastia aberta, com taxas de sucesso superiores a 90%. A proposta da abordagem laparoscópica é realizar plástica da JUP com os mesmos princípios técnicos da cirurgia convencional, sem a morbidade da lombotomia. Quando realizada por cirurgiões experientes, a taxa de sucesso é a mesma do procedimento convencional (superior a 90%) e a recuperação é mais rápida, com menos dor e retorno mais precoce às atividades habituais. Tempo operatório médio é de 3,5 horas, taxa de complicações cirúrgicas varia de 2 a 12% e taxa de conversão é da ordem de 5%. A maioria dos serviços realiza a técnica desmembrada de Andersen-Hynes. Na falha da pieloplastia laparoscópica, a maioria dos pacientes pode ser submetida a tratamento endourológico, com taxas de sucesso de até 70%.

Reimplante ureteral: acesso laparoscópico é factível para realização do reimplante ureteral pelas técnicas extravesical e intravesical. A maioria dos estudos descreve a ureteroneocistostomia pela técnica de Lich-Gregoir. Os resultados iniciais são satisfatórios, mas estudos com bons níveis de evidência ainda são escassos.

LEITURA RECOMENDADA

1. Castilho LN, Mitre AI, Simões FA, Arap S. Laparoscopia urológica. Campinas: LPC Comunicações; 2000.
2. Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, Clayman RV, Jordan GH, Kavoussi LR, et al. Smith textbook of endourology. St. Louis: BC Decker; 2007.
3. Guillonneau B, Gill IS, Janetschek G, Tuerk I. Laparoscopic techniques in uro-oncology. New York: Springer; 2009.
4. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology. 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.
5. Milfont JCA, Fortes Maq R. Urologia minimamente invasiva - endourologia e videolaparoscopia. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
47

Biologia Molecular em
Uro-oncologia

Marcelo Langer Wroclawski
Ary Serpa Neto

INTRODUÇÃO

Alterações marcantes vêm ocorrendo na área de pesquisa biomédica, e; cada vez mais, a ênfase tradicional de gene-gene vem sendo substituída por estudos de transcritos do RNA, de proteínas e de suas associações. Em grande parte, essa mudança se deve ao desenvolvimento do projeto Genoma Humano e a novas técnicas de análise biomolecular. Do ponto de vista do DNA, será possível analisar mutações, identificar indivíduos suscetíveis a elas e detectar perda de heterozigocidade ou amplificação de determinado gene durante o desenvolvimento de uma neoplasia. Além disso, análise proteômica permitirá determinar o perfil de expressão proteico de todas as células, suas interações, suas estruturas subcelulares e sua regulação de sua ativação.

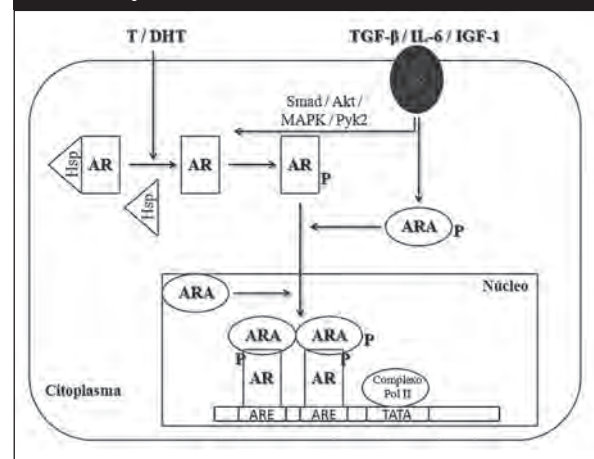
A cada dia, inúmeros trabalhos são publicados. Neste capítulo, discutiremos algumas aplicações da biologia molecular em uro-oncologia.

CÂNCER DE PRÓSTATA

No câncer de próstata, a biologia molecular proporciona uma oportunidade para que se desenvolvam novos métodos de prevenção, detecção e de tratamento. A evolução dessa neoplasia está ligada à ação de androgênios nos receptores nucleares do epitélio prostático normal e resulta na expressão de genes-alvos por mecanismo dependente de ligante. Receptor androgênico (RA), presente nas células secretórias luminiais, e andrógenos testiculares, como testosterona e 5- α -di-hidrotestosterona, são responsáveis pela regulação do desenvolvimento, do crescimento e da manutenção funcional da glândula prostática. Esses efeitos são mediados pelo RA nuclear, responsável por regular a transcrição de genes sensíveis ao andrógeno. Na ausência de testosterona, o RA fica inativo e associa-se a proteínas que são liberadas com a presença do hormônio, permitindo ao receptor sofrer fosforilação e, consequentemente, alterações conformacionais necessárias para sua translocação. Por sua vez, o complexo receptor-ligante, no núcleo, sofre dimerização e liga-se a sequências específicas do DNA, chamadas elementos responsáveis ao androgênio. A subsequente transcrição do DNA requer interação do RA com outras proteínas reguladoras da transcrição e coativadores, agentes necessários para estabilizar o gene regulado e determinar a taxa de transcrição. Comprovou-se esse achado com o fato de, na presença

apenas de andrógeno, células epiteliais prostáticas não conseguem se proliferar, sendo necessários fatores de crescimento, como EGF, IGF-I e II, proteína quinase A e fator de crescimento do queratinócito (KGF), para que isso acontecesse. Hipotetiza-se que isso ocorra pela capacidade que esses fatores têm de induzir a atividade transcripcional do RA mesmo na ausência de ligantes, potencializando todo processo (Figura 1).

Figura 1 – Ação do complexo andrógeno-RA na próstata. Testosterona (T) e DHT ligam-se ao RA e promovem a associação de correguladores do RA (ARAs). Ocorre translocação do RA ao núcleo e ligação ao elemento responsivo ao androgênio (AREs) na região promotora de genes alvo. Outras vias de sinalização, como as que envolvem o TGF- β , IL-6 e IGF-1, podem aumentar a atividade do RA via fosforilação do RA e/ou dos ARAs. Hsp, Heat shock protein; R, receptor de membrana; P, fosforilação proteica.



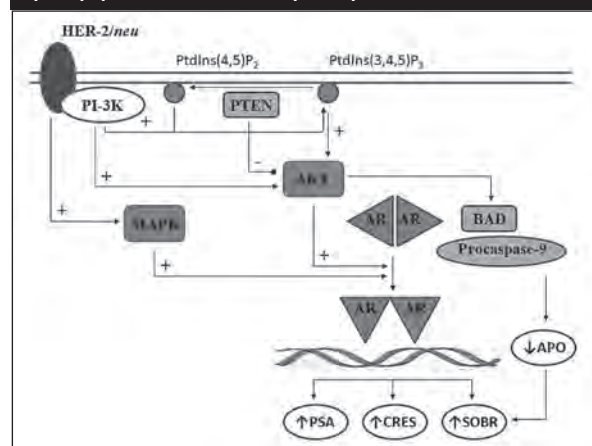
Genes regulados pelos andrógenos têm como similaridade uma ou mais sequências de ligação ao RA (ARE, ARR, HRE) com locais de controle (Spl, CCAAT e NF-1), indutores (Ets, AP-1, NF- κ B) e fatores de transcrição específicos do tecido. Assim, a expressão de genes regulados pelos andrógenos envolve interações coordenadas da proteína do receptor e de outros fatores de transcrição. No contexto do câncer de próstata, o gene regulado pelo andrógeno mais estudado é o promotor do antígeno prostático específico (PSA). Diversas vias, que incluem AP-1 e AMPc, também podem potencializar e induzir a expressão desse antígeno. Em grande parte dos tumores, inicialmente sua produção é andrógeno-dependente e sofre grande declínio após castração química ou cirúrgica. Entretanto, na ausência do andrógeno, o tumor invariavelmente progride para uma doença castração-resistente e um sinal precoce é a elevação do PSA que, eventualmente, pode atingir níveis mais altos do que aqueles encontrados antes do tratamento.

Muito se discute sobre os mecanismos de ação da sinalização por meio de RA nos chamados tumores androgênio-independentes, pois células neoplásicas continuam dependentes da sinalização do RA mesmo com baixos níveis séricos de androgênio circulante. Hipoteticamente, essa reativação dos RAs ocorre por diversos mecanismos. Dentre eles, estão amplificação dos RAs, mutação dos RAs, sinalização ativa dos RAs mesmo com baixos níveis de androgênio, coativadores dos RAs, ativação dos RAs independente de ligante, produção local de andrógenos aumentada, fontes alternativas de andrógeno e *up-regulation* de genes antiapoptóticos.

Entre outros fatores de crescimento relacionados ao câncer de próstata, temos aumento da expressão do HER-2 e da Akt. Em linhagens andrógeno-independentes de células prostáticas neoplásicas *in vitro*, HER-2 esteve presente em altos níveis e sua superexpressão relacionou-se a crescimento tumoral independente de andrógenos. Além disso, HER-2 conseguiu ativar o RA na ausência de ligantes e ativar a transcrição do PSA. Dessa forma, HER-2 e RA parecem agir sinergicamente na ausência de andrógenos, sugerindo um *cross-talk* entre essas duas vias. O resultado final da cadeia de ativação do HER-2 é a ativação principalmente da vias *ras*/MAPK e PI-3K. Sinalização constitutiva pela via da PI-3K é importante para prevenção de morte celular em células prostáticas, enquanto que ativação da MAPK e de vias responsivas ao androgênio não são obrigatórias para sobrevivência celular. Recentemente, comprovou-se que α -catenina é o ponto de convergência do *cross-talk* existente entre as vias da PI-3K/Akt e da sinalização androgênica. Sinalização pela via da PI-3K induz fosforilação e inativação da GSK3- β , resultando em aumento nos níveis nucleares de β -catenina que, por sua vez, aumenta a atividade do RA e consequentemente estimula o crescimento e a sobrevivência das células prostáticas (Figura 2).

Por fim, diversos genes de regulação celular estão envolvidos no câncer de próstata, como proto-oncogenes *myc*, *fos* e *jun*, genes reguladores de apoptose *bcl-2*, *p53* e *p21* e outros. *bcl-2* é um gene antiapoptótico envolvido em múltiplos passos da carcinogênese prostática, podendo participar da supressão da apoptose e/ou da estimulação da angiogênese tumoral. O gene *p53* codifica uma proteína reparadora do DNA, responsável pela parada do ciclo celular em G1 e pela indução da apoptose, logo, sua alteração provoca proliferação celular. Por fim, o gene *p21* inibe quinases dependentes de ciclina, também conhecido

Figura 2 – Nas células tumorais de pacientes recebendo terapia supressora de androgênios, o HER-2/neu, e possivelmente outros receptores tirosina quinase, pode ser superexpresso. HER-2/neu indiretamente ativa a proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) que, por sua vez, pode fosforilar o RA, tornando-o ativo mesmo na ausência de androgênios. Outra via alternativa pela qual o HER-2/neu pode ativar o RA é pela ativação da via da proteína quinase B (Akt), que resulta em elevação nos níveis de fosfatidilinositol-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P3) por causa da ativação da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI-3K). Outra possível via é a inativação da fosfatase de lipídios PTEN, tornando impossível a conversão do PtdIns(3,4,5)P3 de volta em seu substrato PtdIns(4,5)P2. Akt, ativada pelo PtdIns(3,4,5)P3, consegue ativar o RA, independentemente da presença de androgênios, por meio de sua fosforilação. Akt também pode ativar paralelamente vias de sobrevivência celular por meio da fosforilação e da inativação de moléculas pró-apoptóticas, como BAD e procaspase-9.

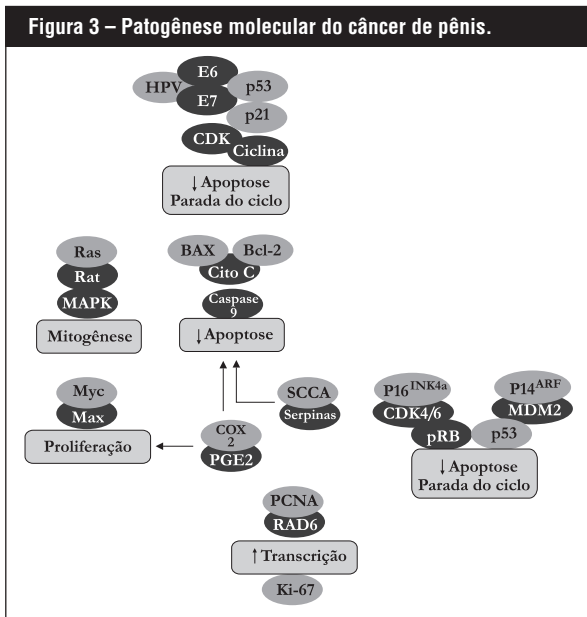


como *Waf1* ou CIP1, e codifica uma proteína que induz parada celular em G1. Sua expressão pode ser modulada pelo RA e pelo *bcl-2*.

Uma recente e expressiva descoberta foi a identificação do rearranjo cromossômico TMPRSS2:ERG. Essa fusão entre o gene regulado por andrógenos TMPRSS2 e o homólogo do oncogene E26 (ERG) é um evento molecular frequente, tendo sido encontrada em aproximadamente 50% dos cânceres de próstata. Está claro o papel importante e precoce desse evento no desenvolvimento e/ou na progressão do câncer, mas estudos atuais ainda buscam determinar essa associação com a agressividade tumoral.

CÂNCER DE PÊNIS

A etiologia do câncer de pênis, apesar de pouco conhecida, é considerada como multifatorial (Figura 3). Sabe-se que falta de higiene e fimose são fatores importantes envolvidos em sua carcinogênese. Investiga-se a relação do câncer de pênis com doenças sexualmente transmissíveis, entre elas, infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é a mais conhecida e a mais estudada.



Diversos estudos mostraram o DNA do HPV, principalmente subtipos 16 e 18, em amostras de pacientes submetidos a penectomia. O mecanismo pelo qual o HPV promoveria a oncogênese parece ser mediado por dois genes virais, E6 e E7, que se ligam e inativam produtos de genes supressores de tumores, como p53 e pRb (gene do retinoblastoma), ambos responsáveis pelo controle negativo da proliferação celular.

Em neoplasias positivas e negativas para HPV, diversos eventos moleculares foram evidenciados (Tabela 1). Em ambos os casos, a via mais alterada é a do p14ARF/MDM2/p53 e/ou do p16^{INK4a}/ciclina D/Rb. Sugerem-se que esses eventos sejam marcadores tardios de carcinogênese peniana, incluindo invasão, metástase e angiogênese.

Tabela 1 – Oncogenes e genes supressores tumorais envolvidos no câncer de pênis			
Oncogenes		Genes supressores tumorais	
Categoria	Proto-oncogene	Categoria	Proto-oncogene
Ligação ao GTP	c-ras	Superfície celular	caderina E
Ativadores da transcrição	myc N-myc L-myc	Núcleo	p53 p21 p16
Reguladores do ciclo celular	ciclina D CDK4	Inibidores da apoptose	BAX bcl-2

Análises moleculares de carcinomas associados ao HPV e a verrugas genitais benignas revelam diferenças. Em verrugas benignas e em lesões pré-neoplásicas, o genoma do HPV é mantido em forma epissômica, ao passo que nas neoplasias, o DNA viral geralmente se integra ao genoma da célula hospedeira. O sítio no qual o DNA viral é interrompido nesse processo de integração situa-se quase sempre dentro da estrutura de leitura abertura E1/E2 do genoma viral. Como a região E2 do DNA viral normalmente reprime a transcrição dos genes virais iniciais E6 e E7, sua interrupção provoca superexpressão das proteínas E6 e E7 do HPV-16 e do HPV-18.

Proteína E7 liga-se à forma subfosforilada da proteína supressora tumoral pRb e desloca os fatores de transcrição E2F. A E6 liga-se ao produto gênico p53, facilitando sua degradação. A afinidade dessas proteínas virais pelos produtos dos genes supressores tumorais difere, dependendo do potencial oncogênico do HPV. Logo, proteínas derivadas do HPV de alto risco (tipos 16, 18 e 31) ligam-se à pRb e ao p53 com alta afinidade. Dessa forma, proteínas virais E6 e E7 do HPV de alto risco incapacitam duas proteínas supressoras tumorais importantes que regulam o ciclo celular e, como resultado, tem-se distúrbio da via p16^{INK4a}/ciclina D/Rb e p14^{ARF}/MDM2/p53. Eventos epigenéticos subsequentes ocorridos na célula hospedeira na neoplasia peniana ainda não foram bem-estudados, mas podem incluir aquelas observadas na carcinogênese do colo uterino mediada pelo HPV, como metilação do promotor da CADM-1, proteína de superfície celular semelhante à imunoglobulina (Ig) envolvida na adesão célula-célula e alterações na composição do complexo AP-1, fator de transcrição composto de diferentes proteínas (c-Jun, c-Fos ou Fra-1) em complexos homo ou heterodímeros.

CÂNCER DE RIM

Etiologia do carcinoma de células renais (CCR) é desconhecida, mas estudos observaram casos em que exposição a agentes químicos (nitrosaminas e cádmio), vírus (LTV) e tabaco poderiam estar envolvidos.

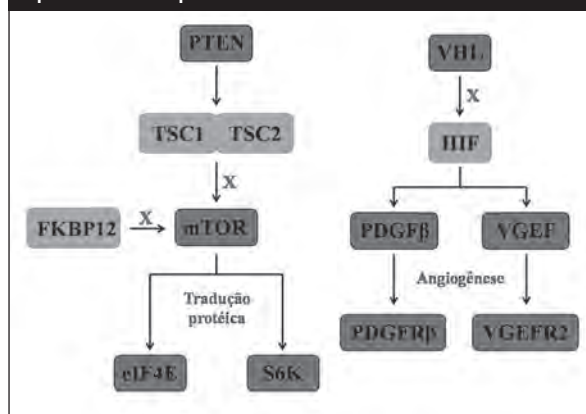
Fatores hereditários certamente explicam alguns casos de adenocarcinoma renal. Na síndrome de von Hippel-Lindau ocorre perda do gene supressor do tumor (gene VHL), localizado no braço curto do cromossomo 3 (3p25). Em 40% desses casos de perda do gene VHL surge o carcinoma de células claras (CCC), que em geral é múltiplo e bilateral (Tabela 2 e Figura 4). Perda do

VHL também está presente em até 50% dos casos de CCR esporádicos.

Diversas funções foram propostas ao gene VHL,

Tabela 2 – Alterações encontradas nos carcinomas de células renais		
Tipo histológico	Incidência	Achados
Células claras	70 a 80%	Mutação p53 Expressão do c-erbB1 Deleção do cromossomo 3p Perda do gene VHL
Papilar	10 a 15%	Trissomia do cromossomo 7 e 17 Perda do cromossomo Y Ativação do proto-oncogene MET
Cromóforo	4 a 5%	Monossomia dos cromossomos 1, 2, 6, 10, 13, 17 Mutação do p53
Medular	0,4 a 2,6%	Perda do cromossomo Y Alteração dos cromossomos 6p8p, 13q, 21q Monossomia dos cromossomos 18 e 21 Expressão do c-erbB1

Figura 4 – Vias moleculares no câncer renal. Na figura acima, 'proteica' e não 'proteica'.



dentre elas de regulação do fator induzido por hipóxia (HIF), que tem grande envolvimento na indução de genes com importante papel na angiogênese (VEGF), no metabolismo energético, no crescimento celular, em metástases e na apoptose e é responsável por fazer com que os tumores se adequem a um microambiente hipóxico.

Tumores papilares tipo 1 correlacionam-se com

mutações no protooncogene MET, localizado no cromossomo 7q, que codifica uma proteína transmembrana (c-MET) que interage com fatores de crescimento. Tumores papilares tipo 2 têm relação com mutações no gene fumarato hidratase, provocando ativação do HIF. Mutação ou perda do gene supressor de tumor localizado no braço curto do cromossomo 17 induz a síndrome de Birt-Rogg-Dube, caracterizada por fibrofoliomas cutâneos, leiomiomas uterinos, cistos pulmonares e pneumotórax espontâneo, além de tumores renais, muitas vezes múltiplos e bilaterais.

Outra via que parece estar desregulada na gênese do CCR é a do mTOR, que tem papel crítico na progressão celular da fase G1 à fase S por meio de estímulo de síntese proteica por fosforilação de reguladores translacionais, como a quinase S6.

CÂNCER DE BEXIGA

Diversos genes e diversas alterações genéticas foram relacionados ao desenvolvimento e à progressão do câncer de célula transicionais (CCT), como mutações nos genes HRAS, FGFR3, MDM2 e outros.

Genes relacionados às proteínas controladoras da fase G1 (p16, p14^{ARF}, p53 e ciclina D) também estão alterados no câncer de bexiga. Além disso, diversas regiões com expressão de genes supressores de tumores e com áreas de deleção foram identificadas por meio de análise por perda de heterozigidade e de hibridização genômica. Uma potencial via de desenvolvimento do câncer de bexiga e a perda do controle da fase G1 são mutações, e por inativações de genes controladores desse fenômeno. Duas vias, da p53 e da proteína relacionado ao retinoblastoma (pRb), estão relacionadas a esse processo, regulando a lesão ao DNA e o controle da sinalização mitogênica.

Outra via importante relacionada é a da INK^{4A}/ARF, com suas duas proteínas, p16 e p14^{ARF}. Numa via, a p16 inibe a atividade da ciclina dependente de quinase (CDK), que age fosforilando a pRB. Essa fosforilação provoca transcrição do fator E2F1, que leva à transcrição de genes necessários para progressão à fase S. Na segunda via, a p14^{ARF} causa super-regulação nos níveis da p53, que induz parada do ciclo celular na fase G1 ou ainda apoptose por meio da p21/WAF, inibidor da CDK. Estabilização da p53 via p14^{ARF} está relacionada à MDM2, uma proteína que promove degradação da mesma via ubiquitinação.

Legenda – Siglas utilizadas no texto, em ordem de aparecimento.

RNA	ácido ribonucleico
DNA	ácido desoxirribonucleico
RA	Receptor androgênico
EGF	Fator de crescimento epidérmico
IGF	Fator de crescimento insulina-símile
KGF	Fator de crescimento do queratinócito
PSA	Antígeno prostático específico
AP-1	Ativador da proteína 1
AMPC	Adenosina monofosfato cíclica
Her-2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
AKT	Família de proteínas, também chamadas de proteína quinase B
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
PI-3K	Fosfoinositide 3-quinase
GSK3-β	Glicogênio quinase sintetase 3 β
Bcl2	Célula de linfoma B tipo 2
HPV	Papiloma-vírus humano
Rb	Retinoblastoma
CADM	Molécula de adesão celular
CCR	Carcinoma de células renais
LTV	Vírus da laringotraqueíte
VHL	von Hippel-Lindau
CCC	Carcinoma de células claras
HIF	Fator induzido por hipóxia
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
mTOR	Alvo da rapamicina em mamífero
CCT	Carcinoma de células transicionais
FGFR	Receptor do fator de crescimento do fibroblasto
CDK	Ciclina dependente de quinase

LEITURA RECOMENDADA

1. Di Lorenzo G, Autorino R, De Laurentiis M, Cindolo L, D'Armiento M, Bianco AR, et al. HER-2/neu receptor in prostate cancer development and progression to androgen independence. *Tumori*. 2004;90:163-70.
2. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Incledon T, Boetes M. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. *J Appl Physiol*. 1997;82:49-54.
3. Weissberger AJ, Ho KK. Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult males: evidence for the role of aromatization. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1407-12.
4. Wells A. Molecules in focus: EGFR receptor. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:637-43.
5. Kokontis JM, Liao S. Molecular action of androgen in the normal and neoplastic prostate. *Vitam Horm*. 1999;55:219-307.
6. Honeyman TW, Goodman HM, Fray JCS. The effects of growth hormone on blood pressure and renin secretion in hypophysectomized rats. *Endocrinology*. 1983;112:1613-7.
7. Del Peso L, Gonzalez-Garcia M, Page C, Herrera R, Nunez G. Interleukin-3 induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997;278:687-9.
8. Sharma M, Chuang WW, Sun Z. Phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt stimulates androgen pathway through GSK3B inhibition and nuclear B-catenin accumulation. *J Biol Chem*. 2002;277:30935-41.
9. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: A challenge for the developing world. *Lancet Oncol*. 2004;5:240-7.
10. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*. 2006;119:1078-81.

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
48

Medicina Baseada
em Evidências

Otávio Clark
Luciana Clark

INTRODUÇÃO: EM BUSCA DO INALCANÇÁVEL

Nosso processo de decisão

A pergunta que mais aflige todos os médicos é: “Essa conduta trará mais benefícios que malefícios para meu paciente?”. O tempo todo o médico toma decisões que podem ser cruciais à evolução de seu paciente. Essas decisões deveriam sempre ter como base a ciência médica, frequentemente não é o que ocorre.

No afã de responder suas dúvidas, muitas vezes o profissional utiliza informações coletadas de terceiros, como a opinião de algum especialista famoso. Procura ainda fontes inadequadas, como artigo de revisão escrito por alguém de uma grande instituição, um livro ou algumas vezes o material promocional do fabricante de um produto médico. Todas essas fontes, como veremos adiante, são opinativas e com enorme potencial de viés.

Na medicina, existe uma longa lista de intervenções que nunca se mostraram efetivas e que, no entanto, foram adotadas como rotina na prática clínica. O contrário também é verdadeiro: intervenções comprovadamente benéficas que não foram adotadas e permanecem no esquecimento.

A seguir, descrevemos dois casos clássicos.

Desde 1973, o conhecimento científico acumulado por meio de estudos clínicos randomizados, já permitia saber com segurança que a estreptoquinase salvava vidas de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Entretanto, somente na década de 1990, quase 20 anos depois, esse tratamento passou a ser utilizado no cotidiano médico.

O contrário aconteceu com dopamina para tratamento de choque. Estudos comprovam que não há diferenças na sobrevida ou na evolução entre usar placebo ou dopamina nessa situação clínica, essa ainda largamente utilizada.

Outro estudo avaliou se havia correlação entre as recomendações dos grandes especialistas na área de cardiologia, expressa na forma de artigos de revisão, de capítulos de livro e de conferências, com as evidências científicas disponíveis. Infelizmente, verificou-se que essa correlação não existia. Em alguns casos, os especialistas recomendavam que se utilizassem intervenções que não funcionavam ou eram prejudiciais; em outros, deixavam de recomendar intervenções que realmente funcionavam.

Por que isso ocorre?

Infelizmente, porque ainda não há correlação direta entre conhecimento científico e opiniões dos grandes especialistas, que são “formadores de opinião” para outros médicos.

Durante a graduação médica não há estímulo à formação do pensamento crítico, nem ao conhecimento da metodologia científica. Aulas de metodologia, epidemiologia e de estatística geralmente são odiadas pelos alunos e consideradas como de menor importância para a formação do médico; comportamento frequentemente estimulado por professores de matérias clínicas.

No entanto, são justamente essas disciplinas que formam a base do pensamento crítico necessário para separar publicações de boa qualidade daquelas ruins.

ENFIM, O QUE É MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (MBE)?

A definição mais utilizada e citada em inúmeros artigos científicos é que a MBE é “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência clínica disponível ao tomar decisões sobre o tratamento de um paciente”.

Por definição, é a integração da melhor evidência científica com a experiência clínica e os desejos individuais do paciente. Vamos dissecar cada parte da tríade:

Evidências: são as pesquisas clinicamente relevantes, especialmente aquelas centradas em pacientes e que prezam pela acurácia de testes diagnósticos, pelo poder de marcadores prognósticos e pela eficácia e segurança de procedimentos terapêuticos e preventivos.

Experiência clínica: é a capacidade de colocar em prática habilidades clínica e experiências anteriores para identificar rapidamente o estado de saúde de cada paciente, seu diagnóstico, seus riscos individuais e os benefícios de intervenções potenciais.

Desejos do paciente: incluem nosso entendimento e nosso reconhecimento da individualidade de cada ser humano, com preferências e expectativas únicas que ele traz à consulta médica e que devem ser integradas e respeitadas numa decisão clínica.

Ser bom profissional implica utilizar tanto a experiência pessoal quanto a melhor evidências científica disponível. Lembre-se: nenhuma delas sozinha é suficiente.

No entanto, MBE não é uma maneira simples de cortar custos, inventada por planos de saúde, não é a tiranização de estudos randomizados e de metanálises nem é uma prática impossível de se aplicar.

Quando se fala em MBE, o objetivo é resolver problemas clínicos. No formato tradicional, a decisão clínica é feita com base em intuição, experiência clínica e em fisiopatologia. A MBE prega que esses elementos são insuficientes e que é necessário incluir informações extraídas de pesquisas clínicas – evidências – durante a tomada de decisão. Ela também valoriza menos o poder das autoridades no processo habitual de tomada de decisão em medicina, mas não desvaloriza a expertise clínica do médico, pois ela é parte fundamental na decisão sobre a aplicabilidade da evidência encontrada.

COMO TUDO COMEÇOU

Em 1992, o termo *evidence-based medicine* foi criado por um grupo de pesquisadores da Universidade McMaster, Canadá. Esse grupo propunha a inclusão explícita de achados de pesquisas clínicas no processo de tomada de decisão em medicina.

A tentativa era de levar mais ciência à medicina e como nessa época o uso de computadores pessoais começava a se disseminar, os criadores da MBE usaram esse fato como alavanca.

MBE nada mais é que o uso intensivo de elementos de epidemiologia clínica com conhecimentos de informática. O uso de computadores e, mais recentemente, da internet, permitiu que o processo de encontrar, de criticar e de aplicar informações científicas ficasse ao alcance de qualquer um, democratizando a ciência.

Com algumas técnicas simples, é possível buscar o que se precisa em bases de dados, e encontrar de forma rápida e prática artigos de boa qualidade que estão entre os 10% de interesse ao cotidiano médico. Com roteiros de avaliação crítica, é possível refinar ainda mais a seleção de artigos para descartar aqueles tendenciosos ou de má qualidade, e usar apenas os de boa qualidade.

POR QUE MBE É NECESSÁRIA?

A sensação de frustração durante a busca por informações científicas é cada vez mais comum no meio

médico. Excesso de estudos publicados a cada dia nos deixa com a impressão que buscamos o inalcançável.

Em 2006, foram incluídas no Medline cerca de 90.000 novas referências sobre câncer. Se um médico restringisse sua leitura apenas aos estudos randomizados, ainda assim teria que ler aproximadamente 4.500 artigos naquele ano! Isso significaria ler 13 estudos por dia, durante todos os dias, incluindo sábados, domingos e feriados.

O aumento na quantidade de informações é realmente espantoso. Esse mesmo médico, realizando exatamente a mesma busca por artigos sobre o tema câncer em 1980, teria que ler apenas um artigo ao dia para se manter atualizado. Dez anos depois, esse número passaria para quatro, em 1995 seriam seis e em 2000, nove.

Em geral, são 73 novos artigos incluídos no Medline por hora. Ao final do mês, serão mais de 50.000 novos artigos, aumentando de maneira opressiva e inexorável o palheiro onde inúmeras vezes passamos as noites procurando a agulha que responda nossas dúvidas.

Que fique claro que até o momento mencionamos apenas a principal base de dados informatizada (Medline). Ainda existem inúmeras outras, como OVID, EMBASE, LILACS etc.

Somem-se a esses dados a crônica falta de tempo da classe médica e os múltiplos empregos (quase sempre mal pagos) que temos de enfrentar e tem-se a receita para um profissional frustrado, que não consegue se manter atualizado.

Não há indicações de que esse cenário vá sofrer alterações. Infelizmente (ou felizmente), o volume de artigos publicados não diminuirá, nossa rotina não se desacelerará e o dia continuará tendo apenas 24 horas.

MBE é uma ferramenta que auxilia o médico a se manter atualizado sem enlouquecer.

A resposta correta à maior parte das dúvidas clínicas já existe. A má notícia, porém, é que esse tipo de informação representa menos de 10% de tudo aquilo que está publicado. Ou seja, 90% das publicações disponíveis são de baixa qualidade ou sem aplicação clínica imediata.

Dados como esses resultaram na publicação de editoriais clamando-se por menos pesquisas e mais qualidade metodológica, ou seja, mais critérios na definição de por que realizar a pesquisa e qual o melhor desenho de estudo.

O QUE É NECESSÁRIO PARA SE PRATICAR MBE?

MBE requer do médico novas habilidades, muitas das quais não foram ensinadas na faculdade e outras que realmente precisam ser desenvolvidas. Sua prática requer:

Definição clara de quem é o paciente e qual é a situação clínica envolvida. Essa é a habilidade de “construir a pergunta clínica adequada”, que veremos adiante.

Condução de uma busca eficiente na literatura, utilizando as bases de dados informatizadas, como Medline. Para isso, é preciso algum grau de familiaridade com a informática e com o uso da internet.

Conhecimentos básicos de metodologia científica para determinar, em cada estudo clínico, quais são os melhores desenhos metodológicos, as principais fontes de tendenciosidades e quais critérios utilizar para avaliação crítica da qualidade da publicação. Aqui, entram as habilidades que normalmente teríamos adquirido durante as aulas de epidemiologia e de bioestatística, disciplinas pouco apreciadas durante a graduação.

Compreensão da validade interna e externa de um estudo científico e capacidade de aplicá-lo a um paciente ou a um sistema de saúde. Novamente, precisaremos recorrer aos conhecimentos de epidemiologia e de estatística.

QUAL A VANTAGEM DE SE PRATICAR A MBE?

Já existe comprovação científica de que pacientes tratados de acordo com protocolos baseados em evidências, têm melhor evolução que aqueles tratados com base em protocolos baseados em consenso.

COMO SE PRATICA MBE?

O processo da MBE começa com a elaboração de uma pergunta clínica relevante e passível de resposta. Esse primeiro passo parece simples, porém é um ponto crucial para que o restante do processo tenha sucesso.

A confecção da pergunta é determinante para que a busca da resposta seja satisfatória. Os detalhes sobre como desenhar uma pergunta clínica serão discutidos mais adiante.

Depois de determinada a pergunta, começa o processo de busca por informações de qualidade, adequadas

para respondê-la. Técnicas relativamente simples e repetição frequente do processo, tornam essa etapa mais efetiva para encontro de artigos adequados.

Uma vez encontrada a informação, é necessário avaliá-la criticamente para determinar sua validade, sua importância e sua aplicabilidade a um paciente individual ou ao cenário clínico.

O preceito fundamental da MBE é que existe uma hierarquia da qualidade de informações, que é função da metodologia usada no estudo.

Na Figura 1, mostramos uma classificação simplificada de evidências para estudos de tratamento, chamados de níveis de evidências. Uma classificação completa e mais complexa pode ser obtida no *Centre for Evidence-Based Medicine*, de Oxford.

Figura 1 – Níveis de evidências.

Nível	Tipo de Estudo
1	Revisão sistemática Estudo randomizado com casuística grande
2	Estudo randomizado com casuística pequena
3	Prospectivos não randomizados
4	Retrospectivos
5	Relatos de casos e opiniões

↑
Confabilidade

Esses níveis nos mostram que os melhores tipos de estudo para responder a uma questão de tratamento, são as revisões sistemáticas da literatura e os estudos randomizados com grande amostra, ou seja, são os estudos mais confiáveis. Opiniões isoladas de especialistas e relatos de caso ocupam o menor nível de confiança.

Casos com o discurso “na minha experiência” isso ou aquilo funciona “muito bem” não têm muito valor. Muitos profissionais confundem experiência com vivência. Quando esses médicos falam em experiência, estão relatando suas vivências e suas impressões, que foram construídas de forma aleatória e sujeitas a tendenciosidades inerentes a toda pessoa.

Para se falar em experiência ela tem de ser construída de forma científica e estruturada para que tenha valor.

Existem hierarquias de confiança não somente para estudos de tratamento, mas para estudos de diagnóstico, prognóstico e de etiologia, entre outros.

COMO ELABORAR UMA PERGUNTA CLÍNICA ADEQUADA?

Elaboração da pergunta científica é crucial para sucesso de todo o processo. Para elaborá-la corretamente, utilizamos a técnica chamada PICO, acrônimo que descreve os quatro componentes fundamentais da pergunta clínica, a saber:

Paciente: é preciso definir adequadamente o paciente ou a situação clínica de interesse. Isso orientará a busca por informações. Quanto mais informações incluirmos sobre o paciente, isto é, quanto mais precisa a descrição, mais direcionada se torna a pergunta.

Intervenção: a qual o paciente se submeterá; deve ser sempre colocada de forma explícita. Intervenção pode ser um medicamento, um procedimento, um material cirúrgico, um exame diagnóstico etc.

Comparação: em medicina, qualquer intervenção deve ser avaliada em termos comparativos. Não há nada absoluto, não há tratamentos ou exames bons ou ruins, mas tratamentos e exames melhores, piores ou iguais a outros. Portanto, é extremamente importante definir adequadamente contra qual comparação nossa intervenção deve mostrar-se melhor.

Outcome (desfecho clínico): que desfecho clínico é importante para nosso cenário clínico? Na elaboração da pergunta é preciso definir qual é o resultado de interesse. Sobrevida, qualidade de vida e cura são os principais e são chamados de desfechos orientados ao paciente. Outros desfechos, como melhora da pressão arterial, diminuição do volume tumoral, controle do PSA, controle do valor de colesterol etc; são chamados desfechos intermediários e nem sempre têm relação com desfechos clínicos principais. Em outras palavras: nem sempre a melhora de um desses parâmetros se traduzirá em benefício ao paciente.

Exemplos de perguntas clínicas adequadas e inadequadas:

Qual o melhor tratamento para melanoma metastático?

Essa pergunta é inadequada porque parte de uma visão absoluta e não relativa. Não define adequadamente o paciente, nem compara duas ou mais alternativas de tratamento.

Adição de interferon e de interleucina ao tratamento com dacarbazina aumenta a sobrevida de pacientes com melanoma metastático?

Os quatro componentes da pergunta estão presentes na pergunta.

Pacientes: aqueles com melanoma metastático;

Intervenção: tratamento com interferon, interleucina e dacarbazina;

Comparado com: dacarbazina apenas;

Resultado (outcome): medido como aumento de sobrevida.

O teste ELISA é útil no rastreamento da AIDS?

A pergunta é inadequada, pois não define nem pacientes nem comparadores.

O teste ELISA tem melhor valor preditivo positivo que o Western-Blot para rastreamento populacional da AIDS?

A pergunta tem os quatro elementos básicos:

Pacientes: população geral;

Intervenção: ELISA;

Comparador: Western-Blot;

Outcome: valor preditivo (ou seja, proporção de pacientes com resultado positivo que desenvolverão AIDS).

Depois de elaborada a pergunta é preciso classificá-la. As perguntas que mais fazemos podem ser colocadas em quatro categorias básicas, que são:

Diagnóstico: nessa classe estão as perguntas que buscam saber se um teste diagnóstico aumenta a chance de determinado paciente ter ou não uma patologia previamente escolhida.

Etiologia: aqui estão as perguntas direcionadas para saber a causa de uma doença ou estado clínico.

Prognóstico: nessa categoria estão as perguntas sobre a evolução de uma doença ou de um estado clínico.

Tratamento: são as mais utilizadas no dia a dia e questionam se determinada intervenção é superior a outra.

Para que serve a classificação das perguntas?

É extremamente importante classificar a pergunta, pois o melhor desenho metodológico do estudo que a responderá varia conforme essa classificação.

Exercício: Elabore perguntas clínicas de acordo com o método PICO. Veja o exemplo:

P	I	C	O
Paciente ou problema	Intervenção	Comparação	Outcomes (desfechos)
Comece com seu paciente. Pergunte: “Como eu descreveria um grupo de pacientes similar ao meu?”. Equilibre precisão com brevidade.	Pergunte: Qual a principal intervenção estou considerando?. Seja específico.	Pergunte: Qual a principal alternativa para comparar com a intervenção?. Novamente, seja específico.	Pergunte: “O que eu gostaria de verificar?” ou “O que essa exposição pode realmente causar? Novamente, seja específico.
Em pacientes com cardiopatia isquêmica...	“... o tratamento com angioplastia associado a <i>stents</i> revestidos com medicamentos...”	“... quando comparado à angioplastia associada a <i>stents</i> convencionais...”	... diminui a mortalidade por infarto do miocárdio?

LEITURA RECOMENDADA

- Guyatt G, Rennie D. User's Guide to the Medical Literature - a Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 1 ed. Chicago-IL: AMA Press; 2002.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. JAMA. 1992;268(2):240-8.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what isn't. BMJ. 1996;312(7023):71-2.
- Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. ACP J Club. 1996;125(3):A14-6.
- Guyatt GH, Haynes B, Jaeschke RZ. EBM: Principles of Applying Users' Guides to Patient Care 2000 [cited 2008 09/março/2008]. Available from: <http://www.cche.net/usersguides/applying.asp>.
- Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992;268(17):2420-5.
- Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that tell you what things cost (economic analyses). BMJ. 1997;315(7108):596-9.
- Glasziou P, Haynes B. The paths from research to improved health. Evid Based Med. 2005;10:4-7.
- Altman DG. The scandal of poor medical research. BMJ. 1994;308(6924):283-4.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes BR. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone Inc; 1997.



Apoio



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

A EVOLUÇÃO NA SAÚDE MASCULINA.

