



Sociedade Brasileira de Urologia Associação Médica Brasileira

Diretrizes Urologia - AMB

1ª edição

**São Paulo
2014**

Editores

Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardoza Jr.
Carlos Eduardo Corradi Fonseca
Francisco Flávio Horta Bretas
José Carlos Cezar I. Truzzi
Wanderley Marques Bernardo





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

Diretrizes urologia AMB / editores

Aguinaldo Cesar Nardi... [et al.] . -- Rio de Janeiro : SBU -
Sociedade Brasileira de Urologia, 2014.

Vários autores.

Outros editores:

Archimedes Nardoza Jr., Carlos Eduardo Corradi

Fonseca, Francisco Flávio Horta Bretas, José Carlos Cezar

I. Truzzi, Wanderley Marques Bernardo.

Bibliografia.

ISBN 978-85-89727-03-7

1. Cuidados médicos 2. Diagnósticos 3. Medicina - Prática

4. Órgãos urinários 5. Urologia I. Nardi, Aguinaldo Cesar.

II. Nardoza Jr., Archimedes. III. Fonseca, Carlos Eduardo

Corradi. IV. Bretas, Francisco Flávio Horta. V. Truzzi, José

Carlos Cesar I.. VI. Bernardo, Wanderley Marques.

14-00006

CDD-616.61

NLM-WJ 100

Índices para catálogo sistemático:

1. Urologia : Diretrizes : Medicina

616.61





Editores

Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardoza Jr.
Carlos Eduardo Corradi Fonseca
Francisco Flávio Horta Bretas
José Carlos Cezar I. Truzzi
Wanderley Marques Bernardo

Diretoria SBU 2012 - 2013

Presidente

Aguinaldo Cesar Nardi

Vice-Presidente

Eugenio Augusto Costa de Souza

Secretário-Geral

Pedro Luiz Macedo Cortado

1° Secretário

Henrique da Costa Rodrigues

2° Secretário

Antonio de Moraes Jr.

3° Secretário

Márcio Josbete Prado

1° Tesoureiro

Samuel Dekermacher

2° Tesoureiro

Sebastião José Westphal

3° Tesoureiro

João Batista Gadelha de Cerqueira

Diretor de Pesquisa

Eduardo Franco Carvalho

Diretoria SBU 2014 - 2015

Presidente

Carlos Eduardo Corradi Fonseca

Vice-Presidente

Valter Müller

Secretário-Geral

Luis Augusto Seabra Rios

1° Secretário

Giovani Thomaz Pioner

2° Secretário

Luiz Sérgio Santos

3° Secretário

José de Ribamar Rodrigues Calixto

1° Tesoureiro

Laurinei Muniz da Cunha

2° Tesoureiro

Marcos Adriano Gomes de Oliveira

3° Tesoureiro

Roberto Gonçalves de Lucena

Diretor de Pesquisas

Hans Joachim Barg - SC



Autores

Afonso Celso Piovesan

Assistente Doutor Chefe da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aguinaldo Cesar Nardi

Presidente da SBU em 2012/2013. Doutor em Cirurgia pela Unicamp. Ex-Assistant Etranger na Universidade Louis Pasteur, França. Diretor da Clínica Integra, em Bauru (SP).

Alberto Rosenblat

Doutor em Medicina pela FMUSP.

Alex Elton Meller

Membro Assistente do Setor de Endourologia e Litíase da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Alexandre Ernani Silva

Formado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Residência em Urologia pela Santa Casa de Misericórdia de Curitiba. Fellow da ASTS (American Society of Transplantation Surgeons) em Transplante de Rim e Pâncreas pela University of Southern California / National Institute of Transplantation, em Los Angeles, (1999-2001). MBA em Gestão Hospitalar pela FUNDASC/ FURB (Fundação Hospitalar de Blumenau). Membro do Serviço de Cirurgia e Transplante da Fundação Pró-Rim, em Joinville (SC). Membro da Equipe de Transplante do Hospital Municipal São José, em Joinville (SC). Chefe do Serviço de Urologia I do Hospital Santa Isabel, em Blumenau, (SC).

André Guilherme L. da C. Cavalcanti

Professor Adjunto da Disciplina de Urologia na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Médico Urologista do Hospital Federal Cardoso Fontes.

Anna Maria Martits

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Membro do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM (DEFA). Membro Fundador da International Menopause Society. Membro da North American Menopause Society. Membro da International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM). Membro da Endocrine Society. Diretora de Relações Internacionais da Associação Brasileira de Mulheres Médicas e fundadora e chefe do departamento de “Medicina Focada no Gênero”.





Antonio Carlos Lima Pompeo

Professor Livre-Docente de Urologia pela Faculdade de Medicina da USP. Professor Titular da Disciplina de Urologia na Faculdade de Medicina do ABC.

Antônio Macedo Jr.

TiSBU. Professor Livre-Docente pela Universidade Federal de São Paulo.

Antônio Silvinato de Almeida Filho

Coordenador do Núcleo de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Regional da Baixa Mogiana. Representante da Federação das Unimeds do Estado de São Paulo junto à Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidência. Cirurgião Geral. Membro do Grupo Técnico de Diretrizes da AMB.

Anuar Ibrahim Mitre

Professor Associado de Urologia da FMUSP. Professor Titular de Urologia da Faculdade de Medicina de Jundiáí.

Aparecida Maria Pacetta

Assistente Doutor da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Sub-Chefe do Setor de Uroginecologia e Disfunções do Assoalho Pélvico da Disciplina de Ginecologia da FMUSP. Membro da Comissão de Uroginecologia e Cirurgia Vaginal da FEBRASGO. Membro dos Comitês de Educação e Publicação da IUGA (International Urogynecological Association).

Archimedes Nardoza Jr.

Professor Afiliado e Chefe do Setor de Disfunções Sexuais da Disciplina de Urologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Augusto Barbosa Reis

Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG. TiSBU Membro do Departamento de Reprodução Humana da Sociedade Brasileira de Urologia gestão 2012 / 2013. Médico do SENUR (Serviço de Nefrologia e Urologia) e do Laboratório de Reprodução Humana Professor Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas (UFMG). Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Oftalmologia da UFMG. Mestre em Fisiologia pelo ICB / UFMG.

Carlos Abib Cury

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Carlos Alberto Bezerra

Professor Livre Docente de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC em Santo André (SP). Coordenador do Setor de Disfunções da Micção da Disciplina de Urologia.





Carlos Alberto Ricetto Sacomani

Formado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médico Assistente do Departamento de Cirurgia Pélvica e responsável pelo setor de Urodinâmica e Ambulatório de Disfunções Miccionais do Hospital A.C. Camargo.

Carlos Alberto de Freitas Ribeiro

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Médico do Serviço de Urologia e Setor de Transplante Renal do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Urologia na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Carlos Ricardo Chagas

Doutorado em Medicina (Radiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Carlos Antonio Del Roy

Doutorado em Ciências Médicas e Biológicas na Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Ginecologia. Doutor em Ciências da Saúde pela Disciplina de Ginecologia da UNIFESP.

Cristiano Mendes Gomes

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor do Programa de Pós-graduação em Urologia da FMUSP. Médico do Setor de Disfunções Miccionais da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Fellow in Urology - University of Pennsylvania, Philadelphia (EUA).

Daher Cezar Chade

Urologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutorado em Ciências pela FMUSP. Pós-doutorado no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, em Nova York (CAPES).

Daniel Hampf

Staff de Urologia do Hospital Municipal Souza Aguiar, no Rio de Janeiro. Pós-graduado em Uro-oncologia no Hospital de Câncer Mário Kroëff, no Rio de Janeiro.

Edson Borges Júnior

Doutorado em Urologia na Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Membro do Comitê de Bioética e Biodireito da Ordem dos Advogados do Brasil (OAB). Presidente da Associação Instituto Sapientiae.





Elaine Costa

Professora Livre-Docente da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP. Chefe da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP.

Eliney Ferreira Faria

Urologista do Hospital de Câncer de Barretos. Doutor em Oncologia pela USP. Postdoctoral program na The University of Texas - MD Anderson Cancer Center, em Houston (EUA)

Eloísio Alexandro da Silva

Professor Adjunto do Serviço de Urologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenador do Grupo de Pesquisa - CNPq em Cirurgia Reconstructora Genital.

Ernesto Reggio

Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da USP. Médico da Uroclínica de Joinville. Responsável pelo setor de Endourologia da SBU em 2012 / 2013.

Fábio Lorenzetti

Mestre e Doutor em Urologia pela Unifesp.

Fábio Vicentini

Assistente do Grupo de Endourologia do HC-FMUSP. Chefe do Setor de Endourologia do Hospital Brigadeiro.

Felipe B. Corrêa Araujo

Fellow em laparoscopia e uro-oncologia pela Faculdade de Medicina do ABC.

Fernando Gonçalves de Almeida

Professor Livre-Docente da Disciplina de Urologia na UNIFESP. Responsável pelo Grupo de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da UNIFESP. Pós-doutorado na Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA).

Fernando Meyer

Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFPR. Professor Titular de Urologia na PUCPR. Chefe do Departamento de Transplantes da SBU em 2012 / 2013.

Fernando Nestor Facio Jr.

Professor Adjunto da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP (SP). Responsável pelo Ambulatório de Saúde Masculina do Hospital de Base - FUNFARME em São José do Rio Preto. Pós-doutorado em Medicina Sexual pelo Johns Hopkins Hospital, em Baltimore (EUA).





Geraldo de Aguiar Cavalcanti

Mestre e Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP / EPM). Serviço de Urologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (HUOC / UPE) e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

Geraldo Eduardo de Faria

Chefe do Departamento de Sexualidade Humana da Sociedade Brasileira de Urologia em 2012 / 2013. Membro Titular da Academia Internacional de Sexologia Médica. Diretor do Instituto de Urologia e Nefrologia de Rio Claro (SP).

Gustavo Cardoso Guimarães

Chefe do Núcleo de Urologia do Hospital A. C. Camargo. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Mestre, Doutor e Orientador da Pós-graduação em Ciências-Oncologia da Fundação Antônio Prudente (SP).

Gustavo Cavalcanti Wanderley

Médico Urologista formado pelo Hospital das Clínicas da UFPE. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Membro ativo da GURS (Genitourinary Reconstructive Society) e Coordenador do Departamento de Urologia Reconstructora do Hospital Getúlio Vargas SUS/PE.

Hamilton A. Yamamoto

Professor Doutor em Urologia.

Homero Guidi

Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Residência e Pós-graduação em Cirurgia/Urologia na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Urologista Consultante da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Membro do Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Sociedade Brasileira de Urologia gestão em 2012 / 2013.

João Batista Gadelha

Professor Doutor de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Supervisor do programa de Residência Médica em Urologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, da UFC. Mestre e Doutor em cirurgia pela Universidade Federal do Ceará. Residência Médica em cirurgia e urologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

João Luiz Amaro

Professor Titular do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (SP).





João Pádua Manzano

Professor Afiliado e Doutor da Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina - Unifesp (SP).

Jorge Milhem Haddad

Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de São Paulo. Chefe do Setor de Uroginecologia e Disfunções do Assoalho Pélvico da Disciplina de Ginecologia da FMUSP.

José Carlos Cezar I. Truzzi

Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo / UNIFESP. Chefe do Setor de Urologia do Fleury Medicina e Saúde.

José de Ribamar Rodrigues Calixto

Doutor em Urologia. Doutor Adjunto da UFMA.

José Ricardo Tuma da Ponte

Professor de Urologia da UEPA. Chefe da Cadeira de Clínica Cirúrgica I – UEPA. Coordenador do Programa de Transplante Renal e membro do staff médico do Hospital Adventista de Belém. Mestrado em Urologia pelo HCFMUSP (USP). Título de Especialista em Cirurgia geral do Hospital Jaraguá. Título de Especialista em Urologia – PUC (SP). Chefe do Serviço de Urologia e membro do staff médico do Hospital Ophir Loyola. Chefe do Serviço de Transplante renal do Hospital Ophir Loyola. Urology Preceptorship, John Hopkins Hospital Baltimore (EUA). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Membro da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Membro da Comissão Nacional de Transplante Renal da SBU Nacional em 2010 / 2011. Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia, Seção Pará, em 2010 / 2011. Membro do Departamento de Uro-oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia em 2012 -2013.

Juan Renteria

Professor Adjunto da FM/UFRJ. Serviço de Urologia HUCFF e do HFI.

Júlio Resplande de Araújo Filho

Mestre e Doutor em Urologia pela UNIFESP.

Leandro Koifman

Chefe do Serviço de Urologia do Hospital Souza Aguiar. Chefe da Clínica Urológica Serviço Urologia Oncológica do Hospital Mario Kroëff. Coordenador da Pós-Graduação de Urologia Oncológica do Instituto de Pós-graduação Médica Carlos Chagas.





Letícia Medeiros

Mestrado em Clínica Médica (Fundação Lusíada). Hematologista do Hospital Ana Costa de Santos. Professora na Disciplina de Medicina Baseada em Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade Lusíada. Membro do Grupo Técnico de Diretrizes da AMB.

Limirio Leal da Fonseca Filho

Diretor do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Mestre e Doutor em Urologia pela Universidade de São Paulo.

Lísias N. Castilho

Professor Livre-docente da FMUSP.

Lucas Mendes N. Nogueira

Coordenador do Grupo de Uro-Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Membro do Departamento de Uro-Oncologia da SBU em 2012 / 2013. Fellow Urologic Oncology Memorial Sloan Kettering Cancer Center (EUA).

Luciano Alves Favorito

Professor Associado, Unidade de Pesquisa Urogenital, Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Pesquisador 2, CNPq Urologista do Hospital Municipal Souza Aguiar. Livre-docente da UNIRIO.

Luis Augusto Seabra Rios

Chefe do Serviço de Urologia do HSPE-SP. Doutor em Urologia da UNIFESP Escola Paulista de Urologia. Fellow em Urologia na Columbia University (NY). Coordenador da Unidade de Urodinâmica do Hospital Albert Einstein.

Marair Gracio Ferreira Sartori

Livre-docência em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professora do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo.

Marcelo Cabral Lamy de Miranda

Membro Titular da SBU-ES e da SOBRACIL. Responsável pelo setor de Laparoscopia urológica do Hospital das Clínicas do Espírito Santo. Fellow Laparoscopia e Cirurgia Robótica na Cleveland Clinic Foundation - EUA / Clínica La Floresta - Venezuela.





Marcelo Vieira

Mestrado em Cirurgia pela Santa Casa de São Paulo. Andrologista dos Projetos ALFA e BETA.

Márcia Salvador Géo

Formada em Medicina pela UFMG. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Mater Dei. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Pós-Graduação em Uroginecologia no St Georges Hospital, em Londres. Coordenadora das equipes de Ginecologia/Obstetrícia e Uroginecologia do Hospital Mater Dei. Pós-Graduação em Gestão Avançada pela Fundação Dom Cabral e INSEAD em Fointanebleau (França). Ex-presidente da Comissão Especializada em Uroginecologia da Febrasgo. Membro efetivo da Comissão Especializada em Uroginecologia da FEBRASGO. Diretora do Núcleo Brasileiro de Uroginecologia. Vice-presidente Assistencial Operacional e Diretora Clínica do Hospital Mater Dei.

Márcio Augusto Averbek

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); EAU Clinical Fellowship - Neurourology Unit - Innsbruck/Áustria. Chefe do Departamento de Uroneurologia da SBU (2012 / 2013); Membro do Comitê de Promoção da Neurologia da Sociedade Internacional de Continência (ICS).

Márcio de Carvalho

Assistente Estrangeiro da Clínica Urológica do Hospital Cochin de Paris – França. Mestre em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia - Seccional Paraná - 2014 / 2015.

Marcos Lima de Oliveira Leal

Chefe do Departamento de Cirurgia Pélvica no Hospital Aristides Maltez, LBCC Professor Adjunto de Urologia da UFBA. Professor de Urologia da FTC. Titular da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Urologista do Hospital São Rafael.

Marcos Tobias Machado

Formado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Doutor pela Universidade de São Paulo. Professor Assistente da Disciplina de Urologia e Chefe do Setor de Uro-oncologia da Faculdade de Medicina do ABC.





Milton Berger

Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia - FAMED / UFRGS e Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutor em Ciências Cirúrgicas - FAMED / UFRGS.

Miriam Dambros

Livre docente em Urologia. Docente do núcleo estruturante da Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic.

Nathalia Carvalho de Andrada

Médica (Cardiologia) e Membro do Grupo Técnico de Diretrizes da AMB.

Paulo Henrique Egydio

Doutor em urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Paulo R. Kawano

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Professor Assistente Doutor e Chefe do Departamento de Urologia. Coordenador da Residência Médica em Urologia. Fellowship em Endourologia e Laparoscopia pela Endourological Society.

Renato Fraietta

Formado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Integrante do grupo do Setor de Reprodução Humana e Banco de Sêmen.

Ricardo de Almeida

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia (TiSBU). Preceptor da Residência Médica de Urologia do Hospital Municipal Souza Aguiar. Pós-graduado em Uro-oncologia pelo Instituto Carlos Chagas e Hospital Mario Kroëff.

Ricardo Simões

Mestrado em Medicina (Obstetrícia e Ginecologia) pela Universidade de São Paulo). Médico Assistente de Ginecologia no Hospital Universitário da USP (HU-USP). Membro do Grupo Técnico de Diretrizes da AMB.

Ricardo Brianezi Tiraboschi

Urologista TiSBU. Membro do Departamento de Terapia Minimamente Invasiva / Endourologia da Sociedade Brasileira de Urologia em 2012 / 2013.





Rogério Simonetti Alves

Professor Afiliado e Chefe do Grupo de Disfunções Miccionais Masculinas da
Disciplina de Urologia da Escola Paulista de Medicina.

Sergio Ximenes

Chefe do Setor de Cirurgia Uretral da Escola Paulista de Medicina.

Sílvio Henrique Maia de Almeida

Professor Adjunto de Urologia da Universidade Estadual de Londrina. Doutor
e Mestre em Ciências da Saúde.

Sylvio Quadros Mercês Júnior

Membro titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Membro
Correspondente da American Urological Association. Chefe do
Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Sociedade
Brasileira de Urologia em 2012 / 2013.

Tiago Moura Rodrigues

Doutorando da Faculdade de Medicina da USP. Urologista do Instituto
Radium de Campinas.

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Professor Livre-Docente / Adjunto de Urologia da Universidade Federal da
Bahia e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutor em Urologia
pela Universidade Federal de São Paulo. Fellowship em Urologia Pediátrica
no Children's Hospital of Michigan, Wayne State University.

Walter Cabral

Membro titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Staff no serviço de
residência médica Instituto Mario Penna. Staff no serviço de residência
médica HCUFGM.

Wanderley Marques Bernardo

Cirurgião Torácico. Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo. Coordenador do Programa Diretrizes da Associação Médica
Brasileira. Professor de Medicina Baseada em Evidência na graduação e
pós-graduação das Faculdades de Medicina da Universidade de São Paulo e
Universidade Lusíada de Santos.





Sumário

1. Obstrução da JUP: Indicação Cirúrgica
2. Bexiga Neurogênica na Infância: Diagnóstico e Tratamento Conservador.....
3. Bexiga Hiperativa Idiopática: Tratamento Conservador não-medicamentoso.....
4. Bexiga Hiperativa: Tratamento Farmacológico
5. Bexiga Hiperativa: Tratamento Locorregional
6. Cateterismo Vesical Intermitente: Indicações e Técnica
7. Toxina Botulínica no Detrusor: Indicações e Técnicas da Aplicação
8. Incontinência Urinária: Propedêutica
9. Incontinência Urinária de Esforço: Tratamento não-cirúrgico e não-farmacológico.....
10. Incontinência Urinária Feminina: Tratamento Cirúrgico.....
11. Infecção Urinária na Mulher: Investigação Diagnóstica
12. Infecção Urinária de Repetição.....
13. Hipogonadismo Masculino Tardio ou DAEM: Diagnóstico
14. Hipogonadismo Masculino Tardio ou DAEM: Tratamento.....
15. Doença de Peyronie: Diagnóstico e Tratamento Clínico.....
16. Azoospermia Obstrutiva Pós-vasectomia: Tratamento
17. Reprodução Assistida: Indicações e Técnicas.....



18. Litíase Urinária em Situações Especiais.....	
19. Trauma de Uretra	
20. Adrenalectomia Laparoscópica Total e Parcial.....	
21. Nefrectomia do Doador Vivo	
22. Biópsia Renal Laparoscópica.....	
23. Ablação Térmica nos Tumores Renais	
24. Cistectomia Radical e Derivações Urinárias Laparoscópicas	
25. Cirurgia Estética Genital Masculina	
26. Verrugas Genitais, Condiloma Acuminado e Papilomavírus (HPV)	
27. Avaliação da Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).....	
28. Tratamento da Hiperplasia Prostática Benigna	
29. Tratamento Minimamente Invasivo da Hiperplasia Prostática Benigna.....	
30. Tratamento Cirúrgico da Hiperplasia Prostática Benigna.....	
31. Biópsia de Próstata	
32. Câncer de Próstata: Diagnóstico.....	
33. Câncer de Próstata Localmente Avançado - Hormônio e Radioterapia	
34. Tumor Avançado da Próstata Resistente à Castração (CPRC)	
35. Câncer de Próstata Metastático: Tratamento e Complicações	
36. Carcinoma de Pênis I.....	
37. Carcinoma de Pênis.....	



Prefácio

A vastidão de publicações científicas disponibilizadas a cada dia torna praticamente impossível acompanhar de modo efetivo as mudanças de conceito e muitas vezes de conduta nas diversas áreas do conhecimento urológico. Mesmo com a franca disposição dos médicos de se manterem atualizados, a criteriosa seleção das informações relevantes e realmente confiáveis é tarefa por vezes inacessível para a grande maioria deles. A partir dessa demanda, há cerca de 20 anos surgiram as *Reuniões de Consenso*, nas quais temas específicos eram revistos por experts de cada subespecialidade e o compêndio dos dados mais relevantes e confiáveis da literatura apresentados à comunidade urológica. Tais textos eram submetidos a revisões e atualizações periódicas e passaram a servir de suporte para a tomada de condutas e, repetidas vezes, de indicador de tratamentos. A despeito do compromisso e seriedade com que os membros desses *Consensos* atuavam, faltava, em muitos casos, uma padronização nos critérios na seleção dos artigos que seriam analisados, e, não invariavelmente, opiniões subjetivas faziam parte da redação final.

Em 1999 a Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina, em conjunto com as diversas Sociedades de Especialidades, conceberam o *Projeto Diretrizes*. Essa iniciativa desafiadora ganhou corpo e, em pouco mais de um ano, uma obra extensa abrangendo temas de maior relevância em cada área foi apresentada aos médicos de todo o Brasil. A elaboração dos textos





seguiu desde o seu início rigoroso padrão metodológico, tendo nos *Crêterios de Oxford* o recurso b6sico da parametrizaç6o adotada.

Ao assumir a gest6o da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), em 2012, verificou-se que as Diretrizes de nossa especialidade encontravam-se sem atualizaç6o havia anos. Iniciou-se ent6o o processo de seleç6o dos temas que apresentavam maior urg6ncia de revis6o de acordo com as demandas do cotidiano urol6gico. Aos membros de cada Diretoria da SBU foi atribuída a tarefa de elaborar textos de *Recomendaç6es* para diagn6stico e tratamento de diversas doenç6as em cada subespecialidade. Os crêterios adotados foram os mesmos propostos pela AMB, para que, a partir de ent6o, as *Diretrizes de Urologia* pudessem ser desenvolvidas.

Cada capítulo exposto neste livro foi escrito e revisado por especialistas da AMB e da SBU. Essa parceria permitiu o desenvolvimento de textos com elevado nívél científcico e minimizado de vieses.

Apresentamos aos colegas Urologistas de todo o Brasil uma obra que aborda os principais temas da sua pr6tica di6ria. Estas *Diretrizes* n6o esgotam, nem poderiam esgotar, a complexidade de temas que a Urologia contempla. N6o t6m por objetivo impor condutas e normas, mas sim oferecer ao Urologista subsídios para a tomada de decis6o diagn6stica e terapêutica pautada na ci6ncia e construída de modo imparcial.

Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardoza Jr.
Carlos Eduardo Corradi Fonseca
Francisco Fl6vio Horta Bretas
José Carlos Cezar I. Truzzi



Diretrizes da Sociedade Brasileira de Urologia 2013

As Diretrizes Baseadas em Evidência têm a atribuição intransferível de traduzir a expressão variada da pesquisa clínica, e testemunhar sobre “o que fazemos na assistência à saúde”, “para quem fazemos”, “como fazemos” e “por que fazemos”. Essa responsabilidade só poderá ser adequadamente atingida se no seu desenvolvimento forem consideradas a experiência clínica dos elaboradores, as expectativas dos pacientes e a evidência criticamente selecionada. Por isso, é competência das Sociedades de Especialidade a elaboração de guias de prática clínica, que, ao incorporar toda a sua experiência acumulada, permitem, em nível nacional, propor padrões homogêneos de prática, que favorecem o estabelecimento da equidade na atenção à saúde dos pacientes brasileiros.

A Sociedade Brasileira de Urologia, atendendo a essa visão, pôde finalizar e atualizar um número expressivo e relevante de Diretrizes no ano de 2013, tendo ainda em processo de finalização outros temas de igual importância para a tomada de decisão na área urológica. A metodologia tem sido aprimorada ao longo dos anos, procurando atender ao passo a passo de busca e seleção crítica da evidência, para, partindo de questões clínicas relevantes, produzir textos e recomendações objetivas



e claras. Os benefícios ao Sistema de Saúde obtidos com o desenvolvimento de Diretrizes Baseadas em Evidência impulsionam a educação médica, melhoram a qualidade assistencial e fornecem instrumentos e parâmetros fundamentais para a gestão em saúde.

Entretanto, devido às constantes inovações da ciência e às mudanças de perfil epidemiológico e cultural da população, parte do conteúdo dessas Diretrizes se torna desatualizada ou insuficiente rapidamente, exigindo que as iniciativas de elaboração e atualização sejam constantes e permanentes. Além disso, o desafio se estende ao compartilhamento com nossos pacientes da informação científica traduzida em nossos textos, procurando esclarecer e quantificar os benefícios e riscos nas decisões a ser tomadas.

O exemplo de compromisso e esforço da Sociedade Brasileira de Urologia e da Associação Médica Brasileira, revelado através das Diretrizes Baseadas em Evidência elaboradas, tem como motivação principal saber que estamos contribuindo para que a relação entre o *stakeholders* do Sistema de Saúde seja estabelecida com parâmetros científicos, humanos e estratégicos elevados, e centrados no paciente.

Wanderley Marques Bernardo

OBSTRUÇÃO DA JUP: INDICAÇÃO CIRÚRGICA

*Aguinaldo Cesar Nardi
Antônio Macedo Jr.
Antônio Silvinato de Almeida Filho
Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: Kidney Pelvis AND Ureteral Obstruction OR Hydronephrosis.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Estabelecer critérios para indicação cirúrgica e estabelecer a melhor técnica para o tratamento cirúrgico da obstrução da junção pieloureteral (JUP).

INTRODUÇÃO

A obstrução da junção pieloureteral (JPU) é caracterizada como uma alteração, de natureza mecânica ou dinâmica, que compromete o fluxo urinário, dilatando a pelve e cálices renais, o que poderá levar à perda da função renal.

A suspeita de uma obstrução de JUP surge ao se constatar uma dilatação pielocalicial associada a um ureter de dimensões normais. Cerca de 70% desses casos observados em crianças acabam por se corrigir espontaneamente, permitindo que o rim desenvolva um funcionamento normal^{1,2}(**B**).



Portanto, entre os casos de obstrução de JUP, devem-se distinguir aqueles em que a obstrução seja capaz de gerar sintomas e comprometimento da função renal, para submetê-los ao tratamento cirúrgico, denominado pieloplastia. Para esse diagnóstico, não existe um indicador propedêutico único. Há a necessidade de se associarem dados clínicos com exames subsidiários diversos, e que, muitas vezes, precisam ser repetidos para caracterizar um padrão evolutivo.

1. QUAIS SÃO OS DADOS QUE INDICAM TRATAMENTO CIRÚRGICO NAS DILATAÇÕES PIELOURETEREAIS?

SINTOMAS CLÍNICOS

Dores caracterizadas como de natureza renal, náuseas ou vômitos, hematúria, infecção urinária e litíase renal^{1,3}(**B**).

PROVAS LABORATORIAIS

Alteração dos níveis de ureia e creatinina plasmáticas; Clearance de creatinina alterados nos casos de rim único ou de doença bilateral^{1,3}(**B**).

EXAMES DE IMAGEM

Ultrassonografia

Presença de hidronefrose grau IV (pela Sociedade de Urologia Fetal)⁴(**D**).

Dilatação pielocalicial ou redução da espessura do parênquima renal progressivas nos exames que se realizam a cada quatro ou seis meses, para acompanhamento do caso, dependendo da sua importância clínica^{1,3}(**B**).

Exames radioisotópicos

Para a realização destes exames, dispõe-se do MAG-3 (99mTc – mercaptoacetil triglicina), que pode ser indicado a partir de quatro a seis semanas de vida, para avaliar tanto a função renal como o padrão da drenagem urinária. O DTPA (99mTc – dietileno-triamino-pentoacético), que avalia a dinâmica da via excretora, mas que é dependente da maturação da função renal, promove exames com maior confiabilidade a partir do terceiro mês de vida⁵(**B**), e o DMSA (99mTc – ácido dimercapto-succínico), também dependente da maturação da função renal, que avalia, por sua vez, a função tubular renal.

Os exames para avaliar a dinâmica da via excretora, quando demonstrarem um padrão obstrutivo bem evidente, com retenção progressiva do radiofármaco, contribuem



para a indicação de tratamento cirúrgico quando associados a outros dados clínicos e exames de imagem. Exames de padrão indefinido devem ser analisados ante outros parâmetros do paciente, ou repetidos em intervalos de quatro a seis meses. Na avaliação cintilográfica, os resultados passam a adquirir significado para indicação de cirurgia quando acusam função renal menor que 35% ou 40%^{1,3}(**B**).

Exames radiológicos

A urografia excretora e a pielografia ascendente, na maioria das vezes desnecessárias para o diagnóstico do grau da obstrução, têm indicação restrita para poucos casos em que seja preciso esclarecer dúvidas sobre a anatomia das vias excretoras^{1,3}(**B**).

A tomografia computadorizada oferece dados diagnósticos para as grandes deformidades da via excretora e renais. A mesma importância tem a ressonância magnética, que, apesar da vantagem de não requerer irradiação, é dependente de anestesia para crianças menores^{1,3}(**B**).

Recomendação

Para o diagnóstico de uma obstrução de JUP com indicação de cirurgia, na maioria das vezes, há a necessidade de uma associação de manifestações clínicas (dor, hematúria, litíase e infecções) com dados de exames de imagem (ultrassonografia e cintilografia). Em crianças pequenas a evolução da obstrução da JUP geralmente é silenciosa e não apresenta sintomas. Por isso, o seguimento com exames de imagem é de suma importância.

2. QUE TÉCNICA E VIA DE ACESSO EMPREGAR NAS PIELOPLASTIAS?

CIRURGIA ABERTA

As incisões podem ser por via lombar posterior ou em flanco. A via lombar posterior é esteticamente melhor, menos dolorosa e facilitadora nos casos de correções simultâneas de estenoses bilaterais. São pouco convenientes para casos de pelvis renais anteriorizadas, implantações altas do ureter, fusões renais, rins ectópicos e reoperações.

As incisões nos flancos são realizadas acompanhando caudalmente as extremidades da 11^a ou da 12^a costela. Podem ser pouco extensas (em crianças 4 a 5 cm). Dão acesso ao espaço retroperitoneal com excelente exposição da via excretora.

Por incisões de Pfannenstiel, e outras incisões abdominais para rins de posição pélvica ou ectópicos que exigem muitas vezes abordagem por via transperitoneal.

Técnicas empregadas

A pieloplastia a Anderson-Hynes (1949), ou pieloplastia desmembrada, é a



técnica mais utilizada, em que o segmento estreitado da JUP é removido, fazendo-se uma anastomose entre o ureter sadio e a pelve renal. Essa técnica permite, além de remover o excesso das pelves muito dilatadas, retirar cálculos, se presentes, e transpor vasos sanguíneos polares que estejam comprimindo a via excretora. Casuísticas demonstram bons resultados em cerca de 95% dos casos^{6,7}(**B**).

Outras técnicas não removem o segmento estreitado da JUP. Abre-se longitudinalmente a via excretora a partir da pelve renal, ultrapassando-se a JUP obstruída até atingir-se o ureter sadio. Sobre essa via excretora aberta e espatulada, sutura-se um retalho mobilizado da pelve, confeccionando-se, então, um segmento de via excretora com luz ampla e adequada. De acordo com a mobilização do retalho caracterizamos as técnicas de: Foley, ou pieloplastia em Y-V; Culp-De Weerd, ou pieloplastia com retalho em espiral; Scardino-Prince, ou pieloplastia com retalho vertical. As técnicas de Culp-De Weerd e de Scardino-Prince são particularmente importantes para os casos em que o ureter sadio está distante da pelve, sendo que o retalho permite confeccionar um conduto longo de ligação entre os dois segmentos da via excretora^{8,9}(**B**).

Como recurso para os casos em que as pelves que não possam ser recuperadas por processos inflamatórios ou reoperações, associadas ou não à sua localização intrarrenal, existe a opção de realizar uma ureterocálico anastomose¹⁰(**B**).

Cirurgia laparoscópica

A cirurgia laparoscópica tem a via transperitoneal como a mais comum, muito embora a via retroperitoneal seja uma opção¹¹(**A**). Na dependência da experiência do cirurgião podem-se utilizar todos os tipos de técnica de correção da JUP, como na cirurgia aberta. Ganha importância nas crianças maiores, quando se contrapõe de maneira vantajosa às incisões mais amplas das cirurgias abertas^{12,13}(**B**).

Recomendação

As pieloplastias realizadas por via aberta ou laparoscópica possibilitam alternativas técnicas de correção da obstrução de JUP mais eficientes e adequadas a cada tipo de variação anatômica, com índices de sucesso em torno de 95%.

3. QUANDO DRENAR A VIA EXCRETORA OU O ESPAÇO PERIRRENAL?

A drenagem da via excretora é ou não realizada a critério do cirurgião. Quando opta por uma pielostomia ou nefrostomia, é recomendável associar-se um cateter transanastomótico para que a área de sutura não se colabe por aderências. Uma drenagem interna do tipo duplo J também pode ser utilizada com o inconveniente de necessitar de uma endoscopia sob anestesia para sua retirada. As drenagens urinárias adquirem maior importância nos casos de complexidade cirúrgica, reoperações,



rim único e cirurgias bilaterais em tempo único. A drenagem do espaço perirrenal é obrigatória para remover eventuais extravasamentos urinários ou de linfa⁶(**B**).

Recomendação

A drenagem do espaço perirrenal deve ser sempre realizada, enquanto a da via excretora fica a critério de decisão no intraoperatório.

4. QUANDO INDICAR TRATAMENTOS ENDOUROLÓGICOS NA CORREÇÃO DE UMA OBSTRUÇÃO DA JUP?

As cirurgias endourológicas, pela via transuretral retrógrada ou percutânea anterógrada, abordam a área doente da via excretora sob princípio diverso. A utilização de balão dilatador, associado a fio metálico cortante por corrente elétrica, caiu em desuso devido aos maus resultados^{14,15}(**C**).

A incisão endoscópica da JUP sob visão direta, através de um ureteroscópio com elemento cortante elétrico ou a laser, tem indicação restrita, principalmente em crianças, por inadequação dos aparelhos infantis. Ela é pouco eficiente nos estreitamentos longos, nas pelves dilatadas e nas implantações altas do ureter¹⁶(**B**).

A pieloplastia por via anterógrada realiza-se com nefroscópio por punção renal, via percutânea, procurando corrigir a JUP sob visão direta da sua luz, semelhante ao da via retrógrada. Apresenta as mesmas desvantagens da via retrógrada e tem pouca aplicabilidade para crianças menores de 6 anos. Por outro lado, as cirurgias endourológicas constituem uma alternativa válida para casos de recidivas, quando não se deseja indicar nova cirurgia aberta. Um cateter duplo J deve permanecer no pós-operatório até a cicatrização dos tecidos. Salienta-se que essas pieloplastias podem levar a acidentes hemorrágicos quando a JUP envolve ocasionalmente um vaso polar¹⁷(**B**), ou haver extravasamento urinário pela área de sutura (fístula urinária).

Recomendação

Os tratamentos endourológicos, de eficácia porcentualmente menor, têm sua melhor indicação para casos de recidiva da obstrução, quando se procura evitar uma nova cirurgia aberta.





REFERÊNCIAS

1. Onen A, Jayanthi VR, Koff SA. Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol*. 2002;168(3):1118-20.
2. Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA. The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 2):1101-5.
3. King LR. Hydronephrosis. When is obstruction not obstruction? *UrolClin North Am*. 1995;22(1):31-42.
4. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *PediatrRadiol*. 1993;23(6):478-80.
5. Koff SA, Binkovitz L, Coley B, Jayanthi VR. Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography. *J Urol*. 2005;174(1):303-7.
6. Sutherland RW, Chung SK, Roth DR, Gonzales ET. Pediatric pyeloplasty: outcome analysis based on patient age and surgical technique. *Urology*. 1997;50(6):963-6.
7. O'Reilly PH, Brooman PJ, Mak S, Jones M, Pickup C, Atkinson C, Pollard AJ. The long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty. *BJU Int*. 2001;87(4):287-9.
8. Foley FEB. New plastic operation for stricture at the ureteropelvic junction. *Urol*. 1937;38:643-672.
9. Scardino PL, Prince CL. Vertical flap ureteropelvioplasty. *South Med J*. 1953;46(4):325-31.
10. Ross JH, Stroom SB, Novick AC, Kay R, Montie J. Ureterocalicostomy for reconstruction of complicated pelviureteric junction obstruction. *Br J Urol*. 1990;65(4):322-5.
11. Wu Y, Dong Q, Han P, Liu L, Wang L, Wei Q. Meta-analysis of transperitoneal versus retroperitoneal approaches of laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction. *J LaparoendoscAdvSurg Tech A*. 2012;22(7):658-62.
12. Peters CA, Schluskel RN, Retik AB. Pediatric laparoscopic dismembered pyeloplasty. *J Urol*. 1995;153(6):1962-5.
13. Klingler HC, Remzi M, Janetschek G, Kratzik C, Marberger MJ. Comparison of open versus laparoscopic pyeloplasty techniques in treatment of uretero-pelvic junction obstruction. *Eur Urol*. 2003;44(3):340-5.
14. Tan HL, Roberts JP, Grattan-Smith D. Retrograde balloon dilation of ureteropelvic obstructions in infants and children: early results. *Urology*. 1995;46(1):89-91.
15. Sugita Y, Clarnette TD, Hutson JM. Retrograde balloon dilatation for primary pelvi-ureteric junction stenosis in children. *Br J Urol*. 1996;77(4):587-9.
16. Herranz Fernández LM, Fernández González I, Jiménez Galves M, Garrido Abad P, Coloma del Peso A, Fernández Arjona M, et al. Endopielotomia retrograda con laser. *Arch Esp Urol*. 2008;61(9):1063-9.
17. Schenkman EM, Tarry WF. Comparison of percutaneous endopyelotomy with open pyeloplasty for pediatric ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 1998;159(3):1013-5.

BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CONSERVADOR

*Antônio Macedo Jr.
Ricardo Simões
Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Bladder, Neurogenic; Urinary Bladder Neurogenic Dysfunction; Atonic Neurogenic Bladder; Neurogenic Bladder Disorder; Urodynamics; Ultrasonography; Catheterization, Urethral; Cholinergic Antagonists; Botulinum Toxin Type A. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Descrever as principais recomendações nas diversas modalidades de diagnóstico e tratamento da bexiga neurogênica na infância.

INTRODUÇÃO

Bexiga neurogênica é termo que descreve disfunção vesicoesfincteriana que



acomete portadores de doenças do sistema nervoso central ou periférico. É por definição um distúrbio na inervação da bexiga e musculatura do assoalho pélvico, que compõem o esfíncter urinário e por essa razão atuam de maneira disfuncional¹.

A bexiga neurogênica decorre de várias condições como doenças congênitas da coluna vertebral e medula, traumas medulares, tumores, mielites e neuropatias congênitas e adquiridas⁴(**D**). O termo tem sido utilizado para pacientes pediátricos nos quais a disfunção decorre de patologia neurológica congênita como nos casos de mielomeningoceles (a mais frequente das mielodisplasias), agenesia sacral, paralisia cerebral, e para adultos com doenças neurológicas que provocam sintomas do trato urinário inferior como no trauma raquimedular, doença de Parkinson, esclerose múltipla, diabetes etc.⁵(**C**).

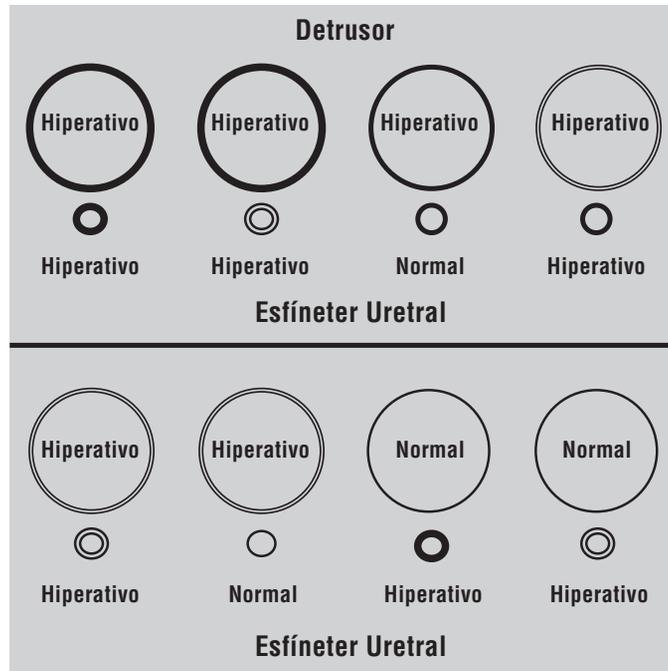
Independentemente da etiologia, o curso natural quase sempre envolve alterações na função de armazenamento (fases de enchimento/reservatório de urina) e/ou na fase de esvaziamento, podendo haver redução ou ausência da contratilidade vesical e dissinergia vesicoesfincteriana.

O comportamento do trato urinário inferior na bexiga neurogênica apresenta características individualizadas para cada paciente, podendo ocorrer diferentes variações da contratilidade vesical e da atividade do esfíncter urinário externo tais como:

- **Sinergia** – pacientes com sinergia apresentam comportamento fisiológico do trato urinário inferior. Neste caso, o armazenamento urinário ocorre dentro de pressões normais e a micção, de maneira coordenada entre a contração do detrusor e o relaxamento do esfíncter urinário;
- **Dissinergia detrusor-esfincteriana** – é a variação mais comum. Pode haver ou não hipertonicidade vesical. Ante as contrações do detrusor, o mecanismo esfincteriano se contrai, ou falha em relaxar, com conseqüente quadro de obstrução infravesical, resultando em elevadas pressões intravesicais. Frequentemente a capacidade vesical é reduzida devido à hipertonicidade e baixa complacência do detrusor. Perdas urinárias ocorrem quando a pressão vesical se sobrepõe à pressão esfincteriana. Há dificuldade de esvaziamento vesical, o que propicia alto resíduo urinário e refluxo vesicoureteral, com risco significativo de lesão renal;
- **Denervação** – neste caso, o detrusor é arreflexo ou pouco contrátil. O esfíncter distal é fixo, incompetente e sem potenciais elétricos detectáveis ante qualquer estímulo, permitindo perda urinária. As pressões vesicais são reduzidas, e baixo o risco de lesão para o trato urinário superior.



A classificação do padrão de disfunção neurogênica do trato urinário inferior mais extensamente utilizada é a proposta por Madersbacher:



O tratamento deve sempre ser adaptado à situação de cada paciente, dependendo da avaliação neurológica, com a finalidade de preservar a função renal, restabelecer a dinâmica de enchimento e esvaziamento vesical e proporcionar melhor qualidade de vida^{2,3}(D)⁶(C).

1. COMO DEVE SER FEITA A AVALIAÇÃO INICIAL DA CRIANÇA COM BEXIGA NEUROGÊNICA?

A disfunção do trato urinário inferior tem progressivamente ocupado um lugar de importância na clínica pediátrica. O modo como crianças com bexiga neurogênica se apresentam clinicamente é muito variável, mas geralmente a incontinência urinária é o primeiro sinal de alteração do trato urinário inferior, com potencial para complicações futuras. Além de constrangimentos sociais com consequências psicológicas, tal disfunção pode levar a lesões irreversíveis do parênquima renal.

A abordagem inicial depende principalmente de uma detalhada avaliação clínica, por meio de história médica e obstétrica e exame físico minuciosos⁷⁻¹⁰(D). Na anamnese, a aquisição de informações a respeito do treinamento e controle



da micção e evacuação, funcionamento do trato urinário, hábito miccional, dados referentes à função intestinal são fundamentais, bem como histórico de infecções do trato urinário (ITUs). Detalhes sobre o período em que a criança fez a transição das fraldas para o controle esfinteriano são muito importantes. O hábito miccional, analisado por meio de diário miccional, deve trazer informações sobre frequência de micção, volume máximo urinado, consumo de líquidos, perdas de urina diurna e noturna. Deve-se questionar se há dificuldade para iniciar a micção ou se há necessidade da utilização de manobras manuais de esvaziamento vesical para que a micção ocorra, uma vez que esses dados identificam as crianças com retenção urinária. Perdas urinárias involuntárias devem ser caracterizadas (perdas completas ou escapes urinários), o que na maioria das vezes sinaliza incapacidade vesical em executar o esvaziamento vesical completo. Quanto ao hábito intestinal, as famílias devem ser abordadas com relação à frequência das evacuações, consistência das fezes e se há escapes fecais completos ou incompletos. O questionamento sobre o histórico de ITUs deve englobar se houve confirmação laboratorial e se havia sintomas clínicos. A utilização de medicamentos pelo paciente deve também ser investigada, dada a possibilidade de interferência com a função vesical (diuréticos, analgésicos, opiáceos, anticolinérgicos).

O exame físico deve ser completo, com maior relevância à avaliação neurológica do paciente, incluindo a verificação de sinais neurológicos de sensibilidade das extremidades. Importante é a avaliação da região lombossacral, pois a presença de manchas, tufo de pelos, assimetria da prega glútea, lipomas podem falar a favor de espinha bífida oculta.

Após a análise dos dados de anamnese e exame físico, parte-se para os exames complementares, sendo imprescindíveis análise bioquímica da urina e urocultura.

Recomendação

A avaliação inicial de paciente com bexiga neurogênica deve incluir história clínica detalhada, exame físico minucioso e exames complementares incluindo análise bioquímica da urina e urocultura.

2. QUAL É O PAPEL DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

Os exames de imagem são importantes tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento dos pacientes com bexiga neurogênica. O exame ultrassonográfico do aparelho urinário é bem tolerado pelas crianças e apresenta baixo custo comparado a outros métodos. Por ser exame não invasivo, deve ser o primeiro a ser realizado nos casos suspeitos de lesão anatômica ou neurológica; de infecções do trato urinário e nos casos em que exista clínica sugestiva de processo obstrutivo¹¹(B). Todavia, apesar dessas





qualidades, além da dependência do examinador, carece da elaboração de critérios normatizadores¹²(**B**)¹³(**D**).

A ultrassonografia permite a visualização anatômica dos rins, possibilitando a avaliação da ecogenicidade do córtex e medula renal, propiciando, por conseguinte, detectar alterações do tipo hidronefrose; presença de sistema coletor duplo com ureter ectópico e cicatrizes renais, apesar de pequenas cicatrizes poderem passar despercebidas. Por meio da ultrassonografia, pode-se avaliar o resíduo urinário e a espessura da parede vesical, o que permite, além da identificação, com boa sensibilidade, da disfunção vesical, atuar como ferramenta de rastreamento para a identificação de fator de risco associado à deterioração do trato urinário superior, uma vez que padrão de espessura da parede vesical desfavorável (superior a 3,3 mm) demonstrou valor preditivo positivo de 85,7%, valor preditivo negativo de 90,7%, especificidade de 75% e sensibilidade de 95,1%, com alto valor preditivo para os padrões urodinâmicos desfavoráveis^{11,12,14}(**B**).

Recomendação

O exame ultrassonográfico deve ser solicitado na avaliação inicial da criança com bexiga neurogênica, para análise de medida do córtex renal, presença de dilatação da pelve renal e do ureter, espessura da parede vesical, medida do volume vesical e resíduo vesical pós-miccional, se possível.

3. QUAL É O VALOR DO ESTUDO URODINÂMICO NO DIAGNÓSTICO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

O estudo urodinâmico é o exame complementar mais importante, pois fornece informações funcionais sobre o trato urinário inferior. Consiste na avaliação da capacidade cistométrica, estudo de fluxopressão, função uretral e pressão de abertura. Esse estudo, avaliando a função do trato urinário inferior, tornou-se essencial para a caracterização e manuseio das crianças com bexiga neurogênica e disfunções funcionais mais severas, podendo auxiliar na indicação do melhor tratamento^{15,16}(**C**). Os achados urodinâmicos podem ainda prever quais pacientes apresentam risco potencial para deterioração do trato urinário superior^{17,18}(**C**).

Crianças com mielodisplasia foram examinadas utilizando-se da urografia excretora, uretrocistografia miccional e avaliação urodinâmica no período neonatal e a partir de então periodicamente para determinar aquelas com risco de descompensação do trato urinário. A avaliação urodinâmica inicial demonstrou que 50% apresentavam **dissinergia detrusor-esfincteriana**, 25% apresentavam **atividade sinérgica do esfíncter** e outras 25% com **detrusor arreflexo**. Treze (72%) do grupo com dissinergia tinham, no momento da avaliação, ou apresentaram durante o seguimento, hidroureteronefrose, enquanto este foi o caso em apenas duas (22%) daquelas crianças portadoras de atividade sinérgica do esfíncter e uma





(11%) com detrusor arreflexo. As condições desses 16 pacientes melhoraram após a descompressão por vesicostomia cutânea ou cateterismo intermitente. Nesse estudo, pode-se observar que crianças com dissinergia detrusor-esfíncteriana apresentam alto risco de deterioração do trato urinário¹⁷(C).

Recomendação

A avaliação urodinâmica é essencial em toda criança que se apresente com lesão neurológica. Nesse estudo é importante a verificação das pressões de enchimento, esvaziamento e avaliação da complacência vesical, sendo possível determinar e classificar o tipo de disfunção miccional e identificar fatores de risco, como a dissinergia vesicoesfincteriana.

4. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELO CATETERISMO INTERMITENTE LIMPO COMO FORMA DE TRATAMENTO CONSERVADOR DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

O principal objetivo no tratamento das crianças com bexiga neurogênica é a preservação da função renal, seguido do controle e prevenção de infecções urinárias e da aquisição de continências urinária e fecal, com consequentes reintegração social e melhora da qualidade de vida desses pacientes^{19,20}(D). O tratamento dessas crianças deve começar pouco tempo após o seu nascimento para a prevenção das lesões renais, sendo o manejo conservador geralmente a abordagem inicial nesses casos³⁰(C). Estudo randomizado com pequeno número de pacientes e estudos retrospectivos demonstram que o tratamento proativo da bexiga neurogênica com cateterismo intermitente e anticolinérgicos é mais bem indicado quando houver demonstrações de deterioração urinária²⁸(C)²⁹(A).

O cateterismo intermitente foi utilizado pela primeira vez em 1966 por Guttmann e Frankel para o esvaziamento da bexiga em pacientes com lesão neurológica e difundido por Lapidès et al. a partir de 1972, recebendo o nome de cateterismo intermitente limpo (CIL)^{21,22}. É uma técnica limpa, não estéril, que consiste na introdução de um cateter limpo na bexiga por meio do meato urinário, possibilitando o esvaziamento vesical. Rabinovitch, em 1974, e Lyon et al., em 1975, reportaram o sucesso do cateterismo vesical intermitente no manejo das crianças com mielomeningocele^{23,24}(C). A partir de então, pela sua facilidade de utilização, tornou-se uma das principais ferramentas no tratamento conservador dos distúrbios neurogênicos na criança, uma vez que diminui a pressão intravesical e melhora ou evita o refluxo vesicoureteral. Também auxilia no controle das infecções do trato urinário e possui papel importante para a aquisição de continência urinária^{25-27,31}(C).



Recomendação

O cateterismo intermitente limpo (CIL) é considerado seguro e efetivo para pacientes com disfunção vesicoesfincteriana, sendo os melhores candidatos a esse tratamento aqueles com arreflexia do detrusor ou que apresentam resíduo miccional elevado. Ao permitir o esvaziamento vesical e abolir o resíduo urinário, o CIL propicia o aumento da capacidade vesical funcional, a diminuição dos níveis pressóricos vesicais, reduzindo os riscos de infecção do trato urinário, de refluxo vesicoureteral e, por conseguinte, de lesão do trato urinário superior. É procedimento considerado de fácil execução, que mais se aproxima da função vesical normal, melhorando a autoestima e preservando a função renal.

5. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELOS AGENTES ANTICOLINÉRGICOS NO TRATAMENTO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

Os principais medicamentos utilizados no manuseio da criança com disfunção neurogênica da bexiga são os agentes anticolinérgicos. Provocando inibição dos receptores muscarínicos M2 e M3, reduzem a amplitude das contrações, diminuindo a pressão intravesical e aumentando a capacidade funcional da bexiga. Entre eles, o cloridrato de oxibutinina é o mais amplamente utilizado e com maior experiência acumulada no uso em recém-nascidos e crianças, apresentando boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais^{34,42}(**B**). Diversos estudos têm demonstrado sua eficácia na redução da pressão intravesical e aumento da capacidade da bexiga neurogênica, preservando dessa maneira a função renal^{32,33,36}(**C**).

Estudo prospectivo desenhado com o intuito de avaliar a utilização do cateterismo intermitente limpo associado ao uso da oxibutinina na prevenção da deterioração do trato urinário superior em crianças com mielomeningocele e portadoras de bexiga neurogênica identificou redução nas contrações não inibidas, assim como redução na pressão de enchimento vesical, sendo que, durante o período de seguimento de cinco anos, 92% das crianças permaneceram com função renal normal³⁵(**B**).

Em outro estudo, crianças com mielomeningocele e disfunção neurogênica vesical foram avaliadas com urodinâmica antes e após três meses do início da terapia, sendo observado que o emprego da oxibutinina possibilitou aumento significativo na capacidade vesical máxima, bem como diminuição na pressão do detrusor. Pode-se observar que a continência foi melhorada em 70% dos pacientes com mais de 6 anos de idade³⁷(**B**).

Outro medicamento promissor é o tartarato de tolterodina. Tal como a oxibutinina, é um antagonista do receptor muscarínico, e sua eficácia no tratamento da bexiga hiperativa tem sido demonstrada em adultos e também em crianças³⁸(**B**). A





tolterodina é atualmente o anticolinérgico mais seletivo para a ação vesical e com menores índices de efeitos colaterais. Comparado à oxibutinina, a sua seletividade para a bexiga é semelhante, mas oito vezes menos potente nos receptores antimuscarínicos da glândula parótida, causando menos boca seca³⁹(**D**). Há poucos estudos sobre o uso da tolterodina na bexiga neurogênica. Esses mostram que a droga pode ser eficaz, mas não há estudos comparativos com a oxibutinina, o agente mais tradicionalmente utilizado⁴⁰(**B**).

O maior problema relacionado à oxibutinina, todavia, refere-se à elevada taxa de efeitos colaterais. Boca seca, constipação e intolerância ao calor ocorrem em quase um terço dos pacientes e são a principal razão para o abandono do tratamento.

Alternativa potencial visando à redução dos efeitos colaterais bem como refratariedade ao tratamento oral com oxibutinina seria a administração intravesical desse medicamento⁴⁴(**C**). Os mecanismos subjacentes a esse modo de administração têm sido investigados por vários grupos, sendo demonstrado que uma diminuição do metabolismo de primeira passagem da oxibutinina após instilação intravesical pode explicar a redução clinicamente relevante de efeitos secundários sistêmicos comparados com a terapia por via oral⁴⁸(**D**). De maneira geral, essa forma de administração encontra-se relacionada ao aumento da capacidade vesical máxima bem como à redução na pressão do detrusor^{45,46}(**C**)⁴⁷(**B**). Entretanto, em virtude das muitas preparações diferentes descritas e das muitas discrepâncias nos resultados e adesão dos pacientes ao tratamento, as evidências atuais são insuficientes para a recomendação dessa terapia uma vez que não bastam para estimar sua real eficácia⁴¹(**C**)⁴³(**A**).

Recomendação

O tratamento da bexiga neurogênica com agentes anticolinérgicos associado ou não ao cateterismo intermitente limpo perfaz a pedra angular da abordagem conservadora. São contraindicados nos casos de glaucoma de ângulo fechado não operado. A oxibutinina e a propiverina são os medicamentos mais estudados na população pediátrica.

6. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

Desde a década de 80, a toxina botulínica (BTX) tem sido utilizada para o tratamento de inúmeras condições como o estrabismo, distonia, espasticidade e outros distúrbios, associados à inadequada contração do músculo estriado. Substância natural produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, a BTX atua como um bloqueador seletivo da liberação de acetilcolina na fenda sináptica da junção neuromuscular, promovendo um tipo de paralisia flácida. Além





desse mecanismo, a BTX é capaz de bloquear a liberação de ATP, evento indispensável para contração muscular⁴⁹(**D**).

Estudada inicialmente em pacientes com lesão medular, a BTX possibilita o bloqueio dos estímulos aferentes vesicais; a inibição dos estímulos motores eferentes correspondentes e, conseqüentemente, o bloqueio da contração vesical, o que determinou o seu emprego em pacientes pediátricos com hiperatividade detrusora neurogênica, tornando-se uma opção atraente para esses pacientes, sobretudo naqueles com dissinergia vesicoesfincteriana⁵⁰(**D**).

Em pacientes com incontinência urinária decorrente de bexiga neurogênica ocasionada por lesão medular ou outra doença relacionada a incontinência de causa neurogênica, a utilização da BTX determinou aumento significativo da capacidade cistométrica máxima e redução da pressão detrusora máxima^{51,55}(**B**). Com relação à população pediátrica, estudos que analisaram crianças portadoras de hiperatividade neurogênica do detrusor submetidas ao tratamento com BTX identificaram, por meio da avaliação urodinâmica, aumento na capacidade cistométrica máxima bem como redução na pressão detrusora máxima, sendo que em nenhum desses estudos foram relatados efeitos colaterais⁵²⁻⁵⁴(**B**).

Recomendações

O tratamento com BTX de pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica relaciona-se à melhora em parâmetros urodinâmicos (aumento na capacidade cistométrica máxima e diminuição na pressão detrusora), ocasionando ganho significativo de capacidade e complacência vesicais, diminuindo por conseguinte os episódios de incontinência urinária. Dados a longo prazo a respeito de eficácia e segurança do uso da BTX em crianças ainda são limitados.

A BTX deve ser evitada em pacientes com doenças neuromusculares como miastenia gravis e em uso de aminoglicosídeos, que podem potencializar a fraqueza neuromuscular.



REFERÊNCIAS

1. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006;176(1):314-24.
2. Gormley EA. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010;37(4):601-7.
3. Jeong SJ, Cho SY, Oh SJ. Spinal cord/brain injury and the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010;37(4):537-46.
4. Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2007;18(2):255-74.
5. Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER, Lopes RI, Sallem FS, Trigo-Rocha FE, et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(6):510-5.
6. Sidi AA, Peng W, Gonzalez R. Vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia: natural history and results of treatment. *J Urol.* 1986;136(1 pt 2):329-31.
7. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(4):541-51.
8. Bankhead RW, Kropp BP, Cheng EY. Evaluation and treatment of children with neurogenic bladders. *J Child Neurol.* 2000; 15(3):141-9.
9. Berger D. Vessies neurologiques chez l'enfant: approche diagnostique et thérapeutique. *Ther Umsch.* 1983; 40(5):430-6.
10. Panicker JN, De Sèze M, Fowler CJ. Neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:209-20.
11. Yeung CK, Sreedhar B, Leung YF, Sit KY. Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU Int.* 2007; 99(3):651-5.
12. Chang SJ, Yang SS. Variability, related factors and normal reference value of post-void residual urine in healthy kindergarteners. *J Urol.* 2009; 182(4 Suppl):1933-8.
13. Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29(4):634-9.
14. Tanaka H, Matsuda M, Moriya K, Mitsui T, Kitta T, Nonomura K. Ultrasonographic measurement of bladder wall thickness as a risk factor for upper urinary tract deterioration in children with myelodysplasia. *J Urol.* 2008; 180(1):312-6; discussion 316.
15. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol.* 1981; 126(2):205-9.
16. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol.* 1986; 135(1):90-3.
17. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, Colodny AH, Retik AB. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA.*



- 1984 Aug 3;252(5):650-2.
18. Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World J Urol.* 2006; 24(2):224-8.
 19. Nijman RJ. Neurogenic and non-neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2001; 11(6):577-83.
 20. Guttman L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia.* 1966; 4(2):63-84.
 21. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972; 107(3):458-61.
 22. Rabinovitch HH. Bladder evacuation in child with meningomyelocele. *Urology.* 1974; 3(4):425-7.
 23. Lyon RP, Scott MP, Marshall S. Intermittent catheterization rather than urinary diversion in children with meningomyelocele. *J Urol.* 1975; 113(3):409-17.
 24. Lin-Dyken DC, Wolraich ML, Hawtrey CE, Doja MS. Follow-up of clean intermittent catheterization for children with neurogenic bladders. *Urology.* 1992; 40(6):525-9.
 25. Scott JE, Deegan S. Management of neuropathic urinary incontinence in children by intermittent catheterisation. *Arch Dis Child.* 1982; 57(4):253-8.
 26. Mollard P, Basset T, Gounot E, Sol Hernandez A, Viguier JL. Resultats du catheterisme intermittent dans les vessies neurologiques de l'enfant et de l'adolescent. 165 cas de 1976 a 1986. *Chir Pediatr.* 1987;28(6):269-75.
 27. Perez-Marrero R, Dimmock W, Churchill BM, Hardy BE. Clean intermittent catheterization in myelomeningocele children less than 3 years old. *J Urol.* 1982; 128(4):779-81.
 28. Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 1988; 139(1):85-6.
 29. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics.* 1989; 84(1):78-82.
 30. Plunkett JM, Braren V. Five-year experience with clean intermittent catheterization in children. *Urology.* 1982; 20(2):128-30.
 31. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol.* 2006; 49(5):908-13.
 32. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol.* 1999; 162(3 Pt 2):1068-71.
 33. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol.* 1995; 154(4):1500-4.
 34. Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child.*





- 1992; 146(7):840-3.
35. Baskin LS, Kogan BA, Benard F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol.* 1990; 66(5):532-4.
 36. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology.* 1998; 51(1):94-8.
 37. Appell RA, Abrams P, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol.* 2001; 19(2):141-7.
 38. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, Stahl M, Sparf B. Tolterodine: a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol.* 1997; 327(2-3):195-207.
 39. Mahanta K, Medhi B, Kaur B, Narasimhan KL. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities. *J Pediatr Urol.* 2008; 4(2):118-23.
 40. Kasabian NG, Vlachiotes JD, Lais A, Klumpp B, Kelly MD, Siroky MB, Bauer SB. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 1994; 151(4):944-5.
 41. Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, et al. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 2005; 173(1):221-5.
 42. Guerra LA, Moher D, Sampson M, Barrowman N, Pike J, Leonard M. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol.* 2008; 180(3):1091-7.
 43. Ferrara P, DAleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int.* 2001; 87(7):674-8.
 44. Painter KA, Vates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL, Smith CA, et al. Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. *J Urol.* 1996; 156(4):1459-62.
 45. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol.* 1996; 156(2 Pt 2):753-6.
 46. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 1998; 160(3 pt 2):1084-7; discussion 1092.
 47. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Björk H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol.* 1998; 160(3 Pt 1):892-6.
 48. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S146-68.
 49. Schurch B, Corcos J. Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. *Curr Opin Urol.* 2005; 15(4):264-7.



50. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005; 174(1):196-200.
51. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology.* 2002; 59(3):325-7; discussion 327-8.
52. Schulte-Baukloh H, Michael T, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol.* 2003; 44(1):139-43.
53. Safari S, Jamali S, Habibollahi P, Arshadi H, Nejat F, Kajbafzadeh AM. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. *Urology.* 2010; 76(1):225-30.
54. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2004; 45(4):510-5.



**3**

BEXIGA HIPERATIVA IDIOPÁTICA: TRATAMENTO CONSERVADOR NÃO MEDICAMENTOSO

*Geraldo de Aguiar Cavalcanti
João Luiz Amaro
Luís Augusto Seabra Rios
Márcio Augusto Averbeck
Ricardo Simões
Sílvio Henrique Maia de Almeida
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Incontinence, Urge; Urinary Reflex Incontinence; Incontinence, Urinary Reflex; Urinary Urge Incontinence; Urge Incontinence; Incontinence, Urge; Electric Stimulation Therapy; Exercise Therapy; Biofeedback; Muscle Contraction. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica por especialistas em ginecologia, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Oferecer um guia prático, adequado à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas ao tratamento conservador não medicamentoso da bexiga hiperativa idiopática.



INTRODUÇÃO

A síndrome da bexiga hiperativa (BH) é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) como uma síndrome clínica caracterizada pela presença de urgência miccional, frequentemente associada a aumento da frequência e noctúria, acompanhada ou não de incontinência urinária, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais¹. Por sua vez, hiperatividade do detrusor refere-se a um diagnóstico urodinâmico que se caracteriza por contrações involuntárias do detrusor durante a cistometria, podendo ser neurogênica ou idiopática.

A prevalência de sintomas de BH na população adulta de ambos os sexos chega a 17%, sendo que na mulher, durante o menacme, apresenta prevalência entre 8 a 50%, aumentando com a idade e atingindo até 80% das idosas institucionalizadas²⁻⁴. Na população masculina, a bexiga hiperativa está muitas vezes associada à hiperplasia prostática benigna (HPB) e consequente obstrução infravesical.

As causas da BH não estão bem estabelecidas, mas são provavelmente de origem multifatorial, incluindo causas neurogênicas (esclerose múltipla, Parkinson, doença vascular cerebral, Alzheimer) e não neurogênicas como obstrução vesical, prolapso genital, anormalidades nos receptores vesicais, músculos do assoalho pélvico, além de fatores comportamentais⁵.

A bexiga hiperativa compromete sobremaneira a qualidade de vida, sendo esse impacto maior em comparação às pacientes com queixa de incontinência urinária de esforço, qualquer que seja o questionário utilizado para a avaliação⁶.

As principais modalidades terapêuticas perfazem o tratamento farmacológico, considerado como tratamento-padrão, e as terapias conservadoras, objeto de análise desta diretriz. O tratamento conservador desta condição requer uma abordagem integrada, incluindo intervenções no estilo de vida (terapia comportamental), exercícios da musculatura do assoalho pélvico com ou sem o biofeedback, treinamento vesical, cones vaginais e eletroestimulação perineal ou periférica do nervo tibial⁷.

1. NO QUE CONSISTE O TRATAMENTO COMPORTAMENTAL E QUAIS SÃO OS SEUS EFEITOS SOBRE A BEXIGA HIPERATIVA?

A terapia comportamental sintetiza um grupo de tratamentos baseados na ideia de que o indivíduo com incontinência urinária pode ser treinado ou reeducado para uma nova condição e desenvolver estratégias para diminuir ou eliminar a incontinência urinária. Atualmente, é recomendada como primeira linha no tratamento da incontinência urinária, sendo de fácil aplicação, de baixo custo, porém dependente da compreensão, motivação e adesão do paciente, bem como elevado nível de motivação e do incentivo por parte do terapeuta.

Intervenções comportamentais podem ser conceitualmente divididas em



duas categorias: a primeira inclui hábitos que podem ser modificados para aliviar os sintomas vesicais, e a segunda inclui técnicas de treinamento visando ao ensino de habilidades para controlar sintomas de disfunção da bexiga. Dessa forma, o tratamento comportamental compreende o diário miccional, reeducação vesical, exercícios do assoalho pélvico (com ou sem biofeedback), estratégias para o controle do desejo miccional e orientações para dieta e ingestão hídrica⁸(**D**).

Recomendação

Intervenções comportamentais podem ser facilmente incorporadas no cotidiano de pacientes que possuem capacidade cognitiva e funcional preservadas. Embora os sintomas relacionados à bexiga hiperativa e incontinência urinária de esforço possam ser tratados com sucesso utilizando abordagens não farmacológicas, elas requerem considerável motivação por parte do paciente, sendo as taxas de abandono do tratamento elevadas.

ORIENTAÇÕES PARA A DIETA E INGESTA HÍDRICA

Medidas dietéticas potencialmente úteis para o tratamento desta condição incluem redução da ingestão de fluidos, cafeína, alimentos ácidos e álcool, além da orientação como perda de peso e cessação do tabagismo⁹(**D**)^{10,11}(**B**)^{12,13}(**C**). Em ensaio clínico randomizado, pacientes foram orientados a aumentar ou diminuir a ingestão de líquidos, seguindo um regime de fluido predeterminado. Nesse estudo, foi verificado que os indivíduos que reduziram o consumo diário de líquido em 25% obtiveram uma melhora significativa com redução na frequência urinária, urgência e noctúria¹⁴(**B**). Todavia, apesar de reduzir a intensidade das perdas urinárias e dos demais sintomas da bexiga hiperativa, a restrição da ingestão hídrica não deve ser recomendada pelo fato de contribuir para a desidratação, a constipação e o aparecimento de infecções urinárias¹⁵(**D**).

Com relação à obesidade, estudo de coorte prospectivo que monitorou os sintomas de bexiga hiperativa após a perda de peso de mulheres com obesidade mórbida (IMC médio de 47,5) submetidas a cirurgia bariátrica identificou, no período de seguimento médio de 1,7 ano, redução significativa na frequência e perda urinária de qualquer grau, bem como melhora no escore de questionário que avalia o impacto da incontinência urinária (IIQ-7)¹⁴(**B**).

Recomendação

Evidências correlacionando modificação no estilo de vida, por meio da orientação para a dieta e ingestão hídrica, e melhora nos sintomas de bexiga hiperativa ainda são escassas. Tabagismo (passado e presente), excesso de peso, e consumo de alimentos contendo cafeína têm sido citados como fatores de risco para sintomas relativos à bexiga hiperativa, podendo ser recomendadas a perda de peso e redução na ingestão de cafeína nesses pacientes.

A redução na ingestão hídrica determina melhora significativa na qualidade



de vida de mulheres com queixa de incontinência urinária de esforço ou bexiga hiperativa apesar de não ser recomendada.

REEDUCAÇÃO VESICAL

A reeducação vesical é uma alternativa de tratamento para as mulheres portadoras de bexiga hiperativa, tendo por objetivo a aquisição de maior controle sobre o reflexo da micção. Com mecanismo de ação ainda não bem compreendido, apresenta como hipótese mais aceita o aumento da eficiência da inibição cortical e a facilitação da oclusão uretral, bem como a modulação dos impulsos aferentes corticais.

Os principais componentes da reeducação vesical consistem no estabelecimento de micções de horário, em intervalos definidos, bem como nas modificações dietéticas (como visto anteriormente) e de reabilitação do assoalho pélvico, com ou sem biofeedback.

Para a implementação da reeducação vesical é imprescindível o uso do diário miccional, por meio do qual a monitorização será realizada. Identifica-se o intervalo inicial entre as micções e orienta-se as pacientes a reprimir ao máximo possível a urgência e a micção nos intervalos. Dessa maneira, o intervalo inicial deve ser aumentado gradativamente até atingir um período de três a quatro horas entre as micções¹⁶(**B**).

Com esse regime, gradualmente, incrementa-se a capacidade da bexiga, podendo-se reduzir o número de episódios de urgência e incontinência urinária de urgência. Todavia, para que isso se torne possível, é necessário o comprometimento dos pacientes, que precisam manter um registro escrito, na forma de diário miccional, em que podem verificar a melhora ou piora dos sintomas^{17,18}(**D**).

Mulheres com diagnóstico ao estudo urodinâmico de incontinência urinária de esforço (n=88), bexiga hiperativa ou incontinência urinária mista (n=35) foram randomizadas para programa de reeducação vesical ou acompanhamento sem implementação da reeducação vesical (grupo controle). Após período de seis semanas, o grupo que havia sido submetido à intervenção relatou melhora significativa nos episódios de incontinência urinária em detrimento do grupo controle (12% reportaram ausência de perda de urina e 75% relataram redução em 50% na queixa de incontinência urinária)¹⁹(**B**).

Todavia, apesar de a eficácia da reeducação vesical ter sido investigada durante mais de três décadas, as evidências relacionadas a essa abordagem ainda são limitadas, como apresentado em revisão sistemática que concluiu resultados considerados ainda provisórios, em virtude da qualidade variável dos estudos²⁰(**A**).

Recomendação

A reeducação vesical é uma alternativa de tratamento para as mulheres portadoras de bexiga hiperativa, não acarretando efeitos colaterais. Embora haja a necessidade da realização de mais ensaios clínicos controlados, a associação entre reeducação vesical e melhora nos sintomas relacionados à bexiga hiperativa merece atenção.



EXERCÍCIO DA MUSCULATURA PÉLVICA COM OU SEM BIOFEEDBACK

A cinesioterapia ou exercícios da musculatura pélvica (EMP) tem como princípio as contrações voluntárias e repetitivas do assoalho pélvico, aumentando a força muscular e, conseqüentemente, a continência urinária pelo estímulo da atividade do esfíncter uretral. Os exercícios são efetivos para a urge-incontinência na medida em que reforçam o reflexo de contração do assoalho pélvico, causando inibição da contração do detrusor²¹(C).

Diminuições na quantidade de perda urinária, frequência miccional, urgência e noctúria têm sido observadas em ensaios clínicos utilizando-se de seis a oito semanas de exercícios da musculatura pélvica e treinamento vesical, cujos efeitos se mantiveram após seis meses do seu início²²(B)²³(A). Os sintomas miccionais relacionados à bexiga hiperativa bem como a intensidade das perdas urinárias também melhoraram em mulheres com incontinência urinária mista (IUM) utilizando-se da cinesioterapia orientados de forma verbal ou com recursos de áudio²⁴(B).

O impacto do exercício da musculatura pélvica associada ao biofeedback também foi analisado em ensaio clínico que randomizou mulheres (dos 55 aos 92 anos) com urge-incontinência ou portadoras de incontinência urinária mista no período de oito semanas de exercícios perineais associados ou não ao biofeedback. Nesse estudo, apesar de o biofeedback ter sido associado à alta satisfação por parte das pacientes, foi possível constatar que independentemente da associação dos exercícios da musculatura pélvica ao biofeedback, melhoras significativas dos episódios de incontinência urinária foram observadas em ambos os grupos, sem no entanto haver diferença no que concerne à capacidade vesical ou qualidade de vida²⁵(A).

Recomendação

A realização de exercícios da musculatura pélvica pode promover melhora nos sintomas relacionados à bexiga hiperativa, podendo ser recomendada como tratamento conservador de primeira linha nesses pacientes. O uso concomitante do biofeedback não demonstrou melhora nos resultados em detrimento dos pacientes submetidos apenas a cinesioterapia.

ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA PERIFÉRICA DO NERVO TIBIAL

Iniciada na década de 80, a estimulação elétrica periférica do nervo tibial posterior (PTNS) consiste na estimulação elétrica transcutânea com auxílio de eletrodos na região do nervo tibial posterior. Atua por meio da ativação dos reflexos inibitórios pelos aferentes dos nervos pudendos. Dessa maneira, a atividade vesical fica inibida por meio da despolarização somática das fibras aferentes sacral e lombar, via nervo tibial posterior, que é proveniente de uma ramificação do nervo isquiático²⁶(C)²⁷(D). Estudos têm apresentado melhoras nos parâmetros cistométricos após o uso da estimulação transcutânea do nervo tibial, o que leva à conclusão de que pode ser uma opção benéfica no tratamento da bexiga hiperativa^{28,29}(B).





Todavia, apesar dos resultados satisfatórios apresentados com o uso da eletroestimulação, a heterogeneidade das amostras estudadas tem contribuído para a dificuldade na comparação dos resultados publicados, além de que os resultados a longo prazo ainda não foram estabelecidos^{30,31}(**A**).

Recomendação

A estimulação elétrica periférica do nervo tibial pode ser considerada uma alternativa no tratamento da bexiga hiperativa, entretanto mais estudos controlados são necessários, o que não impede seu uso na prática diária.

ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA PERINEAL

Estudos clínicos acerca da eletroestimulação para o tratamento da bexiga hiperativa são de difícil interpretação pelo fato de não haver uma padronização quanto às características (forma, duração, frequência e intensidade do pulso) e à localização (endovaginal, anal ou perineal) do estímulo, bem como quanto à duração do tratamento.

Apesar disso, alguns autores demonstram que mulheres com comprovada hiperatividade detrusora se beneficiam da eletroestimulação vaginal quando comparadas com placebo³²(**B**). Estudo comparativo evidenciou taxa de cura/melhora clínica subjetiva de 51,4% com a eletroestimulação vaginal em pacientes com sintomas de bexiga hiperativa, comparáveis à cinesioterapia assistida ou não com biofeedback³³(**B**). Entretanto, a efetividade da eletroestimulação vaginal como monoterapia em pacientes com incontinência urinária mista tem sido contestada em estudo clínico que demonstrou resultados semelhantes aos do grupo controle³⁴(**A**).

Recomendação

A estimulação elétrica perineal pode ser utilizada em pacientes com bexiga hiperativa.





REFERÊNCIAS

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):4-20.
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50(6):1306-14; discussion 1314-5.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20(6):327-36.
4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001;87(9):760-6.
5. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 2):S5-10.
6. Davila GW, Neimark M. The overactive bladder: prevalence and effects on quality of life. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(1):173-81.
7. Wein AJ. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2003;62(5 Suppl 2):20-7.
8. Giarenis I, Cardozo L. Management of refractory overactive bladder. *Minerva Ginecol.* 2013;65(1):41-52.
9. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004;350(8):786-99.
10. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int.* 2008;102(1):62-6.
11. Tähtinen RM, Auvinen A, Cartwright R, Johnson TM 2nd, Tammela TL, Tikkinen KA. Smoking and bladder symptoms in women. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):643-8.
12. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):85-9.
13. Lohsirivat S, Hirunsai M, Chaiyaprasithi B. Effect of caffeine on bladder function in patients with overactive bladder symptoms. *Urol Ann.* 2011;3(1):14-8.
14. Vella VL, Jaffe W, Lidicker J, Meilahn J, Dandolu V. Prevalence of urinary symptoms in morbidly obese women and changes after bariatric surgery. *J Reprod Med.* 2009;54(10):597-602.
15. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(Suppl 2):S52-8.
16. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(4):370-4.
17. Wyman JF, Fantl JA. Bladder training in ambulatory care management of urinary incontinence. *Urol Nurs.* 1991;11(3):11-7.
18. Wyman JF. Treatment of urinary incontinence in men and older women: the evidence shows the efficacy of a variety of techniques. *Am J Nurs.* 2003;Suppl:26-35.
19. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, Hadley EC. Efficacy



- of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA*. 1991;265(5):609-13.
20. Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001308.
 21. Shafik A, Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol*. 2003;20(6):374-7.
 22. Aslan E, Komurcu N, Beji NK, Yalcin O. Bladder training and Kegel exercises for women with urinary complaints living in a rest home. *Gerontology*. 2008;54(4):224-31.
 23. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD005654.
 24. Nygaard IE, Kreder KJ, Lepic MM, Fountain KA, Rhomberg AT. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(1 Pt 1):120-5.
 25. Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf MG, Roth DL, Richter HE, et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(18):2293-9.
 26. Piacentini F, Prati R, Gandellini G, Prati A. Influenze della stimolazione transcutanea (TENS) del tibiale posteriore su alcuni parametri cistomanometrici in pazienti con vescica neurologica. Primi dati su sei pazienti. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1986;57(3-4):109-13.
 27. Lindström S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE. The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol*. 1983;129(2):405-10.
 28. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, et al. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol*. 2003;169(6):2210-5.
 29. Kabay SC, Yucel M, Kabay S. Acute effect of posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis: urodynamic study. *Urology*. 2008;71(4):641-5.
 30. Levin PJ, Wu JM, Kawasaki A, Weidner AC, Amundsen CL. The efficacy of posterior tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder in women: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2012;23(11):1591-7.
 31. Burton C, Sajja A, Latthe PM. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(8):1206-16.
 32. Berghmans B, van Waalwijk van Doorn E, Nieman F, de Bie R, van den Brandt P, Van Kerrebroeck P. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. *Eur Urol*. 2002;41(6):581-7.
 33. Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology*. 2004;63(1):61-6.
 34. Amaro JL, Gameiro MO, Kawano PR, Padovani CR. Intravaginal electrical stimulation: a randomized, double-blind study on the treatment of mixed urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(5):619-22.



BEXIGA HIPERATIVA: TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

*Geraldo de Aguiar Cavalcanti
José Carlos Cezar I. Truzzi
Luís Augusto Seabra Rios
Márcio Augusto Averbeck
Ricardo Simões
Sílvio Henrique Maia de Almeida
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Overactive Detrusor OR Overactive Urinary Bladder OR Urinary Bladder, Overactive OR Urinary Incontinence) AND (Cholinergic Antagonists OR Anticholinergic Agents OR Agents, Cholinergic-Blocking OR Muscarinic Antagonists OR Antimuscarinics OR Parasympatholytics OR Antispasmodics OR Mandelic Acids). Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Descrever as principais recomendações no tratamento farmacológico da bexiga hiperativa.



INTRODUÇÃO

A síndrome da bexiga hiperativa é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) como síndrome clínica caracterizada pela disfunção do trato urinário inferior que compreende os sintomas de urgência, com ou sem urge-incontinência, normalmente acompanhada de polaciúria e noctúria, na ausência de fatores metabólicos, infecciosos ou locais associados¹(**D**). Com o objetivo de amenizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, as principais modalidades terapêuticas empregadas perfazem o tratamento clínico não farmacológico (que inclui as medidas gerais, tratamento comportamental e fisioterapêutico) e o tratamento farmacológico.

Os antimuscarínicos representam a primeira linha de tratamento medicamentoso para pacientes com bexiga hiperativa idiopática ou secundária à doença neurológica subjacente^{2,3}(**D**). São utilizados para estabilizar o músculo detrusor, através de sua ligação e antagonismo aos receptores muscarínicos. Isso resulta em melhora da complacência vesical, redução da hiperatividade detrusora e melhora dos sintomas⁴(**A**). Pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica podem precisar de doses maiores do que pacientes com hiperatividade detrusora idiopática⁵(**A**)⁶(**B**).

1. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS FÁRMACOS ANTIMUSCARÍNICOS NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

As contrações vesicais são decorrentes do estímulo colinérgico dos receptores muscarínicos. Cinco tipos de receptores são bem conhecidos (M1 a M5), e na bexiga encontramos os tipos M2 e M3 – esse último, o mais importante na contração do detrusor. Os anticolinérgicos ou antagonistas muscarínicos, por meio de sua ação parassimpatomolítica, que impede a interação da acetilcolina com o receptor inibindo a liberação desse neurotransmissor na fenda sináptica pós-ganglionar, atuam diminuindo a amplitude das contrações, aumentando o volume da primeira contração e a capacidade funcional da bexiga. São os medicamentos mais utilizados no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa e têm reconhecida sua superioridade em relação ao placebo^{7,8}(**A**). Todavia, nenhum dos fármacos atualmente disponíveis visa seletivamente os receptores muscarínicos M2 ou M3 da bexiga, onde predominam, ocasionando, por conseguinte, efeitos sistêmicos desagradáveis, particularmente relacionados com a secreção salivar e a função intestinal, que muitas vezes são intensos o suficiente para levar o paciente ao abandono do tratamento. Os potenciais efeitos colaterais dos fármacos antimuscarínicos incluem boca seca, turvação visual e inibição do peristaltismo intestinal, gerando constipação. Outros efeitos centrais implicam tontura, perda de memória e sonolência.



CLORIDRATO DE OXIBUTININA

É amina terciária de ação mista, habitualmente utilizada por via oral, que associa efeito antiespasmódico, antimuscarínico e ação anestésica local sobre a musculatura lisa, sendo atualmente o medicamento mais utilizado⁹(**A**). Tem como efeito principal, entretanto não específico, a inibição dos receptores M1 e M3. Foi o primeiro anticolinérgico utilizado no tratamento da bexiga hiperativa, com taxas de sucesso que variam de 61 a 86%, sendo sua eficácia limitada pelos efeitos colaterais¹⁰⁻¹²(**D**). Encontra-se disponível sob formulação de liberação imediata, primeiro agente dessa classe a ser utilizado no tratamento da SBH ou de liberação lenta. Outras possibilidades de administração, objetivando minimizar os efeitos colaterais, mas sem comercialização nacional, incluem a forma transdérmica e gel de uso tópico. Dessa maneira eliminam-se as flutuações séricas da droga responsáveis pelo surgimento da maioria dos efeitos colaterais.

TARTARATO DE TOLTERODINE

É amina terciária com potente ação antimuscarínica que demonstrou afinidade oito vezes maior pelos receptores muscarínicos da bexiga (M2) em relação às glândulas salivares¹⁰(**D**). Possui também as formas de liberação imediata e lenta, tendo essa última demonstrado maior tolerabilidade e aderência das pacientes por apresentar menor flutuação sérica⁹(**A**). Sua maior seletividade lhe confere um melhor perfil de tolerabilidade¹³(**D**). Ensaio clínico randomizado analisando as duas formas de apresentação identificou melhores resultados com a forma de liberação lenta, além de efeitos colaterais mais discretos¹⁴(**A**).

CLORIDRATO DE OXIBUTININA *VERSUS* TARTARATO DE TOLTERODINE

Inúmeros trabalhos compararam os dois medicamentos, em diferentes posologias, formulações, formas de liberação e tempos de tratamento. Comparações diretas entre oxibutinina e tolterodine sugerem que ambos os fármacos apresentam efeitos similares sobre os episódios de incontinência urinária, apesar de estudos relatarem melhores resultados sobre o número de episódios de urge-incontinência, incontinência e frequência urinária com uso da oxibutinina de liberação lenta em detrimento do tolterodine de liberação imediata¹⁵⁻²¹(**A**). No entanto, quando comparados os dois agentes em sua apresentação prolongada, o tolterodine mostrou ser mais bem tolerado pelos pacientes¹⁴(**A**). Com relação à qualidade de vida e a dados sobre a percepção de cura ou melhora dos sintomas identificada pelos pacientes, pode-se verificar que ambos os tratamentos foram semelhantes^{22,23}(**A**). Analisando-se a tolerabilidade, indivíduos submetidos ao tratamento com tolterodine, formas de apresentação imediata ou lenta, apresentaram menor probabilidade de abandono em virtude dos eventos adversos (entre 34 e 60%)^{17,21,23}(**A**).



BROMIDRATO DE DARIFENACINA

É anticolinérgico seletivo aos receptores M3 do que as demais de sua classe, reduzindo os efeitos secundários ao bloqueio dos receptores M1 e M2. Estudos placebo controlados têm demonstrado sua eficácia no tratamento de pacientes portadores de sintomas relacionados à bexiga hiperativa, mostrando-se eficaz na redução do número de episódios de incontinência por urgência, frequência miccional e da intensidade da urgência²⁴⁻²⁷(**A**). Entretanto, apesar de sua seletividade, efeitos colaterais são observados, atingindo cerca de metade dos pacientes²⁴(**A**). Efeitos centrais são reduzidos em virtude da seletividade e baixa penetração no sistema nervoso central²⁸(**B**).

SUCCINATO DE SOLIFENACINA

É antagonista dos receptores muscarínicos específico aos receptores M2 e M3, com longa duração de ação, o que permite uma dose única diária. Sua utilização por pacientes portadores de bexiga hiperativa determinou melhora nos sintomas de urgência e urge-incontinência, aumentando também o volume por micção^{29,30}(**A**)³¹(**B**). Os efeitos adversos encontrados não diferem dos de outros fármacos já citados e são relatados como leves e moderados.

Estudos randomizados demonstraram menor risco de deterioração cognitiva em pacientes idosos que receberam tratamento com solifenacina, em comparação com a oxibutinina^{32,33}(**A**).

SUCCINATO DE SOLIFENACINA *VERSUS* TARTARATO DE TOLTERODINE

Comparações realizadas entre solifenacina e tolterodine sugerem, para o primeiro medicamento, melhores resultados no que diz respeito a qualidade de vida, sintomas de urgência miccional e urge-incontinência e percepção de melhora dos sintomas identificada pelos pacientes, apesar de estudos demonstrarem efeitos semelhantes entre ambos os medicamentos^{30,34-36}(**A**)^{37,38}(**B**). Embora estudos apresentem queixas relacionadas a boca seca menos comuns em indivíduos submetidos ao tratamento com solifenacina, outros demonstram resultados semelhantes ou até mesmo superiores com o uso desse medicamento, apesar de os abandonos terapêuticos relativos aos eventos adversos terem sido semelhantes³⁵(**A**)³⁸(**B**).

CLORETO DE TROSPIUM

É uma amina quaternária e como tal não ultrapassa a barreira hematoencefálica, reduzindo significativamente efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. Por meio de ação mista, combinando efeito anticolinérgico com relaxante muscular, apresenta eficácia no tratamento de pacientes portadores de sintomas relacionados à bexiga hiperativa³⁹(**A**). É competidor potente da acetilcolina com elevada afinidade



pelos receptores M1, M2 e M3. Estudos randomizados placebo controlados comparando o cloreto de trospium à oxibutinina mostraram semelhantes eficácia e efeitos colaterais⁴⁰⁻⁴²(**A**).

Recomendações

A principal modalidade terapêutica da síndrome da bexiga hiperativa é o tratamento clínico farmacológico, sendo atualmente os agentes anticolinérgicos os medicamentos mais utilizados no manejo dessa afecção⁹(**A**). O uso dessas substâncias encontra-se associado a efeitos colaterais, que podem levar ao abandono do tratamento em grande parte dos casos. A oxibutinina juntamente com o tolterodine são considerados fármacos de primeira escolha no tratamento da bexiga hiperativa.

A oxibutinina e o tolterodine são contraindicados em indivíduos portadores de glaucoma de ângulo fechado e devem ser usados com cuidado nos casos de obstrução infravesical pela possibilidade de precipitarem retenção urinária.

2. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

Essas drogas apresentam ação anticolinérgica sistêmica intensa e bloqueio da recaptção de serotonina. Entre os antidepressivos, o mais utilizado no tratamento da bexiga hiperativa tem sido a imipramina, que é um antidepressivo tricíclico. Perifericamente, possui importante efeito anticolinérgico, entretanto com pequeno efeito antimuscarínico sobre a musculatura detrusora. Possui também ação alfa-adrenérgica indireta, na medida em que inibe a recaptção de noradrenalina e de serotonina, promovendo relaxamento do músculo detrusor e aumento da pressão intrauretral³⁰(**D**). Diminui, assim, os episódios de perda urinária, tratando-se de alternativa, principalmente nos casos de incontinência urinária mista.

Embora estudos tenham demonstrado efeito benéfico desse medicamento, com redução ou melhora da incontinência, eles compreendem pequenas séries de casos ou ensaios não controlados avaliando o efeito combinado de outros fármacos associados à imipramina⁴³(**D**). Pequeno ensaio clínico controlado por placebo não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos⁴⁴(**B**). Eventos adversos, principalmente cardiovasculares, propiciando o surgimento de arritmias, têm limitado seu uso⁴⁵(**A**). Efeitos colaterais incluem boca seca, constipação, taquicardia e visão borrada, além de fadiga, suor excessivo, cefaleia, tremores musculares e desconforto epigástrico.

Recomendação

A imipramina é o antidepressivo tricíclico mais utilizado no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa, apesar da carência de ensaios clínicos randomizados. Não deve ser prescrita a pacientes com distúrbios psiquiátricos do tipo mania e àqueles que estiverem fazendo uso de inibidores da MAO. Sua aplicação clínica pode ser limitada em pacientes com risco aumentado de arritmias cardíacas (prolongamento do intervalo QT)^{46,47}(**C**)⁴⁸(**D**).



3. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

Os fármacos α -bloqueadores apresentam efeito de melhora dos sintomas relacionados à bexiga hiperativa, entretanto, não existe, no momento, informação científica que sustente sua utilização clínica⁴⁹(**B**).

Recomendação

Apesar de estudos demonstrando melhora dos sintomas, a utilização de antagonistas alfa-adrenérgicos no tratamento da bexiga hiperativa ainda não é indicada rotineiramente.

4. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS AGONISTAS DOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA IDIOPÁTICA?

Os beta-3 agonistas representam uma nova classe de medicamentos para o tratamento da bexiga hiperativa idiopática. Três subtipos de receptores adrenérgicos (B1, B2 e B3) foram identificados no detrusor e no urotélio humano, com uma expressão predominante dos receptores beta-3 no detrusor. A ativação desses receptores beta-3 adrenérgicos gera relaxamento do detrusor, secundária à ativação da adenilciclase e formação de monofosfato cíclico de adenosina. O medicamento mirabegron é o primeiro beta-3 agonista a fazer parte da prática clínica⁵⁰⁻⁵³(**D**).

Ensaio clínico randomizado de fases 2 e 3 demonstraram que o mirabegron, nas dosagens de 50 e 100 mg, foi bem tolerado e superior ao placebo no tratamento de pacientes com bexiga hiperativa idiopática^{54,55}(**A**). No estudo de Khullar e cols., com 1.978 pacientes, estes foram randomizados em quatro grupos: placebo, mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg e tolterodina LA 4 mg. O mirabegron, em ambas as dosagens, promoveu melhora estatisticamente significativa no número de episódios de incontinência e no número de micções em 24 horas, quando comparado ao placebo. Para esses dois parâmetros, o mirabegron foi numericamente superior à tolterodina (contudo, a diferença não foi estatisticamente significativa)⁵⁶(**A**). O mirabegron foi bem tolerado, e, em comparação com a tolterodina, não houve aumento na incidência de xerostomia⁵⁷(**A**).

Recomendação

O fármaco agonista dos receptores beta-3 adrenérgicos apresenta efeito de melhora dos sintomas relacionados à bexiga hiperativa.





REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Kennelly MJ, Devoe WB. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. *Rev Urol.* 2008;10(3):182-91.
3. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009;56(1):81-8.
4. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol.* 2008;53(5):1021-8.
5. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P, Haselmann J, Bödeker RH, Schwantes U, et al. Tropicium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(12):623-32.
6. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(5):441-5.
7. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008;54(3):543-62.
8. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ.* 2003;326(7394):841-4.
9. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD005429.
10. Muhlstein J, Deval B. Anticholinergiques et syndrome d'hyperactivite vesicale. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36(1):90-6.
11. Staskin DR, MacDiarmid SA. Using anticholinergics to treat overactive bladder: the issue of treatment tolerability. *Am J Med.* 2006;119(3 Suppl 1):9-15.
12. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol.* 2002;168(5):1897-913.
13. Appell RA. Pharmacotherapy for overactive bladder: an evidence-based approach to selecting an antimuscarinic agent. *Drugs.* 2006;66(10):1361-70.
14. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001;57(3):414-21.
15. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(6):687-95.
16. Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW, et al. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus



- placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology*. 2003;62(2):237-42.
17. Abrams P, Freeman R, Anderström C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol*. 1998;81(6):801-10.
 18. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(4):358-63.
 19. Sand PK, Miklos J, Ritter H, Appell R. A comparison of extended-release oxybutynin and tolterodine for treatment of overactive bladder in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2004;15(4):243-8.
 20. Anderson RU, MacDiarmid S, Kell S, Barada JH, Serels S, Goldberg RP. Effectiveness and tolerability of extended-release oxybutynin vs extended-release tolterodine in women with or without prior anticholinergic treatment for overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17(5):502-11.
 21. Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K, Japanese and Korean Tolterodine Study Group. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2003;92(7):741-7.
 22. Homma Y, Kawabe K. Health-related quality of life of Japanese patients with overactive bladder treated with extended-release tolterodine or immediate-release oxybutynin: a randomized, placebo-controlled trial. *World J Urol*. 2004;22(4):251-6.
 23. Lee JG, Hong JY, Choo MS, Kwon HY, Chung DY, Lee KS, et al. Tolterodine: as effective but better tolerated than oxybutynin in Asian patients with symptoms of overactive bladder. *Int J Urol*. 2002;9(5):247-52.
 24. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*. 2004;45(4):420-9; discussion 429.
 25. Chapple C, Steers W, Norton P, Millard R, Kralidis G, Glavind K, et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int*. 2005;95(7):993-1001.
 26. Zinner N, Susset J, Gittelman M, Arguinoniz M, Reveda L, Haab F. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M(3) selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract*. 2006;60(1):119-26.
 27. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *J Urol*. 2005;173(4):1214-8.
 28. Kay G, Crook T, Reveda L, Lima R, Ebinger U, Arguinoniz M, Steel M. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*. 2006;50(2):317-26.
 29. Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, et al. Randomized, double-



- blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1919-24.
30. Andersson KE, Sjögren C. Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Prog Neurobiol.* 1982;19(1-2):71-89.
 31. Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol.* 2005;48(3):483-7.
 32. Wagg A, Dale M, Tretter R, Stow B, Compion G. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol.* 2013;64(1):74-81.
 33. Wesnes KA, Edgar C, Tretter RN, Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):615-26.
 34. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int.* 2004;93(3):303-10.
 35. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol.* 2005;48(3):464-70.
 36. Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar V, Rosa J, Scarpa RM, et al. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol.* 2007;52(4):1195-203.
 37. Chapple CR, Araújo P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int.* 2004;93(1):71-7.
 38. Ho CH, Chang TC, Lin HH, Liu SP, Huang KH, Yu HJ. Solifenacin and tolterodine are equally effective in the treatment of overactive bladder symptoms. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(10):702-8.
 39. Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S; Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2311-5, quiz 2435.
 40. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol.* 2003;20(6):392-9.
 41. Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R, Burgdörfer H, Hachen HJ, Mürtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol.* 1995;75(4):452-6.
 42. Zellner M, Madersbacher H, Palmtag H, Stöhrer M, Bödeker RH; P195 Study Group. Trospium chloride and oxybutynin hydrochloride in a german study of adults with urinary urge incontinence: results of a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-



- group, flexible-dose noninferiority trial. *Clin Ther.* 2009;31(11):2519-39.
43. Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res.* 2001;29(2):118-25.
 44. Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing.* 1986;15(5):299-303.
 45. Martin MR, Schiff AA. Fluphenazine/nortriptyline in the irritable bladder syndrome. A double-blind placebo controlled study. *Br J Urol.* 1984;56(2):178-9.
 46. Sert A, Aypar E, Odabas D, Aygul MU. Temporary cardiac pacemaker in the treatment of junctional rhythm and hypotension due to imipramine intoxication. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(4):521-4.
 47. Nykamp DL, Blackmon CL, Schmidt PE, Roberson AG. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine, and fluoxetine. *Ann Pharmacother.* 2005;39(3):543-6.
 48. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(1):58-77.
 49. Chang SJ, Chiang IN, Yu HJ. The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty. *Int J Urol.* 2008;15(11):981-5.
 50. Chapple CR. β 3-agonist therapy: a new advance in the management of overactive bladder? *Eur Urol.* 2012;62(5):841-2.
 51. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004;84(3):935-86.
 52. Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R, Kurita Y, Ozono S. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;377(4-6):473-81.
 53. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Kaidoh K, Akahane M, Ajisawa Y, et al. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol.* 2001;165(1):240-4.
 54. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2013;24(9):1447-58.
 55. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2013;189(4):1388-95.
 56. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013;63(2):283-95.
 57. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296-305.

Dr. José Carlos Cezar I. Truzzi presta consultoria para Allergan Produtos Farmacêuticos.

BEXIGA HIPERATIVA: TRATAMENTO LOCORREGIONAL

*Geraldo de Aguiar Cavalcanti
José Carlos Cezar I. Truzzi
Luís Augusto Seabra Rios
Márcio Augusto Averbeck
Ricardo Simões
Sílvio Henrique Maia de Almeida
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Overactive Detrusor OR Overactive Urinary Bladder OR Urinary Bladder, Overactive OR Urinary Incontinence) AND (Botulinum Toxins, Type A OR Clostridium Botulinum A Toxin OR Clostridium Botulinum Toxin Type A OR Botulinum A Toxin) AND (Electric Stimulation Therapy OR Therapeutic Electrical Stimulation OR Prosthesis AND Implants OR Sacrococcygeal Region) AND Capsaicin. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Descrever as principais recomendações no tratamento minimamente invasivo (toxina botulínica e neuromodulação sacral) da bexiga hiperativa.



INTRODUÇÃO

A primeira linha no tratamento da bexiga hiperativa inclui a terapia comportamental que compreende a realização de diário miccional, reeducação vesical, exercícios do assoalho pélvico (com ou sem biofeedback), estratégias para o controle do desejo miccional e orientações para dieta e ingestão hídrica¹(**D**). Fármacos antimuscarínicos são os medicamentos de escolha para o tratamento dessa doença²(**A**). Embora superiores ao placebo, muitas vezes não são tolerados em virtude dos efeitos colaterais, tais como obstipação, boca seca, visão borrada e estados confusionais em idosos. Dessa forma, opções de tratamento de segunda linha, mais invasivo, incluem a administração da toxina botulínica intravesical e a neuromodulação sacral.

1. QUAL É O PAPEL DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

A toxina botulínica (BTX) é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Existem sete tipos distintos de BTX, designados pelas letras A, B, C, D, E, F e G, sendo apenas disponibilizados comercialmente A e B. A toxina botulínica A (BTX-A) é a mais comumente utilizada no âmbito médico. Por se tratar de um produto biológico, não há equivalência de dose, perfil de segurança e eficácia entre as diferentes toxinas. Sua administração torna a junção neuromuscular bloqueada na fenda sináptica, a qual perdura por cerca de três a seis meses, até que ocorra a recuperação da função neuromuscular. Atua de maneira seletiva na terminação nervosa periférica colinérgica inibindo a liberação da acetilcolina nas junções pré-sinápticas, por meio da quebra da proteína associada ao sinaptossoma 25-kd (SNAP-25), o que provoca um bloqueio de longa duração³(**D**). Evidências recentes sugerem que a BTX-A também determina uma regulação decrescente (*down-regulation*) dos receptores e neurotransmissores sensoriais, atuando, portanto, nas funções sensorial e motora da bexiga⁴(**D**).

Pacientes portadores de bexiga hiperativa neurogênica e idiopática refratários ao tratamento com fármacos antimuscarínicos apresentam boa resposta às injeções intravesicais de BTX-A, expressa tanto pelo aumento da capacidade vesical quanto pela melhora nos sintomas relacionados à bexiga hiperativa (urgência e frequência urinárias), como observado em ensaios clínicos randomizados que demonstraram, em períodos de seguimento variáveis de seis semanas a 24 meses, a superioridade da toxina botulínica em relação ao placebo⁵⁻¹¹(**A**). A eficácia verificada nesses estudos varia de 60% a 90%, com durabilidade do efeito entre três e doze meses.

Para tratamento da hiperatividade vesical neurogênica, a dose preconizada da BTX-A onabotulinotoxina é 200 unidades⁵(**A**).

Não há consenso a respeito da dose ideal a ser utilizada para os casos



de bexiga hiperativa idiopática. Baixas doses de BTX-A (100 U) parecem determinar efeitos benéficos, enquanto doses superiores a 200 U, apesar de serem mais eficazes e duradouras, se encontram relacionadas a maior ocorrência de efeitos colaterais⁹(A). Ensaio clínico randomizado comparando o uso de diferentes doses de BTX-A (50, 100, 150, 200 e 300 U) identificou que pacientes submetidos a dose igual ou superior a 100 U apresentaram melhora significativa nos sintomas relacionadas à bexiga hiperativa, entretanto, na análise de curva dose-resposta, doses superiores a 150 U contribuíram com mínima melhora adicional dos sintomas¹⁰(A).

A utilização da BTX-A parece ser uma opção terapêutica segura no tratamento dos sintomas relacionados à bexiga hiperativa de pacientes refratários ao tratamento conservador e/ou fármacos antimuscarínicos, com mínimos efeitos colaterais. A grande maioria dos estudos utilizando a toxina no sistema urinário não apresenta relatos de efeitos adversos graves. Dificuldade do esvaziamento vesical, que ocasiona retenção urinária com necessidade de cateterismo intermitente e resíduo pós-miccional elevado e, por conseguinte, maior risco de infecção do trato urinário, é um dos eventos adversos apresentados^{5,6}(A)¹²(B). Relatos isolados de fraqueza generalizada transitória, borramento da visão e fraqueza do tronco também foram publicados¹³(C).

Recomendações

Dos dois tipos da toxina disponíveis para uso clínico, a BTX-A é a mais estudada, mostrando-se segura e eficaz no tratamento da bexiga hiperativa de pacientes não respondedores ou intolerantes a terapia comportamental e/ou farmacológica com antimuscarínicos. A dose de BTX-A deve ser estabelecida de forma que potencialize os benefícios sem aumentar os riscos.

As contraindicações ao uso da toxina botulínica incluem pacientes que estejam utilizando aminoglicosídeos, portadores de neuropatia motora periférica (esclerose lateral amiotrófica) e doenças neuromusculares como a miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton.

2. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELA NEUROMODULAÇÃO SACRAL NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

Desenvolvida no início da década de 80, a neuromodulação sacral apresenta como mecanismo teórico de ação a correção, por meio de pulsos elétricos, da atividade colinérgica/adrenérgica e das vias motoras reflexas que iniciam o armazenamento e a micção¹⁴(C). É realizada através de um dispositivo, cuja implantação é feita geralmente em dois estágios. O primeiro consiste no implante de um eletrodo no forame S3, ligado a um estimulador externo, com objetivo de avaliar a integridade dos nervos periféricos, a viabilidade da estimulação e identificar o local ideal para posicionamento do eletrodo definitivo,





permitindo teste terapêutico antes da implantação definitiva. O dispositivo de teste (estimulador externo) permanece por três a sete dias. Nessa ocasião, o paciente é reavaliado; havendo uma melhora maior ou igual a 50% nos sintomas, procede-se ao implante do estimulador definitivo no subcutâneo. O modo de ação da neuroestimulação sacral ainda não está plenamente esclarecido.

O principal trabalho que levou à maior utilização da neuromodulação sacral foi um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado envolvendo 16 centros na América do Norte e Europa¹⁵(A). Nesse estudo, 155 pacientes refratários ao tratamento farmacológico foram recrutados para implante ou não do dispositivo neuromodulador. Com seguimento de seis meses, foi observada melhora significativa nos episódios de incontinência urinária, número de absorventes e severidade das perdas. Com seguimento de 18 meses, observou-se que a eficácia da estimulação foi mantida, não se observando melhora no grupo controle¹⁵(A).

Estudo multicêntrico prospectivo randomizado, desenhado com o intuito de avaliar a eficácia e segurança da neuromodulação sacral, identificou melhora significativa, em detrimento do grupo controle, na qualidade de vida e em parâmetros cistométricos como frequência urinária, volume miccional e grau de urgência, com eficácia mantida após 12 e 24 meses do implante¹⁶(A). Estudos subsequentes incluindo pacientes com queixa de incontinência ou urge-incontinência e acompanhamento por períodos tão longos quanto cinco anos relataram taxas de sucesso do tratamento, definido como melhora nos sintomas miccionais, com variação de 60% a 77%, todavia podendo essas taxas declinarem de acordo com o período de acompanhamento¹⁷⁻²¹(B)^{22,23}(C).

Embora haja clara evidência da eficácia clínica, problemas e limitações da neuromodulação sacral não são desprezíveis, sendo os principais eventos adversos relacionados à implantação: dor no local do gerador, dor no local da implantação do eletrodo e deslocamento do eletrodo.

Recomendação

A neuromodulação sacral em pacientes portadores de bexiga hiperativa refratária ao tratamento conservador e/ou farmacológico tem sido utilizada com sucesso, sendo demonstrados alívio nos sintomas e melhora na qualidade de vida. Fatores preditores que indiquem quais pacientes responderão ao tratamento são desconhecidos. Não deve ser entendida como solução para todos os pacientes com disfunções miccionais relacionadas à bexiga hiperativa, sendo necessária cuidadosa seleção dos pacientes candidatos a essa terapia.





3. QUAL É O PAPEL DA CAPSAICINA NO TRATAMENTO DA BEXIGA HIPERATIVA?

A capsaicina é componente ativo das pimentas, plantas que pertencem ao gênero *Capsicum*. Tem sido utilizada em pesquisas neurológicas para estimulação dos nervos sensoriais. Exerce seu efeito nas fibras nervosas sensoriais, em interação com os receptores vaniloides, promovendo a liberação da substância P assim como outras citocinas. Como neurotoxina, a administração intravesical de capsaicina interrompe a condução das fibras aferentes do tipo C, que participam do centro sacral da micção, e que se acredita serem as que desempenham papel na transmissão dos sinais desencadeadores da hiperatividade do detrusor²⁴(**D**). Além de dessensibilizar as fibras aferentes do tipo C, altera a liberação de substância P, neurocinina A e outros neuropeptídeos que agem nas respostas de inflamação.

Estudos clínicos têm demonstrado melhora nos parâmetros urodinâmicos por até dois meses após a instilação da capsaicina intravesical e, em alguns casos, com melhora perdurando por até nove meses²⁵⁻²⁷(**C**).

Série de casos avaliando a eficácia da capsaicina em pacientes com bexiga hiperativa demonstrou redução da frequência de esvaziamento, episódios de incontinência urinária e contração do detrusor²⁸(**C**).

Os principais efeitos colaterais da aplicação intravesical da capsaicina são desconforto e sensação de queimação na região suprapúbica e uretra, que podem ser superados com a aplicação de lidocaína antes do procedimento.

Recomendação

A utilização da capsaicina intravesical mostrou, em séries de casos, efeito benéfico no tratamento da bexiga hiperativa, sendo demonstrados redução da frequência miccional, episódios de incontinência urinária e contração do detrusor. Entretanto, em virtude dos efeitos colaterais como dor e irritação vesical, na atualidade não apresenta aplicação clínica.



REFERÊNCIAS

1. Giarenis I, Cardozo L. Management of refractory overactive bladder. *Minerva Ginecol.* 2013;65(1):41-52.
2. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD005429.
3. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache.* 2003;43 Suppl 1:S16-24.
4. Vianello A, Proietti S, Giannantoni A. Effect of botulinum neurotoxin on the urinary bladder: novel insights on mechanism of action. *Minerva Urol Nefrol.* 2010;62(3):259-71.
5. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(4):742-50.
6. Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol.* 2009;181(6):2608-15.
7. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2009;103(11):1509-15.
8. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008;180(1):217-22.
9. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD005493.
10. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol.* 2010;184(6):2416-22.
11. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol.* 2012;62(3):507-14.
12. Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2007;100(6):1302-6.
13. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2002;40(11):599-600.
14. Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J Urol.* 1989;142(2 Pt 1):340-5.
15. Hassouna MM, Siegel SW, Njeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, et al. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol.* 2000;163(6):1849-54.



16. Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, Elhilali MM, Fowler CJ, Gajewski JB, et al. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology*. 2000;56(6 Suppl 1):87-91.
17. Bosch JL, Groen J. Sacral nerve neuromodulation in the treatment of patients with refractory motor urge incontinence: long-term results of a prospective longitudinal study. *J Urol*. 2000;163(4):1219-22.
18. Dasgupta R, Wiseman OJ, Kitchen N, Fowler CJ. Long-term results of sacral neuromodulation for women with urinary retention. *BJU Int*. 2004;94(3):335-7.
19. Sutherland SE, Lavers A, Carlson A, Holtz C, Kesha J, Siegel SW. Sacral nerve stimulation for voiding dysfunction: One institution's 11-year experience. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(1):19-28; discussion 36.
20. Van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama á Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol*. 2007;178(5):2029-34.
21. Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, van Kerrebroeck PE. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol*. 1999;162(2):352-7.
22. Weil EH, Ruiz-Cerdá JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Bemelmans BL, van Kerrebroeck PE. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol*. 2000 Feb;37(2):161-71.
23. Kim DY, Chancellor MB. Intravesical neuromodulatory drugs: capsaicin and resiniferatoxin to treat the overactive bladder. *J Endourol*. 2000;14(1):97-103.
24. De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, Van Poppel H, Baert L, Fowler CJ. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol*. 1997;158(6):2087-92.
25. Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, Lynn B, de Groat WC. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet*. 1992;339(8803):1239.
26. Soontrapa S, Ruksakul W, Nonthasood B, Tappayuthpijarn P. The efficacy of Thai capsaicin in management of overactive bladder and hypersensitive bladder. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(9):861-7.
27. Chandiramani VA, Peterson T, Duthie GS, Fowler CJ. Urodynamic changes during therapeutic intravesical instillations of capsaicin. *Br J Urol*. 1996;77(6):792-7.
28. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol*. 2011;186(3):954-9.

Dr. José Carlos Cezar I. Truzzi presta consultoria para Allergan Produtos Farmacêuticos.

CATETERISMO VESICAL INTERMITENTE: INDICAÇÕES E TÉCNICA

*Carlos Alberto Bezerra
José Carlos Cezar I. Truzzi
Márcio Augusto Averbeck
Ricardo Simões
Sílvio Henrique Maia de Almeida
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Urinary Catheterization OR Catheterization, Urinary OR Catheterization, Ureteral OR Catheterizations, Ureteral OR Intermittent Urethral Catheterization OR Clean Intermittent Catheterization OR Catheterizations, Intermittent Urethral OR Urinary Catheters OR Hydrophobic and Hydrophilic Interactions OR Catheters, Indwelling) AND Urinary Tract Infections AND (Recurrences OR Relapse). Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.



OBJETIVO

Apresentar as indicações, tipos de procedimento e cuidados na realização do cateterismo intermitente para esvaziamento da bexiga urinária.

INTRODUÇÃO

O **cateterismo vesical intermitente** é um método que permite o esvaziamento periódico da bexiga pela introdução de um cateter por meio da uretra ou de um reservatório urinário criado cirurgicamente (neobexiga), através de outro canal cateterizável. É o tratamento de escolha em pacientes com **disfunção de origem neurológica ou idiopática do trato urinário inferior**, que resulta em esvaziamento incompleto da bexiga, objetivando-se a preservação do trato urinário superior, controle e prevenção de infecções urinárias, melhora da qualidade de vida, promoção da regressão ou estabilização das lesões presentes, além de alterações anatômicas importantes, como o refluxo vesicoureteral^{1,2}(**D**)³(**C**).

As técnicas de cateterismo vesical intermitente podem variar de acordo com o julgamento clínico, com a disponibilidade de recursos, sempre levando em consideração a indicação individualizada. Entre as intervenções pertinentes, destacam-se o **cateterismo intermitente estéril**, realizado por meio de um cateter de uso único estéril manipulado com técnica estéril, e **cateterismo intermitente limpo**, realizado por meio de técnica e material não estéreis. Tipos e características dos cateteres utilizados (hidrofílicos, impregnados com antibióticos e cateteres convencionais, ou seja, não revestidos como os de silicone, látex ou PVC) também variam consideravelmente, o que aumenta a complexidade de seleção de produtos e análise comparativa da sua eficácia.

1. QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CATETERISMO VESICAL INTERMITENTE?

O cateterismo vesical intermitente pode ser indicado como modalidade de **esvaziamento vesical assistido** em diferentes patologias que cursam com prejuízo da contração do detrusor ou dificuldade de relaxamento do esfíncter uretral de forma temporária ou definitiva. Proporciona benefícios como a preservação da função do trato urinário superior, redução do refluxo vesicoureteral e melhora da continência urinária⁴(**C**). Além disso, o cateterismo vesical intermitente permite maior independência do paciente e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida.

O emprego do cateterismo intermitente pode estar associado a uma variedade de complicações, incluindo infecções do trato urinário (ITUs) de repetição ou persistentes, lesões da mucosa uretral, estenose de uretra e falso trajeto^{5,6}(**D**). Em estudo retrospectivo, a análise de 75 pacientes submetidos ao cateterismo



intermitente limpo pelo período de sete anos demonstrou que infecções urinárias crônicas ou recorrentes ocorreram em 42% dos indivíduos⁷(B). Outro estudo, também analisando a incidência de complicações em longo prazo com o emprego do cateterismo intermitente limpo, verificou que 28% dos pacientes desenvolveram ITU sintomática durante o período de acompanhamento, sendo que nos pacientes do sexo masculino episódios de ITUs foram diagnosticados com uma frequência maior do que nas mulheres. Neste estudo foi possível identificar, ainda, que após cinco anos de acompanhamento a taxa de epididimite foi de 28,5% e a taxa de estenose uretral foi de 19%⁸(B).

Estimativas de prevalência de estenose uretral e falso trajeto aumentam com o uso prolongado do cateterismo intermitente ou com história de cateterismo traumático. No entanto, implementação de medidas preventivas com educação de todos os envolvidos na assistência aos pacientes sob uso do cateterismo intermitente, boa adesão do paciente ao protocolo, utilização de material adequado e uma boa técnica de cateterismo associam-se à redução nas taxas de complicações⁹(B).

Recomendações

O cateterismo urinário é procedimento amplamente empregado, que beneficia o paciente em várias situações clínicas, apesar das complicações inerentes à sua utilização.

O cateterismo intermitente é o método de escolha para promover o esvaziamento vesical assistido em pacientes com disfunção do trato urinário inferior de origem neurológica ou idiopática, apresentando como principal complicação a infecção do trato urinário.

2. QUAIS SÃO AS TÉCNICAS DE CATETERISMO VESICAL INTERMITENTE? REFERENTE À OCORRÊNCIA DE EPISÓDIOS DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO, EXISTE VANTAGEM DE UM TIPO SOBRE OUTRO?

Duas técnicas principais têm sido adotadas, a “técnica estéril” e a “técnica limpa.” O **cateterismo intermitente estéril** é realizado com técnica e material estéreis. Trata-se de procedimento complexo e oneroso, com indicação limitada fora do ambiente hospitalar, sendo comumente utilizado durante o período de internação. Em 1970, Lapidès propôs a técnica do **cateterismo intermitente limpo**, que consiste na utilização de técnica e material não estéreis, apenas com limpeza das mãos e região genital¹⁰(C). É a mais usada, principalmente em decorrência do elevado custo e complexidade do cateterismo estéril.

Revisão sistemática não conseguiu determinar diferenças significativas nas taxas de infecções sintomáticas do trato urinário entre as técnicas estéril e não estéril do cateterismo vesical intermitente. Contudo, esse achado pode ser resultado de limitações metodológicas dos estudos incluídos. É importante ressaltar também





que não existe consenso sobre a nomenclatura utilizada para as técnicas não estéreis (cateterismo asséptico, cateterismo limpo, técnica “no-touch” etc.), no que tange ao uso de luvas e modo de limpeza da genitália¹¹(**A**).

Recomendação

Em virtude da baixa qualidade dos estudos recuperados relacionando técnicas de cateterização vesical intermitente e risco de infecção urinária ou bacteriúria, não é possível afirmar acerca da superioridade de uma técnica sobre a outra (estéril *versus* não estéril). Em razão da complexidade e dos custos relacionados à técnica estéril, ela costuma ser preconizada em ambiente hospitalar. O cateterismo vesical intermitente não estéril, com cateter de uso único, é a técnica mais comumente empregada.

3. NO QUE DIZ RESPEITO AOS EPISÓDIOS DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO, EXISTE VANTAGEM NA UTILIZAÇÃO DE CATETER HIDROFÍLICO?

Os cateteres hidrofílicos foram introduzidos com o objetivo de facilitar a técnica de cateterismo vesical intermitente, melhorar o conforto do paciente e reduzir as complicações associadas ao procedimento. Eles se caracterizam por apresentar uma camada de polímero com alta afinidade pela água e que forma uma superfície deslizante, facilitando a entrada do cateter na uretra, sendo demonstrado que sua utilização proporciona menor risco de infecções urinárias¹²(**A**)¹³(**B**).

Ensaio clínico randomizado analisando episódios sintomáticos de infecção do trato urinário (ITU) e hematúria entre usuários de cateter hidrofílico *versus* cateter convencional (não revestido) identificou, para os pacientes submetidos ao cateterismo vesical intermitente com uso de cateteres hidrofílicos, menor taxa de ITU (64% *versus* 82% com $p=0,02$)¹⁴(**B**). Todavia, devem ser consideradas as sérias limitações intrínsecas a esse estudo, como o poder para afirmar tal resultado, uma vez que este foi comprometido em virtude do tamanho da amostra considerada¹⁴(**B**). Outro estudo também randomizado, analisando o papel dos cateteres hidrofílicos na prevenção das infecções urinárias em pacientes com lesão medular (fase aguda) em processo de reabilitação, identificou que a incidência de ITUs sintomáticas durante o período de hospitalização (com necessidade de uso de antibióticos) foi reduzida em 21% no grupo que utilizou cateteres hidrofílicos ($p<0,05$)¹²(**A**). Nesse grupo de pacientes, identificou-se ainda redução de 33% no risco diário de desenvolver a primeira infecção urinária sintomática¹²(**A**).

Revisão sistemática com metanálise envolvendo 508 pacientes de cinco estudos (ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos) identificou incidência significativamente menor de ITUs nos pacientes submetidos ao cateterismo intermitente com uso de cateter hidrofílico em comparação àqueles



submetidos ao cateterismo convencional (OR=0,36 com IC95%: 24% a 54% e $p < 0,0001$). Episódios de hematúria foram também relatados com menor frequência em pacientes submetidos ao cateterismo com cateter hidrofílico em detrimento do grupo de pacientes que utilizou o cateter convencional (OR=0,57 com IC95%: 35% a 92% e $p = 0,001$)¹⁵(**A**).

Recomendação

Estudos randomizados e controlados demonstram resultados favoráveis dos cateteres hidrofílicos na prevenção de infecções sintomáticas do trato urinário inferior e na prevenção da hematúria. Estudos de custo-efetividade ainda são necessários.

4. QUAIS ORIENTAÇÕES SE FAZEM NECESSÁRIAS AOS PACIENTES A RESPEITO DA TÉCNICA DE CATETERIZAÇÃO VESICAL INTERMITENTE?

Os pacientes devem ser instruídos a lavar bem as mãos e a limpar a região do meato uretral antes da introdução do cateter, podendo a limpeza ser realizada com água e sabão¹⁶⁻¹⁸(**A**).

O paciente pode adotar diferentes posições para realizar o cateterismo (sentado, decúbito ou ortostatismo), dependendo das suas limitações físicas e do local onde é realizado o procedimento, desde que mantidos os princípios de limpeza da técnica. Pacientes femininas podem usar espelho projetado para melhor visualização do meato uretral, o que é especialmente importante na fase de adaptação ao procedimento. O cateter deve ser suficientemente lubrificado, e introduzido suavemente através do meato uretral, da região do esfíncter e do colo vesical, até que haja saída de urina através dele. A urina pode ser drenada diretamente no vaso sanitário ou em qualquer recipiente. O cateter deve ser mantido no local até que o fluxo de urina pare. Após isso, o cateter deve ser removido lentamente, enquanto uma manobra de Valsalva ou Credé é executada, a fim de esvaziar completamente a bexiga.

O número de cateterismos indicado por dia e o calibre do cateter devem ser individualizados. Sabe-se que a frequência para realização do cateterismo pode variar segundo determinados fatores, como a ingestão de líquidos em 24 horas, a capacidade vesical e os parâmetros urodinâmicos (complacência vesical e pressão detrusora). Em geral, são indicados de quatro a seis cateterismos por dia, cuja frequência pode ser alterada adaptando o tratamento às necessidades individuais do paciente¹⁹(**D**). Número menor de cateterismos em 24 horas pode resultar em episódios de infecções urinárias, enquanto cateterismos muito frequentes podem aumentar o risco de complicações uretrais²⁰(**B**)⁵(**D**). O volume de urina drenado a cada cateterismo deve ser menor do que 400 mL. Deve-se evitar a distensão vesical



(volumes superiores a 500 mL) para preservar a função do músculo liso e prevenir infecções urinárias. Esses parâmetros são genéricos e devem ser considerados de acordo com a apresentação clínica e diário miccional do paciente¹⁹(D).

Recomendação

O sucesso da técnica inclui motivação, treinamento e habilidade psicomotora. O atendimento por equipe multidisciplinar é recomendado com o objetivo de verificar a correção da técnica e de educar os familiares ou cuidadores sobre a importância de evitar contaminação externa. Folhetos informativos impressos e vídeos educativos podem auxiliar a adequada compreensão da técnica. Nos casos de déficit motor que inviabilize o autocateterismo, um familiar ou cuidador poderá se responsabilizar pela realização do procedimento.

5. COMO DEVE SER REALIZADO O ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES SOB PROGRAMA DE CATETERISMO VESICAL INTERMITENTE?

A bacteriúria assintomática é achado frequente em pacientes submetidos ao cateterismo intermitente, não devendo ser tratada, exceto nos casos em que o paciente venha a ser submetido a alguma manipulação cirúrgica ou endoscópica²¹(C). Não há indicação de solicitar exame de urocultura rotineiramente em pacientes que realizam essa modalidade de esvaziamento vesical.

O uso rotineiro de profilaxia com antibióticos não é justificado, pois, apesar de diminuir a incidência de bacteriúria assintomática, não existe evidência de que reduza os episódios de infecção sintomática do trato urinário²²(A). Em pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior, sintomas não específicos como exacerbação da espasticidade, piora da incontinência, febre e dor abdominal ou lombar podem sugerir a existência de infecção urinária²³(C). Nesses casos, a solicitação de exame de urocultura pode ser útil para guiar o tratamento antimicrobiano²⁴(A).

Recomendações

Durante os primeiros anos do cateterismo intermitente, consultas periódicas ajudarão a garantir um programa estável e que funcione bem para o paciente. Orientações educacionais sobre condução do cateterismo devem ser revistas nos pacientes com disfunção de origem neurológica ou idiopática do trato urinário inferior sob programa de cateterismo vesical intermitente que apresentem episódios de ITU. Pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior necessitam de avaliações periódicas em longo prazo.

Não há indicação de solicitar periodicamente exame de urocultura em pacientes que realizam cateterismo vesical intermitente.

Episódios de bacteriúria assintomática não devem ser tratados, exceto nos casos em que o paciente venha a ser submetido a alguma manipulação cirúrgica ou endoscópica. Uso profilático rotineiro de antimicrobianos não está justificado.





REFERÊNCIAS

1. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, et al.. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):159-64.
2. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009; 56(1):81-8.
3. Opsomer RJ, Aad AA, Van Cangh PJ, Wese FX. Clean intermittent catheterization in congenital neurogenic bladder. *Acta Urol Belg.* 1989;57(2):537-43.
4. Wyndaele JJ, Oosterlinck W, De Sy W. Clean intermittent self-catheterization in the chronic management of the neurogenic bladder. *Eur Urol.* 1980;6(2):107-10.
5. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord.* 2002; 40(10):536-41.
6. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol.* 2008; 15(6):481-5.
7. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup. *J Urol.* 1990; 143(5):906-8.
8. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, Mauduyt de la Greve I, Buzelin JM, et al. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia.* 1995; 33(11):619-24.
9. Campbell JB, Moore KN, Voaklander DC, Mix LW. Complications associated with clean intermittent catheterization in children with spina bifida. *J Urol.* 2004; 171(6 Pt 1):2420-2.
10. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972; 107(3):458-61.
11. Niël-Weise BS, van den Broek PJ, da Silva EM, Silva LA. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD004201.
12. Cardenas DD, Moore KN, Dannels-McClure A, Scelza WM, Graves DE, Brooks M, et al. Intermittent catheterization with a hydrophilic-coated catheter delays urinary tract infections in acute spinal cord injury: a prospective, randomized, multicenter trial. *PM R.* 2011; 3(5):408-17.
13. Vapnek JM, Maynard FM, Kim J. A prospective randomized trial of the LoFric hydrophilic coated catheter versus conventional plastic catheter for clean intermittent catheterization. *J Urol.* 2003; 169(3):994-8.
14. De Ridder DJ, Everaert K, Fernández LG, Valero JV, Durán AB, Abrisqueta ML, et al. Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. *Eur Urol.* 2005; 48(6):991-5.
15. Li L, Ye W, Ruan H, Yang B, Zhang S, Li L. Impact of hydrophilic catheters on urinary tract infections in people with spinal cord injury: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94(4):782-7.
16. Webster J, Hood RH, Burrige CA, Doidge ML, Phillips KM, George N. Water or antiseptic for periurethral cleaning before urinary catheterization: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control.* 2001; 29(6):389-94.



17. Cheung K, Leung P, Wong YC, To OK, Yeung YF, Chan MW, et al. Water versus antiseptic periurethral cleansing before catheterization among home care patients: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5):375-80.
18. Al-Farsi S, Oliva M, Davidson R, Richardson SE, Ratnapalan S. Periurethral cleaning prior to urinary catheterization in children: sterile water versus 10% povidone-iodine. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009; 48(6):656-60.
19. Sociedade Brasileira de Urologia. Disfunção neurogênica do trato urinário inferior. Rio de Janeiro; 2012. (Projeto Recomendações).
20. Bakke A, Digranes A, Høisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *Br J Urol*. 1997; 79(1):85-90.
21. Lewis RI, Carrion HM, Lockhart JL, Politano VA. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology*. 1984; 23(4):343-7.
22. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002; 83(1):129-38.
23. Martins CF, Bronzatto E, Neto JM, Magalhães GS, D'anconna CA, Cliquet A Jr. Urinary tract infection analysis in a spinal cord injured population undergoing rehabilitation--how to treat? *Spinal Cord*. 2013; 51(3):193-5.
24. Vickrey BG, Shekelle P, Morton S, Clark K, Pathak M, Kamberg C. Prevention and management of urinary tract infections in paralyzed persons. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 1999; (6):1-3.



TOXINA BOTULÍNICA NO DETRUSOR: INDICAÇÕES E TÉCNICAS DA APLICAÇÃO

*José Carlos Cezar I. Truzzi
Márcio Augusto Averbeck
Nathalia Carvalho de Andrada
Sílvio Henrique Maia de Almeida
Wanderley Marques Bernardo*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A.** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B.** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C.** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D.** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO

Há estudos clínicos com toxina botulínica para tratamento de portadores de sintomas do trato urinário há mais de 20 anos¹(**B**). A toxina botulínica impede a liberação da acetilcolina (ACH) na junção neuromuscular da placa motora sináptica, bloqueando a contração muscular. Sua ação não é imediata, com início em alguns dias e com pico de ação entre a segunda e sexta semanas. É utilizada para tratamento de bexiga hiperativa/hiperatividade vesical em pacientes refratários ao tratamento comportamental e farmacoterápico com o uso de anticolinérgicos orais, sendo estes considerados terapia de primeira linha ²(**D**). Há três tipos de complexos proteicos não intercambiáveis de toxina botulínica, sendo que os ensaios clínicos randomizados que estudaram a incontinência urinária utilizaram a Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA.

Os trabalhos iniciais e outros que se seguiram trataram a hiperatividade detrusora neurogênica (HDN) em portadores de lesão raquimedular ^{3,4}(**A**)^{5,6}(**B**) e de esclerose múltipla³(**A**). A HDN frequentemente resulta em incontinência urinária (IU), que piora a qualidade de vida do paciente e aumenta o risco de complicações do trato urinário superior.

Novos trabalhos têm estendido o tratamento para portadores de bexiga hiperativa idiopática (BHI). A BHI tem quadro clínico semelhante ao da HDN, decorrente da contração involuntária do detrusor durante o seu enchimento, o que leva à



urgência miccional, com ou sem incontinência urinária e frequentemente noctúria, não sendo esse quadro secundário a doenças neurológicas.

MÉTODOS

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada por meio de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. A seguinte combinação de palavras-chave foi utilizada por meio da interface Consultas Clínica (Terapia/Estreito): (botulinum toxins OR botulinum toxins, type a) AND (Bladder OR Urinary Bladder, Neurogenic OR Urinary Bladder, Overactive).

O inquérito foi concluído em 27 de junho de 2013. Os artigos foram selecionados com base em seus respectivos títulos e resumos. Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos para avaliação de benefícios. Serão avaliados nesta diretriz somente os desfechos clínicos relevantes, como a redução de episódios de incontinência urinária (IU) e melhora da qualidade de vida do paciente, sem analisar os desfechos intermediários observados por meio de exames urodinâmicos. Avaliação de resultados urodinâmicos após o uso de toxina botulínica no esfíncter uretral foi recentemente apresentada em metanálise⁷(**B**). Para analisar os efeitos adversos da aplicação da toxina botulínica no detrusor foram utilizados estudos clínicos e coortes.

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi realizada utilizando-se os critérios propostos por Jadad et al.⁸(**A**). Esses critérios analisam a descrição da randomização, a adequação de randomização, a descrição e adequação do método de cego do estudo e a descrição das perdas de seguimento em uma escala que varia de zero a 5 pontos. Somente os estudos com uma pontuação ≥ 3 foram incluídos nesta revisão.

RESULTADOS

Um total de 45 artigos foi recuperado por meio da estratégia de busca acima, com a intenção de definir os benefícios deste tratamento. O único ECR que utilizou toxina abobotulinumA apresentou perda de seguimento de 44%, sendo também excluído⁹(**B**). Estudo comparativo de pacientes com BHI tratados com onabotulinumtoxinA e abobotulinumtoxinA demonstrou melhoras semelhantes na frequência de incontinência diurna e noctúria, mas houve o dobro de retenção urinária sintomática que necessitou de autocateterização intermitente com abobotulinumtoxinA (43% *versus* 23%), confirmando que os resultados não são intercambiáveis¹⁰(**B**). Somente oito artigos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para a análise^{3,11-17}(**A**). Foram também excluídos os ensaios clínicos fase II, os ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram somente medidas de estudos urodinâmicos, sem analisar desfechos clínicos.



BENEFÍCIOS

O maior estudo randomizado com portadores de HDN avaliou 416 pacientes (416) resistentes ao tratamento de primeira linha: uso de anticolinérgicos orais associado a tratamento não farmacológico. Tem avaliação metodológica adequada, JADAD 5¹¹(A). Avaliou população de risco, sendo pouco mais de 1/3 portadores de lesão medular e quase 2/3 portadores de esclerose múltipla, todos com incontinência urinária (até 14 episódios por semana). A aplicação de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA nas doses de 200 U e 300 U intradetrusor, poupando o trígono, foi dirigida por cistoscopia e comparada com placebo¹¹(A). Na sexta semana o uso de toxina botulínica 300 U reduziu os episódios de incontinência urinária em 77,1%, de 14 para três (3,2) episódios/semana, e ao utilizar a dose de 200 U houve redução de 79,3%, passando para três (2,9) episódios/semana. Diante da ausência de diferenças clínicas relevantes entre as doses, sugere-se utilizar a menor. A melhora da incontinência urinária promoveu ganho na qualidade de vida. Novas aplicações de toxina botulínica foram necessárias somente a partir da 36^a semana¹¹(A).

Um estudo com 275 portadores de HDN resistentes ao tratamento de primeira linha avaliou população de risco, 1/2 portadores de lesão medular e 1/2 portadores de esclerose múltipla, todos com incontinência urinária (média de 33,5 episódios por semana). Avaliação metodológica com JADAD 5, porém os benefícios foram analisados por protocolo, por causa de perdas maiores de 20%. Seguem abaixo os benefícios por intenção de tratamento³(A).

Na sexta semana o uso de toxina botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA 300 U reduziu os episódios de incontinência urinária em 80,7%, passando de 31,2 episódios/semana para seis episódios/semana, e ao utilizar a dose de 200 U a redução foi de 78,4%, passando de 32,5 episódios/semana para sete episódios/semana. Diante da ausência de diferenças clínicas relevantes entre as doses, sugere-se utilizar a menor dose. A melhora da incontinência urinária foi confirmada com melhoras urodinâmicas. Em 39,6% dos pacientes tratados com 300 U de toxina houve retomada da continência urinária total na avaliação de seis semanas (36 de 91 estudados). O mesmo se deu em 38% dos pacientes tratados com 200 U de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (35 de 92). O uso de 300 U de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA reduziu significativamente a incontinência urinária em 33,3%, beneficiando um em cada três pacientes tratados (RRA=33,3 com IC 95% 21,9-44,7 e NNT=3 com IC 95% 2-5). O uso de 200 U e Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA reduziu significativamente a incontinência urinária em 30,4%, beneficiando um em cada três pacientes tratados (RRA=30,4 com IC 95% 19,1-41,7 e NNT=3 com IC 95% 2-5)³(A).

O benefício conseguido melhora a qualidade de vida dos pacientes, tanto com lesão medular³(A)¹⁸(B) quanto com esclerose múltipla¹⁹(B). A duração média do benefício é de 42 semanas para ambas as doses³(A).

A aplicação de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (300 U)





intradetrusor poupando o trígono em pacientes com HDN (57) resistentes ao tratamento farmacológico com anticolinérgicos foi comparada com placebo em outro estudo com JADAD 5¹²(**A**). Observou-se melhora significativa de 57% dos eventos de incontinência urinária na sexta semana, reduzindo para 47,5% na 24^a semana; essa melhora desapareceu a partir da 48^a semana. A melhora da incontinência permitiu melhora da qualidade de vida¹²(**A**).

A aplicação por cistoscopia de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (200 U e 300 U) em 30 pontos no detrusor, poupando a região trigonal, de pacientes com HDN (59) resistentes ao tratamento farmacológico foi comparada com o placebo em estudo JADAD 5. Observou-se melhora clínica a partir da segunda semana, com redução significativa da frequência de incontinência urinária em 50% dos eventos até a 24^a semana quando comparado ao placebo, sem diferenças significativas entre as doses 200 U e 300 U⁴(**A**). O tratamento melhorou a qualidade de vida dos pacientes¹³(**A**).

O acompanhamento de até cinco anos de pacientes com HDN tratados com toxina botulínica no detrusor demonstrou que 60% foram respondedores; alguns interromperam o tratamento apesar da eficácia da injeção, tendo sido a causa mais importante para esse abandono a necessidade de autocateterismo vesical intermitente. Isso ocorreu mais em portadores de esclerose múltipla, nos quais a progressão da doença dificultava a realização do cateterismo²⁰(**B**). A porcentagem de respondedores ao estudar somente portadores de esclerose múltipla com HDN é menor, estimada em 46% dos casos; 31% apresentaram melhora parcial; e em 23% dos casos o tratamento não foi eficaz²¹(**B**).

A utilização de toxina botulínica em pacientes com BHI também foi indicada diante de falha do tratamento anticolinérgico oral ou de intolerância aos seus efeitos colaterais^{14,15,16}(**A**). O maior estudo analisou 577 homens e mulheres com BHI refratária ao tratamento prévio, com uma média de 2,5 anticolinérgicos orais, teve avaliação metodológica adequada com JADAD 5, cujos resultados de benefícios foram avaliados por intenção de tratamento (ITT). O uso de 100 U de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA aplicada em 20 locais na bexiga levou à redução em 47,9% dos episódios de incontinência urinária de urgência, contra 12,5% no grupo placebo (-2,65 vs -0,87, p<0,001) na avaliação de 12 semanas. Houve redução também de outros sintomas, tais como o número de micções diárias (-2,15 vs -0,91, p<0,001), urgência miccional (-2,93 vs -1,21, p<0,001) e noctúria (-0,45 vs -0,24, p≤0,05), melhorando, por conseguinte, a qualidade de vida¹⁶(**A**). Outro estudo envolvendo 548 portadores de BHI de ambos os sexos também demonstrou redução dos sintomas após tratamento com a onabotulinumtoxinA em 62,8% dos casos contra 26,8% do grupo placebo¹⁴(**A**).

A aplicação por cistoscopia de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA (≥100 UI) em 40 locais intradetrusor poupando o trígono de pacientes com BHI resistentes ao tratamento farmacológico de primeira linha e com incontinência urinária (pelo menos oito vezes ao dia) e urgência miccional (pelo menos oito vezes por semana) foi avaliada em 313 pacientes, dos quais 299 mulheres, durante 36 semanas.





Observaram-se melhora clínica e aumento de qualidade de vida a partir da segunda semana – melhora mantida até a 36ª semana após o procedimento¹⁷(A).

O tratamento com toxina botulínica melhora a qualidade de vida tanto em pacientes com HDN quanto com BHI^{17,22}(A)²³(B), e essa melhora da qualidade de vida é mantida diante das repetições das aplicações²⁴(B).

Até o momento os ensaios clínicos randomizados que definem benefício utilizaram toxina botulínica onabotulinumtoxinA, e esses resultados não podem ser transferidos para a abobotulinumtoxinA^{10,25}(B).

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos com a utilização de toxina botulínica em pacientes portadores de HDN são tolerados, o que permite a realização de novas aplicações, se necessárias^{26,27}(B).

Os efeitos adversos mais frequentemente observados em portadores de HDN estão relacionados com ITU de repetição e retenção urinária^{26,28}(B), sem aumento de casos diante de repetição da aplicação da toxina botulínica²⁶(B). Outros eventos adversos relatados: dor relacionada ao procedimento, hematúria macroscópica e disfunção autonômica, fraqueza generalizada, astenia e constipação intestinal, boca seca, mal-estar e sintomas semelhantes a um quadro de gripe^{27,28}(B). O aumento do volume residual vesical que leva à retenção urinária exige cateterismo vesical intermitente; portanto é prudente avaliar o paciente, ou cuidador, quanto à destreza manual e função cognitiva adequada para realização desse procedimento, sem aumentar o risco de infecções²⁹(D). O efeito adverso em pacientes com HDN mais frequente é a presença de ITU, com aumento de risco absoluto de 16%, levando a comprometimento de um em cada seis pacientes tratados (NNH=6 com IC 95% 3-33). A cada quatro pacientes portadores de HDN tratados, um terá retenção urinária que necessitará de autocateterismo vesical (NNH=4 com IC 95% 3-6)³(A).

Os efeitos adversos relacionados com o uso da toxina botulínica na população com BHI ocorrem em 52,1% dos casos, além de 16,6% de efeitos adversos inespecíficos³⁰(B). O resíduo pós-miccional acima de 150 mL ocorre mais frequentemente em idosos acima de 75 anos (55% *versus* 42%)^{30,31}(B), na presença de comorbidades (61% *versus* 31%) e diante de bexiga hiperativa com incontinência urinária (51% *versus* 30%). Já a retenção urinária aguda é rara, sendo significativamente mais frequente em homens do que mulheres (14% *versus* 2%) e em idosos acima de 75 anos (13% *versus* 4%). As infecções urinárias ocorrem mais em mulheres do que homens (22% *versus* 7%) e em homens ainda não submetidos a ressecção prostática transuretral, em relação aos que já operaram (13% *versus* 2%). A hematúria macroscópica ocorre significativamente mais em bexiga hiperativa sem incontinência urinária e em homens que já realizaram ressecção prostática transuretral. A fraqueza do tronco ocorre em 7% dos pacientes e está associada com presença de comorbidades³⁰(B). Em portadores de BHI há quase dez vezes mais probabilidade de retenção urinária aguda em homens (OR=9,2 com IC 95%





1,5-13,4) e com resíduo pós miccional acima de 100 mL (OR=9,9 com IC 95% 7,2-44,7), **às vezes** sendo necessário cateterismo vesical intermitente. Há quase três vezes mais probabilidade de resíduo pós-miccional acima de 100 mL em pacientes com comorbidades (OR=2,4 com IC 95% 1,4-4,4), diante de bexiga hiperativa com incontinência urinária (OR=2,4 com IC 95% 1,1-5,4) e quando utilizada dose da toxina superior a 100 U^{30,32}(**B**).

No maior estudo do uso de toxina botulínica em BHI, o efeito adverso mais frequente foi o desenvolvimento de ITU, acometendo 15,5% dos pacientes tratados com toxina botulínica, contra 5,9% dos que receberam placebo nas 12 primeiras semanas após aplicação intravesical. Não houve casos de pielonefrite. Houve aumento do volume residual após aplicação intravesical de toxina botulínica (32,6 mL em 12 semanas) levando à necessidade de autocateterismo vesical em 8,6% dos pacientes em 12 semanas e 6,1% em qualquer momento do primeiro ciclo de tratamento, contra nenhum caso do grupo placebo. Retenção urinária ocorreu em apenas 5,4% dos pacientes tratados com toxina botulínica¹⁶(**A**).

Um estudo com seguimento por seis meses após o tratamento com toxina demonstrou efeitos colaterais como boca seca (20%), fraqueza de tronco (5%), pernas e braços (7-9%), fraqueza das pálpebras (9%), redução da visão (5%) e disfagia (5%). Não houve correlação significativa entre a dose e os efeitos adversos descritos³¹(**B**). Efeitos adversos, como a baixa tolerabilidade das aplicações por dor, o aumento das infecções urinárias e necessidade de cateterismo vesical intermitente colaboram para o abandono do tratamento tanto em portadores de HDN quanto de BHI e ocorrem em até 61,3% dos pacientes com 36 meses de tratamento e em 63,8% dos pacientes com 60 meses de tratamento³³(**B**).

TÉCNICAS

A aplicação da toxina botulínica é um procedimento minimamente invasivo que requer cistoscopia, podendo ou não necessitar de anestesia geral/sedação^{27,34}(**B**). A anestesia geral/sedação é utilizada tanto quanto a local (39% *versus* 35,6%); mas é possível realizar o procedimento sem anestesia sistêmica em até 22% dos casos¹³(**B**).

Não há diferenças de benefícios em relação ao local da aplicação da toxina botulínica³⁵(**B**); geralmente é aplicada entre 20 e 30 locais. O trígono é poupado pelo risco teórico de refluxo vesicoureteral (RVU)³⁶(**B**). Na dose de 100 U em pacientes com BHI, a taxa de sucesso, independentemente do gênero, da idade e do local da aplicação da toxina botulínica, ocorre em média em 66,3% dos casos. Os resultados favoráveis de acordo com o sítio de injeção variam na literatura: injeção intradetrusora (70%), em toda a bexiga poupando o trígono (64%), ou bexiga inclusive o trígono (68%)³⁰(**B**). Para portadores de BHN, a dose preconizada é de 200 U, também administrada em 20 a 30 pontos da bexiga. Nestes, a taxa de sucesso (respondedores) é de 60% em cinco anos de seguimento²⁰(**B**).

Um estudo de longo prazo evidenciou a não necessidade de utilização de antibioticoterapia profilática para aplicação de toxina botulínica³³(**B**).



SÍNTESE DE EVIDÊNCIA

Há benefício na utilização de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA em pacientes com disfunção da bexiga decorrente de lesão de medula espinhal ou esclerose múltipla e refratários ao tratamento farmacológico com anticolinérgicos orais e tratamento comportamental. O seu uso melhora a incontinência urinária de um em cada três pacientes com HDN tratados por até seis a oito meses. A cada seis pacientes tratados, um terá infecção urinária; a cada quatro pacientes tratados, um terá retenção urinária que necessitará de autocateterismo vesical. A toxina deve ser injetada em 20 a 30 locais acima do trígono, orientada por cistoscopia. O benefício permite redução da incontinência urinária e melhora a qualidade de vida, e ocorre independentemente do uso concomitante de drogas anticolinérgicas orais. Os benefícios são semelhantes para doses de 200 U ou 300 U, sendo sugerido o uso da menor dose. Os efeitos adversos mais frequentes são as infecções e retenções urinárias, que exigem cateterismo vesical intermitente.

Há benefício na utilização de Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA em pacientes com disfunção de bexiga não decorrente de complicações neurológicas (BHI) e refratários ao tratamento farmacológico com anticolinérgicos e tratamento comportamental que permaneçam com bexiga hiperativa idiopática (BHI) refratária com vários episódios diários de incontinência urinária. A toxina deve ser injetada em 20 a 30 locais acima do trígono, orientada por cistoscopia. Há redução de duas a quatro vezes sobre o placebo nos sintomas incontinência urinária, número de micções, urgência miccional e noctúria. Os efeitos adversos mais frequentes são ITU e retenção urinária que exige autocateterismo vesical intermitente. A cada seis pacientes tratados, um terá infecção urinária; a cada 16 tratados, um terá dificuldade de micção e necessitará de autocateterismo vesical. Também pode levar a hematúria macroscópica e fraqueza de tronco.

Candidatos ao tratamento com Toxina Botulínica tipo A – OnabotulinumtoxinA necessitam ser avisados de que o efeito da toxina é transitório e as injeções repetidas serão necessárias para manter o efeito a longo prazo.



REFERÊNCIAS

1. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71(1):24-6.
2. 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(4):380-94.
3. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(4):742-50.
4. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005;174(1):196-200.
5. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol.* 2004;172(1):240-3.
6. de Sèze M, Petit H, Gallien P, de Sèze MP, Joseph PA, Mazaux JM, et al. Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol.* 2002;42(1):56-62.
7. Mehta S, Hill D, Foley N, Hsieh J, Ethans K, Potter P, Baverstock R, et al. A meta-analysis of botulinum toxin sphincteric injections in the treatment of incomplete voiding after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(4):597-603.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
9. Grise P, Ruffion A, Denys P, Egon G, Chartier Kastler E. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses. *Eur Urol.* 2010;58(5):759-66.
10. Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference? *BJU Int.* 2013; 112(1):94-9.
11. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2012;187(6):2131-9.
12. Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol.* 2011;185(6):2229-35.
13. Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron R. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary



- incontinence. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(5):646-52.
14. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013;64(2):249-56.
 15. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007;177(6):2231-6.
 16. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013;189(6):2186-93.
 17. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T, et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol.* 2012;62(1):148-57.
 18. Hollingworth W, Campbell JD, Kowalski J, Ravelo A, Girod I, Briggs A, et al. Exploring the impact of changes in neurogenic urinary incontinence frequency and condition-specific quality of life on preference-based outcomes. *Qual Life Res.* 2010;19(3):323-31.
 19. Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol.* 2011;185(4):1344-9.
 20. Gaillet S, Bardot P, Bernuz B, Boissier R, Lenne-Aurier K, Thiry-Escudier I, et al. Five years follow-up study and failures analysis of Botulinum toxin repeated injections to treat neurogenic detrusor overactivity. *Prog Urol.* 2012;22(17):1064-70.
 21. Deffontaines-Rufin S, Weil M, Verollet D, Peyrat L, Amarenco G. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Int Braz J Urol.* 2011;37(5):642-8.
 22. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2009;103(11):1509-15.
 23. Kalsi V, Apostolidis A, Papat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol.* 2006;49(3):528-35.
 24. Gamé X, Khan S, Panicker JN, Kalsi V, Dalton C, Elneil S, et al. Comparison of the impact on health-related quality of life of repeated detrusor injections of botulinum toxin in patients with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2011;107(11):1786-92.
 25. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol.* 2011;60(4):784-95.



26. Kennelly M, Dmochowski R, Ethans K, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Jenkins B, et al. Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology*. 2013;81(3):491-7.
27. Botulinum toxin type A and neurogenic urinary incontinence: sometimes beneficial, if used safely. *Prescrire Int*. 2013;22(134):12-3.
28. MacDonald R, Fink HA, Huckabay C, Monga M, Wilt TJ. Botulinum toxin for treatment of urinary incontinence due to detrusor overactivity: a systematic review of effectiveness and adverse effects. *Spinal Cord*. 2007;45(8):535-41.
29. Goessaert AS, Everaert KC. Onabotulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(7):763-75.
30. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol*. 2010;58(6):919-26.
31. Bauer RM, Gratzke C, Roosen A, Hocaoglu Y, Mayer ME, Buchner A, et al. Patient-reported side effects of intradetrusor botulinum toxin type a for idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Int*. 2011;86(1):68-72.
32. Liao CH, Kuo HC. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol*. 2013;189(5):1804-10.
33. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int*. 2013;111(1):106-13.
34. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol*. 2008;53(2):275-87.
35. Krhut J, Samal V, Nemeč D, Zvara P. Intradetrusor versus suburothelial onabotulinumtoxinA injections for neurogenic detrusor overactivity: a pilot study. *Spinal Cord*. 2012;50(12):904-7.
36. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S, McNeill G, Flynn R, McDermott TE, et al. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2012;61(5):928-35.

Dr. José Carlos Cezar I. Truzzi presta consultoria para Allergan Produtos Farmacêuticos.

INCONTINÊNCIA URINÁRIA: PROPEDÊUTICA

*Carlos Alberto Ricetto Sacomani
Fernando Gonçalves de Almeida
José Carlos Cezar I. Truzzi
Júlio Resplande de Araújo Filho
Márcio de Carvalho
Ricardo Simões
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Stress Incontinence; Incontinence, Urinary Stress; Stress Incontinence, Urinary; Physical Examinations; Medical History Taking; Urodynamics; Bandage. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Destacar as melhores evidências disponíveis relacionadas à propedêutica da incontinência urinária.

INTRODUÇÃO

Incontinência urinária é definida como qualquer perda involuntária de urina



objetivamente demonstrável que tenha repercussão social, acarretando problemas de saúde adicionais e, por conseguinte, impactando negativamente a qualidade de vida¹(**D**). Por causa da existência de diferentes tipos e graus de incontinência urinária, portadores dessa afecção apresentam sintomas e sinais comuns para cada tipo. O diagnóstico é essencialmente clínico e baseado em uma história clínica bem colhida e exame físico detalhado. Ambos fornecem a estrutura para o diagnóstico e tratamento subsequente, embora possa ser confirmado por meios auxiliares de diagnóstico.

1. QUAIS ASPECTOS DEVEM SER AVALIADOS PELA HISTÓRIA CLÍNICA NO DIAGNÓSTICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA?

Sintomas de incontinência urinária acometem indivíduos de todas as idades e ambos os sexos. A história da incontinência urinária deve informar aspectos relativos ao início dos sintomas, duração, frequência de perdas, gravidade, hábito intestinal, fatores precipitantes, sintomas associados – como urgência miccional, frequência urinária, noctúria, hesitação, esvaziamento incompleto, disúria – e descrição do impacto sobre a qualidade de vida, que pode ser avaliada de diversas maneiras, mas somente questionários estruturados podem medir a condição e refletir a visão dos pacientes sobre ela, assegurando consistência e objetividade na avaliação²⁻⁴(**B**)⁵⁻⁷(**C**)⁸(**D**).

Estudo de revisão sistemática demonstrou que a história clínica apresenta baixos valores preditivos em comparação ao diagnóstico urodinâmico final. Identificou-se que pacientes com queixa de perda urinária aos esforços podem ter, na avaliação urodinâmica, o componente de esforço, contrações involuntárias ou mesmo a coexistência de ambos⁹(**A**). A história clínica consistente com diagnóstico de perda urinária ao esforço, quando comparado ao diagnóstico final obtido por estudo urodinâmico, revela sensibilidade de 90% e baixa especificidade (55%), com valor preditivo positivo de 75%, resultando, dessa maneira, em elevados índices de resultados falso-positivos⁹(**A**). Nesse mesmo estudo observou-se que, na predição de hiperatividade do detrusor, os relatos da história estão associados a baixa sensibilidade e especificidade (73% e 52% respectivamente). Da mesma forma, para a incontinência urinária mista a história possui baixa sensibilidade e especificidade (48% e 65% respectivamente)⁹(**A**).

Outros tópicos importantes que devem ser avaliados são obesidade, *status* hormonal, história obstétrica, tabagismo, ingesta hídrica, atividade física e sexual, medicamentos que atuam no sistema nervoso central e no trato urinário inferior, além de cirurgia pélvica prévia. Outras condições que levam à incontinência e que devem ser investigadas são infecções do trato urinário, neoplasia vesical, litíase vesical, obstrução infravesical, fatores emocionais e sinais que possam sugerir doenças neurológicas.



Recomendações

A história da incontinência urinária deve incluir questões relativas ao início e curso dos sintomas, frequência de perda, sintomas associados e precipitantes, hábito intestinal, medicamentos em uso e terapias prévias. É de fundamental importância a avaliação do grau de comprometimento da qualidade de vida.

A história do paciente não deve ser o único determinante para o diagnóstico da incontinência de esforço genuína ou hiperatividade do detrusor em virtude do baixo valor preditivo. Seu valor recai sobre a identificação de pacientes que necessitam de investigação.

2. QUAIS ASPECTOS DEVEM SER AVALIADOS NO EXAME FÍSICO E QUAL O SEU VALOR NO DIAGNÓSTICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA?

Embora a história forneça dados relacionados à incontinência urinária, é frequente não se obter o diagnóstico, uma vez que os sintomas urinários podem ser similares mesmo diante de etiologias diferentes. Isso faz do exame físico parte integrante da avaliação uroginecológica da paciente¹⁰(**D**). O exame físico faz parte da rotina da investigação ginecológica da mulher incontinente visando reproduzir e caracterizar a incontinência, excluir distúrbios neurológicos, avaliar o suporte pélvico e excluir outras enfermidades pélvicas.

O exame físico da paciente com sintomas de incontinência urinária deve incluir o exame do abdome, dorso, pelve e testes neurológicos. Massas pélvicas devem ser pesquisadas uma vez que podem determinar efeitos compressivos sobre a bexiga. A mulher deve ser examinada na posição de litotomia e ortostática, de preferência com a bexiga cheia¹¹(**D**). A demonstração clínica da perda urinária ao esforço em mulheres encaminhadas ao estudo urodinâmico por história compatível de incontinência urinária de esforço (IUE) ocorreu em apenas 41% dos casos com o diagnóstico final de IUE, pura ou mista. Além disso, 32% das pacientes com esse sinal apresentavam outro diagnóstico que não a IUE¹²(**C**). Outro estudo analisando a acurácia da perda urinária ao esforço concluiu que esse sinal clínico esteve presente em 59% das mulheres com diagnóstico final de IUE ao estudo urodinâmico. Além disso, 38% apresentavam outro diagnóstico como hiperatividade detrusora¹³(**B**).

A integridade do períneo e a força muscular são pesquisadas por meio da inspeção estática e dinâmica. O exame vaginal, com avaliação das paredes vaginais e colo do útero, é realizado utilizando-se espéculo. É importante investigar sinais de deprivação estrogênica, fístula e cicatrizes. Devem ser inspecionadas as paredes vaginais para identificar distopias pélvicas e outras lesões que podem estar associadas à incontinência urinária como divertículos uretrais. Por meio do toque retal testam-se a força da parede vaginal posterior e a presença de retocele ou enterocele, bem como o tônus do esfíncter anal. Nesse momento, é pesquisado o reflexo bulbocavernoso, rastreando alterações neurológicas.



O fórnice vaginal posterior, o colo do útero e anexos devem ser palpados para verificação de presença de tumores ou outras alterações. Distopias vaginais devem ser avaliadas e classificadas segundo recomendação da Sociedade Internacional de Continência¹⁴(**D**). Na presença de cistocele de alto grau e prolapso uterino, a redução para sua posição anatômica pode revelar incontinência urinária de esforço.

Recomendação

O exame físico tem importância no manejo da incontinência urinária, porém, não deve ser utilizado como único método diagnóstico.

3. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELA AVALIAÇÃO URODINÂMICA NO DIAGNÓSTICO CLÍNICO E DESFECHO TERAPÊUTICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO?

Os principais objetivos do estudo urodinâmico são determinar a causa dos sintomas, avaliar a função do detrusor e esfíncteres e identificar fatores de risco para o comprometimento do trato urinário superior. É o estudo funcional do trato urinário baixo, compreendendo as fases de enchimento e esvaziamento vesical, avaliados pelas medidas das pressões vesical, uretral e abdominal. As informações obtidas a partir do estudo urodinâmico podem confirmar ou alterar o diagnóstico clínico e, com base na história clínica e exame físico, influenciar a escolha da intervenção. A avaliação urodinâmica é frequentemente realizada antes da correção cirúrgica da incontinência urinária de esforço, apesar da ausência de dados que demonstrem ser esse exame fundamental. O papel do estudo urodinâmico na IUE tem sido fortemente debatido, como atestado pelo grande número de estudos publicados sobre o tema nos últimos anos. No estudo duplo-cego **TOMUS** – *Trial of Mid-Urethral Slings*, em que pacientes foram randomizadas para tratamento cirúrgico com *sling* retropúbico ou transobturador após realização do estudo urodinâmico, pode-se identificar que o valor do VLPP (Valsalva leak point pressure) não esteve relacionado ao desfecho cirúrgico¹⁵(**A**). Apesar de revisão sistemática demonstrar que a avaliação urodinâmica pode contribuir para mudança na decisão clínica, não apresenta provas suficientes de que a realização desse exame determine melhores resultados no pós-operatório¹⁶(**A**).

O estudo multicêntrico randomizado de não inferioridade conhecido como **VALUE** – *Value of Urodynamic Evaluation* demonstrou que a adição do estudo urodinâmico à avaliação ambulatorial realizada durante o pré-operatório de pacientes portadoras de incontinência urinária de esforço não complicada não determinou, em comparação àquelas submetidas apenas à avaliação ambulatorial, alteração no sucesso do tratamento, considerado como desfecho primário após 12 meses de seguimento e analisado por intermédio do questionário UDI – *Urogenital Distress Inventory* e escala PGI-I – *Patient Global Impression of Change* (taxa de sucesso do tratamento de 76,9% [203 de 264 mulheres] no grupo estudo urodinâmico-avaliação ambulatorial, e 77,2%





[200 de 259 mulheres] no grupo submetido à avaliação ambulatorial apenas)¹⁷(**A**). É curioso notar, no entanto, que, apesar de o estudo urodinâmico, conduzido após a avaliação ambulatorial, determinar mudança no diagnóstico clínico em 57% dos casos, raramente determinou modificação no plano terapêutico inicialmente proposto, contribuindo para alteração ou modificação da cirurgia inicialmente planejada em apenas 5,4 e 6,8% dos casos respectivamente¹⁸(**A**).

Em concordância com esses achados, o estudo **VUSIS** – *Value of Urodynamics before Stress Incontinence Surgery*, multicêntrico longitudinal observacional com incorporação de ensaio clínico randomizado de não inferioridade, desenhado para avaliação do estudo urodinâmico na investigação pré-operatória de mulheres com sintomas de incontinência urinária de esforço, identificou que, nos casos de IUE não complicada predominante ou mista, o tratamento cirúrgico imediato não demonstrou inferioridade ao tratamento conduzido de acordo com os achados da avaliação urodinâmica¹⁹(**A**).

Recomendação

O estudo urodinâmico determina mudança no diagnóstico clínico, entretanto, com pouca frequência contribui para mudança no plano terapêutico proposto inicialmente.

4. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELO TESTE DO ABSORVENTE (PAD-TEST) NO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA?

Trata-se de exame não invasivo de avaliação objetiva e indireta da perda urinária. Consiste na colocação de protetor (absorvente), com peso previamente aferido, junto ao meato uretral externo e após período de tempo variável, no qual a paciente realiza algumas manobras de esforço, é retirado e pesado novamente. A diferença nos pesos caracteriza a perda de urina.

Estudo analisando a aplicabilidade, adesão e reprodutibilidade do *pad-test* de uma hora na avaliação objetiva da incontinência urinária identificou sensibilidade de 94% e especificidade de 45% para qualquer perda urinária em comparação à avaliação urodinâmica²⁰(**B**). Outro estudo prospectivo, analisando a concordância dos achados do *pad-test* de 48 horas comparados aos resultados obtidos a partir do estudo urodinâmico, identificou sensibilidade de 92% e especificidade de 72% no diagnóstico da incontinência urinária de esforço²¹(**B**).

Recomendação

O teste do absorvente é método simples e útil em estimar a gravidade da incontinência urinária, podendo ser utilizado na monitorização dos efeitos terapêuticos e documentação da perda de urina quando esta não é verificada na clínica ou na avaliação urodinâmica. Apesar dos elevados valores de sensibilidade encontrados, em virtude da falta de padronização, mais estudos que apresentem os dados de forma adequada são necessários.



5. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELO “TESTE DO COTONETE” (Q-TIP TEST) NO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO?

O *Q-tip test* foi introduzido em 1971 por Crystle e cols. com o objetivo de determinar qual procedimento cirúrgico seria o mais apropriado para o tratamento de pacientes com incontinência urinária de esforço²²(**C**). Consiste na inserção de haste flexível com ponta de algodão na uretra da paciente e, durante manobra de esforço, observa-se o grau de mobilidade do colo vesical (ângulo da junção uretrovesical). Esses investigadores relataram que o movimento da haste com o esforço revelaria o grau de rotação axial uretral e da junção uretrovesical.

Dois estudos analisaram a capacidade do *Q-tip test* na avaliação da medida do ângulo formado entre a haste e o plano horizontal para diagnóstico da incontinência urinária de esforço em comparação à avaliação urodinâmica. Ambos os trabalhos apresentaram dados de forma que permitissem o cálculo da sensibilidade e especificidade, no entanto, diferentes pontos de corte foram utilizados para classificação de resultado positivo. Considerando o ponto de corte ≥ 35 graus, observaram-se sensibilidade de 75% e especificidade de 58%. Já com ponto de corte ≥ 30 graus, a sensibilidade e especificidade foram ambas iguais a 53%^{23,24}(**B**).

Recomendação

O *Q-tip test* sozinho não se sustenta como teste diagnóstico. Quando apresenta resultado positivo, o diagnóstico de incontinência urinária de esforço genuína é possível, embora não absoluta. Teste negativo não afasta o diagnóstico de incontinência urinária de esforço.

6. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELO DIÁRIO MICCIONAL NO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA?

O diário miccional é importante teste que fornece informação imparcial sobre o ritmo miccional do paciente, podendo ser confrontado com a história clínica. Trata-se de registro de todos os dados relacionados à ingestão de líquidos, necessidade de urinar e eventuais perdas urinárias. Importantes variáveis podem ser extraídas do diário miccional como débito urinário diurno e noturno, capacidade vesical funcional, número de micções durante o dia e a noite e o número de episódios de incontinência urinária. Testes de validação têm demonstrado que o diário de 24 horas é suficiente para a maioria dos propósitos, mas no período de três dias é mais preciso.

Estudo retrospectivo analisando o emprego do diário miccional de sete



dias para diagnóstico da incontinência urinária em mulheres com queixa de perda de urina aos esforços identificou que em 81% das 555 mulheres com sintomas sugestivos de IUE genuína e que apresentavam diário miccional normal demonstraram, ao estudo urodinâmico, diagnóstico de incontinência urinária²⁵(**B**).

Recomendação

O diagnóstico da incontinência urinária de esforço não pode ser realizado com segurança a partir da história clínica (mesmo que sugestiva) nem afastado mesmo quando da presença de diário miccional normal.





REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Lagro-Janssen AL, Debruyne FM, van Weel C. Value of the patient's case history in diagnosing urinary incontinence in general practice. *Br J Urol.* 1991;67(6):569-72.
3. Ouslander J, Staskin D, Raz S, Su HL, Hepps K. Clinical versus urodynamic diagnosis in an incontinent geriatric female population. *J Urol.* 1987;137(1):68-71.
4. Brookes ST, Donovan JL, Wright M, Jackson S, Abrams P. A scored form of the Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: data from a randomized controlled trial of surgery for women with stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):73-82.
5. Korda A, Krieger M, Hunter P, Parkin G. The value of clinical symptoms in the diagnosis of urinary incontinence in the female. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1987;27(2):149-51.
6. Kujansuu E, Kauppila A. Scored urological history and urethrocytometry in the differential diagnosis of female urinary incontinence. *Ann Chir Gynaecol.* 1982;71(4):197-202.
7. Sandvik H, Hunskaar S, Seim A, Hermstad R, Vanvik A, Bratt H. Validation of a severity index in female urinary incontinence and its implementation in an epidemiological survey. *J Epidemiol Community Health.* 1993;47(6):497-9.
8. Blaivas JG. Female lower urinary tract symptoms: pharmacotherapeutic consequences. *BJU Int* 2000;86(Suppl 2):1-9.
9. Jensen JK, Nielsen FR Jr, Ostergard DR. The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 1994;83(5 Pt 2):904-10.
10. Julian TM. Physical examination and pretreatment testing of the incontinent woman. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(3):663-71.
11. Flisser AJ, Blaivas JG. Evaluating incontinence in women. *Urol Clin North Am.* 2002;29(3):515-26.
12. Haylen BT, Sutherst JR, Frazer MI. Is the investigation of most stress incontinence really necessary? *Br J Urol.* 1989;64(2):147-9.
13. Carey MP, Dwyer PL, Glenning PP. The sign of stress incontinence--should we believe what we see? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1997;37(4):436-9.
14. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):10-7.
15. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM, Kenton K, Norton PA, Sirls LT, et al. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2066-76.
16. Clement KD, Lapitan MC, Omar MI, Glazener CM. Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD003195.
17. Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, Zyczynski HM, Varner RE, Amundsen C, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med.*



2012;366(21):1987-97.

18. Sirls LT, Richter HE, Litman HJ, Kenton K, Lemack GE, Lukacz ES, ET al. The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery. *J Urol*. 2013;189(1):204-9.
19. van Leijsen SA, Kluivers KB, Mol BW, Hout Ji, Milani AL, Roovers JP, et al. Value of urodynamics before stress urinary incontinence surgery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):999-1008.
20. Jørgensen L, Lose G, Andersen JT. One-hour pad-weighing test for objective assessment of female urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1987;69(1):39-42.
21. Versi E, Orrego G, Hardy E, Seddon G, Smith P, Anand D. Evaluation of the home pad test in the investigation of female urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(2):162-7.
22. Crystle CD, Charme LS, Copeland WE. Q-tip test in stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1971;38(2):313-5.
23. Bergman A, McCarthy TA, Ballard CA, Yanai J. Role of the Q-tip test in evaluating stress urinary incontinence. *J Reprod Med*. 1987;32(4):273-5.
24. Montz FJ, Stanton SL. Q-Tip test in female urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1986;67(2):258-60.
25. James M, Jackson S, Shepherd A, Abrams P. Pure stress leakage symptomatology: is it safe to discount detrusor instability? *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(12):1255-8.

Dr. José Carlos Cezar I. Truzzi é coordenador de Urologia do Fleury Medicina e Saúde.



INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO: TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO E NÃO FARMACOLÓGICO

*Carlos Alberto Ricetto Sacomani
Fernando Gonçalves de Almeida
Júlio Resplande de Araújo Filho
Márcio de Carvalho
Ricardo Simões
Wanderley Marques. Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Incontinence, Stress; Electric Stimulation Therapy; Exercise Therapy; Biofeedback; Muscle Contraction; Pessaries. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica por especialistas em ginecologia, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Oferecer um guia prático, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas ao tratamento não cirúrgico e não farmacológico da incontinência urinária de esforço.



INTRODUÇÃO

A incontinência urinária (IU) na mulher é definida pela Sociedade Internacional de Continência como qualquer perda involuntária de urina, podendo ser classificada como incontinência urinária de esforço, hiperatividade do detrusor ou incontinência urinária mista¹. Normalmente essa perda é uma condição que provoca um grande impacto na qualidade de vida das pacientes, sendo os episódios de incontinência causadores de constrangimento social, disfunção sexual e baixo desempenho profissional. Além disso, as pacientes comumente relatam preocupação e embaraço com o odor de urina, dificuldade durante o intercuro sexual, por medo de perder urina ou de precisar interrompê-lo para urinar, e alterações do sono.

A prevalência da incontinência urinária varia de acordo com o sexo e a idade. Estudo epidemiológico identificou que 7% das mulheres com idade entre 20 e 39 anos apresentam incontinência. Entre 40 e 59 anos, 17%; dos 60 aos 79 anos, 23%; e 32% acima dos 80 anos². Com o aumento progressivo da expectativa de vida da população, o número de mulheres na meia-idade tende a aumentar cada vez mais, sobretudo quando a IU se torna mais prevalente. Dessa forma, haverá um número crescente de casos, e muitos deles não serão diagnosticados pela falta de busca no tratamento e pela crença de que a IU é uma condição normal e resultado do processo de envelhecimento, e não uma doença.

As opções de tratamento para incontinência urinária podem ser cirúrgica ou não cirúrgica (conservadora), sendo esta composta de terapêutica comportamental, treinamento muscular do assoalho pélvico (TMAP), biofeedback (BF), estimulação elétrica (ES), cones vaginais e tratamento farmacológico, variando de acordo com cada caso ou tipo de IU.

1. NO QUE CONSISTE O TRATAMENTO COMPORTAMENTAL E QUAIS SÃO OS SEUS EFEITOS SOBRE A INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO?

O tratamento comportamental (TC) visa à análise do comportamento miccional e dos fatores contributivos para a incontinência urinária, o que permite alterar a relação de sintoma da paciente e seu ambiente objetivando a modificação de maus hábitos miccionais. Programas comportamentais são geralmente construídos em torno de duas abordagens: uma concentrando-se em modificar a função da bexiga pela mudança de hábitos urinários e a outra visando à orientação de habilidades para melhorar a força muscular do assoalho pélvico, o controle e treinamento comportamental com supressão de urgência.

O TC compreende a realização do diário miccional, a educação da paciente



em relação ao hábito urinário, estratégias para o controle do desejo miccional e orientações para dieta e ingestão hídrica³(A)⁴(D).

DIÁRIO MICCIONAL

A automonitorização é o primeiro passo para a identificação dos hábitos miccionais, sendo o diário miccional de fundamental importância em qualquer programa comportamental. A partir do registro do horário, volume, frequência miccional, episódios de incontinência (circunstância da perda), frequência do uso de absorvente, ingestão hídrica e hábitos intestinais, planos de intervenção comportamental apropriados são traçados, além de a paciente poder ser orientada sobre o funcionamento do seu trato urinário. O diário permite ainda monitorar os sintomas e acompanhar o progresso do tratamento⁵(B).

TREINAMENTO VESICAL

O treinamento vesical foi originalmente desenvolvido para o tratamento da urge-incontinência. Consiste em micções em intervalos programados e tem como objetivo fazer com que os pacientes adquiram gradativamente maior controle sobre a sua função miccional, sobre os episódios de urgência miccional e consigam, dessa forma, reduzir os episódios de incontinência. A finalidade da reeducação vesical é aumentar a capacidade funcional da bexiga.

Apesar de limitadas, existem evidências demonstrando que a instituição de programas de treinamento vesical se encontra associada à redução dos episódios de incontinência urinária, entretanto, resultados a longo prazo não são conhecidos^{6,7,8}(A)^{9,10,11}(B). Ensaio clínico randomizado comprovou redução significativa nos episódios de incontinência urinária, principalmente nos casos em que a hiperatividade do detrusor estava presente, em programa comportamental no qual as micções foram estabelecidas em horários programados em mulheres com diferentes tipos de incontinência urinária¹²(A).

REDUÇÃO NA QUANTIDADE DE LÍQUIDO INGERIDO

Não existem evidências concludentes sobre o impacto gerado pela redução na quantidade de líquidos ingeridos em geral sobre a melhora na queixa de perda urinária por esforço assim como dos sintomas urinários, apesar de ensaio clínico randomizado demonstrar redução na frequência urinária e episódios de urgência miccional em mulheres com hiperatividade detrusora e incontinência urinária de esforço¹³(B). Para essas pacientes é importante orientar a redução na quantidade de cafeína ingerida bem como de outras substâncias irritantes da bexiga, uma vez que estudos urodinâmicos têm demonstrado a ocorrência de elevação da pressão do detrusor mediante consumo desses alimentos¹⁴(B)^{15,16,17}(C).



PERDA DE PESO

A obesidade é atualmente um reconhecido fator de risco para a incontinência urinária, e a associação entre ambas afeta drasticamente a qualidade de vida das pacientes. Estudos demonstram melhora significativa nos sintomas de incontinência urinária em mulheres que apresentam perda de peso¹⁸(A)^{19,20}(B).

OBSTIPAÇÃO INTESTINAL

A obstipação intestinal tem sido apresentada como fator contributivo para a incontinência urinária em mulheres, particularmente em pacientes que se encontram institucionalizadas²¹(B)²²(C)²³(D). Em casos graves, a impactação fecal pode ser um fator irritante nos casos de bexiga hiperativa ou obstruir a micção normal, causando o esvaziamento incompleto da bexiga e, por conseguinte, incontinência por transbordamento²⁴(C).

Recomendação

O tratamento comportamental é método seguro e reversível, não necessitando de equipamentos especiais, entretanto exigindo participação ativa do paciente. Indivíduos motivados, na sua grande maioria, demonstram algum grau de melhora na queixa de incontinência urinária após introdução de programa comportamental, mas há muita variabilidade no resultado e pouco se sabe sobre as características dos pacientes que melhor respondem à terapia comportamental^{25,26}(B). Isso torna a TC razoável como primeira linha de abordagem no tratamento da incontinência urinária e outros sintomas do trato urinário inferior em mulheres.

2. NO QUE CONSISTE O TREINAMENTO DA MUSCULATURA DO ASSOALHO PÉLVICO?

O treinamento da musculatura do assoalho pélvico (TMAP) é constituído por programa no qual as pacientes são ensinadas a contrair a musculatura do assoalho pélvico (MAP) pelo maior tempo que elas conseguirem, com a máxima força que puderem, repetidas vezes ao longo do dia, favorecendo a continência através do fortalecimento da musculatura perineal. Tem por objetivo o fortalecimento da MAP na tentativa de preservar o suporte anatômico dos órgãos pélvicos e trabalhar o mecanismo esfinteriano da uretra para manter a pressão uretral adequada²⁷(D).

O TMAP tem sido usado para prevenção e tratamento da incontinência urinária de esforço e mista, podendo ser empregado como monoterapia ou associado a outras modalidades de fisioterapia como cones vaginais, biofeedback e eletroestimulação.



Recomendação

O treinamento da musculatura do assoalho pélvico pode ser oferecido como tratamento de primeira linha em pacientes portadoras de incontinência urinária de esforço e mista. Não possuindo contraindicações nem efeitos colaterais, fundamenta-se na melhoria da resistência da uretra e do suporte das vísceras pélvicas, através do incremento da força de contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico²⁸(**B**).

3. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS EXERCÍCIOS PERINEAIS NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO?

Os exercícios perineais propostos por Arnold Kegel para o treinamento da musculatura do assoalho pélvico (TMAP) consistem em séries de contração voluntária e relaxamento da musculatura perineal²⁹(**D**). Representando opção pouco onerosa e com virtual ausência de efeitos colaterais, eles têm como objetivos principais ensinar a paciente a contrair a musculatura perineal antes e manter ao longo dos esforços com o intuito de estabilizar o colo vesical durante o aumento da pressão abdominal e assim prevenir a perda urinária; e melhorar o suporte dos órgãos pélvicos durante os esforços ao promover elevação do platô do levantador na pelve e hipertrofia da musculatura perineal.

Os exercícios de fortalecimento da MAP por meio da fisioterapia, desde que supervisionados e orientados adequadamente, promovem redução significativa das perdas urinárias nas portadoras de incontinência urinária de esforço e mista, contribuindo para melhora expressiva na qualidade de vida³⁰⁻³⁵(**B**). Estudo controlado incluindo mulheres com queixa de incontinência urinária de esforço com teste do absorvente positivo e ausência, ao estudo urodinâmico, de hiperatividade do detrusor identificou, após randomização das pacientes a programa de exercícios perineais supervisionados por fisioterapeuta pelo período de seis meses, melhora significativa tanto na qualidade de vida quanto na avaliação objetiva de perda urinária³⁶(**B**).

Os melhores resultados, no entanto, são obtidos nos casos com comprometimento leve ou moderado, sendo os casos severos associados aos piores resultados^{34,37}(**B**).

Recomendação

O treinamento para fortalecimento da musculatura do assoalho pélvico por meio dos exercícios perineais tem apresentado resultados expressivos na melhora dos mecanismos de continência. Mulheres portadoras de incontinência urinária de esforço quando adequadamente selecionadas, quanto ao grau e à gravidade das perdas urinárias, e tratadas com exercícios perineais apresentam maiores taxas de melhora e cura dos sintomas³⁸(**A**).



4. A ASSOCIAÇÃO DO BIOFEEDBACK AOS EXERCÍCIOS PERINEAIS NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO APRESENTA RESULTADOS SUPERIORES QUANDO COMPARADA À PRÁTICA ISOLADA DOS EXERCÍCIOS PERINEAIS?

O biofeedback é uma técnica na qual, utilizando-se equipamento eletromecânico, a informação sobre o processo fisiológico, normalmente inconsciente, é apresentada à paciente e ao terapeuta na forma de sinal visual, auditivo ou tátil. Atua como adjuvante no treinamento da musculatura do assoalho pélvico, auxiliando as pacientes a controlar e valorizar a força das contrações. Existem várias técnicas de biofeedback como perineômetro e eletromiografia, utilizados na medida da atividade muscular perineal ou do esfíncter anal externo.

Estudo com seguimento de seis meses (4,5 meses após seis semanas de tratamento) reportou que mulheres não submetidas ao treinamento da MAP com exercícios perineais associado ao biofeedback apresentaram maior propensão à não melhora da queixa de incontinência urinária em detrimento daquelas submetidas ao treinamento com biofeedback³⁹(**B**). Por outro lado, em outro estudo com tempo de seguimento superior (2,5 anos), os resultados de cura e melhora no quadro de incontinência urinária, apesar de favorecerem pacientes submetidas ao treinamento associado ao biofeedback, não demonstraram diferença significativa em relação às pacientes mantidas sob acompanhamento fisioterápico isolado⁴⁰(**B**).

Ensaio clínico aleatorizado, desenhado para avaliar o efeito da adição do biofeedback ao treinamento dos músculos do assoalho pélvico para o tratamento da incontinência urinária de esforço, constatou que a adição do biofeedback não influenciou significativamente os efeitos do tratamento⁴¹(**B**).

Outro estudo, também randomizado, demonstrou que, após um ano de seguimento, o TMAP com ou sem o auxílio do *biofeedback* domiciliar evitou a cirurgia ginecológica em 68,8% e 52,6% das pacientes, respectivamente, sem contudo demonstrar diferença significativa⁴²(**B**). Nesse estudo, pode-se perceber que a associação do biofeedback permitiu maior acompanhamento da atividade muscular e melhora da continência em comparação ao TMAP com exercícios perineais isoladamente, sendo que a taxa global de cura ou melhora foi comparável entre os grupos⁴²(**B**).

Recomendação

A adição do biofeedback ao treinamento da musculatura do assoalho pélvico realizado com exercícios perineais não influencia de forma significativa as taxas de cura e de melhora da incontinência urinária de esforço³(**A**).





5. A ELETROESTIMULAÇÃO ENDOVAGINAL APRESENTA RESULTADOS SUPERIORES AO TREINAMENTO DA MUSCULATURA DO ASSOALHO PÉLVICO POR MEIO DOS EXERCÍCIOS PERINEAIS NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO?

A eletroestimulação neuromuscular é técnica que pode ser realizada por via vaginal, anal ou com eletrodos de pele. A corrente elétrica, quando utilizada para casos de incontinência urinária de esforço, leva a contração do esfíncter externo da uretra e a contração dos músculos esqueléticos do assoalho pélvico para elevação do colo vesical e alongamento da uretra proximal⁴³(**D**). Dependendo dos parâmetros de corrente utilizada (intensidade e frequência), possibilita inibição do músculo detrusor, por meio da estimulação do nervo pudendo, diminuindo o número de micções e aumentando a capacidade vesical⁴⁴(**D**). É necessário que a inervação do pudendo esteja preservada, pelo menos parcialmente, para que haja condução do estímulo nervoso. A eletroestimulação tem sido sugerida como tratamento da incontinência urinária de esforço e da hiperatividade do detrusor, podendo ser utilizada como terapia isolada ou associada a outros tipos de tratamento, entretanto evidências não demonstram benefícios com relação à melhora da incontinência urinária quando utilizada em monoterapia⁴⁵⁻⁴⁸(**B**)^{49,50}(**C**).

Ensaio clínico randomizado comparando o treinamento da musculatura do assoalho pélvico (TMAP) por meio dos exercícios perineais, eletroestimulação endovaginal (frequência de 50 HZ) e utilização de cones vaginais no tratamento da incontinência urinária de esforço genuína identificou, ao final do segmento, superioridade dos exercícios perineais, sendo observada após a intervenção melhora objetiva e subjetiva significativamente maior nas mulheres do grupo de exercícios³³(**B**).

Todavia, outro estudo também randomizado abrangendo mulheres portadoras de incontinência urinária de esforço com teste do absorvente positivo demonstrou que todos os tratamentos, incluindo cones vaginais, exercícios perineais e eletroestimulação, foram efetivos na melhora da qualidade de vida analisada por intermédio de questionário³⁶(**B**). Nesse estudo, quando realizada comparação entre os grupos de intervenção, nenhuma diferença significativa foi identificada e, analisando-se o diário miccional, as modalidades de tratamento proporcionaram redução nos episódios de incontinência urinária de esforço em comparação ao grupo controle, não existindo diferença significativa entre os grupos de tratamento³⁶(**B**).

Recomendação

Apesar de os estudos aplicarem as intervenções em pequenos grupos de mulheres, prejudicando o poder de generalização dos resultados, os efeitos encontrados nos grupos de intervenção que utilizaram os exercícios para o treinamento da musculatura do assoalho pélvico sugerem que essa modalidade de tratamento apresenta melhores resultados em relação às pacientes submetidas à eletroestimulação endovaginal em monoterapia.





REFERÊNCIAS

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
2. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*. 2008;300(11):1311-6.
3. Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES, Bø K, van Kerrebroeck PE. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *BJU Int*. 2000;85(3):254-63.
4. Gormley EA. Biofeedback and behavioral therapy for the management of female urinary incontinence. *Urol Clin North Am*. 2002;29(3):551-7.
5. Locher JL, Goode PS, Roth DL, Worrell RL, Burgio KL. Reliability assessment of the bladder diary for urinary incontinence in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(1):M32-5.
6. Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Bump RC. Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. Continence Program for Women Research Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(4):999-1007.
7. Hu TW, Igou JF, Kaltreider DL, Yu LC, Rohner TJ, Dennis PJ, Craighead WE, Hadley EC, Ory MG. A clinical trial of a behavioral therapy to reduce urinary incontinence in nursing homes. Outcome and implications. *JAMA*. 1989;261(18):2656-62.
8. Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001308.
9. Pengelly AW, Booth CM. A prospective trial of bladder training as treatment for detrusor instability. *Br J Urol*. 1980;52(6):463-6.
10. Svigos JM, Matthews CD. Assessment and treatment of female urinary incontinence by cystometrogram and bladder retraining programs. *Obstet Gynecol*. 1977;50(1):9-12.
11. Engberg S, Sereika SM, McDowell BJ, Weber E, Brodak I. Effectiveness of prompted voiding in treating urinary incontinence in cognitively impaired homebound older adults. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2002;29(5):252-65.
12. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, Hadley EC. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA*. 1991;265(5):609-13.
13. Swithinbank L, Hashim H, Abrams P. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *J Urol*. 2005;174(1):187-9.
14. Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs*. 2002;11(8):560-5.
15. Creighton SM, Stanton SL. Caffeine: does it affect your bladder? *Br J Urol*. 1990;66(6):613-4.
16. Arya LA, Myers DL, Jackson ND. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol*. 2000;96(1):85-9.
17. Tomlinson BU, Dougherty MC, Pendergast JF, Boyington AR, Coffman MA, et al. Dietary caffeine, fluid intake and urinary incontinence in older rural women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1999;10(1):22-8.





18. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med.* 2009;360(5):481-90.
19. Bump RC, Sugerma HJ, Fantl JA, McClish DK. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(2):392-7; discussion 397-9.
20. Kuruba R, Almahmeed T, Martinez F, Torrella TA, Haines K, Nelson LG, et al. Bariatric surgery improves urinary incontinence in morbidly obese individuals. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(6):586-90; discussion 590-1.
21. Byles J, Millar CJ, Sibbritt DW, Chiarelli P. Living with urinary incontinence: a longitudinal study of older women. *Age Ageing.* 2009;38(3):333-8; discussion 251.
22. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(2):147-52.
23. Ouslander JG, Schnelle JF. Incontinence in the nursing home. *Ann Intern Med.* 1995;122(6):438-49.
24. Manning J, Korda A, Benness C, Solomon M. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003;14(2):128-32.
25. Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Richter HE, Roth DL, Wright KC, et al. Predictors of outcome in the behavioral treatment of urinary incontinence in women. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5 Pt 1):940-7.
26. Subak LL, Quesenberry CP, Posner SF, Cattolica E, Soghikian K. The effect of behavioral therapy on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):72-8.
27. Bø K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004;15(2):76-84.
28. Balmforth JR, Mantle J, Bidmead J, Cardozo L. A prospective observational trial of pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *BJU Int.* 2006;98(4):811-7.
29. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol.* 1948;56(2):238-48.
30. Lagro-Janssen TL, Debruyne FM, Smits AJ, van Weel C. Controlled trial of pelvic floor exercises in the treatment of urinary stress incontinence in general practice. *Br J Gen Pract.* 1991;41(352):445-9.
31. Ramsay IN, Thou M. A randomised, double blind, placebo controlled trial of pelvic floor exercises in the treatment of genuine stress incontinence. *Proceedings of the 20th Annual Meeting International Continence Society; 1990 12th-15th Sept, Aarhus, DK. Neurourol Urodyn* 1990;9(4):398-9.
32. Williams KS, Assassa RP, Gillies CL, Abrams KR, Turner DA, Shaw C, et al. A randomized controlled trial of the effectiveness of pelvic floor therapies for urodynamic stress and mixed incontinence. *BJU Int.* 2006;98(5):1043-50.
33. Bø K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ.* 1999;318(7182):487-93.
34. Neumann PB, Grimmer KA, Grant RE, Gill VA. Physiotherapy for female stress urinary incontinence: a multicentre observational study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45(3):226-32.



35. Rett MT, Simões JA, Herrmann V, Gurgel MSC, Morais SS. Qualidade de vida em mulheres após tratamento da incontinência urinária de esforço com fisioterapia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):134-40.
36. Castro RA, Arruda RM, Zanetti MR, Santos PD, Sartori MG, Girão MJ. Single-blind, randomized, controlled trial of pelvic floor muscle training, electrical stimulation, vaginal cones, and no active treatment in the management of stress urinary incontinence. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63(4):465-72.
37. Hendriks EJ, Kessels AG, de Vet HC, Bernards AT, de Bie RA. Prognostic indicators of poor short-term outcome of physiotherapy intervention in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(3):336-43.
38. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD005654.
39. Wilson PD, Al Samarrai T, Deakin M, Kolbe E, Brown AD. An objective assessment of physiotherapy for female genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(6):575-82.
40. Glavind K, Nøhr SB, Walter S. Biofeedback and physiotherapy versus physiotherapy alone in the treatment of genuine stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996;7(6):339-43.
41. Mørkved S, Bø K, Fjørtoft T. Effect of adding biofeedback to pelvic floor muscle training to treat urodynamic stress incontinence. *Obstet Gynecol.* 2002;100(4):730-9.
42. Aukee P, Immonen P, Laaksonen DE, Laippala P, Penttinen J, Airaksinen O. The effect of home biofeedback training on stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(10):973-7.
43. Appell RA. Electrical stimulation for the treatment of urinary incontinence. *Urology.* 1998;51(2A Suppl):24-6.
44. Sengler J, Grossed D. Techniques d'électrostimulation dans la reéducation vésico-sphinctérienne. In: Pélissier J, Lopez S, Costa P, editors. *Rééducation vésicosphinctérienne et ano-rectale.* Paris: Masson; 1992. p.103-7.
45. Jeyaseelan SM, Haslam EJ, Winstanley J, Roe BH, Oldham JA. An evaluation of a new pattern of electrical stimulation as a treatment for urinary stress incontinence: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Rehabil.* 2000;14(6):631-40.
46. Brubaker L, Benson JT, Bent A, Clark A, Shott S. Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(3):536-40.
47. Lubner KM, Wolde-Tsadik G. Efficacy of functional electrical stimulation in treating genuine stress incontinence: a randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 1997;16(6):543-51.
48. Smith JJ 3rd. Intravaginal stimulation randomized trial. *J Urol.* 1996;155(1):127-30.
49. Eriksen BC, Eik-Nes SH. Long-term electrostimulation of the pelvic floor: primary therapy in female stress incontinence? *Urol Int.* 1989;44(2):90-5.
50. Amaro JL, Oliveira Gameiro MO, Padovani CR. Treatment of urinary stress incontinence by intravaginal electrical stimulation and pelvic floor physiotherapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003;14(3):204-8;



INCONTINÊNCIA URINÁRIA FEMININA: TRATAMENTO CIRÚRGICO

*Aparecida Maria Pacetta
Carlos Alberto Bezerra
Carlos Antonio Del Roy
Cristiano Mendes Gomes
Fábio Lorenzetti
Jorge Milhem Haddad
José Carlos Cezar I. Truzzi
Júlio Resplande de Araújo Filho
Luís Augusto Seabra Rios
Marair Gracio Ferreira Sartori
Márcia Salvador Géo
Márcio de Carvalho
Miriam Dambros
Ricardo Simões
Rogério Simonetti Alves*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Incontinence AND (Suburethral Slings OR Transobturator Tape OR Tape, Transobturator OR Tension-Free Vaginal Tape OR Vaginal Tapes, Tension-Free) AND Burch Colposuspension AND Laparoscopic Burch Colposuspension AND Anesthesia AND Injection.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.



OBJETIVO

Oferecer guia que destaque a melhor evidência relacionada ao tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço.

1. EM QUE TIPOS DE INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO A CIRURGIA DE *SLING* ESTÁ INDICADA E QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS A ESSE MÉTODO?

O diagnóstico de defeito esfíncteriano é bastante impreciso e a própria Sociedade Internacional de Continência, que reuniu especialistas para discutir o tema, sugere que não se deve tomar nenhuma decisão terapêutica com base em diagnóstico de deficiência esfíncteriana intrínseca, seja através do VLPP (Pressão de Perda por Valsalva), seja do perfil pressórico uretral¹(C)²(D).

A cirurgia de *sling* pode ser usada em qualquer modalidade de incontinência urinária de esforço. Existem muitos trabalhos que se utilizando de diversos tipos de *sling*, sejam autólogos, sejam sintéticos, em pacientes com todas as variações de incontinência urinária de esforço, revelam que os resultados não apresentam diferença significativa³(A)⁴(B).

Com relação às complicações associadas à utilização dos *slings* temos: as imediatas, representadas por retenção urinária, cistites e perfuração vesical ou de vasos sanguíneos; e as tardias, que perfazem as disfunções miccionais, hiperatividade detrusora “de novo”, infecções urinárias de repetição e erosões nos casos dos *slings* sintéticos^{3,5,6}(A)⁴(B).

Recomendação

Slings podem ser utilizados em qualquer tipo de incontinência urinária de esforço.

2. QUANDO INDICAMOS A COLPOFIXAÇÃO RETROPÚBICA E QUAIS SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES?

A colpopexia retropúbica perdeu espaço para as cirurgias de *sling* por ter maior morbidade e demandar maior tempo de recuperação no pós-operatório. Todavia, os *slings* produzem mais disfunção miccional e cistites. A eficácia, contudo, é bastante semelhante, o que significa que a colpopexia retropúbica ainda pode ser indicada, na ausência da disponibilidade dos *slings* sintéticos ou minimamente invasivos.

Avaliando-se a cura objetiva, definida como teste do absorvente de 1 hora ≤ 1 grama associado ao teste de esforço negativo ao exame urodinâmico,





observa-se que no período analisado de seis meses não se demonstra diferença estatística entre os procedimentos cirúrgicos (67,6% para o *sling* sintético e 66,4% para a colpofixação retropúbica IC 95%: -0,092 - 0,116)⁷(**A**). Analisando-se a taxa de cura para a incontinência urinária de esforço por intermédio da avaliação do teste do absorvente de 1 hora \leq 1 grama, não são reportadas diferenças estatisticamente significativas para o período de 24 meses (65,3% para o *sling* sintético e 58,9% para a colpofixação retropúbica IC 95%: -0,043 - 0,171)⁶(**A**).

Utilizando-se o questionário BFLUTS, para avaliação dos resultados subjetivos de cura após período de cinco anos, em virtude das perdas de seguimento observadas, impõe-se uma limitação para a avaliação do impacto da cirurgia no tratamento da incontinência urinária de esforço⁸(**C**).

Com relação às complicações cirúrgicas reportadas no intraoperatório, entre as quais temos a perfuração vesical e vaginal, observa-se que na cirurgia do *sling* sintético foram mais comuns (11,8% para o *sling* sintético e 2,1% para a colpofixação retropúbica IC 95%: 0,043 - 0,151)⁷(**A**). Quando são analisadas as complicações no pós-operatório como hematoma retropúbico, infecção da ferida operatória, trombose venosa profunda e lesão vascular, observa-se que para a colpofixação retropúbica tais desfechos se apresentam com maior frequência (5,9% para o *sling* sintético e 15,8% para a colpofixação)⁷(**A**).

Recomendação

A colpofixação retropúbica apresenta eficácia semelhante à do *sling* sintético para a correção da incontinência urinária de esforço no período avaliado de seis meses a dois anos^{6,7}(**A**). A colpofixação retropúbica pode ser recomendada quando a paciente tem que realizar outro procedimento abdominal concomitante. Na ausência dessa necessidade, a cirurgia de *sling* sintético deve ser a primeira opção oferecida à paciente. Na ausência de *sling* sintético, a indicação ficará a critério de médico e paciente.

3. EXISTE BENEFÍCIO NA REALIZAÇÃO DO *SLING* TRANSOBTURATÓRIO QUANDO COMPARADO AO *SLING* RETROPÚBICO, COM RELAÇÃO À EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO?

Os *slings* retropúbicos podem ser implantados a partir do abdome ou da vagina, por meio da punção do espaço retropúbico (Retzius). Em ambas as situações, o acesso ao espaço retropúbico pode causar lesão de órgãos adjacentes, principalmente a bexiga e os grandes vasos⁹(**A**)¹⁰(**C**). Por essa razão, a técnica exige a realização de cistoscopia durante o ato operatório. Entretanto, o acesso retropúbico é o mais antigo, mais avaliado e apresenta resultados consistentes em todos os tipos de incontinência urinária de esforço.





O potencial benefício dos *slings* transobturatórios reside no fato de não entrarem no espaço retropúbico, diminuindo, portanto, os riscos de perfuração de órgãos adjacentes e de grandes vasos pélvicos.

Utilizando-se a classificação ISI (*Incontinence Severity Index*), nota-se que a abordagem transobturatória, indicada para a correção da incontinência urinária de esforço, não demonstra inferioridade no pós-operatório quando comparada à abordagem retropúbica (56,8% e 58,5%, respectivamente), com valores de ISI=0¹¹(**A**). Ambos os procedimentos mostram-se igualmente bem sucedidos nos 12 meses de pós-operatório, avaliados tanto pelo PGI-I (*Patient Global Index of Improvement*) quanto pelo EQ-5D (EuroQoL-5D), com melhoras nos sintomas de incontinência urinária de esforço de 71,6% para a abordagem retropúbica e 74,4% para a abordagem transobturatória¹¹(**A**)¹²(**B**).

Com relação às complicações observadas no intraoperatório, a abordagem retropúbica apresenta maior número de eventos quando comparada ao acesso transobturatório, principalmente com relação à perfuração vesical (8% para a abordagem retropúbica e 0% para a abordagem transobturatória)¹¹(**A**). Assim, pode-se deixar de realizar cistoscopia de rotina.

Finalmente, existem dados sugerindo que, em pacientes com incontinência urinária mais grave (casos recidivados e casos com pressão de perda sob esforço menor do que 40-60 cm H₂O), os resultados podem ser inferiores¹³(**B**). Em pacientes diagnosticadas como portadoras de deficiência intrínseca da uretra, a abordagem retropúbica apresenta melhores resultados, à avaliação urodinâmica, no período analisado de seis meses quando comparada à abordagem transobturatória (17,3% na abordagem retropúbica e 39% para a abordagem transobturatória demonstraram piora na incontinência urinária de esforço durante a repetição do estudo urodinâmico)¹⁴(**A**).

Recomendação

Nas mulheres portadoras de incontinência urinária de esforço, associada ao defeito intrínseco da uretra, o tratamento por meio da abordagem retropúbica apresenta uma redução na recorrência de incontinência urinária, à avaliação urodinâmica, comparando-se à abordagem transobturatória, no período analisado de seis meses¹⁴(**A**). Quando não se leva em consideração o defeito intrínseco da uretra associado à incontinência urinária, a abordagem transobturatória não se mostra inferior à retropúbica para o tratamento da incontinência urinária de esforço pelo período avaliado de 12 meses¹¹(**A**)¹²(**B**). A abordagem transobturatória apresenta menor risco de perfuração vesical^{11,14}(**A**).

À luz dos dados atuais, as duas técnicas podem ser indicadas de acordo com a preferência e experiência do cirurgião; todavia as pacientes devem ser avisadas das potenciais diferenças na evolução de cada uma.





4. ENTRE AS FAIXAS TRANSOBTURATÓRIAS UTILIZADAS PARA CORREÇÃO CIRÚRGICA DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO, QUAL APRESENTA MELHOR EFICÁCIA: “OUTSIDE-IN” OU “INSIDE-OUT”?

Observando-se o sucesso cirúrgico pela avaliação da cura objetiva analisada por intermédio do teste de esforço negativo ao estudo urodinâmico e teste do absorvente de 1 hora < 1 grama, a abordagem transobturatória (inside-out) apresenta taxa de cura de 81,5% e a abordagem *outside-in* de 87,3%, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas (IC 95%: -0,187 - 0,071) quando avaliado no período de 12 meses¹⁵(B).

Avaliando-se as complicações no intraoperatório, expressas por perfuração vesical e dano à uretra, observa-se ausência de complicações para a abordagem *inside-out* e 1,8% para a *outside-in* com IC 95%: - 0,077 - 0,091¹⁵(B). Levando-se em consideração perfuração de parede vaginal ou lesão de mucosa, notam-se na abordagem *outside-in* 15% de eventos comparando-se com a ocorrência de 1,7% para a *inside-out* com IC 95%: 0,037 - 0,229¹⁶(A).

Considerando-se a dor no período de seis horas do pós-operatório, analisada por intermédio da escala de pontuação visual VAS (*visual analog scale*) 0-100 mm, observa-se que maior número de pacientes submetidas à abordagem *inside-out* necessita de terapia analgésica quando comparada à *outside-in*, 45% e 25%, respectivamente¹⁶(A). Após esse período e expandindo-se a avaliação da dor até 24 horas de pós-operatório, não se observa diferença estatisticamente significativa entre os procedimentos (61,7% para abordagem *inside-out* e 50% para abordagem *outside-in*) com IC 95%: -0,059 - 0,293¹⁶(A).

Recomendação

As abordagens transobturatórias *inside-out* e *outside-in* apresentam-se como procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, acompanhados de pequenas complicações e similarmente eficazes para o tratamento da incontinência urinária de esforço no período avaliado de 12 meses¹⁵(B)¹⁶(A). Entretanto, a abordagem *inside-out* apresenta-se mais dolorosa nas primeiras seis horas após a cirurgia¹⁶(A).

Qualquer uma das duas técnicas pode ser utilizada, devendo-se levar em consideração a experiência do cirurgião com o material utilizado.



5. EM PACIENTES PORTADORAS DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO QUE SERÃO SUBMETIDAS À CORREÇÃO CIRÚRGICA, QUAL ABORDAGEM APRESENTA MELHORES RESULTADOS: COLPOSSUSPENSÃO LAPAROSCÓPICA OU SLING SINTÉTICO?

A comparação da técnica videolaparoscópica com a dos *slings* sintéticos tem razão de ser, uma vez que ambas têm proposta de oferecer menor morbidade, ou seja, são consideradas técnicas minimamente invasivas. Existem poucos estudos abordando essa questão clínica e eles sugerem que os *slings* são melhores (mais eficientes e mais simples) quando comparados à colpossuspensão laparoscópica¹⁷(**A**).

Avaliando-se a cura objetiva, definida como teste de esforço negativo ao exame urodinâmico, observa-se que no período analisado de $20,6 \pm 8$ meses a correção cirúrgica da incontinência urinária por meio do *sling* sintético se apresenta com menor número de falhas quando comparado à colpossuspensão laparoscópica (3,2% versus 18,8%, respectivamente)¹⁸(**B**). Acessando-se a taxa de cura subjetiva por meio do questionário UDI (*Urogenital Distress Inventory*) e IIQ-7 (*Incontinence Impact Questionnaire*), observa-se que no período analisado de um a dois anos ocorre uma melhora significativa nos episódios de incontinência relatados em ambas as abordagens cirúrgicas^{18,19}(**B**). Entretanto, sintomas subjetivos de incontinência, tais como urgência miccional e incontinência urinária de esforço, apresentam-se significativamente mais frequentes na colpossuspensão laparoscópica¹⁸(**B**).

Recomendação

Os *Slings* sintéticos devem ser oferecidos como primeira opção de tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço, reservando-se a colpossuspensão laparoscópica para os casos em que exista a necessidade de realização de outra laparoscopia concomitante. As pacientes, contudo, devem ser avisadas de que os resultados parecem ser inferiores.

6. QUAL ABORDAGEM APRESENTA MELHORES RESULTADOS EM LONGO PRAZO: COLPOSSUSPENSÃO LAPAROSCÓPICA OU ABERTA (TRADICIONAL)?

A validade dessa pergunta serve apenas para dar respaldo à recomendação da pergunta anterior, que sugere que a colpossuspensão laparoscópica pode ser utilizada em casos em que a paciente vai ser submetida concomitantemente a outro procedimento por laparoscopia.

Analisando-se as taxas de sucesso da correção cirúrgica empregando-se a colpossuspensão laparoscópica ou aberta (tradicional), observa-se que para o



período avaliado de seis e 18 meses são apresentados resultados semelhantes (90,9% em seis meses e 87,9% em 18 meses, para a colpossuspensão laparoscópica; e 90% e 85%, respectivamente, para a colpossuspensão aberta)¹⁹(B).

Recomendação

A colpossuspensão laparoscópica pode ser utilizada no tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço em casos nos quais a paciente será submetida concomitantemente a outro procedimento por laparoscopia.

7. QUAL MÉTODO APRESENTA O MELHOR RESULTADO PARA O TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO: SLING AUTÓLOGO OU SINTÉTICO?

O *sling* autólogo demonstra como vantagens o baixo custo aliado à reduzida morbidade. Por outro lado, o *sling* sintético tem como atrativos a dissecação menos extensa e tempo cirúrgico reduzido. Os *slings* aponeutóricos e sintéticos parecem apresentar índices semelhantes de disfunções miccionais – os últimos, entretanto, exibem tempo de internação mais curto e menores índices de dor e infecção de ferida operatória. Por outro lado, os *slings* sintéticos apresentam maior índice de erosão de órgãos e de complicações de maior gravidade. O índice geral de complicações graves dos *slings* sintéticos é bastante baixo e não existem dados de complicações graves dos *slings* aponeuróticos, seja por ausência dessas complicações, seja por ausência de relatos na literatura¹⁷(A).

Avaliando-se a taxa de cura objetiva, definida como ausência de perda urinária à tosse ou a não utilização de absorvente, observa-se que após o período de seis meses tanto o *sling* sintético quanto o autólogo (aponeurose do músculo reto abdominal) se apresentam igualmente eficazes (92,9% para o *sling* sintético e 92% para o *sling* de aponeurose com IC 95%: -0,134 - 0,152)²⁰(A).

Quando o tempo analisado passa a ser de 12 meses ou mais, em virtude das perdas de seguimento observadas, impõe-se uma limitação à avaliação do impacto das intervenções no tratamento da incontinência urinária de esforço²¹(C).

Recomendação

O *sling* de aponeurose do músculo reto abdominal apresenta-se tão eficaz quanto o *sling* sintético para a correção da incontinência urinária de esforço no período avaliado de seis meses²⁰(A).



8. NO TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO, QUAL É A IMPORTÂNCIA DESEMPENHADA PELA UTILIZAÇÃO DAS INJEÇÕES URETRAIS?

Vários agentes, tais como o politetrafluoreto, gordura autóloga, colágeno dérmico bovino e polímeros de silicone, já foram utilizados com resultados extremamente variáveis, mesmo quando comparados entre si^{22,23}(**B**).

Na avaliação do sucesso terapêutico, utilizando-se como parâmetro o teste do absorvente de 1 hora < 2,5 gramas e a ausência de intervenção alternativa, observa-se que no período avaliado de 12 meses as cirurgias, entre as quais citamos a colpossuspensão retropúbica, colpossuspensão laparoscópica e cirurgias de alça, apresentam melhores resultados quando comparadas à injeção de colágeno na submucosa (50% para o colágeno e 63% para a cirurgia)²⁴(**B**).

Analisando-se as complicações urogenitais, entre elas retenção urinária e hematúria transitória, observa-se maior número de eventos na abordagem cirúrgica quando comparada à injeção de colágeno (31,5% para a cirurgia e 14,1% para o colágeno)²⁴(**B**).

Recomendação

A utilização do colágeno injetável apresenta resultados inferiores quando comparado à correção cirúrgica no tratamento da incontinência urinária de esforço²⁴(**B**). Entretanto, tal abordagem terapêutica, associada a baixa morbidade e menor tempo de recuperação, deve ter resultados redefinidos para outras populações, tais como idosas portadoras de comorbidades que contraindicariam o procedimento cirúrgico.

9. O TIPO DE ANESTESIA PODE INFLUENCIAR O RESULTADO CIRÚRGICO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO CORRIGIDA POR *SLING* SINTÉTICO?

Novos conhecimentos a respeito da fisiopatologia da incontinência urinária de esforço levaram ao desenvolvimento dos *slings* de uretra média, feitos com material sintético (polipropileno). Uma das vantagens atribuídas ao novo método é a possibilidade de realização com anestesia local. Foi postulado que a utilização de anestesia local permitiria à paciente realizar uma manobra de esforço mais eficiente durante o procedimento, fato que facilitaria ao cirurgião a realização do ajuste da tensão do *sling*. Em tese, essa medida poderia levar a uma maior eficácia e menor produção de distúrbios urinários obstrutivos secundários à hipercorreção.



A anestesia espinal está significativamente associada à redução da pressão intra-abdominal durante a correção cirúrgica por *sling* sintético. Entretanto, a eficácia dessa correção realizada sob anestesia espinal é comparável à da cirurgia realizada sob o efeito da anestesia local, não demonstrando diferença significativa no período avaliado de 13 meses (índice de falha de 6% e 2,8% para anestesia local e espinal, respectivamente, não demonstrando diferença significativa)²⁵(**B**).

Outro ponto importante a ser levado em consideração na indicação da analgesia para o tratamento cirúrgico por *sling* sintético da incontinência urinária de esforço seriam as hipercorreções, que predisporiam as pacientes à obstrução urinária²⁶(**B**). Pacientes submetidas à correção cirúrgica sob efeito da anestesia geral ficam impedidas de promover a elevação da pressão intra-abdominal, aumentando-se, portanto, o risco para tal desfecho. A correção cirúrgica por *sling* sintético por meio da anestesia epidural é comparável àquela realizada sob efeito da anestesia geral, não apresentando diferença significativa com relação ao número de pacientes que evoluíram para a retenção urinária (retenção urinária no grupo submetido à anestesia epidural de 7,3% e no grupo sob efeito de anestesia geral de 4,4%)²⁶(**B**).

Recomendação

O tipo de anestesia empregada para a correção cirúrgica por *sling* sintético da incontinência urinária de esforço não determina diferença significativa sobre os índices de falha ou hipercorreção cirúrgica. Todavia, a definição da anestesia deverá ser feita por cirurgião e anestesista em conjunto, de acordo com as condições clínicas da paciente.

10. EXISTE DIFERENÇA DE EFICÁCIA OU DE MORBIDADE QUANDO DIFERENTES TIPOS DE *SLING* SINTÉTICO RETROPÚBICO SÃO COMPARADOS?

O *sling* sintético retropúbico introduzido a partir da região suprapúbica em direção à vagina apresenta perfuração vesical em 24,4% das pacientes, comparando-se com 23,3% quando essa implantação é realizada de maneira inversa, não havendo, portanto, diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens²⁷(**A**).

Com relação à taxa de cura objetiva, utilizando-se o teste do absorvente de 1 hora \leq 1 grama como parâmetro, observa-se que no período de pós-operatório os resultados se apresentam semelhantes entre as duas abordagens retropúbicas (80,6% e 87,1%, na abordagem *suprapubic arc sling* e na abordagem *tension-free vaginal tape*, respectivamente)²⁸(**A**). Quando o período considerado para avaliação da melhora objetiva da incontinência urinária de esforço passa



a ser de 12 meses, analisado por meio do teste do absorvente de 1 hora \leq 2 gramas, observam-se resultados semelhantes entre as duas abordagens (82,9% e 93%, respectivamente, com IC 95%: -0,037 a 0,239)²⁷(**A**).

Recomendação

Comparando-se as duas abordagens retropúbicas para implantação de *sling* sintéticos, observa-se que ambos os procedimentos são igualmente eficazes para o tratamento da incontinência urinária de esforço, levando-se em consideração o período pós-operatório e de 12 meses após correção cirúrgica^{27,28}(**A**). Entretanto, a escolha do tipo de *sling* sintético retropúbico deverá ser tomada pelo cirurgião, de acordo com a sua experiência e treinamento, sempre levando em consideração a opinião da paciente.





REFERÊNCIAS

1. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, Bloom D, Sanvordenker J, Ritchey M, et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol*. 1993;150(5 Pt 1):1452-4.
2. 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.
3. Bezerra CA, Bruschini H, Cody DJ. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD001754.
4. Chaikin DC, Rosenthal J, Blaivas JG. Pubovaginal fascial sling for all types of stress urinary incontinence: long-term analysis. *J Urol*. 1998;160(4):1312-6.
5. Chai TC, Albo ME, Richter HE, Norton PA, Dandreo KJ, Kenton K, et al. Complications in women undergoing Burch colposuspension versus autologous rectus fascial sling for stress urinary incontinence. *J Urol*. 2009;181(5):2192-7.
6. Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol*. 2004Feb;190(2):324-31.
7. Ward K, Hilton P; United Kingdom and Ireland Tension-free Vaginal Tape Trial Group. Prospective multicentre randomised trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ*. 2002;325(7355):67.
8. Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. *BJOG*. 2008;115(2):226-33.
9. Latthe PM, Foon R, Tooze-Hobson P. Transobturator and retropubic tape procedures in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *BJOG*. 2007;114(5):522-31.
10. Zilbert AW, Farrell SA. External iliac artery laceration during tension-free vaginal tape procedure. *Int Urogynecol J*. 2001; 12:141-3.
11. Barber MD, Kleeman S, Karram MM, Paraiso MF, Walters MD, Vasavada S, et al. Transobturator tape compared with tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):611-21.
12. Rinne K, Laurikainen E, Kivelä A, Aukee P, Takala T, Valpas A, et al. A randomized trial comparing TVT with TVT-O: 12-month results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(8):1049-54.
13. O'Connor RC, Nanigian DK, Lyon MB, Ellison LM, Bales GT, Stone AR. Early outcomes of mid-urethral slings for female stress urinary incontinence stratified by valsalva leak point pressure. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(7):685-8.
14. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1253-61.
15. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Monarc vs TVT-O for the treatment of primary stress incontinence: a randomized study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(2):185-90.



16. But I, Faganelj M. Complications and short-term results of two different transobturator techniques for surgical treatment of women with urinary incontinence: a randomized study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(6):857-61.
17. Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006375.
18. 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.
19. Jelovsek JE, Barber MD, Karram MM, Walters MD, Paraiso MF. Randomised trial of laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: long-term follow up. *BJOG.* 2008;115(2):219-25; discussion 225.
20. Wadie BS, Edwan A, Nabeeh AM. Autologous fascial sling vs polypropylene tape at short-term followup: a prospective randomized study. *J Urol.* 2005;174(3):990-3.
21. Sharifiaghdas F, Mortazavi N. Tension-free vaginal tape and autologous rectus fascia pubovaginal sling for the treatment of urinary stress incontinence: a medium-term follow-up. *Med Princ Pract.* 2008;17(3):209-14.
22. Bano F, Barrington JW, Dyer R. Comparison between porcine dermal implant (Permacol) and silicone injection (Macropastique) for urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16(2):147-50; discussion 150.
23. Ghoniem G, Corcos J, Comiter C, Bernhard P, Westney OL, Herschorn S. Cross-linked polydimethylsiloxane injection for female stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, single-blind study. *J Urol.* 2009;181(1):204-10.
24. Corcos J, Collet JP, Shapiro S, Herschorn S, Radomski SB, Schick E, et al. Multicenter randomized clinical trial comparing surgery and collagen injections for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology.* 2005;65(5):898-904.
25. Adamiak A, Milart P, Skorupski P, Kuchnicka K, Nestorowicz A, Jakowicki J, et al. The efficacy and safety of the tension-free vaginal tape procedure do not depend on the method of analgesia. *Eur Urol.* 2002;42(1):29-33.
26. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Assessment of TVT efficacy in the management of patients with genuine stress incontinence with the use of epidural vs intravenous anesthesia. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007;18(10):1197-200.
27. Andonian S, Chen T, St-Denis B, Corcos J. Randomized clinical trial comparing suprapubic arch sling (SPARC) and tension-free vaginal tape (TVT): one-year results. *Eur Urol.* 2005;47(4):537-41.
28. Tseng LH, Wang AC, Lin YH, Li SJ, Ko YJ. Randomized comparison of the suprapubic arc sling procedure vs tension-free vaginal taping for stress incontinent women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16(3):230-5.

INFECÇÃO URINÁRIA NA MULHER: INVÉSTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

*Carlos Alberto Ricetto Sacomani
Júlio Resplande de Araújo Filho
Márcio de Carvalho
Miriam Dambros
Ricardo Simões
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Infection, Urinary Tract OR Tract Infections, Urinary OR Urinary Tract Infection) AND Cystitis AND Risk Factor AND (Urinalyses OR Urinalysis) AND (Diagnosis, Laboratory OR Laboratory Techniques and Procedures) AND Staining and Labeling AND (Anti-Bacterial Agents OR Agents, Anti-Bacterial) AND (Diseases, Vaginal OR Vaginal Disease). Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar as principais recomendações referentes ao diagnóstico da infecção do trato urinário na mulher.



INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é patologia extremamente frequente, que ocorre em todas as faixas etárias. Segundo dados da *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*, para o ano de 2007, as ITUs foram responsáveis, nos Estados Unidos, por mais de 8,6 milhões de consultas/ano¹(**B**). Estima-se ainda que mais de 50% das mulheres apresentarão um episódio de ITU durante a vida²(**B**).

Do ponto de vista clínico, a infecção do trato urinário pode comprometer tanto o trato urinário baixo, onde a presença de bactérias se limita à bexiga, quanto o superior, sendo que na mulher a *Escherichia coli* é o patógeno mais frequente, associado a 75% a 95% dos episódios de cistite não complicada e pielonefrite. O restante dos casos encontra-se associado a outras enterobactérias como *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus agalactiae* (estreptococo β -hemolítico do grupo B)³(**B**).

Cistite é a infecção limitada ao trato urinário inferior com sintomas de disúria, polaciúria e, eventualmente, dor suprapúbica⁴(**D**). Quatro sintomas e um sinal (disúria, frequência, hematúria, dor nas costas, dor em ângulo costovertebral) aumentam significativamente a probabilidade de ITU⁵(**B**). Considera-se complicada a cistite que ocorre em pacientes com alteração funcional ou estrutural do trato urinário ou com doenças que predisõem à infecção do trato urinário como diabetes ou aids. O uso de cateteres urinários, o transplante renal e a gravidez também são considerados critérios de ITU complicada⁶(**D**). Na prática, a ocorrência em qualquer paciente que não seja mulher, jovem, saudável e não grávida, na comunidade, é considerada cistite complicada. A diferenciação entre cistite complicada e não complicada é vital devido aos aspectos relacionados à evolução clínica e à escolha e duração da antibioticoterapia⁶(**D**). Pielonefrite aguda é a infecção do parênquima renal e do sistema pielocalicial junto com bacteriúria significativa, geralmente acompanhada de febre, dor lombar e calafrios⁶(**D**).

Em mulheres jovens, os maiores fatores de risco para cistite são atividade sexual recente ou frequente, uso de espermicida e antecedente de ITU⁷(**A**). Outros fatores que aumentam o risco de cistite são mudanças na flora vaginal devido à menopausa ou uso de antibióticos e alterações no esvaziamento vesical por causa da cistocele ou prolapso uterino.

1. QUAL É O PAPEL DA ANÁLISE DE URINA (UROANÁLISE, URINA I, ELEMENTOS ANORMAIS E SEDIMENTO, ROTINA, SUMÁRIO DE URINA, BIOQUÍMICA E SEDIMENTO) PARA DIAGNÓSTICO DE ITU NA MULHER?

A uroanálise é basicamente composta de análise física, análise química e exame microscópico, sendo realizada essencialmente de urina coletada do jato



urinário médio. A análise de urina para avaliação de leucocitúria e bacteriúria pode ser realizada por técnicas convencionais, com exame microscópico da urina centrifugada. Apesar de Kass ter definido o valor de 5 leucócitos/campo em aumento de 40 vezes, esse exame tem baixa reprodutibilidade, sensibilidade, especificidade e VPP (Valor Preditivo Positivo), identificando apenas 30% a 50% dos casos de ITU⁸(**D**). Por outro lado, a técnica de câmara de contagem do hemocitômetro para análise de urina não centrifugada tem sensibilidade de 96% na identificação de adultos sintomáticos com ITU, utilizando-se como piúria um valor igual a ou maior que 10 leucócitos/mm³ ⁹(**D**).

Em mulheres com queixa de disúria, polaciúria, ausência de corrimento vaginal, sem fatores de risco associados e sem história de cistite recorrente, não é necessário realizar uroanálise e pode-se introduzir tratamento empírico. Se a história não for típica, então exame de urina pode ser realizado, lembrando que parâmetros como piúria e micro-hematúria variam conforme a hidratação da paciente, velocidade de centrifugação da urina e intensidade da resposta inflamatória. Resultado positivo para leucócitos ou nitrito correlaciona-se com 80% de probabilidade de ITU. Porém, um resultado negativo não exclui a probabilidade de ITU, sendo indicados urocultura e acompanhamento clínico⁵(**B**).

Recomendação

A uroanálise não é necessária para o diagnóstico de infecção urinária não complicada em mulheres com sintomas de disúria, polaciúria e ausência de corrimento vaginal.

Exame negativo não exclui a probabilidade de ITU (resultado falso-negativo para bacteriúria, mesmo na presença de infecção ativa), que deve ser investigada por meio de cultura de urina em casos de ITU complicada. Da mesma forma, resultados falso-positivos podem ocorrer, como nos casos de contaminação da coleta.

2. EM MULHERES COM QUADRO CLÍNICO DE CISTITE, QUANDO ESTÁ INDICADA A REALIZAÇÃO DE CULTURA DE URINA?

A cultura de urina é realizada para confirmar bacteriúria e suscetibilidade do uropatógeno infectante, sendo que a presença de mais de 100.000 unidades formadoras de colônia – UFC/ml na cultura confirma, classicamente, o diagnóstico de ITU. Esse teste, considerado o padrão ouro do diagnóstico laboratorial de um quadro de infecção urinária, é indicado para todas as mulheres com suspeita de pielonefrite, entretanto não é necessário para o diagnóstico de cistite, tendo em conta a fiabilidade da história clínica da paciente no estabelecimento do diagnóstico^{10,11,19}(**D**)⁵(**B**)²²(**A**). Além disso, estudos que compararam cultura de amostras coletadas de urina de jato médio e por meio de punção suprapúbica (técnica estéril) em mulheres com cistite têm mostrado que o critério tradicional adotado para uma cultura positiva de urina (10⁵ UFC/ml) é insensível ao diagnóstico



de cistite, uma vez que 30% a 50% das mulheres sintomáticas apresentam valores inferiores a 10.000 UFC/ml¹⁸(**B**). Dessa sorte, a solicitação de exames subsidiários deve ser realizada pelo médico assistente nos casos em que julgar necessário, devendo-se considerar que em mulheres sintomáticas urocultura positiva com 100 UFC/ml de urina é altamente indicativa da presença de infecção urinária.

Apesar de a cistite representar uma frequente causa de disúria, outras desordens podem se apresentar com a mesma sintomatologia, como uretrite causada por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* e vaginite causada por espécies de *Cândida* ou por *Trichomonas vaginalis*. Em virtude dessa similaridade, a presença de outros sintomas como frequência urinária, urgência e hematúria, acessados pela história clínica em adição à disúria, aumenta a probabilidade de se estar realmente diante de um caso de infecção do trato urinário baixo, sendo, portanto, uma estratégia útil para o diagnóstico da cistite¹²(**B**).

Entretanto, mulheres que se apresentam com quadro clínico de cistite complicada, representada por T > 38°C, sintomas de dor abdominal, náuseas, vômitos, anormalidades urológicas ou renais crônicas, imunossupressão, diabetes mellitus ou quadro clínico atípico necessitam de avaliação adicional, realizada por meio de testes diagnósticos, incluindo a urocultura e o teste de suscetibilidade antimicrobiana¹³(**D**).

Recomendação

Em mulheres sem fatores de risco para ITU complicada nem queixas vaginais e com sintomas de disúria e polaciúria, existe elevada probabilidade de cistite, não havendo necessidade da solicitação de exames subsidiários para instituição do tratamento.

3. HÁ INDICAÇÃO DE UROCULTURA APÓS O TRATAMENTO?

Urocultura de controle é desnecessária em mulheres saudáveis que alcançaram a resolução dos sintomas após ter sido submetidas ao tratamento de cistite não complicada ou pielonefrite, uma vez que os resultados são quase que na totalidade negativos e o risco relativo de ITU subsequente é equivalente ao de mulheres que não fizeram o exame¹⁴(**B**)²⁰(**D**). Exceção se faz às gestantes, para as quais o tratamento da bacteriúria assintomática é recomendado, e nos casos de persistência dos sintomas ou ITUs recorrentes¹⁵(**A**).

Recomendação

Não há necessidade de realizar cultura de urina após o tratamento com resolução dos sintomas em mulheres saudáveis.



4. QUAL É O PAPEL DOS EXAMES DE IMAGEM NAS MULHERES COM CISTITE NÃO COMPLICADA?

O diagnóstico da infecção do trato urinário é primariamente baseado na sintomatologia, associada ou não a exames subsidiários⁵(**B**)¹⁶(**D**). Em geral, a abordagem da infecção não complicada do trato urinário baixo em mulheres não requer avaliação radiológica, sendo a avaliação clínica detalhada, análise do sedimento urinário e cultura suficientes para diagnosticar a maioria das ITUs. Comumente, a solicitação de exames de imagem deve ser reservada para casos em que ocorra falha do tratamento ou então naqueles com sintomatologia importante, podendo também ser feita nos casos em que haja necessidade de diferenciar infecção do trato urinário alta da baixa¹⁷(**D**). Em mulheres com pielonefrite que apresentam doença grave ou em agravamento, persistência de febre 48 a 72 horas após início do tratamento antimicrobiano adequado, ou sintomas sugestivos de cálculo, abscesso ou obstrução, avaliação urológica por meio da solicitação de exames de imagem deve ser realizada. Também é razoável fazer estudos de imagem em mulheres que apresentam dois ou mais episódios recorrentes de pielonefrite.

Em mulheres com cistite recorrente, a avaliação urológica com o uso de ultrassonografia ou tomografia computadorizada apresenta baixo valor preditivo, não sendo portanto recomendada²¹(**D**). Todavia, deve ser considerada investigação imagiológica na persistência de hematúria ou em casos de múltiplas recorrências envolvendo a mesma cepa de bactéria.

Recomendação

O diagnóstico de infecção do trato urinário permanece predominantemente clínico. O papel principal desempenhado pelos exames de imagem é promover a investigação de pacientes com manifestações recorrentes e não usuais.

REFERÊNCIAS

1. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat.* 13 2011;(169):1-38.
2. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:227-41.
3. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:407-13.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol.* 2008;111:785-94.
5. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA.* 2002;287:2701-10.
6. Norris DL 2nd, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26:413-30, ix.
7. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335:468-74.
8. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. 1956. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 2):1016-9.
9. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med.* 1983;75:53-8.
10. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349:259-66.
11. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *BMJ.* 2006;332:94-7.
12. Komaroff AL, Pass TM, McCue JD, Cohen AB, Hendricks TM, Friedland G. Management strategies for urinary and vaginal infections. *Arch Intern Med.* 1978;138:1069-73.
13. Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Dis Mon.* 2003;49:83-98.
14. Winickoff RN, Wilner SI, Gall G, Laage T, Barnett GO. Urine culture after treatment of uncomplicated cystitis in women. *South Med J.* 1981;74:165-9.
15. Schultz HJ, McCaffrey LA, Keys TF, Nobrega FT. Acute cystitis: a prospective study of laboratory tests and duration of therapy. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:391-7.
16. Bjerklund Johansen TE. Diagnosis and imaging in urinary tract infections. *Curr Opin Urol.* 2002;12:39-43.
17. Browne RF, Zwirowich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 3:E168-83.
18. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307:463-8.
19. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am.* 2008;35:1-12, v.
20. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
21. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:259-68.
22. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD007182.

INFECÇÃO URINÁRIA DE REPETIÇÃO

*Carlos Alberto Ricetto Sacomani
José Carlos Cezar I. Truzzi
Júlio Resplande de Araújo Filho
Márcio de Carvalho
Ricardo Simões
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Tract Infections AND (Recurrences OR Relapse) AND Bacterial Vaccines AND Beverages AND Phytotherapy AND (Vaccinium Macrocarpon OR Cranberries) AND Estriol AND Administration, Intravaginal AND Adjuvants, Immunologic AND Pregnancy AND Probiotics. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, e utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar as principais recomendações referentes ao tratamento das infecções urinárias de repetição.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é patologia extremamente frequente, que



ocorre em todas as faixas etárias. Na vida adulta, a incidência de ITU se eleva e o predomínio no sexo feminino se mantém, com picos de maior acometimento no início ou relacionado à atividade sexual; durante a gestação ou na menopausa, de forma que cerca de 50% a 80% das mulheres terão ao menos um episódio de ITU na vida e 15%, ao menos uma ao ano.

A ITU recorrente (ITUr) é caracterizada pela presença de dois ou mais episódios de ITU em seis meses ou três ou mais episódios ao ano após a cura da primeira infecção e acomete aproximadamente 30% a 50% das mulheres que desenvolvem o quadro de cistite aguda¹(D).

Alteração da flora vaginal, estados de hipoestrogenismo, diabetes mellitus, imunodepressão, incontinência urinária, atividade sexual, uso de diafragmas ou espermicidas e gestação são citados como fatores de risco²(D)³(C)⁷(B). Predisposição genética nos casos de ITU de repetição também é encontrada, sendo que mulheres cujos parentes de primeiro grau são acometidos pela ITUr possuem maior chance de desenvolver o problema³(C).

Em geral, mulheres com ITUr não apresentam nenhuma alteração anatômica do trato urinário, não se fazendo necessária, de rotina, a realização de exames de imagem contrastados e cistoscopia⁴(B).

O tratamento clássico da ITU de repetição envolve a antibioticoprofilaxia em diferentes esquemas, devendo-se levar em consideração o antibiograma, custo e tolerabilidade⁵(D). Todavia, terapias profiláticas alternativas como Cranberry, probióticos e extrato de *E. coli* têm sido propostas, em virtude do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos⁶(D).

Independentemente do método profilático adotado, o acompanhamento desses episódios deve ser feito por meio de cultura e testes de suscetibilidade (quando possíveis), para o ajuste terapêutico dos episódios sintomáticos iniciais e para guiar a seleção antibiótica de um episódio subsequente.

1. QUAL É O VALOR DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS DE REPETIÇÃO?

A antibioticoprofilaxia é método efetivo na prevenção das infecções urinárias não complicadas recorrentes. Consistindo na administração de antibióticos em baixas doses, algumas abordagens encontram-se disponíveis para a profilaxia como a **profilaxia contínua** e **profilaxia pós-coito**.

Revisão sistemática incluindo 19 ensaios clínicos envolvendo mais de 1.000 mulheres não grávidas saudáveis, com dois ou mais episódios de ITU diagnosticados no período de 12 meses, identificou que pacientes submetidas à profilaxia apresentavam menor número de episódios de recorrência microbiológica em comparação àquelas não tratadas (recorrência de 0 a 0,9 pessoas/ano e 0,8 a 3,6 pessoas/ano respectivamente, com risco relativo de





0,21 (IC95%: 0,13 a 0,33)⁸(**A**). Nessa análise, em que os agentes microbianos utilizados foram a norfloxacin, ciprofloxacina, nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima, cefalexina, cefaclor e perfloxacin, não foi possível estabelecer qual tipo de antibiótico esteve relacionado aos melhores resultados em termos de recorrência microbiológica e recorrência clínica, bem como por quanto tempo os agentes deveriam ser utilizados para profilaxia⁸(**A**).

Na antibioticoprofilaxia contínua, as opções mais comumente utilizadas, associadas a menores efeitos colaterais e pouco onerosas, incluem a nitrofurantoína na dose de 100 mg/dia, cotrimoxazol (associação sulfametoxazol-trimetoprima) e quinolonas (**Tabela 1**)⁹⁻¹⁷(**B**).

Tabela 1. Antimicrobianos mais comumente utilizados na profilaxia da ITU de repetição.

Antibióticos	Dose
Ciprofloxacina	125 mg/dia
Norfloxacin	200 - 400 mg/dia
Nitrofurantoína	50 - 100 mg/dia
Cefalexina	250 mg/dia
Sulfametoxazol-trimetoprima	200/40 mg/dia

O sulfametoxazol-trimetoprima, utilizado por mais de 30 anos como terapia de primeira linha para a ITU, é opção para a profilaxia da cistite recorrente. Todavia, em virtude do aumento da resistência antimicrobiana a esse agente, aproximando-se de 18% a 22% em algumas áreas dos Estados Unidos e Europa, tem sido levantadas questões sobre o seu papel no tratamento da cistite^{22,23}(**B**). Estudo analisando a resistência aos antimicrobianos em mulheres com cistite em países da Europa e no Brasil (estudo ARESC) relatou elevadas taxas de resistência entre *E. coli* a vários antimicrobianos comumente utilizados para ITU, incluindo sulfametoxazol-trimetoprima (29%) e fluoroquinolonas (8%), estando este fármaco reservado somente a pacientes reconhecidamente não alérgicos, e com a prevalência local da resistência em urina isolada menor que 15% a 20%²⁴(**B**).

Existem poucos estudos avaliando o uso da fosfomicina como agente profilático nos casos de ITU de repetição. Em ensaio clínico randomizado duplo-cego, a eficácia e a segurança da fosfomicina (dose de 3,0 g a cada dez dias durante seis meses) para a profilaxia foram avaliadas em 317 mulheres não grávidas com história de ITUs recorrentes, por um período de 12 meses. Nesse estudo, foi possível observar que o número de ITUs por paciente/ano no grupo submetido ao tratamento com fosfomicina foi de 0,14 em comparação a 2,97 no grupo placebo ($p < 0,001$)¹⁸(**B**). Com relação ao tempo para a primeira recidiva, foi possível observar que para pacientes submetidas à profilaxia com fosfomicina este foi significativamente maior



(38 dias) em detrimento ao grupo placebo (seis dias) ($P < 0,01$)¹⁸(**B**).

Não existe tempo determinado para manutenção da profilaxia, com alguns autores recomendando sua utilização por período de seis meses, seguido de um período de observação, podendo a manutenção ser ainda ampliada para períodos mais extensos como dois ou mais anos (naqueles pacientes que continuam a ter infecções sintomáticas mesmo após interrupção da profilaxia antimicrobiana)^{9,16,19,21}(**B**)²⁰(**C**). Estudos ainda sugerem que a profilaxia não parece modificar a história natural da ITU de repetição e que a maioria das mulheres volta aos seus padrões anteriores de ITU uma vez que a profilaxia é interrompida⁸(**A**).

Com relação à profilaxia pós-coito, estudos demonstram redução consistente na frequência de ITU de repetição por meio de dose única de antimicrobiano, podendo este ser método mais eficiente e aceitável do que a profilaxia contínua nas mulheres cujos sintomas aparecem relacionados com a atividade sexual. Os antimicrobianos de escolha devem ser os mesmos da antibioticoprofilaxia contínua e indicados, sobretudo, às pacientes em que a ocorrência da infecção do trato urinário se encontra relacionada ao coito. Estudos sugerem redução equivalente nas taxas de infecção a partir da utilização de sulfametoxazol-trimetoprima, nitrofurantoína, cefalexina e fluoroquinolonas, sendo tão efetivo quanto o esquema contínuo, mas em doses menores²⁵⁻²⁷(**B**)²⁸(**D**). Estudo placebo-controlado avaliando a profilaxia pós-coito em pacientes com ITUr demonstrou diminuição nas taxas de recorrência com uso do sulfametoxazol-trimetoprima na dose de 40/200 mg (0,3 episódio paciente/ano) em comparação com placebo (3,6 episódios paciente/ano)²⁷(**B**).

Recomendações

Antes de qualquer regime profilático ser iniciado, a erradicação de episódio de infecção do trato urinário deve ser assegurada por meio de cultura de urina negativa.

A implementação de esquema profilático contínuo para o tratamento de episódios recorrentes de infecção urinária durante período de seis a 12 meses encontra-se relacionada a redução na taxa de ITU, embora haja frequente recorrência após sua suspensão. A profilaxia pós-coito é tão eficaz quanto o uso contínuo de antimicrobianos na redução da infecção urinária quando os episódios da infecção estão relacionados com a atividade sexual, podendo ter a vantagem do emprego em doses menores. Contudo, esse método é menos vantajoso quando as relações sexuais são realizadas com frequência diária ou, mesmo, quando o coito é realizado com maior frequência.

A decisão sobre o tipo de profilaxia a ser utilizada (contínua ou pós-coito) depende da frequência e característica das recorrências bem como da vontade do paciente de se comprometer com um regime específico. A escolha dos antimicrobianos deve ser baseada na história de alergia a medicamentos do paciente e na identificação e teste de suscetibilidade do organismo (antibiograma).



2. O SUCO DE CRANBERRY É EFICAZ NA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RECORRENTE?

O cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) é uma fruta vermelha, de sabor azedo, cultivada em alguns países da América do Norte. Estudos experimentais demonstraram, *in vitro*, que preparados de cranberry estiveram associados à diminuição significativa da adesão bacteriana tecidual de cepas de *Escherichia coli* e de outros patógenos comuns ao trato urinário inferior^{29,30}(D). A liberação de protoancianidinas na urina após a ingestão do suco de cranberry e, conseqüentemente, a diminuição da aderência bacteriana, por intermédio das fímbrias P, ao urotélio, no entanto, carecem de comprovação consistente, sendo que outros mecanismos parecem estar relacionados à ação celular do cranberry³¹(D).

Análises laboratoriais, estudos observacionais e alguns ensaios randomizados pequenos não controlados sugerem que a ingestão regular de suco de cranberry diminui o risco de ITU^{34,35}(D)³⁶⁻³⁸(B). Em estudo randomizado envolvendo 137 mulheres com idade superior a 45 anos e episódios recorrentes de ITU (dois ou mais episódios de ITU no último ano), a utilização de cápsulas de cranberry foi tão eficaz quanto a antibioticoprofilaxia com trimetoprima por seis meses na prevenção de recorrências³⁷(B). Todavia, ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, realizado com o intuito de avaliar os efeitos do uso do suco de cranberry sobre o risco de ITU recorrente entre 319 mulheres, identificou, no período de seguimento de seis meses, distribuição semelhante à dos episódios de ITU entre os grupos estudados³²(B).

Revisão sistemática com meta-análise concluiu que a utilização de produtos à base de cranberry (suco ou cápsula) comparado ao placebo não determina benefício, ou seja, não previne recorrência de episódios de ITU, sendo que em apenas alguns subgrupos de pacientes pequena eficácia na redução dos episódios de ITU de repetição, em um período de 12 meses, foi observada³³(A). Dessa forma, não há evidências suficientes para recomendar o emprego rotineiro do suco ou cápsulas de cranberry na prevenção da ITU de repetição.

Recomendação

Não há evidências suficientes para recomendar o emprego rotineiro de produtos à base de cranberry.

3. O USO DE ESTROGÊNIO TÓPICO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA REDUZ A FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RECORRENTE?

Alterações hormonais introduzidas pelo hipoestrogenismo determinam modificação da microbiota vaginal, tomando parte importante na patogênese da infecção urinária em mulheres idosas. Além disso, alterações atróficas urogenitais contribuem para maior





incidência de infecção do trato urinário e maior prevalência de outras condições como distúrbios da micção, prolapso uterino e higiene perineal precária, que acompanham as doenças neuromusculares, a incontinência fecal, as demências e, ainda, o uso de sondas. Dessa maneira, considerando-se o hipoestrogenismo como fator de risco para ITU recorrente, a administração de estrogênio tópico ou oral foi proposta.

A utilização de estrogênios por via oral não foi acompanhada de redução na frequência de ITU de repetição (RR=1,08 com IC95%: 0,88 a 1,33). Entretanto, os estrogênios quando utilizados por via vaginal estiveram relacionados com a redução na frequência dessa afecção (RR=0,64, com IC95%: 0,47 a 0,86)³⁹(A).

Ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo-controlado, analisou a utilização de estríol tópico (0,5 mg/dia) por mulheres na menopausa pelo período de oito meses, sendo observada incidência média de infecção do trato urinário em torno 0,5 em detrimento de 5,9 mediante o não tratamento ($p < 0,001$). Analisando-se a cultura vaginal, observou-se redução no número de culturas positivas para enterobactérias em comparação ao período prévio ao tratamento (67% *versus* 28%, respectivamente)⁴⁰(B).

Recomendação

A utilização de estrogênio tópico encontra-se associada à diminuição na taxa de colonização vaginal pelas enterobactérias. A administração tópica de estrogênio previne a recorrência de infecção do trato urinário em mulheres na menopausa. O uso de estrogênios por via oral não reduz a frequência de ITUr.

4. QUAL É O PAPEL DOS PROBIÓTICOS NA INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE?

O uso de probióticos, especialmente lactobacilos, tem sido aventado para a profilaxia de infecções do trato urinário, considerando que essas bactérias predominam na microbiota urogenital da mulher adulta sadia. Assim, o emprego de substâncias contendo lactobacilos administrados por via oral e vaginal poderia restaurar a flora local, diminuindo a adesão bacteriana e, portanto, prevenindo a ocorrência de infecções urinárias recorrentes⁴¹(D).

Embora alguns estudos mostrem efeito benéfico do uso dos probióticos contendo lactobacilos na infecção urinária, a documentação a respeito da estabilidade de tais produtos, bem como sua real eficácia, é limitada e inconclusiva^{42,43}(A).

Recomendação

O conhecimento insuficiente da ação dos probióticos na infecção urinária impede sua recomendação para a terapia e profilaxia dessa afecção.



5. A IMUNOTERAPIA ORAL (LISADO BACTERIANO DE *ESCHERICHIA COLI*) É ÚTIL NA PROFILAXIA DA INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE?

Diferentes sorotipos de *Escherichia coli* são os patógenos mais comuns em infecções do trato urinário, contabilizando 80% a 90% das infecções adquiridas em comunidade. Outros organismos que causam ITUs incluem espécies de *Proteus mirabilis*, *Morganella sp*, *Providencia sp*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas sp*, bem como o estafilococo e o enterococo, apesar de que a maioria dessas bactérias é mais comumente encontrada em ITUs complicadas e em infecções hospitalares. A imunestimulação com extratos de bactérias pode ser usada para fornecer proteção de longa duração contra ITUs⁴⁴(**A**).

Estudos *in vitro* mostram que o lisado bacteriano de *E. coli* promove a indução de interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e gama interferon dos monócitos do sangue periférico⁴⁵(**D**). No urotélio, a administração do extrato de *E. coli* mostrou diminuição do edema, de infiltrado de leucócitos e índices de hemorragia.

Estudo de meta-análise avaliando cinco estudos duplo-cegos, placebo-controlados, demonstrou proteção do lisado bacteriano em pacientes com infecção urinária recorrente⁴⁶(**A**). Estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, incluindo 454 mulheres, identificou que pacientes submetidas ao extrato de *E. coli* apresentaram redução significativa de recorrências⁴⁷(**B**).

Resultados semelhantes foram obtidos em revisão sistemática com meta-análise que incluiu cinco ensaios clínicos controlados por placebo. Nesse estudo, pode-se verificar que a incidência de ITU foi significativamente menor nos pacientes tratados com lisado bacteriano⁴⁴(**A**).

Recomendações

As evidências sugerem que a imunoterapia oral é estratégia promissora na profilaxia de infecções do trato urinário. Estudos são necessários a fim de aprimorar o conhecimento a respeito dos mecanismos celulares e inflamatórios desencadeados no organismo humano, o que permitirá a otimização das estratégias de imunização contra as infecções urinárias.

Na ITU recorrente em mulheres jovens e na pós-menopausa a imunoterapia oral mostrou-se efetiva na redução dos episódios de ITU, respaldando a utilização dessa alternativa terapêutica.



REFERÊNCIAS

1. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. *Prim Care*. 2008;35(2):345-67.
2. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol*. 2009;19(4):368-74.
3. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177-82.
4. Fowler JE Jr, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med*. 1981;304(8):462-5.
5. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs*. 2008;28(5):333-41.
6. Head KA. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern Med Rev*. 2008;13(3):227-44.
7. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med*. 1996;335(7):468-74.
8. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.
9. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(3):363-71.
10. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKeivitt M, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1980;92(6):770-5.
11. Schulman C, Chantrie M, Mattelaer J, de Wilde T, Frens PH, Cabri C, et al. L'acide pipemidique dans la prophylaxie des cystites recidivantes chez la femme. *Ann Urol (Paris)*. 1987;21(6):438-42.
12. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM, Smith GW, al-Wali W. Comparative trial of norfloxacin and macrocrystalline nitrofurantoin (Macrochantin) in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Q J Med*. 1991;81(294):811-20.
13. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrochantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16(1):111-20.
14. Brumfitt W, Cooper J, Hamilton-Miller JM. Prevention of recurrent urinary infections in women: a comparative trial between nitrofurantoin and methenamine hippurate. *J Urol*. 1981;126(1):71-4.
15. Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, De Wardener HE. Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet*. 1971;2(7734):1112-4.
16. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis*. 1988;157(6):1239-42.
17. Rugendorff E, Haralambie E. Low-dose norfloxacin versus placebo for long-term prophylaxis of recurrent uncomplicated urinary tract infection. *Chemioterapia*. 1987;6(2 Suppl):533-5.
18. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term





- administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):420-7.
19. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis*. 1991;13(1):77-84.
 20. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(1):55-60.
 21. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis*. 1982;4(2):438-43.
 22. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis*. 2001 Jul 1;33(1):89-94.
 23. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(5):1402-6.
 24. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13.
 25. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by postcoital administration of cephalexin. *J Urol*. 1989;142(5):1276-8.
 26. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol*. 1994;152(1):136-8.
 27. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(6):703-6.
 28. Chew LD, Fihn SD. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med*. 1999;170(5):274-7.
 29. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131(5):1013-6.
 30. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(1):92-8.
 31. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009;69(7):775-807.
 32. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52(1):23-30.
 33. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD001321.
 34. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*. 1988;55(224-225):173-81.
 35. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med*. 1991;324(22):1599.
 36. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol*.





- 2002;9(3):1558-62.
37. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(2):389-95.
 38. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(5):369-72.
 39. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005131.
 40. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329(11):753-6.
 41. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs.* 2006;66(9):1253-61.
 42. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther.* 2008;30(3):453-68.
 43. Abad CL, Safdar N. The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother.* 2009;21(3):243-52.
 44. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(2):111-9.
 45. Lee SJ, Kim SW, Cho YH, Yoon MS. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol.* 2006;24(1):33-8.
 46. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):451-6.
 47. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47(4):542-8; discussion 548.

HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO OU DAEM: DIAGNÓSTICO

*Anna Maria Martits
Elaine Costa*

*Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardoza Jr.
Fernando Nestor Facio Jr.
Geraldo Eduardo de Faria
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

As recomendações foram sustentadas pela evidência obtida nas bases de dados MEDLINE, Embase, Lilacs e Cochrane, utilizando-se das seguintes estratégias:

((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency))) AND ((Health Behavior OR Hypogonadism/epidemiology OR Impotence/diagnosis OR Libido OR Life Style OR Penile Erection OR Quality of life OR Reference Values OR Risk OR Spermatogenesis)))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) (((((aged OR aging) AND (androgens/deficiency OR hypogonadism OR testosterone/deficiency)) AND ((questionnaires OR adam OR smith OR AMS OR mmas OR massachusetts male ageing study OR aging males symptoms scale) OR (health behavior OR hypogonadism/epidemiology OR impotence/diagnosis OR libido OR life style OR penile erection OR quality of life OR reference values OR risk OR spermatogenesis)) AND ("last 5 years"[PDat])))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) AND ("last 5 years"[PDat])))) OR (((((((aged OR aging) AND (androgens/deficiency OR hypogonadism OR testosterone/deficiency)) AND ((questionnaires OR adam OR smith OR AMS OR mmas OR massachusetts male ageing study OR aging males symptoms scale) OR (health behavior OR hypogonadism/epidemiology OR impotence/diagnosis OR libido OR life style OR penile erection OR quality of life OR reference values OR risk OR spermatogenesis)) AND ("last 5 years"[PDat])))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR



diagnosis[Subheading:noexp]) AND ("last 5 years"[PDat])) NOT (((((((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency))) AND ((Health Behavior OR Hypogonadism/epidemiology OR Impotence/diagnosis OR Libido OR Life Style OR Penile Erection OR Quality of life OR Reference Values OR Risk OR Spermatogenesis)))) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) AND ("last 5 years"[PDat])) OR ((((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency)) AND ("last 5 years"[PDat])) AND (((Questionnaires OR ADAM OR Smith OR AMS) AND ("last 5 years"[PDat])) AND ("last 5 years"[PDat]))) AND (((((aged OR aging) AND (androgens/deficiency OR hypogonadism OR testosterone/deficiency)) AND ((questionnaires OR adam OR smith OR AMS OR mmas OR massachusetts male ageing study OR aging males symptoms scale) OR (health behavior OR hypogonadism/epidemiology OR impotence/diagnosis OR libido OR life style OR penile erection OR quality of life OR reference values OR risk OR spermatogenesis)) AND ("last 5 years"[PDat])) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) AND ("last 5 years"[PDat])) AND ("last 5 years"[PDat])) AND ("last 5 years"[PDat]))

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO1(A)

Por muitos anos, estratégias de reposição hormonal focaram principalmente o tratamento das mulheres na menopausa. No entanto, o uso de terapia de reposição de testosterona para prevenir e tratar aspectos do DAEM (Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino) ganhou interesse de pesquisadores e clínicos. Esse fato coincide com a tendência de dados demográficos do envelhecimento, que mostram um aumento da porcentagem de homens mais velhos inclusive na América Latina²(D).

O envelhecimento masculino é acompanhado de sinais e sintomas que lembram deficiência androgênica em jovens adultos como diminuição da massa e força muscular, aumento de gordura abdominal principalmente visceral com resistência



à insulina e perfil lipídico aterogênico, diminuição da libido e pelos sexuais, osteopenia, diminuição da performance cognitiva, depressão, insônia, sudorese e diminuição da sensação de bem-estar geral.

É tentador relacionar esses sintomas ao declínio androgênico associado ao envelhecimento.

Geralmente uma correlação, ainda que não forte, existe entre esses sintomas e os níveis de testosterona. A diminuição de níveis de testosterona é só um dos fatores responsáveis pelos sintomas do envelhecimento que tem origem multifatorial³(B).

Por essa razão, o diagnóstico da deficiência androgênica no envelhecimento masculino deve ser baseado na sintomatologia clínica e na bioquímica com dosagem de testosterona abaixo de nível mínimo de jovens adultos⁴(B).

Vários estudos de boa evidência indicam que há uma parcial diminuição dos níveis de testosterona com o envelhecimento e um aumento de SHBG, ou globulina ligadora de hormônios sexuais. Usando como base homens de 40 a 70 anos, seguidos por sete a dez anos, há tendência de queda de testosterona total em 1,6% ao ano, testosterona biodisponível em 2% a 3% ao ano e aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais em 1,3% ao ano⁵(B). Essas observações laboratoriais estão correlacionadas com o estado de saúde desses pacientes⁶(B).

O processo que leva ao hipogonadismo parcial no envelhecimento masculino é conhecido como andropausa ou mais apropriadamente hipogonadismo masculino tardio – LOH, acrônimo de late onset hypogonadism, ou ADAM, acrônimo da denominação inglesa para a deficiência androgênica no envelhecimento masculino, que corresponderia a DAEM (Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino em português) ou PADAM, acrônimo da denominação inglesa para a deficiência androgênica parcial do envelhecimento masculino⁷(D).

1. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS ENVOLVIDOS NO HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO?

Os principais sinais e sintomas envolvidos no hipogonadismo masculino tardio são:

- Diminuição da libido e disfunção erétil^{8,9}(A);
- Depressão: hipogonadismo em homens de meia-idade parece estar associado com história de sintomas depressivos. Trabalhos sugerem que hipogonadismo pode ser um importante fator de depressão masculina¹⁰(A);
- Diminuição do tecido muscular, aumento do tecido fibroso muscular e diminuição de alguns aspectos da força muscular¹¹(C);
- Aumento do tecido adiposo total e redistribuição de gordura: vários autores reportaram uma correlação inversa com níveis de testosterona, sugerindo que a queda de níveis de testosterona teria um papel causal no acúmulo de gordura visceral ligada ao envelhecimento masculino^{12,13}(A);



- Osteopenia e osteoporose: diminuição da densidade mineral óssea^{14,15}(**B**);
- Diminuição do volume testicular¹⁶(**B**).

Recomendação

É recomendável fazer um diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio somente em homens com alguns dos principais sintomas e sinais envolvidos: diminuição da libido, disfunção erétil, depressão, diminuição do tecido muscular, aumento do tecido adiposo total e redistribuição de gordura, diminuição da densidade mineral óssea, diminuição do volume testicular.

2. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA DEFINIÇÃO E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DO ENVELHECIMENTO MASCULINO?

Os principais instrumentos utilizados na definição e avaliação diagnóstica do envelhecimento masculino são os aspectos clínicos do hipogonadismo¹⁷(**A**) e a demonstração de nível sérico matinal de testosterona abaixo do valor mínimo de referência de jovens adultos¹⁸(**A**).

Três questionários, o ADAM (Androgen Deficiency in Aging Male), em português DAEM (Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino), o AMS (Aging Male's Symptoms Scale) e a Escala de Smith e colaboradores do MMAS (Massachusetts Male Ageing Study), foram desenvolvidos como potenciais instrumentos de triagem de hipogonadismo em homens mais velhos. Podem ser úteis, são sensíveis mas não específicos^{1,19}(**A**).

Recomendação

É recomendável fazer diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio somente em homens com sinais e sintomas de hipogonadismo e nível sérico matinal de testosterona abaixo dos valores mínimos de referência de jovens adultos. Os três questionários, ADAM, AMS e Escala de Smith, podem ser usados como instrumentos de triagem de HMT (hipogonadismo masculino tardio).

3. QUAL É O PAPEL DO QUESTIONÁRIO ADAM?

Dez sintomas comumente observados em homens com testosterona biodisponível (TB) foram usados para desenvolver o questionário ADAM²⁰(**B**). Vários estudos de boa evidência mostraram que o questionário ADAM tem alta sensibilidade para identificar DAEM, mas baixa especificidade. Assim não pode ser usado como substituto para a dosagem de testosterona sérica no diagnóstico²¹⁻²³(**A**). Estudos mostram que o diagnóstico de hipogonadismo masculino tardio ou DAEM (Distúrbio



Androgênico do Envelhecimento Masculino) pode ser clinicamente suspeito quando os sintomas de disfunção sexual estão presentes²⁴(**A**).

Recomendação

Na análise das respostas ao questionário ADAM, os casos clinicamente suspeitos de HMT são aqueles nos quais os sintomas de disfunção sexual estão presentes.

4. QUAL É O PAPEL DA ESCALA DE SMITH?

A Escala de Smith e colaboradores foi baseada em homens entre 40 e 79 anos que participaram do Massachusetts Male Ageing Study (MMAS). Um questionário de oito itens foi desenvolvido com base em idade, IMC, diabetes, asma, cefaleia, sono, preferências de dominação e tabagismo. O questionário mostrou-se significativamente melhor que o acaso em identificar homens com níveis baixos de testosterona, e encoraja homens em risco de testosterona baixa a procurar avaliação profissional de seus níveis desse hormônio. Assim, é um questionário autoadministrado para triagem de risco de testosterona deficiente²⁵(**B**).

Estudo sugere que os questionários ADAM e AMS são superiores ao questionário do MMAS como instrumento de triagem para hipogonadismo masculino tardio por terem maior sensibilidade. O questionário de Smith é mais um questionário de risco do que um questionário de sintomas¹⁹(**A**).

Recomendação

O questionário de Smith é considerado um questionário de avaliação de risco para o HMT.

5. QUAL É O PAPEL DA ESCALA AMS?

Este instrumento de medida foi desenhado como uma escala de qualidade de vida ligada a saúde (QoL) e padronizado para ser autoadministrado, primeiro, para avaliar sintomas de envelhecimento (independentemente daqueles que são ligados a doença) entre grupos de homens sob diferentes condições, segundo, para avaliar a severidade dos sintomas/QoL no tempo e, terceiro, para medir mudanças antes e depois da terapia de reposição androgênica. A escala foi traduzida para 21 línguas e é amplamente utilizada.

A escala AMS mede fenômenos similares aos medidos pelos questionários ADAM e Smith, apesar de não ter sido desenhada para ser instrumento de triagem²⁶(**B**).

Na comparação dos três questionários, a sensibilidade para diagnóstico de hipogonadismo masculino foi de 97% para o ADAM, 83% para o AMS e 60% para o Smith. Em relação à especificidade, foi de 30% para o ADAM, 59% para o Smith



e 39% para o AMS.

Em conclusão, o ADAM e o AMS podem ser instrumentos úteis de triagem para hipogonadismo masculino, mas são relativamente não específicos. Assim o diagnóstico do hipogonadismo deve depender de critérios funcionais e bioquímicos¹⁹(A).

Um instrumento de triagem promissor relacionado ao AMS foi descrito para o diagnóstico da deficiência androgênica. Esse “AMS screener” é composto da escala AMS + idade + IMC. Seria aceitável para uma triagem em grande número de pessoas e para pré-seleção de indivíduos para avaliação diagnóstica mais completa^{27,28}(A).

Recomendação

É recomendável que a escala AMS e o questionário ADAM sejam usados como instrumentos de triagem, e o diagnóstico do HMT deve depender também de critérios funcionais e bioquímicos.

6. QUAL É O PAPEL DA DOSAGEM DE TESTOSTERONA SÉRICA TOTAL E LIVRE NO DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO?

Diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio é baseado tanto nos níveis plasmáticos de testosterona quanto nos sintomas clínicos. A testosterona circula no sangue na quase sua totalidade (98%) ligada a proteínas séricas, principalmente SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) e albumina; somente 1% a 2% da testosterona sérica é livre de ligação proteica. SHBG se liga à T (testosterona) com alta afinidade – T ligada a SHBG (SHBG-bound T) não seria disponível para dissociação em tecido alvo via clássico mecanismo de receptor de andrógeno. Ao contrário, a albumina se liga à testosterona com baixa afinidade, e a dissociação de T ligada a albumina é rápida. Portanto, tanto T ligada à albumina como T livre são referidos como T biodisponível (TB). Com base nesses fatos fisiológicos, essa pequena fração livre é a fração biologicamente mais ativa da T circulante por sua maior acessibilidade aos tecidos. Para finalidades clínicas, esse paradigma simplificado de frações de testosterona circulante e suas ações é razoável²⁹(A).

Assim, a TT (testosterona total) não seria a medida ideal para medida do hipogonadismo masculino tardio, pois o aumento associado ao envelhecimento de SHBG resulta em aumento da ligação da testosterona. A TL ou TB, fração da T disponível, no envelhecimento masculino seria um marcador mais exato do hipogonadismo. Foi demonstrado que há uma queda dos níveis de testosterona e da TB em 1,1%/ano e 2,3%/ano²⁷(A).

Como as dosagens de testosterona livre – seja diretamente por diálise de equilíbrio, por cálculo da testosterona biodisponível ou por cálculo do



coeficiente de testosterona total e SHBG – são dependentes da dosagem exata de testosterona total, o resultado da dosagem de TT tem implicações na determinação da testosterona livre¹⁸(A).

Recomendação

A testosterona livre, fração da testosterona que é biodisponível, é um marcador mais exato do hipogonadismo. Como as dosagens de testosterona livre são dependentes da dosagem exata da testosterona total, o resultado da dosagem da testosterona total tem implicações na determinação da testosterona livre.

7. QUAIS SÃO OS VALORES DE REFERÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA TOTAL E LIVRE UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO?

Para a dosagem de TT (testosterona total), os laboratórios clínicos utilizam kits comerciais de RIA e imunoenaios do tipo competitivo com a tecnologia de quimioluminescência. Esses ensaios de TT usam como padrão e níveis de referência valores fornecidos pelo fabricante¹⁸(A). Por exemplo, em São Paulo o laboratório pesquisado utiliza ensaio eletroquimioluminométrico e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem. Nesse laboratório, para ambos os métodos os valores de referência de testosterona total para o sexo masculino são 240 a 816ng/dl. Outro laboratório, cujos dados foram usados em trabalho brasileiro de boa evidência, estabeleceu os seguintes dados de referência para testosterona total: valores de testosterona total acima de 320 ng/dl (11,1 nM) são considerados normais, e TT abaixo de 200ng/dl (6,9 nM) é diagnóstico de hipogonadismo, mas existe controvérsia no intervalo de TT entre 320 e 200ng/dl (6,9-11,1 nM). Nesses intervalos estabelecidos pelo laboratório estão relacionados todos os homens adultos, não levando em consideração a variação de grupos etários. O padrão para o diagnóstico laboratorial do hipogonadismo masculino tardio, nesse trabalho, foi definido como um paciente tendo dois valores de testosterona livre calculada menores que 6,5 ng/dl, obtidos com a fórmula de Vermeulen, com um intervalo mínimo de um mês entre as medições²⁸(A). Não se estabeleceu ainda a definição laboratorial do hipogonadismo masculino tardio. Assim, o diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio é baseado habitualmente em aspectos clínicos do hipogonadismo e demonstração de nível sérico matinal de testosterona abaixo do valor mínimo de referência de jovens adultos¹⁸(A).

O problema maior ocorre quando textos de referência para clínicos descrevem um valor de referência para homens adultos que não corresponde aos valores citados por muitos laboratórios. Os valores de referência fornecidos pelo fabricante são significativamente mais baixos que os valores de referência a que se referem muitas publicações baseadas em métodos tradicionais de RIA¹⁸(A).

Segundo recomendações de várias sociedades científicas, não existe limite





inferior de TT aceito universalmente para diagnóstico de hipogonadismo masculino. Existe um acordo geral que níveis de TT total acima de 12nmol/L (350 ng/dL) não requerem reposição de testosterona.

Da mesma maneira, com base em dados de homens jovens, há um consenso de que pacientes com TT sérica abaixo de 8nmol/L (230ng/nL) seriam hipogonádicos. No intervalo entre 8 e 12 nmol/L existe controvérsia³⁰(**B**).

As dosagens de testosterona livre – seja diretamente por diálise de equilíbrio, por cálculo de testosterona biodisponível ou por cálculo do coeficiente de TT e SHBG – são dependentes da dosagem exata da testosterona total. O resultado do estudo tem implicações na determinação de testosterona livre¹⁸(**A**).

Há vários ensaios disponíveis para medir testosterona livre e biodisponível no soro. Existe o padrão ouro de método de dosagem para esses valores, mas por serem demorados e tecnicamente mais complicados são usados apenas por laboratórios de referência. A TL pode ser dosada por método direto com RIA com kit comercial, que é o método usado em muitos laboratórios do país. Os valores obtidos seriam mais baixos que os dos métodos de referência.

Testosterona livre e biodisponível podem ser calculadas tendo como base a dosagem de SHBG e de testosterona total, empregando-se a fórmula publicada por Vermeulen. Os valores obtidos se correlacionam significativamente com os valores alcançados em dosagens consideradas padrão ouro para a dosagem de testosterona livre. O valor normal desse método em homens é de 131 a 640 pmol/L³¹(**D**).

Como podem ocorrer variações semanais na dosagem de testosterona, principalmente no homem mais velho, cujos níveis de testosterona flutuam entre o limite baixo do normal, é preciso realizar pelo menos duas dosagens de testosterona para confirmar o diagnóstico de hipogonadismo¹⁸(**A**).

Recomendação

O diagnóstico do HMT é baseado em aspectos clínicos do hipogonadismo e demonstração de nível sérico matinal de testosterona total e livre abaixo do valor mínimo de referência de jovens adultos saudáveis. Não se estabeleceu ainda a definição laboratorial de HMT.

8. QUAL É O PAPEL DA DOSAGEM DA TESTOSTERONA SALIVAR?

A dosagem de hormônios na saliva é fácil e não invasiva.

Acredita-se que para vários hormônios as concentrações na saliva representam a concentração das formas não ligadas a proteínas no sangue. Landman et al³². demonstraram a presença de testosterona na saliva em 1976, o que foi confirmado por vários outros estudos. Um estudo recente realizado com 1.454 homens entre 20 e 89 anos mostrou que a testosterona salivar (ST) se correlaciona com a TT (testosterona total), TLc (testosterona livre calculada e BT (testosterona



biodisponível). Esse fato se soma à literatura anterior comprovando que ST se correlaciona com testosterona livre por diálise. Há um ritmo circadiano da ST similar ao observado nas dosagens de testosterona no soro. Os dados do estudo confirmariam a validade da dosagem da ST como uma dosagem que avalia testosterona biodisponível. Também o estudo foi o maior que reiterou a queda da ST com o envelhecimento masculino. E mostrou boa correlação com os sintomas do hipogonadismo masculino tardio avaliados pelo teste de ADAM³³(**B**).

Foi demonstrado que a dosagem de ST é um substituto confiável para dosagem de testosterona livre, mas ela não pode ser recomendada para uso generalizado, até o presente momento, porque a metodologia não foi padronizada e os intervalos para homens adultos não são disponíveis na maioria dos hospitais e laboratórios de referência³⁰(**B**).

Recomendação

A dosagem de testosterona salivar é um substituto confiável para a dosagem da testosterona livre. Não pode ser recomendada para uso generalizado, até o presente momento, porque a metodologia não foi padronizada e os intervalos para homens adultos não são disponíveis na maioria dos laboratórios de referência.

9. QUAIS SÃO OS PROGRESSOS NA PADRONIZAÇÃO DAS DOSAGENS DE TESTOSTERONA?

Trabalho recente de boa evidência mostra preocupação com a necessidade de padronização de um teste bioquímico para o diagnóstico do hipogonadismo masculino tardio. Na opinião dos autores, a melhor fração para o diagnóstico é a TL, mas existe uma variação mundial entre autores na literatura com respeito à fração da testosterona considerada válida como um parâmetro diagnóstico do hipogonadismo masculino²¹(**A**).

Esforços para criar padronização de dosagem de testosterona, consensos sobre padrões de medida de testosterona e intervalos de referência confiáveis estão sendo desenvolvidos³⁰(**B**).

Conforme trabalho de grande evidência, os vários tipos de ensaios comerciais, de diversos fabricantes não validados, foram comparados com o padrão ouro de dosagem de TT (LC-MS/MS cromatografia líquida-espectrometria em tandem). Os autores concluíram que a maioria dos imunoenaios manuais e automatizados eram capazes de distinguir homens hipogonádicos de homens eugonádicos se o valor de referência do homem adulto tivesse sido estabelecido em cada laboratório individualmente, pois existem variações importantes entre os muitos laboratórios usando o mesmo ou diferente tipo de ensaio¹⁸(**A**).

Existem vários ensaios disponíveis para medir testosterona livre e biodisponível no soro. Há o padrão ouro de método de dosagem para esses valores, mas por



serem demorados e tecnicamente complicados são usados apenas por laboratórios de referência. Por exemplo, diálise de equilíbrio é o padrão ouro para avaliação da testosterona livre. A testosterona livre pode ser dosada pelo método direto com RIA com kit comercial, que é o método ainda usado por alguns laboratórios no país – os valores obtidos seriam mais baixos que dos métodos de referência¹⁸(**A**).

O padrão ouro para a dosagem de testosterona total é a LC-TM/MS. Intervalos de referência confiáveis para a dosagem de TT por esse método estão sendo desenvolvidos³⁰(**B**). Aperfeiçoamentos do LM-MS/MS em termos de facilidade farão que mais laboratórios desenvolvam novos procedimentos de dosagem. Essas novas dosagens devem ser validadas para uma referência internacional desenvolvida por um competente laboratório de referência. Padronização é crucial para melhora dos cuidados com o paciente, senão a proliferação de procedimentos usando o método pode viciar a LC-MS/MS, que é um método de boa precisão. Essa conclusão é verdadeira para todos os métodos usados para dosagem de testosterona³⁴(**B**).

Diálise de equilíbrio é o padrão ouro para medida de testosterona livre, mas é demorado e tecnicamente complicado, usado somente em laboratórios de referência¹⁸(**A**). Padrões internacionais de referência, caracterização de metodologia e faixas de referência baseadas em populações para a dosagem de TL por diálise de equilíbrio são necessários³⁰(**B**).

Por outro lado, medir SHBG no soro juntamente com uma determinação confiável de TT fornece dados suficientes para calcular níveis de TL. TL calculada se correlaciona bem com TL por diálise de equilíbrio³¹(**D**). Consenso nas constantes de equilíbrio para a ligação de testosterona a SHBG e albumina vai permitir progresso nos cálculos de TL. Por exemplo, trabalho que comparou cinco algoritmos publicados para o cálculo de TL concluiu que esses algoritmos devem ser revalidados em cada local, senão podem ocorrer resultados mais baixos ou mais elevados que os valores de referência^{35,36}(**B**).

Em fevereiro de 2010, nos Estados Unidos, representantes de múltiplas sociedades profissionais, governo e indústria, tendo como objetivo assegurar que os níveis de testosterona sejam medidos com precisão e confiabilidade, se reuniram para identificar alvos, objetivos e ações necessários para a padronização de dosagens de testosterona.

Resultados: para assegurar dosagens de testosterona muito exatas, que resultarão em diagnósticos, tratamentos e prevenção mais adequados através do uso de ensaios padronizados de testosterona, uma série de recomendações foram feitas. As recomendações incluíam: melhoras técnicas na padronização dos ensaios; educação dos profissionais da saúde, pacientes e todos os outros envolvidos com dosagem de testosterona; planos para encorajar revistas envolvidas, agências do governo, seguros de saúde para apoiar esse esforço; e estímulo aos fabricantes para desenvolver melhores dosagens, economicamente viáveis. Algumas dessas ações já estão em andamento³⁷(**D**).





Recomendação

O padrão ouro para a dosagem de testosterona total é a LC-TM/MS (cromatografia líquida-espectrometria em tandem), e intervalos de referência confiáveis para a dosagem de testosterona total por esse método estão sendo desenvolvidos e devem ser validados para uma referência internacional. Padronização é crucial para a melhora dos cuidados com o paciente. Diálise de equilíbrio é o padrão ouro para a dosagem de testosterona livre, é demorado, tecnicamente complicado. Padrões internacionais de referência, caracterização de metodologia e faixas de referência baseadas em populações para a dosagem de testosterona livre por diálise de equilíbrio são necessários. Consenso nas constantes de equilíbrio para a ligação de testosterona a SHBG e albumina vai permitir progresso nos cálculos de testosterona livre.

10. QUAIS SÃO OS EXAMES QUE DEVEM SER SOLICITADOS ANTES DO INÍCIO DA TRA?

Dosagem basal de testosterona. Sobre faixa de referência e métodos de dosagem já se falou nas perguntas anteriores.

Avaliação lipídica: em meta-análise recente de boa evidência, de 11 trabalhos sobre efeitos adversos da TRA, quatro deles mostraram diminuição da fração HDL e sete não mostraram mudança significativa³⁸(A).

Avaliação prostática: dosagem basal do PSA e exame retal devem ser realizados em todos pacientes com 40 ou mais anos. A biópsia prostática deve ser indicada nos casos de suspeição de câncer de próstata sugerida por alterações no toque e/ou nos níveis de PSA.

Só devem ser tratados os pacientes com sintomas leves ou moderados do trato urinário ou biópsia negativa para carcinoma de próstata³⁹(B).

Dosagem basal de hematócrito: a administração de testosterona em homens hipogonádicos é associada ao aumento de níveis de hemoglobina dose dependente; o aumento de hemoglobina é maior em homens mais velhos. Homens com hematócrito basal acima de 50% devem ser submetidos a avaliação clínica acurada antes de considerar TRA³⁹(B).

Descartar história de apneia de sono: a frequência de homens com novo diagnóstico de apneia de sono durante a TRA não é estatisticamente significativa³⁸(A). Os casos de apneia de sono obstrutiva devem ser tratados antes de iniciar TRA⁴⁰(B).

Recomendação

Recomendam-se os seguintes procedimentos: avaliação lipídica, dosagem basal de PSA, dosagem basal de hematócrito, descartar história de apneia de sono.



11. COMO DEVE SER O SEGUIMENTO DO PACIENTE SOB TRA COM RELAÇÃO À PERIODICIDADE DE CONSULTAS?

As consultas deverão ser realizadas a cada três ou seis meses após o início do tratamento e depois anualmente para avaliar se os sintomas responderam ao tratamento ou se o paciente está tendo algum efeito adverso.

O paciente deve ser questionado sobre sintomas do trato urinário e apneia do sono. No exame físico, incluir toque retal para avaliação prostática e amostras sanguíneas para dosagem dos níveis de testosterona, PSA, hematócrito e hemoglobina³⁹(**B**).

Recomendação

As consultas deverão ser realizadas a cada três ou seis meses após o início do tratamento e depois anualmente para avaliar se os sintomas responderam ao tratamento ou se o paciente teve algum efeito adverso.

12. EM QUE NÍVEIS DEVE SER MANTIDA A DOSAGEM DE TESTOSTERONA NO PACIENTE SOB TRA?

Os dados atuais são insuficientes para determinar o nível ótimo de testosterona para eficácia e segurança. Atualmente, níveis médios a baixos de jovens adultos saudáveis parecem apropriados como alvo terapêutico.

Níveis suprafisiológicos devem ser evitados. Farmacogenética ligada ao AR (Receptor de Andrógeno) poderá ser futura opção para individualizar o nível ideal de testosterona⁴¹(**B**).

Monitorizar os níveis de testosterona três e seis meses após o início da TRA. Para os pacientes que recebem reposição via intramuscular, os níveis de testosterona devem ser interpretados no meio do período entre uma injeção e outra³⁹(**B**).

Recomendação

Atualmente níveis médios ou baixos de jovens adultos saudáveis parecem apropriados como alvo terapêutico.

13. EM QUE NÍVEL DEVE SER MANTIDO O HEMATÓCRITO EM PACIENTE SOB TRA?

Em paciente sob TRA o hematócrito deve ser medido três, seis, 12 meses após o início do tratamento e depois anualmente. Uma elevação do hematócrito acima de 50% foi o efeito adverso mais frequente encontrado na TRA, segundo uma revisão de grande evidência. Essa revisão mostrou que havia um número



significativamente mais elevado de participantes com hematócrito acima de 50% no grupo que fazia reposição de testosterona do que no grupo placebo³⁸(**A**). Ainda não está claro qual é o limiar crítico do hematócrito. Ajuste de dose pode ser necessário para manter o hematócrito abaixo de 52% a 55%⁴⁰(**B**). Segundo outra recomendação, se o hematócrito estiver acima de 54%, deve-se suspender a TRA até que o hematócrito volte a níveis seguros³⁹(**B**).

Recomendação

Manter o nível de hematócrito em até 54%.

14. E AS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA?

O uso de preparações orais de testosterona levariam a efeitos hepatotóxicos. O undecanoato de testosterona é uma preparação oral que não parece ter hepatotoxicidade importante.

Trabalho de boa evidência realizado com 237 homens entre 60 e 80 anos por seis meses não apresentou alterações da função hepática com TRA com undecanoato de testosterona oral. O próprio estudo sugere que trabalhos de duração mais longa seriam necessários para estabelecer segurança⁴²(**A**).

Injeções intramusculares e preparações transdérmicas não parecem se associar com disfunção hepática.

As dosagens de função hepática, portanto, são necessárias somente em pacientes com TRA por via oral⁴³(**D**).

Apenas as preparações orais 17 α -alquiladas como a fluoxymesterona e metiltestosterona apresentam hepatotoxicidade.

Recomendação

Não se recomenda a monitorização da função hepática de pacientes em TRT com qualquer outra forma farmacêutica, diferente das preparações orais 17 α -alquiladas.

15. É IMPORTANTE MONITORAR A MASSA ÓSSEA?

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de duração de seis meses a três anos que avaliaram os efeitos da TRA sobre a densidade mineral óssea resultou inconsistente e imprecisa, mas a densidade mineral óssea parece aumentar com a TRA⁴⁴⁻⁴⁶(**A**).

Recomenda-se a avaliação da massa óssea da coluna lombar e do colo do fêmur após um a dois anos de TRA em homens hipogonádicos com osteopenia ou osteoporose³⁹(**B**).



Recomendação

Recomenda-se a avaliação da massa óssea da coluna lombar e do colo do fêmur após um a dois anos de TRA em homens hipogonádicos com comosteopenia ou osteoporose.

16. COMO DEVE SER FEITA A MONITORAÇÃO EM RELAÇÃO AO CÂNCER DE PRÓSTATA?

Após início da TRA, pacientes devem ser monitorados para doença prostática, com toque retal e dosagem de PSA no terceiro, sexto e 12º mês de tratamento e depois anualmente, se não houver anormalidades.

O paciente deve ser submetido a investigação prostática quando:

1. PSA maior que 4 ng/ml ou 3 ng/ml em homens com alto risco de câncer de próstata;
2. O aumento dos níveis de PSA for maior que 1,4 ng/ml em qualquer intervalo de 12 meses durante o tratamento;
3. Uma velocidade de aumento do PSA maior que 0,4ng/ml/ano, usando como referência o nível de PSA após seis meses de administração de testosterona (só válido se os níveis de PSA são conhecidos por um período maior que dois anos);
4. Detecção de uma anormalidade prostática ao toque retal³⁹(**B**).

Se o risco de câncer de próstata do paciente for suficientemente alto como citado acima (achado suspeito no toque retal, PSA aumentado e outros fatores de risco calculados como idade, história familiar, raça), uma biópsia da próstata dirigida por ultrassonografia é indicada³⁹(**B**)^{47,48}(**A**).

Recomendação

O paciente após o início da TRA deve ser monitorizado para doença prostática, com toque retal e dosagem de PSA no terceiro, sexto e 12º mês de tratamento e depois anualmente, se não houver anormalidades. Deve ser submetido a avaliação prostática quando: PSA maior que 4 ng/ml ou 3 ng/ml nos pacientes de alto risco, aumento de PSA maior que 1,4ng/ml em qualquer intervalo de 12 meses durante o tratamento, velocidade de aumento do PSA maior que 0,4ng/ml/ano, usando como referência os valores de PSA após seis meses de administração de testosterona, detecção de uma anormalidade prostática ao toque retal.





REFERÊNCIAS

1. Martits AM, Costa EMF. Hipogonadismo masculino tardio ou andropausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(4):358-9.
2. Kalache A. Gender-specific health care in the 21st century: a focus on developing countries. *Aging Male.* 2002; 5(3):129-38
3. Lapauw B, Goemaere S, Zmierzak H, Van Pottelbergh I, Mahmoud A, Taes Y, et al. The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(4):459-68.
4. Sato Y, Kato S, Ohnishi S, Nakajima H, Nanbu A, Nitta T, et al. Analysis of clinical manifestations and endocrinological aspects of patients having PADAM-like symptoms [Resumo]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2004; 95(1):8-16.
5. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2):589-98.
6. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenn-Schinkel K, Nader A, Sregi G, et al. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology.* 2003; 61(3):629-33.
7. Morales A, Lunenfeld B; International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male.* 2002; 5(2):74-86.
8. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, et al. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2006; 3(4):706-15.
9. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Pastor-Hernández F, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2006; 97(6):1278-83.
10. Hintikka J, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H, Tolmunen T, Honkalampi K, Lehto SM, et al. Hypogonadism, decreased sexual desire, and long-term depression in middle-aged men. *J Sex Med.* 2009; 6(7):2049-57.
11. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Sex hormones, body composition and aging. *Aging Male.* 1999; 2(1):8-15.
12. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Schulman C, Balercia G, Fisher AD, et al. A comparison of NCEP-ATPIII and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007; 4(3):789-96.
13. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, et al. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007; 4(4 Pt 1):1038-45.
14. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11):5240-7.
15. Clapauch R, Braga DJ, Marinheiro LP, Buksman S, Schrank Y. Risk of late-onset hypogonadism



- (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(9):1439-47.
16. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1):179-84.
 17. Kshirsagar A, Seftel A, Ross L, Mohamed M, Niederberger C. Predicting hypogonadism in men based upon age, presence of erectile dysfunction, and depression. *Int J Impot Res.* 2006;18(1):47-51.
 18. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):534-43.
 19. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas.* 2006;53(4):424-9.
 20. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000; 49(9):1239-42.
 21. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragozá A, Rodríguez-Navarro R, Queipo-Zaragozá JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol.* 2007; 52(6):1760-7.
 22. Chu LW, Tam S, Kung AW, Lam TP, Lee A, Wong RL, et al. A short version of the ADAM Questionnaire for androgen deficiency in Chinese men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63(4):426-31.
 23. Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F, et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151(3):355-60.
 24. Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, Navarro A, Valenzuela K, Vallejo S. Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas.* 2009 Aug 20;63(4):365-8.
 25. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 53(6):703-11.
 26. Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male.* 2004; 7(3):211-8.
 27. Kratzik CW, Reiter WJ, Riedl AM, Lunglmayr G, Brandstätter N, Rücklinger E, et al. Hormone profiles, body mass index and aging male symptoms: results of the Androx Vienna Municipality study. *Aging Male.* 2004; 7(3):188-96.
 28. Kratzik C, Heinemann LA, Saad F, Thai DM, Rücklinger E. Composite screener for androgen





- deficiency related to the Aging Males' Symptoms scale. *Aging Male*. 2005;8(3-4):157-61.
29. Matsumoto AM, Bremner WJ. Serum testosterone assays--accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(2):520-4.
 30. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res*. 2009;21(1):1-8.
 31. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(10):3666-72.
 32. Landman AD, Sanford LM, Howland BE, Dawes C, Pritchard ET. Testosterone in human saliva. *Experientia*. 1976;32(7):940-1.
 33. Morley JE, Perry HM 3rd, Patrick P, Dollbaum CM, Kells JM. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male*. 2006; 9(3):165-9.
 34. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Blincko S, Ramsay CS, Xie H, Doss RC, et al. State-of-the-art of serum testosterone measurement by isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2008; 54(8):1290-7.
 35. Ronde W, van der Schouw YT, Pols HA, Gooren LJ, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clin Chem*. 2006; 52(9):1777-84.
 36. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152(3):471-8.
 37. Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(10):4542-8.
 38. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(11):1451-7.
 39. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6):2536-59.
 40. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl*. 2009; 30(1):1-9.
 41. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(10):3844-53.
 42. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(1):39-52.



43. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350(5):482-92.
44. Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, Meads DM, McKenna SP, Wylie K, et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl.* 2006; 29(3):381-91.
45. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):503-10.
46. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(6):1966-72.
47. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, ET al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(19):2351-61.
48. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med.* 2013; 10(1):245-84.



HIPOGONADISMO MASCULINO TARDIO OU DAEM: TRATAMENTO

*Anna Maria Martits
Elaine Costa*

*Aguinaldo Cesar Nardi
Archimedes Nardoza Jr.
Fernando Nestor Facio Jr.
Geraldo Eduardo de Faria
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

As recomendações foram sustentadas pela evidência obtida nas bases de dados MEDLINE, Embase, Lilacs e Cochrane, utilizando-se das seguintes estratégias: ((((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency)) AND (Hormone Replacement Therapy) AND (Aging/blood OR Androgens/blood* OR Androgens OR Androstenedione/blood OR Body Mass Index OR Body Weight OR Dehydroepiandrosterone/blood* OR Dehydroepiandrosterone Sulfate/blood* OR Dihydrotestosterone/blood OR Gonadal Steroid Hormones/blood* OR Gonadotropins/blood OR Gonadotropins OR Pituitary Hormones OR Hormones/blood* OR Hormones/physiology OR Hypogonadism/blood OR Hypothalamo-Hypophyseal System OR Immunoassay OR Luteinizing Hormone OR Luteinizing Hormone/blood OR Radioimmunoassay OR Radioimmunoassay/methods OR Radioimmunoassay/standards* OR Reagent Kits, Diagnostic/standards OR Sex Hormone-Binding Globulin/analysis OR Testosterone OR Testosterone/blood* OR Testosterone/metabolism OR Hematocrit OR Liver function tests OR prostatic neoplasms OR Continuity of Patient Care OR consultation OR monitoring)))) AND (Diagnosis/Broad[filter]) AND ("last 5 years"[PDat]))) OR ((((((Aged OR Aging) AND (Androgens/deficiency OR Hypogonadism OR Testosterone/deficiency)) AND (Hormone Replacement Therapy) AND (Aging/blood OR Androgens/blood* OR Androgens OR Androstenedione/blood OR Body Mass Index OR Body Weight OR Dehydroepiandrosterone/blood* OR Dehydroepiandrosterone Sulfate/blood* OR Dihydrotestosterone/blood OR Gonadal Steroid Hormones/blood* OR Gonadotropins/blood OR Gonadotropins OR Pituitary Hormones OR Hormones/blood* OR Hormones/physiology OR Hypogonadism/blood OR Hypothalamo-Hypophyseal System OR Immunoassay



OR Luteinizing Hormone OR Luteinizing Hormone/blood OR Radioimmunoassay OR Radioimmunoassay/methods OR Radioimmunoassay/standards* OR Reagent Kits, Diagnostic/standards OR Sex Hormone-Binding Globulin/analysis OR Testosterone OR Testosterone/blood* OR Testosterone/metabolism OR Hematocrit OR Liver function tests OR prostatic neoplasms OR Continuity of Patient Care OR consultation OR monitoring))) AND (Etiology/Broad[filter]) (age OR aged OR aging) AND (andropause OR gonadal OR deficiency OR hypogonadism OR hypogonadal) AND (testosterone OR androsterone OR DHEA OR dehydroepiandrosterone OR androgen OR androgenic OR nandrolone OR replacement OR steroids OR anabolic OR sex OR hormone) AND (muscles OR strength OR cognitive OR function OR cognition OR mental OR performance OR diabetic OR diabetes OR obesity OR body OR fat OR obese OR mass OR hyperinsulinaemia OR adiposity OR libido OR sexual OR behavior OR quality of life OR life style OR lipids OR carbohydrates OR metabolism) (((age OR aged OR aging) AND (andropause OR gonadal OR deficiency OR hypogonadism OR hypogonadal) AND (testosterone OR androsterone OR DHEA OR dehydroepiandrosterone OR androgen OR androgenic OR nandrolone OR replacement OR steroids OR anabolic OR sex OR hormone))) AND (Polycythemia OR Prostatic Neoplasms OR Cardiovascular Diseases OR Liver Diseases OR Sleep Apnea Syndromes OR Metabolic Syndrome).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO

Os benefícios da terapia de reposição androgênica (TRA) em homens hipogonádicos jovens estão bem documentados, especialmente porque a restauração das concentrações de testosterona nos limites normais mantém e restabelece as funções sexuais, a energia, o humor, o desenvolvimento de massa muscular e o aumento de massa óssea. No entanto, a relação custo/benefício da reposição com testosterona na Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM) permanece controversa¹(**A**).



1. QUAL É O PAPEL DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) NA RESTAURAÇÃO DA MASSA ÓSSEA, FORÇA MUSCULAR E COMPOSIÇÃO CORPORAL?

Não há dúvida de que a TRA tem um efeito positivo sobre a massa óssea. O tratamento com testosterona determina significativa melhora da massa óssea em homens hipogonádicos de todas as idades²(**B**). Esse efeito torna-se tanto mais evidente quanto maior for o tempo de tratamento e a gravidade do hipogonadismo³(**A**).

Os efeitos da TRA na força muscular em homens com DAEM geralmente são avaliados de maneira indireta, através da análise do desempenho nas atividades físicas e da composição corporal. Nesse sentido, a utilização de testosterona transdérmica na dose de 50 mg/d por um período de seis meses foi capaz de aumentar a força muscular e massa magra dos pacientes, melhorando a função física e a qualidade de vida deles⁴(**A**). A avaliação direta do tamanho do músculo em pacientes idosos portadores de doença crônica com perda de massa muscular e DAEM evidenciou que a terapia com testosterona em pacientes idosos determinou aumento do tamanho do músculo e melhora na força muscular, recuperando o desempenho nas atividades físicas⁵(**B**).

O efeito mais reprodutível do tratamento com testosterona é o aumento da massa magra tanto em pacientes hipogonádicos como em homens saudáveis. Ainda que por um curto período de tempo, o tratamento com testosterona transdérmica aumenta a massa muscular em homens hipogonádicos acima de 40 anos³(**A**)⁶(**B**).

Por outro lado, os estudos que avaliaram a redução de massa gorda como efeito direto do tratamento com testosterona são controversos. Uma discreta diminuição na massa gorda dos pacientes tratados é por vezes observada³(**A**). A terapia com testosterona resulta em uma significativa redução da circunferência abdominal, que é um indicador de gordura visceral⁷(**A**). No entanto, esse benefício não é evidenciado nos tratamentos em curto prazo⁸(**A**).

A redução do IMC e da circunferência abdominal pode não ocorrer em todos os pacientes, mas a diminuição da gordura visceral é evidente quando analisada diretamente através de ressonância magnética. Portanto, a terapia com testosterona diminui seletivamente o acúmulo de gordura visceral, porém a mudança na composição corporal total não é observada em todos os pacientes⁶(**B**)⁹(**A**).

Essa divergência nos achados quanto aos efeitos da testosterona na redução da massa magra pode estar relacionada à dose ou via de administração da testosterona ou ainda ao resultado direto desta sobre o aumento da massa magra. Em última análise, a reposição com testosterona melhora a composição corporal de pacientes com níveis baixos desse hormônio²(**B**).

O uso do GH em associação com a testosterona parece exercer um efeito sinérgico sobre a melhora da composição corporal, da força muscular e, conseqüentemente, da qualidade de vida dos homens com DAEM e pode ser uma opção terapêutica a ser considerada nesses pacientes^{10,11}(**A**).



Recomendação

A terapia de reposição com testosterona melhora a massa óssea, a força muscular e a composição corporal nos pacientes com DAEM, e os efeitos são tanto melhores quanto maior o tempo de tratamento e a gravidade do hipogonadismo. Recomenda-se fortemente a utilização de testosterona em pacientes com DAEM para recuperar massa óssea, força muscular e composição corporal.

2. QUAL É O PAPEL DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) NA RESTAURAÇÃO DA LIBIDO E FUNÇÃO SEXUAL?

A eficácia da terapia de reposição com testosterona nos sintomas sexuais está bem estabelecida, independente da via de administração, porém, no que diz respeito à eficiência da forma oral, os trabalhos são controversos. O tratamento com testosterona, independentemente da via de administração, melhora a função sexual e restaura a libido em homens com níveis baixos de testosterona¹²⁻¹⁵(**B**) já nos primeiros três meses de tratamento¹⁶(**C**). No entanto, a testosterona parece não exercer nenhum efeito na função sexual de homens eugonádicos¹²(**B**). A testosterona injetável de longa duração demonstrou melhor tolerabilidade e ação mais fisiológica¹⁵(**B**), já a forma oral não se mostrou eficaz na melhora dos sintomas sexuais¹⁷(**A**).

Estudos sugerem uma relação direta entre a testosterona livre e a vasodilatação dos corpos cavernosos. Assim sendo, a terapia com testosterona exerce um efeito sinérgico nos pacientes com DAEM, que responderam parcialmente aos inibidores da fosfodiesterase e apresentaram melhora significativa na função erétil^{12,13,18}(**B**). Em última análise, quando a disfunção erétil não responde ao tratamento com testosterona, a combinação com inibidores da fosfodiesterase poderá ser considerada²(**B**).

Não só a testosterona, mas o DHEA tem sido considerado um andrógeno importante para uma adequada função sexual, porém a sua eficácia na melhora dos sintomas sexuais e disfunção erétil não foi demonstrada²¹(**A**).

Recomendação

A terapia de reposição com testosterona está indicada para melhorar a libido e função sexual apenas nos pacientes com níveis baixos de testosterona. Recomenda-se o uso de testosterona para melhorar libido e função sexual nos pacientes com DAEM.

3. QUAL É O PAPEL DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) NA MELHORA DO HUMOR, DA QUALIDADE DE VIDA E DAS FUNÇÕES COGNITIVAS?

A influência da reposição com testosterona na qualidade de vida de homens mais velhos tem sido amplamente avaliada. Embora a maioria dos estudos não



tenha boa evidência, sugere-se uma importante melhora na qualidade de vida após reposição com testosterona em ambos os homens: hipo e eugonádicos.

Comparando-se a qualidade de vida de homens com DAEM que utilizam testosterona com aqueles que não a utilizam, a melhora na qualidade de vida do grupo que utiliza testosterona pode ser relativa, ou seja, determinada pelo declínio na qualidade de vida do grupo placebo, o que sugere um possível efeito positivo da testosterona em prevenir o declínio da qualidade de vida com a idade³(A). Além disso, a melhora da função e domínio físico e dos sintomas somáticos e sexuais com a reposição com testosterona melhora a qualidade de vida do paciente com DAEM, podendo constituir uma importante estratégia terapêutica na velhice⁵(B)⁴(A).

Os efeitos da reposição com testosterona nas funções cognitivas, no humor e na sensação de bem-estar em homens com DAEM ainda não são claros. Contudo, estudos com ótima evidência têm demonstrado que a reposição com testosterona, independentemente da via de administração, da dose ou do tempo de tratamento, não afetou a função cognitiva ou o humor ou a qualidade de vida de homens com DAEM^{22,23}(A)²⁴(B).

Recomendação

A reposição com testosterona melhora o humor e a qualidade de vida de homens com DAEM. No entanto, não há evidências do efeito direto da testosterona sobre estes, bem como sobre a função cognitiva. Recomenda-se fortemente a não utilização de testosterona para melhorar especificamente o humor, a qualidade de vida ou as funções cognitivas de homens com DAEM.

4. QUAL É A INFLUÊNCIA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA (TRA) SOBRE O METABOLISMO DE CARBOIDRATOS E LIPÍDEOS?

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina (RI) são antecedentes do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e a síndrome metabólica, por sua vez, é caracterizada por RI associada a alterações do perfil lipídico entre outras. O DM2 é frequentemente associado ao hipogonadismo masculino, e sugere-se, além disso, que a reposição com testosterona melhora o controle glicêmico bem como a massa gorda em pacientes com DM2²⁵(B).

A terapia de reposição com testosterona injetável tem se mostrado eficaz na melhora da RI e do controle glicêmico com uma redução significativa da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c) em homens hipogonádicos com diabetes tipo 2⁷(A) ou síndrome metabólica¹⁶(C). Eficácia semelhante foi observada também nos parâmetros da síndrome metabólica, com importante redução da circunferência abdominal, pressão arterial, concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides e elevação dos níveis de HDL, mesmo sem mudanças no padrão alimentar¹⁶(C).



Um efeito adicional aos descritos acima foi observado com a administração de testosterona de longa duração. Os pacientes com DAEM e síndrome metabólica obtiveram uma redução drástica nos níveis de insulina, leptina, HOMA-R e marcadores inflamatórios como IL-1 β , TNF β e PCR⁹(**A**).

A associação de testosterona com um inibidor da aromatase determina uma elevação significativa da relação testosterona/estradiol, que causou uma redução importante nos níveis de triglicérides nesses pacientes. Portanto, essa associação pode ser particularmente útil nos pacientes com hipertrigliceridemia. Todavia, a segurança do uso dessa associação ainda não está estabelecida²⁶(**A**).

Em última análise, os efeitos da testosterona no metabolismo dos carboidratos e lipídeos ainda são incertos. O tratamento com testosterona em homens hipogonádicos com DM2 e/ou síndrome metabólica pode trazer (ainda sem provas) benefícios para o seu estado metabólico²(**B**).

Especula-se a respeito do papel da queda do DHEA relacionada com a idade sobre o metabolismo dos carboidratos. Os raros estudos que abordaram esse tema sugerem que o DHEA não exerce nenhum efeito sobre o metabolismo dos carboidratos²⁷(**B**).

Recomendação

Os efeitos, bem como os benefícios, da reposição com testosterona sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos ainda é controverso. Recomenda-se a reposição com testosterona em homens com DAEM e síndrome metabólica como tratamento coadjuvante para melhorar o perfil metabólico desses pacientes.

5. QUAL É O RISCO DE TRA COM RELAÇÃO À EXACERBAÇÃO DE DOENÇA PROSTÁTICA?

Infelizmente, até o momento, não há consenso sobre o padrão de resposta do PSA à terapia com testosterona. Argumenta-se que um aumento significativo do PSA após o início da reposição com testosterona pode ser um sinal de Ca de próstata. No entanto, grande parte dos estudos não sustenta esse argumento.

Historicamente a TRT está absolutamente contraindicada em homens com suspeita ou diagnóstico confirmado de câncer de próstata. Existem evidências de que a TRT pode estimular o crescimento e agravar os sintomas do câncer de próstata em homens com doença ativa.

A TRT determina elevação discreta do PSA na maioria dos pacientes sem alterações prostáticas, e essa elevação é independente da idade do paciente, do modo de reposição ou dos níveis basais de PSA e de testosterona total e livre²⁸(**B**). Em pacientes portadores de Ca intraprostático com normalização do PSA após braquiterapia permanente ou radioterapia externa que evoluíram com hipogonadismo, o tratamento com testosterona determinou um aumento discreto do PSA sem sinais de recorrência ou progressão do câncer^{29,30}(**C**), e naqueles que





foram submetidos à prostatectomia radical os níveis de PSA não se alteraram³¹(**B**). Em todos esses estudos, os níveis de testosterona foram mantidos dentro da normalidade. Por outro lado, quando os níveis séricos de testosterona são mantidos acima dos valores da normalidade em pacientes tratados previamente para Ca de próstata, mesmo com associação de inibidores da 5 redutase, os níveis de PSA se elevam significativamente³²(**B**).

Em pacientes que receberam tratamento curativo para o câncer de próstata localizado de baixo risco com a prostatectomia radical e/ou radioterapia, sem evidência de doença ativa, devem-se avaliar os riscos e benefícios da TRT. Não há consenso sobre o momento da determinação dos tratamentos de cura consolidadas com esta intenção em câncer de próstata localizado. Estudos com poucos pacientes e de curto prazo sugerem que, após um ano de tratamento, se pode dar início à TRT se o paciente estiver curado.

Os dados disponíveis da literatura indicam que: 1. A incidência de Ca de próstata em homens com hipogonadismo tardio em TRT não é maior que na população em geral³³(**B**); 2. A TRT em homens idosos com hipogonadismo tardio parece ter um leve efeito no tecido prostático³⁴(**A**); 3. Nos pacientes tratados de câncer de próstata por prostatectomia radical, braquiterapia ou radioterapia, a TRT pode ser usada com cautela e o seguimento dos pacientes deve ser constante^{29,30}(**C**); 4. Altas doses de testosterona, mesmo associadas a inibidores da 5aredutase, causam elevação significativa do PSA³²(**B**).

Maior risco de Ca de próstata foi observado em homens com maiores níveis de estrona³⁵(**A**), porém estudos com um maior número de pacientes devem ser realizados para confirmar essa observação.

Recomendação

A manutenção da testosterona em níveis fisiológicos eleva os níveis de PSA, porém não eleva a incidência de Ca de próstata. Homens tratados com sucesso para câncer de próstata e diagnosticados com hipogonadismo são candidatos a TRT após um prudente intervalo de observação e se não houver evidência clínica ou laboratorial de recidiva da doença. Os riscos e benefícios da TRT devem ser claramente entendidos pelo paciente, e o acompanhamento do tratamento deve ser particularmente cuidadoso. Os dados de segurança nessa situação clínica são ainda limitados. Recomenda-se a manutenção de níveis séricos fisiológicos de testosterona e o monitoramento do PSA em todos os pacientes em reposição com testosterona.

6. QUAL É O PAPEL DA TRA NO AUMENTO DO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR?

Os efeitos da TRT no risco cardiovascular parecem estar associados com os efeitos adversos na policitemia, no perfil lipídico e na apneia do sono. Por outro lado, a TRT determina diminuição do IMC e melhora o perfil lipídico, promovendo um benefício cardiovascular³³(**B**). A manutenção dos níveis séricos de testosterona





dentro da normalidade não determina alterações significativas na hemoglobina e perfil lipídico, diminuindo o risco de desenvolver policitemia e, conseqüentemente, os eventos cardiovasculares e vasculares^{36,37}(**B**).

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina (RI) são componentes essenciais da síndrome metabólica, que, por sua vez, está associada a um maior risco cardiovascular. A TRT melhora os componentes da síndrome metabólica em pacientes hipogonádicos com DM2, reduzindo o risco cardiovascular³⁸(**A**).

Recomendação

Não há evidências de que a TRT, por si só, aumenta o risco cardiovascular. Recomenda-se a manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da normalidade para que os fatores de risco cardiovascular como a policitemia e a resistência à insulina sejam minimizados, reduzindo assim o risco cardiovascular global.

7. QUAL É O RISCO DE POLICITEMIA À TRA?

A policitemia secundária é um importante evento adverso da TRT. Vários autores já demonstraram que a sua ocorrência está relacionada à manutenção de níveis séricos elevados de testosterona independentemente do tempo de tratamento^{33,36,37}(**B**). Portanto, as evidências disponíveis até o momento indicam que a manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da média da normalidade não determina policitemia³⁹(**B**).

Recomendação

O aparecimento de policitemia está diretamente relacionado a níveis suprafisiológicos de testosterona sérica. Recomendam-se a monitorização de hemoglobina e hematócrito em todos os pacientes em TRT e a manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da normalidade para minimizar o risco de policitemia.

8. QUAL É A HEPATOTOXICIDADE DA TRA?

A hepatotoxicidade decorrente da TRT é um evento raro e limitado quase que exclusivamente ao uso de preparações orais 17 α -alquiladas como a fluoxymesterona e metiltestosterona, que são altamente hepatotóxicas, podendo causar desenvolvimento de adenomas hepatocelulares, carcinomas hepáticos, colestases e cistos hemorrágicos do fígado¹(**A**). A utilização a longo prazo de outras preparações de testosterona não determina alteração na função hepática de homens com hipogonadismo tardio^{33,37}(**B**).



Recomendação

Apenas as preparações orais 17α -alquiladas como a fluoxymesterona e metiltestosterona apresentam hepatotoxicidade. Não se recomenda a monitorização da função hepática de pacientes em TRT com qualquer outra forma farmacêutica.

9. QUAL É O EFEITO DA TRA NA APNEIA DO SONO? HÁ OUTROS EFEITOS COLATERAIS?

A reposição com testosterona tem sido relacionada com a piora ou o desencadeamento de apneia do sono em homens tratados com altas doses de testosterona¹(**A**). A administração de testosterona em pacientes com apneia do sono e disfunção erétil associada a níveis baixos de testosterona melhora os sintomas sexuais e não piora a apneia do sono⁴⁰(**C**).

A ginecomastia é uma complicação benigna, infrequente e geralmente reversível, consequência da aromatização da testosterona em estradiol nos tecidos periféricos. A infertilidade e a diminuição do volume testicular estão relacionadas a doses suprafisiológicas de testosterona. A retenção de sódio e água pode ocorrer durante a reposição e, geralmente, apresenta significado clínico naqueles pacientes com descompensação cardíaca, hipertensão ou insuficiência renal. As reações cutâneas como eritema e prurido são comuns com a utilização dos adesivos. As injeções intramusculares podem causar dor local, nódulos, eritemas e furúnculos. Acne, oleosidade da pele, aumento de pelos corporais e “flushing” cutâneo são complicações benignas e reversíveis que não trazem maiores preocupações¹(**A**).

Recomendação

Os efeitos colaterais da TRT como piora ou aparecimento de apneia do sono, ginecomastia, infertilidade, retenção hídrica e alterações cutâneas estão diretamente relacionados com níveis suprafisiológicos de testosterona sérica. Recomenda-se fortemente a manutenção de níveis séricos de testosterona dentro da média da normalidade para minimizar a ocorrência desses efeitos colaterais.

10. QUAL É O PAPEL DA TRA NA SÍNDROME METABÓLICA?

A manutenção dos níveis séricos de testosterona dentro da média da normalidade determina melhora dos marcadores de síndrome metabólica como circunferência abdominal e elevação dos níveis de HDL sem determinar policitemia ou alterações nos parâmetros prostáticos. Essa melhora não é tão significativa quando os níveis de testosterona são mantidos no limite inferior da normalidade³⁹(**B**). A TRT, independentemente da forma farmacêutica de testosterona utilizada ou da via de administração, é eficaz na melhora dos parâmetros da síndrome metabólica,





porém, quando os níveis de testosterona são mantidos nos níveis médios da normalidade, a melhora é mais relevante⁴¹(**B**). Em pacientes com DM2, a TRT diminui a resistência à insulina, melhora o controle glicêmico, reduz a adiposidade visceral e o colesterol total, todos componentes da síndrome metabólica³⁸(**A**).

Os efeitos benéficos da TRA nos componentes da síndrome metabólica parecem ser específicos da testosterona, uma vez que a reposição crônica com DHEA não melhora a secreção nem a ação da insulina e a glicemia pós-prandial em mulheres e homens idosos²⁷(**B**).

Recomendação

Há fortes indícios de que a reposição com testosterona melhora os parâmetros da síndrome metabólica, especialmente se os níveis séricos forem mantidos dentro da normalidade. Recomenda-se a manutenção da testosterona sérica nos níveis médios da normalidade para auxiliar no tratamento da síndrome metabólica.

11. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA VIA ORAL?

As formulações orais de testosterona foram desenvolvidas para substituir as formas injetáveis. No entanto, algumas desvantagens têm sido observadas como absorção variável, baixa biodisponibilidade devido à metabolização hepática e necessidade de duas a três doses diárias⁴²(**D**). Além disso, os derivados 17 α -alquilados são hepatotóxicos¹(**A**)⁴²(**D**) e já foram retirados do mercado americano²¹(**A**). O undecanoato de testosterona oral (UTO), única formulação oral disponível, é preferencialmente absorvido em quilomícrons, evitando a primeira passagem hepática⁴²(**D**) e reduzindo significativamente a hepatotoxicidade¹⁷(**A**). Apesar de a maioria dos estudos ser falha devido ao pequeno número de participantes ou à variabilidade da dose utilizada, a efetividade da TRA oral é questionada. Vários autores demonstraram que o UTO, mesmo em doses adequadas (160 mg/dia), não foi efetivo em melhorar a função sexual, o bem-estar, alterações do sono, a função cognitiva, o humor e a qualidade de vida em homens com DAEM^{17,21,22}(**A**). A recomendação do fabricante é que o UTO seja ingerido durante as refeições, contudo observou-se uma variabilidade na absorção dependendo da composição da dieta do paciente²¹(**A**).

O DHEA tem sido proposto como uma TRA oral alternativa. Os resultados, porém, são controversos. Morales e col. demonstraram que a ingestão de 50 mg de DHEA oral duas vezes ao dia, apesar de determinar níveis séricos satisfatórios, não melhorou a função sexual de homens com DAEM²¹(**A**). Por outro lado, a reposição com baixas doses de DHEA (75 mg/d) melhorou a resistência à insulina dos indivíduos tratados⁴³(**B**).

Outra forma de liberação oral de testosterona são os mucoadesivos bucais, que contêm 30 mg de testosterona e devem ser administrados duas vezes ao dia. De forma geral, os estudos mostram que essa forma de TRA é capaz de manter níveis fisiológicos de testosterona sérica, é segura e bem tolerada,



sendo uma opção interessante de TRA em homens hipogonádicos⁴²(**D**)^{44,45}(**B**).

A pouco citada forma sublingual de administração de testosterona deve ser utilizada na dose de 2,5 mg ou 5 mg, três vezes ao dia. É rapidamente absorvida e metabolizada, não determinando elevação sustentada dos níveis séricos de diidrotestosterona (DHT) e estradiol⁴²(**D**).

Recomendação

O undecanoato de testosterona oral não apresenta hepatotoxicidade. No entanto, tem se mostrado ineficaz na manutenção de níveis séricos adequados de testosterona, além de apresentar absorção variável entre os indivíduos. Recomenda-se fortemente a não utilização das formulações orais de testosterona, bem como de outros andrógenos como alternativa de TRT.

12. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA ATRAVÉS DE VIA TRANSDÉRMICA?

A via transdérmica de TRA inclui os adesivos, os géis cutâneos e as soluções cutâneas.

Os adesivos podem ser não escrotais e escrotais, que são mais finos e cuja absorção da testosterona é mais eficaz que a dos não escrotais. A primeira apresentação de testosterona transdérmica foi o adesivo escrotal com liberação de 4 ou 6 mg de testosterona/dia. Deve ser aplicado uma vez ao dia sobre a pele escrotal depilada⁴²(**D**). Os adesivos mais utilizados são os não escrotais que liberam 5 mg de testosterona/dia e devem ser aplicados uma vez ao dia sobre a pele glabra, limpa e seca⁴⁴(**B**).

Devido ao grande número de adesivos existentes no mercado internacional provenientes de diferentes fabricantes, as opiniões dos autores no que se refere à tolerabilidade dos pacientes por causa dos efeitos adversos locais são bastante variáveis. São considerados grandes e desconfortáveis para o uso, e algumas formulações causam reações locais e apresentam baixa adesividade, o que acaba gerando baixa aceitabilidade pelos pacientes⁴⁴(**B**). Há relatos de pacientes que descontinuaram o tratamento devido às reações alérgicas na área da aplicação, mesmo utilizando pomada de corticoide local⁴⁵(**B**).

Por outro lado, os autores são unânimes com relação à eficácia e segurança dessa modalidade de TRA. Os adesivos transdérmicos disponíveis determinam níveis fisiológicos e constantes de testosterona sérica, além de mimetizar o ritmo circadiano. Na dose de 5 a 7,5 mg/dia com troca dos adesivos a cada 48 horas, são capazes de produzir melhora significativa dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes com DAEM⁸(**A**)⁴⁵⁻⁴⁸(**B**). Com relação à segurança, Raynaud e col. relataram que o uso dos adesivos transdérmicos não evidenciou impacto negativo no hematócrito e no perfil lipídico dos pacientes⁴⁶(**B**), além de não contaminar outras pessoas nem o ambiente⁴⁸(**B**).

Muitos pacientes preferem os géis ou solução transdérmica por serem de simples



aplicação, praticamente livres de reações locais e não requerem injeções⁴³(**D**). As formulações de testosterona gel disponíveis no mercado são apresentadas na concentração de 1%, em “bombas” nas quais cada “puff” libera 1,25 g do produto, pacotes individuais de 2,5 e 5 g ou tubos de dose única contendo 5 g do produto. A dose recomendada para o início do tratamento é de 5 g/d, podendo ser aumentada até 10 g/d⁴⁹(**D**).

O gel de testosterona deve ser aplicado pela manhã sobre a pele seca dos ombros, braços ou abdômen. Os pacientes devem lavar bem as mãos após a aplicação e deixar o local da aplicação secar antes de vestir a roupa. É recomendado aguardar quatro horas após a aplicação para tomar banho ou nadar. O local da aplicação deve ser lavado com água e sabão se houver contato direto com outra pessoa⁴⁹(**D**).

Os géis de testosterona nas doses recomendadas são capazes de restaurar os níveis fisiológicos de testosterona sérica, porém sem mimetizar o ritmo circadiano⁽⁴⁷⁾ **B**, e promovem uma melhora significativa dos sintomas sexuais e da qualidade de vida dos pacientes com DAEM¹³(**A**). Mesmo em doses mais elevadas (60 mg), aplicadas uma vez ao dia, promovem níveis de testosterona dentro dos limites da normalidade na maioria dos pacientes⁵⁰(**B**).

A associação dessa modalidade de TRA com sildenafil em dose máxima (100 mg/d) melhora a disfunção erétil em homens hipogonádicos que não responderam ao tratamento isolado com testosterona⁵¹(**B**) ou com sildenafil isolado⁵⁰(**B**).

A solução transdérmica de testosterona a 2% de uso axilar é uma nova opção de tratamento com características semelhantes às descritas para os géis⁵²(**B**).

Uma forma menos comum de TRA por via transdérmica é a utilização de dihidrotestosterona gel. Poucos estudos estão disponíveis com esse tipo de TRA. A dose de 70 mg de gel de DHT/dia por três meses em pacientes com DAEM mostrou-se segura, porém com efeito limitado sobre as funções físicas e cognitivas. Um maior número de estudos em longo prazo e com maior número de pacientes é necessário para comprovar a segurança e eficácia do DHT como opção terapêutica para TRA⁵³(**A**).

Recomendação

Há fortes evidências de que a via transdérmica de reposição com testosterona (adesivos, géis ou solução) é segura e eficaz, além de ser a mais fisiológica. Os adesivos, por sua vez, são capazes de mimetizar o ritmo circadiano de secreção de testosterona. No entanto, essas formas farmacêuticas não estão disponíveis em nosso meio. Recomenda-se a utilização da via transdérmica de TRT por ser a forma mais fisiológica.

13. EXISTE DIFERENÇA ENTRE O GEL COMERCIAL E O MANIPULADO?

Não há estudos científicos comparando os géis comerciais com os manipulados. Apenas dois estudos compararam géis que são produzidos em dois países – Japão e





Alemanha – e não estão disponíveis em larga escala no mercado mundial. A pomada fabricada no Japão foi utilizada em 50 pacientes com DAEM na dose de 3 mg duas vezes ao dia na pele da bolsa escrotal por 12 semanas – provocou elevação fisiológica da testosterona total e livre sem efeitos adversos severos⁵⁴(**B**). O gel produzido na Alemanha foi aplicado tanto na pele escrotal quanto na pele não escrotal e removido dez minutos depois em homens hipogonádicos, e observou-se melhor tolerabilidade do que os géis comerciais, menor chance de transferência interpessoal devido à remoção precoce do gel e eficácia em elevar os níveis de testosterona⁵⁵(**B**).

Recomendação

Os estudos com bom nível de evidência utilizando gel de testosterona não comercial ainda são escassos. Não se recomenda a utilização do gel de testosterona manipulado que não tenha eficácia e segurança comprovadas.

14. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA ATRAVÉS DE IMPLANTES SUBCUTÂNEOS?

Os implantes subcutâneos são compostos de 1.200 mg de testosterona cristalizada. São geralmente mais aceitos pelos pacientes, mas requerem um procedimento cirúrgico e, se não forem realizados por médicos experientes, podem ter altas taxas de extrusão⁴⁴(**B**). Os implantes devem trocados a cada 3-6 meses e são considerados seguros em estudos de longa duração³⁶(**B**). A experiência com essa modalidade de TRA ainda é limitada na literatura.

Recomendação

Os estudos com bom nível de evidência com essa modalidade de TRT ainda são escassos e essa forma farmacêutica não está disponível em nosso meio. Recomenda-se a não utilização de implantes subcutâneos de testosterona até que um número maior de estudos comprove sua segurança e eficácia, já que a taxa de extrusão parece ser alta.

15. COMO DEVE SER REALIZADA A TRA INJETÁVEL?

As preparações de testosterona injetáveis têm sido amplamente utilizadas há vários anos. São constituídas por diferentes ésteres de testosterona combinados ou não, a saber: propionato, fenilpropionato, enantato, cipionato, decanoato, isocaproato e undecanoato⁴³(**D**). No Brasil estão disponíveis todas as formulações, exceto as que contêm o enantato de testosterona⁵⁶(**B**). Todas as preparações injetáveis com ésteres de testosterona apresentam curta duração, exceto o undecanoato de testosterona depot (UTD).

As formulações de curta duração devem ser aplicadas a cada 14 a 21 dias e a



de longa duração deve ser aplicada a cada seis semanas no início do tratamento e depois a cada 12 semanas⁴²(**D**)⁵⁶(**B**). A terapia de reposição com testosterona de curta duração por um curto período de tempo tem se mostrado eficaz e segura, melhorando a função sexual dos pacientes sem aumentar o hematócrito nem o PSA⁴²(**D**)^{56,57}(**B**).

Em relação ao UTD, para atingir nível sérico adequado, a segunda injeção deve ser dada após seis a dez semanas e, posteriormente, o intervalo pode ser prolongado até dez a 14 semanas⁵⁸(**B**). Recomenda-se aplicar a segunda injeção após seis semanas e, posteriormente, uma injeção a cada 12 semanas^{15,59,60}(**B**)¹⁶(**C**). Geralmente é bem tolerado e as modificações nas ações e os efeitos colaterais são mais observados em pacientes obesos⁵⁸(**B**).

Existem duas apresentações de UTD, a formulação disponível nos EUA contém 750 mg de UTD, mantém níveis séricos de testosterona dentro da normalidade durante um intervalo de dez semanas entre as doses e mostrou-se segura e eficaz⁶¹(**B**). O UTD de 1.000 mg está disponível na Europa e na América do Sul, incluindo o Brasil. A sua farmacocinética permite que uma injeção a cada 12 semanas seja capaz de manter níveis fisiológicos de testosterona sérica sem promover picos acima do normal⁵⁶(**B**).

Recomendação

As formas injetáveis de curta duração, apesar de não serem as mais fisiológicas, têm se mostrado seguras e eficazes ao longo do tempo, porém com a desvantagem da aplicação quinzenal. O UTD proporciona níveis fisiológicos de testosterona, e sua farmacocinética permite aplicações trimestrais, porém com a desvantagem do custo elevado. Entre as formas injetáveis disponíveis recomenda-se a utilização do UTD para a manutenção de níveis fisiológicos de testosterona, que minimiza os efeitos colaterais com menor número de injeções.

16. EXISTEM ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE ELAS? QUAL É A MELHOR FORMA DE TRA?

O critério para avaliar a eficácia da TRA requer que os níveis de testosterona se mantenham dentro da normalidade durante as 24 horas e o intervalo entre duas aplicações (OMS, 1992). As várias formulações de testosterona diferem entre si principalmente de acordo com a via de administração e a farmacocinética dos componentes, o que determina uma variabilidade na eficácia de cada uma delas.

Vários autores realizaram estudos comparativos entre elas. Em homens com DAEM e síndrome metabólica, o tratamento com UTD demonstrou maior efeito nos sintomas sexuais e nos parâmetros da SM que a testosterona gel^{38,40}(**B**). Já os parâmetros de segurança foram semelhantes em ambas as modalidades⁴⁰(**B**).

O acompanhamento por 30 semanas de pacientes que utilizaram o UTD ou enantato de testosterona de curta duração mostrou que os efeitos das duas apresentações foram semelhantes, contudo o tratamento com UTD requer apenas quatro injeções por ano enquanto são mantidos níveis de testosterona dentro dos níveis fisiológicos. A policitemia não foi observada nos pacientes que utilizaram UTD¹⁵(**B**).



A comparação entre a farmacocinética e a tolerabilidade do adesivo bucal e o adesivo dérmico não escrotal concluiu que o sistema bucal promove níveis fisiológicos de testosterona numa maior percentagem do dia do que o sistema convencional de adesivos dérmicos⁴⁴(**B**).

Um estudo comparativo entre a TRA com adesivos dérmicos em dose máxima (4,8 mg a cada 48 horas – dois adesivos) e com testosterona de curta duração (250 mg a cada três semanas) demonstrou que a percentagem dos pacientes que mantiveram níveis estáveis e fisiológicos de testosterona foi maior naqueles que utilizaram os adesivos e que nos pacientes que utilizaram testosterona injetável houve uma grande variabilidade dos níveis de testosterona⁴⁵(**B**).

Os efeitos das três formulações injetáveis disponíveis no mercado brasileiro (duas com ésteres de curta duração e uma com UTD) foram comparados e constatou-se que as três formulações são eficientes em elevar os níveis de testosterona e melhorar clinicamente pacientes hipogonádicos, sendo que o UTD, apesar de mais caro, foi mais efetivo clínica e laboratorialmente. As três opções se mostraram seguras, não elevando significativamente o hematócrito, a hemoglobina e o PSA⁵⁶(**B**).

O tratamento de pacientes hipogonádicos com testosterona injetável de curta na dose de 100 a 200 mg/semana que, posteriormente, foram submetidos ao tratamento com gel de testosterona na dose de 5 a 10 g de gel/d demonstrou que o gel de testosterona produziu concentrações estáveis de testosterona e melhorou a qualidade de vida dos pacientes quando comparado com a testosterona injetável⁶²(**B**).

A dose habitual de testosterona gel determinou níveis fisiológicos de testosterona sérica em níveis fisiológicos que não foram alterados significativamente após associação de qualquer dose de testosterona oral⁶³(**B**).

A análise comparativa entre as principais modalidades de TRA, portanto, demonstrou que todas elas são seguras e as formas transdérmicas e o UTD são as mais fisiológicas.

Recomendação

A análise comparativa entre as principais modalidades de TRA demonstrou que todas elas são seguras e eficazes, porém as formas transdérmicas e o UTD são mais fisiológicos. Recomenda-se, sempre que possível, o uso de UTD ou os géis de testosterona para TRA em pacientes hipogonádicos.

17. QUAL É O PAPEL DA TESTOSTERONA DE AÇÃO PROLONGADA?

Existem duas apresentações de undecanoato de testosterona de longa duração, uma de ampolas com 750 mg, disponível nos EUA, e a outra de ampolas com 1.000 mg, disponível na Europa e na América do Sul. Ambas apresentam boa tolerância por parte dos pacientes, são capazes de manter níveis fisiológicos e estáveis de testosterona sérica e DHT⁶⁰(**D**) e apresentam eficácia e segurança semelhantes às de outras formas injetáveis^{59,64}(**B**)⁶⁵(**D**). A vantagem do UTD é que, com apenas



quatro ou cinco injeções ao ano, os níveis de testosterona são mantidos em níveis fisiológicos¹⁵(**B**).

O UTD parece ter um papel no tratamento da SM. O acompanhamento de pacientes com DAEM e SM que utilizaram o UTD por um período de um ano demonstrou que houve restauração dos níveis de testosterona no valor médio da normalidade. Ocorreu uma melhora significativa nos sintomas sexuais, nos parâmetros da SM e na composição corporal. Não houve alteração do PSA, glicemia e função hepática, e os níveis de hemoglobina e hematócrito não excederam o limite superior da normalidade¹⁶(**C**)^{38,40}(**B**).

O aumento da pressão arterial, hematócrito > 50% e a piora do perfil lipídico que podem ocorrer num pequeno número de pacientes foram relacionados ao número de repetições CAG do receptor androgênico e à presença de obesidade⁵⁸(**B**). A TRA com UT de longa duração mostrou-se segura por um período de 24 meses de tratamento.

Recomendação

O principal papel da testosterona de ação prolongada é a manutenção de níveis fisiológicos de testosterona sérica com um menor número de aplicações e, conseqüentemente, menor taxa de efeitos colaterais.

18. EXISTE DIFERENÇA DE ABSORÇÃO ENTRE AS DIFERENTES PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS?

Cada formulação apresenta uma característica distinta, dependendo da apresentação, dose e farmacocinética. Os ésteres de testosterona utilizados nas formulações injetáveis de curta duração são derivados de ácidos graxos e dependem da liberação dos ésteres do veículo oleoso e da hidrólise desses ésteres para a liberação da testosterona na circulação. A farmacocinética é determinada, em parte, pelo tamanho da cadeia lateral, portanto a ampla variação na utilização de diferentes ésteres modula o nível de testosterona circulante⁴²(**D**).

Os níveis de testosterona obtidos com as formas injetáveis de curta duração são instáveis^{56,62}(**B**), ao passo que, nas formas injetáveis de longa duração, os níveis se mostram mais estáveis.

Nas formulações orais, a absorção é variável e a biodisponibilidade geralmente é ruim devido ao efeito da primeira passagem pelo fígado. O undecanoato de testosterona oral é absorvido preferencialmente pelos quilomícrons, evitando a passagem hepática. No entanto, o nível de testosterona geralmente é subótimo e são necessárias várias tomadas ao dia⁴²(**D**).

Os adesivos mucobucais e a formulação sublingual são pouco utilizados. Os primeiros parecem ter uma boa absorção, semelhante à dos géis, mas a meia vida é mais curta, necessitando da utilização duas vezes ao dia⁴⁴(**B**). Os adesivos transdérmicos são apresentados em formulações que variam no tamanho e, portanto, na dose de testosterona. Os estudos indicam que a absorção é eficiente





e atinge a dose de equilíbrio em 48 horas⁴⁵(**B**). A absorção dos adesivos escrotais é mais eficiente devido à pele da bolsa escrotal ser mais fina e ocorrer maior produção de DHT, pois a quantidade de 5 alfa redutase nessa região é maior⁴²(**D**). A aplicação noturna do adesivo produz uma testosterona sérica que mimetiza o ritmo circadiano dos homens saudáveis, já a aplicação do gel pela manhã produziu níveis séricos de testosterona fisiológicos e estáveis^{15,47,56,62}(**B**), o que demonstra diferentes mecanismos de absorção entre essas duas formulações.

Recomendação

As diferenças de absorção entre as diversas formas farmacêuticas dependem da apresentação, dose e farmacocinética. Os níveis de testosterona obtidos pelas formas injetáveis de curta duração e pelas formas orais são mais instáveis e menos fisiológicos. Por outro lado, os níveis obtidos pela forma injetável de longa duração e pelas formas transdérmicas são estáveis e fisiológicos. A única forma farmacêutica que mimetiza o ritmo circadiano é o adesivo escrotal. Recomenda-se a utilização preferencial da forma injetável de longa duração ou as formas transdérmicas para TRT.

19. QUAIS SÃO AS CONTRAINDICAÇÕES PARA TRA?

Foi observado um aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes idosos com DAEM associado a outras doenças crônicas.

A administração de testosterona é contraindicada em homens com câncer de próstata ou mama, em homens com nódulo de próstata palpável ou PSA maior que 4 ng/ml ou 3 ng/ml nos pacientes de alto risco^{42,49}(**D**).

Recomenda-se que seja aplicada com cuidado em homens com hipertrofia benigna de próstata e sintomas urinários leves ou moderados. Já os homens com sintomas urinários severos devem ser submetidos à avaliação urológica antes de iniciar TRA.

A testosterona não deve ser administrada em homens com hematócrito > 50% ou portadores de ICC grau III ou IV. Homens com moderada ou severa apneia obstrutiva do sono devem ser avaliados por um especialista antes de iniciar a TRA⁴⁹(**D**).

Recomendação

Existem poucos estudos com altos níveis de evidência em relação às contraindicações da reposição com testosterona. Recomenda-se fracamente a não utilização de testosterona em pacientes com Ca de próstata ou de mama, com PSA > 4 ng/ml ou 3 ng/ml nos pacientes de alto risco ou com nódulo palpável de próstata, com hematócrito maior que 50% ou nos pacientes portadores de ICC grau II ou IV.



REFERÊNCIAS

1. Martits AM, Costa EMF. Hipogonadismo masculino tardio ou andropausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(4):358-9.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male.* 2009;12(1):5-12.
3. Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, Meads DM, McKenna SP, Wylie K, et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl.* 2006;29:381-91.
4. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, Wu FC. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):639-50.
5. Sullivan DH, Roberson PK, Johnson LE, Bishara O, Evans WJ, Smith ES, et al. Effects of muscle strength training and testosterone in frail elderly males. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(10):1664-72.
6. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):139-46.
7. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):899-906.
8. Katznelson L, Robinson MW, Coyle CL, Lee H, Farrell CE. Effects of modest testosterone supplementation and exercise for 12 weeks on body composition and quality of life in elderly men. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(6):867-75.
9. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(5):602-12.
10. Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, Breen L, Pentecost C, Whyte M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):477-84.
11. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1991-2001.
12. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):381-94.
13. Chiang HS, Hwang TI, Hsui YS, Lin YC, Chen HE, Chen GC, et al. Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in



- sexual function. *Int J Impot Res.* 2007;19(4):411-7.
14. Allan CA, Forbes EA, Strauss BJ, McLachlan RI. Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency. *Int J Impot Res.* 2008;20(4):396-401.
 15. Jockenhövel F, Minnemann T, Schubert M, Freude S, Hübler D, Schumann C, et al. Comparison of long-acting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):815-9.
 16. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl.* 2007;53(6):353-7.
 17. Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, Geurts TB, Kaspers MJ, Bouloux PM, et al. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):821-31.
 18. Shamloul R, Ghanem H, Fahmy I, El-Meileigy A, Ashoor S, Elnashaar A, et al. Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PADAM: a pilot study. *J Sex Med.* 2005;2(4):559-64.
 19. Yassin AA, Saad F, Diede HE. Testosterone and erectile function in hypogonadal men unresponsive to tadalafil: results from an open-label uncontrolled study. *Andrologia.* 2006;38(2):61-8.
 20. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Granata AR, Carani C. Sildenafil improves sleep-related erections in hypogonadal men: evidence from a randomized, placebo-controlled, crossover study of a synergic role for both testosterone and sildenafil on penile erections. *J Androl.* 2006;27(2):165-75.
 21. Morales A, Black A, Emerson L, Barkin J, Kuzmarov I, Day A. Androgens and sexual function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study of testosterone vs. dehydroepiandrosterone in men with sexual dysfunction and androgen deficiency. *Aging Male.* 2009;12(4):104-12.
 22. Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, Coates P, Morley JE. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas.* 2005;50(2):124-33.
 23. Vaughan C, Goldstein FC, Tenover JL. Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. *J Androl.* 2007;28(6):875-82.
 24. Young LA, Neiss MB, Samuels MH, Roselli CE, Janowsky JS. Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):280-8.
 25. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 2011;34(6 Pt 1):528-40.
 26. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW, Schomer DL, Smithson SD, Fowler KM, et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav.* 2010;17(2):264-71.
 27. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, et al. Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose



- turnover in elderly men or women. *Diabetes* 2007;56(3):753-66.
28. Rhoden EL, Morgentaler A. Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res.* 2006;18:201-5.
 29. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer.* 2007;109(3):536-41.
 30. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int.* 2009;103(1):62-4.
 31. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2009;6(4):1165-70.
 32. Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, Symanowski J, Vogelzang NJ. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int.* 2010;105(10):1397-401.
 33. Coward RM, Simhan J, Carson CC 3rd. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy. *BJU Int.* 2009;103(9):1179-83.
 34. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2351-61.
 35. Daniels NA, Nielson CM, Hoffman AR, Bauer DC; Osteoporotic Fractures In Men (MrOS) Study Group. Sex hormones and the risk of incident prostate cancer. *Urology.* 2010;76(5):1034-40.
 36. Ip FF, di Pierro I, Brown R, Cunningham I, Handelsman DJ, Liu PY. Trough serum testosterone predicts the development of polycythemia in hypogonadal men treated for up to 21 years with subcutaneous testosterone pellets. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(2):385-90.
 37. Yamaguchi K, Ishikawa T, Chiba K, Fujisawa M. Assessment of possible effects for testosterone replacement therapy in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Andrologia.* 2011;43(1):52-6.
 38. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):899-906.
 39. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia.* 2008;40:44-8.
 40. Zhuravlev VN, Frank MA, Gomzhin AI. Sexual functions of men with obstructive sleep apnoea syndrome and hypogonadism may improve upon testosterone administration: a pilot study. *Andrologia.* 2009;41(3):193-5.
 41. Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl.* 2008;29(1):102-5.
 42. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *Eur Urol.* 2005;47(2):137-46.





43. Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T, Takayanagi R, Mune T, et al. Changes in serum sex hormone profiles after short-term low-dose administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young and elderly persons. *Endocr J*. 2007;54(1):153-62.
44. Korbonits M, Slawik M, Cullen D, Ross RJ, Stalla G, Schneider H, et al. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2039-43.
45. Raynaud JP, Legros JJ, Rollet J, Augès M, Bunouf P, Sournac M, et al. Efficacy and safety of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days for 1 year to hypogonadal men. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(1-2):168-76.
46. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain*. 2006;7(3):200-10.
47. Mazer N, Bell D, Wu J, Fischer J, Cosgrove M, Eilers B, et al. Comparison of the steady-state pharmacokinetics, metabolism, and variability of a transdermal testosterone patch versus a transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Sex Med*. 2005;2(2):213-26.
48. Raynaud JP, Aumonier C, Gualano V, Betea D, Beckers A. Pharmacokinetic study of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days to hypogonadal men. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(1-2):177-84.
49. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009;4:397-412.
50. Meikle AW, Matthias D, Hoffman AR. Transdermal testosterone gel: pharmacokinetics, efficacy of dosing and application site in hypogonadal men. *BJU Int*. 2004;93(6):789-95.
51. Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol*. 2005;173(2):530-2.
52. Wang C, Ilani N, Arvert S, McLachlan RI, Soulis T, Watkinson A. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clinical Endocrinology* 2011;75(6):836-43.
53. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celermajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4078-88.
54. Amano T, Imao T, Takemae K, Iwamoto T, Yamakawa K, Baba K, et al. Profile of serum testosterone levels after application of testosterone ointment (glowmin) and its clinical efficacy in late-onset hypogonadism patients. *J Sex Med*. 2008;5(7):1727-36.
55. Kühnert B, Byrne M, Simoni M, Köpcke W, Gerss J, Lemnitz G, et al. Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multi-centre trial. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(2):317-26.
56. Hohl A, Marques MO, Coral MH, Walz R. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(8):989-95.





57. Andrade ES Jr, Clapauch R, Buksman S. Short term testosterone replacement therapy improves libido and body composition. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53(8):996-1004.
58. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3844-53.
59. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. A safety study of administration of parenteral testosterone undecanoate to elderly men over minimally 24 months. *Andrologia.* 2010;42(6):349-55.
60. Yassin AA, Saad F. Plasma levels of dihydrotestosterone remain in the normal range in men treated with long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Andrologia.* 2007;39(5):181-4.
61. Morgentaler A, Dobs AS, Kaufman JM, Miner MM, Shabsigh R, Swerdloff RS, et al. Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study. *J Urol.* 2008;180(6):2307-13.
62. Scott JD, Wolfe PR, Anderson P, Cohan GR, Scarsella A. Prospective study of topical testosterone gel (AndroGel) versus intramuscular testosterone in testosterone-deficient HIV-infected men. *HIV Clin Trials* 2007;8(6):412-20.
63. Birzniece V, Meinhardt UJ, Handelsman DJ, Ho KK. Testosterone stimulates extra-hepatic but not hepatic fat oxidation (Fox): comparison of oral and transdermal testosterone administration in hypopituitary men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):715-21.
64. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl.* 2010;31(5):457-65.
65. Agledahl I, Brodin E, Svartberg J, Hansen JB. Impact of long-term testosterone treatment on plasma levels of free TFPI and TF-induced thrombin generation ex vivo in elderly men with low testosterone levels. *Thromb Haemost* 2009;102(5):945-50.



DOENÇA DE PEYRONIE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CLÍNICO

*Archimedes Nardoza Jr.
Fernando Nestor Facio Jr.
Geraldo Eduardo de Faria
Nathalia Carvalho de Andrada*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente,” “Intervenção,” “Controle,” “Outcome”). Foram utilizados como descritores: Penile Induration, Penile Diseases, Penis/pathology, Penis/ abnormalities, Coiled Bodies, Muscle, Smooth, Myocytes, Smooth Muscle, Penile Erection, Coitus, Acute Disease, Chronic Disease, Age of Onset, Age Factors, Adult, Middle Aged, Aged, Adolescent, Risk Factors, Time Factors, Immunology, genetic predisposition to disease, Genetic Markers, gene expression, Genotype, Wnt2 Protein/genetics, WNT2 protein, human; Disease Susceptibility, Disease Progression, Prevalence, Comorbidity, Hypertension, Diabetes Mellitus, Blood Glucose, Renal Insufficiency, Lipids, Metabolic Syndrome X, Obesity, Body Mass Index, Waist Circumference, Abdominal Fat, Body Fat Distribution, Diagnosis, Diagnosis Differential, Dupuytren Contracture, Sensitivity and Specificity, Ultrasonography, Ultrasonography, Doppler, Duplex; Ultrasonography, Doppler, Color; Elasticity Imaging Techniques, Magnetic Resonance Imaging, Drug Therapy, Colchicine, Vitamin E, Adrenal Cortex Hormones, 4-Aminobenzoic Acid, Tamoxifen, Acetylcarnitine, Coenzyme Q 10, Pentoxifylline, Phosphodiesterase Inhibitors, 4-Aminobenzoic Acid, Potaba, Injections, Intralesional, Collagenases, Interferon-alpha, Verapamil, Calcium Channel Blockers/therapeutic use; iontophoresis, Vasodilatador Agents, Lithotripsy, Electric Stimulation therapy, Electrochemotherapy, Extracorporeal Shockwave Therapy (ESWT); adverse effects, Severity of Illness Index, Quality of Life, Patient Satisfaction, Sexual Dysfunction, Physiological, Erectile Dysfunction, Penis/blood supply, Depressive Disorder, Depression, Anxiety Disorders, cognitive therapy, psychotherapy, adaptation, psychological, personality inventory, combined modality therapy. Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.



GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Auxiliar o médico da atenção primária à saúde a reconhecer, orientar e encaminhar precocemente para um serviço especializado de urologia o paciente portador de Doença de Peyronie, pois não se deve perder o benefício do tratamento da fase aguda. Também será abordado o tratamento clínico da fase crônica.

INTRODUÇÃO

A etiopatologia da Doença de Peyronie (DP) não é totalmente conhecida, mas há possibilidade de gênese imunológica¹(**D**). Trata-se de uma desordem do tecido conjuntivo adquirida atribuída a lesões microvasculares repetitivas ou traumas durante a relação sexual, que leva ao aparecimento de placas fibrosas ou nódulos na túnica albugínea do pênis, reduzindo a elasticidade local e modificando a curvatura peniana durante a ereção^{1,2}(**D**). Em adultos é comum a associação com a contratura de Dupuytren (espessamento da palma da mão e consequente modificação da curvatura dos dedos)³(**B**), que não é vista em adolescentes com DP⁴(**B**).

O diagnóstico é baseado no histórico médico e sexual com deformidade e dor peniana, dificuldade para o coito até disfunção erétil²(**D**). O exame físico inclui a palpação dos nódulos (possível em 70% dos casos) e a observação da curvatura do pênis durante uma ereção induzida¹(**D**). A deformidade peniana é o primeiro sintoma da doença em 52% dos casos e está presente em 94% dos homens afetados⁵(**D**).

A história natural da DP pode variar desde resolução espontânea até piora progressiva da deformidade e impotência sexual¹(**D**). O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico^{6,2}(**D**). O tratamento clínico utiliza medicamentos via oral, aplicações de injeções intralesionais e terapia com ondas de choque⁶(**D**). O tratamento cirúrgico será motivo de outra diretriz.

O desconhecimento dessa doença colabora para a dificuldade diagnóstica, estimando-se uma prevalência menor do que a que existe; acreditando-se em cura espontânea mais do que ocorre; ignorando-se a possibilidade de a doença existir antes dos 40 anos; não investigando a associação de DP diante de disfunção erétil e não utilizando o tratamento efetivo clínico e cirúrgico⁷(**D**). O objetivo desta diretriz é modificar essa realidade.



1. QUAL É A PREVALÊNCIA DE DOENÇA DE PEYRONIE?

A prevalência da DP é modificada por várias razões como raça e presença de comorbidades, sendo estimada de 2-9% dos adultos⁸(**B**) até 20%⁹(**B**). Em estudo populacional americano variou de 0,5% a 13%¹⁰(**A**). Na população brasileira a prevalência encontrada de DP em adultos acima de 40 anos foi de 0,9%, sem diferenças significativas ao avaliar a raça, escolaridade, presença de hipertensão arterial sistêmica e uretrite no passado, mas com aumento de risco relativo em homens acima de 60 anos (RR=4,59 com IC 95% 1,72-12,23) e portadores de diabetes mellitus (RR=3,91 com IC 95% 1,37-11,12)¹¹(**B**). A prevalência de DP na população diabética é de 10,7%¹²(**B**). A idade média de apresentação da doença é de 50 anos¹³(**B**). A fase aguda inicial pode variar entre seis e 18 meses, e progredir para fase crônica ou para regressão em até 20% dos casos. A fase inicial caracteriza-se por um processo inflamatório que modifica a curvatura do pênis progressivamente e geralmente leva a dor durante as ereções¹⁴(**B**). Na fase crônica já existe um processo de cicatrização e fibrose, na qual a deformidade peniana já está definida, com melhora da dor, mas com maior dificuldade de realização do ato sexual. Geralmente a placa fibrótica encontra-se na porção lateral do pênis (57%), seguida de placa dorsal (39%) e menos frequentemente em placa ventral¹⁵(**B**). Disfunção erétil ocorre entre 20% e 54% dos adultos com DP, em que patologias vasculares já são definidas pela Ultrassonografia Doppler Peniana (UDP)¹⁶(**B**).

A idade média da DP em adolescentes é de 18 anos e em adultos jovens, menos de 40 anos¹⁷(**B**), com prevalência menor que a dos adultos. A duração da queixa antes de procurar o atendimento médico nessa população mais jovem foi de 3 ± 1 mês e geralmente houve antecedentes de trauma peniano durante a relação sexual ou masturbação. A fase aguda leva a quadros de angústia e/ou alteração de humor em 94% dos casos⁴(**B**). Há associação de DP em adolescentes e adultos jovens com aumento da hemoglobina glicada (HbA1c > 5%)^{4,17}(**B**), sendo comum observar placa no momento da apresentação do quadro¹⁷(**B**). Nessa faixa etária a disfunção erétil até pode ocorrer, mas geralmente com UDP sem doença vascular¹⁶(**B**).

Recomendação

A prevalência de DP em adultos brasileiros acima de 40 anos é de 0,9%, com risco aumentado para pacientes acima de 60 anos e na presença de diabetes mellitus¹¹(**B**). A estimativa de prevalência ainda é menor em adolescentes e adultos jovens menores de 40 anos^{4,17}(**B**). Já a prevalência de DP na população portadora de diabetes mellitus é de 10,7%¹²(**B**).



2. HÁ INFLUÊNCIA DE FATORES GENÉTICOS NO APARECIMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE?

O locus SNP rs 4730775 do cromossomo 7 descreve a associação importante, mesmo diante da ausência de comorbidades, entre a DP e a contratura de Dupuytren, confirmando a influência de fatores genéticos no aparecimento da DP¹⁸(**B**). Também tem sido estudado o processo cicatricial anormal em pacientes com DP, em que a menor expressão genética de proteínas apoptóticas do tipo Fas, Bcl-2, p53, caspase 3 e 8 leva à persistência de células produtoras de colágeno, o que facilita a formação das placas fibróticas na túnica albugínea¹⁹(**C**).

Recomendação

Há influência de fatores genéticos no aparecimento da DP¹⁸(**B**), mas a completa etiopatogenia da doença ainda é desconhecida.

3. OS MÉTODOS DE IMAGEM AUMENTAM A CERTEZA DIAGNÓSTICA?

Diante da suspeita clínica de DP feita através da história clínica e exame físico, a realização da ultrassonografia do pênis (USP) permite definir a presença de espessamento da túnica (50% dos casos); calcificação intracavernosa (31%); fibrose septal (20%) e fibrose intracavernosa (15%)²⁰(**B**). Associação do Doppler colorido à USP possibilita estudar a hemodinâmica do pênis, permitindo distinguir os portadores de DP com disfunção erétil daqueles sem disfunção erétil²¹(**B**), pois a associação das duas patologias é comum, estimada em até 70% dos casos²²(**B**), e a associação de disfunção erétil exige tratamento mais ativo²¹(**B**). O Doppler colorido diagnostica doença arterial entre 44% e 52% dos pacientes com DP, além de 30% a 86% dos pacientes com DP apresentarem doença veno-oclusiva (DVO)²²(**B**).

O espessamento da túnica é comum em homens mais velhos²¹(**B**) e está associado a dificuldades de manutenção da ereção²⁰(**B**). A calcificação intracavernosa é duas vezes mais frequente em adultos acima de 40 anos do que antes dos 40 anos²⁰(**B**), sendo mais bem avaliada pela USP do que pela ressonância magnética (RM)²³(**B**)²⁴(**D**); já a fibrose septal é mais frequente em portadores de DP sem comorbidades como diabetes, hipertensão ou insuficiência coronariana²⁰(**B**). A realização de USP permite fazer diagnóstico diferencial de DP com curvatura congênita do pênis, Hipospádia, trombose das veias dorsais do pênis, fibrose do corpo cavernoso ou da camada albugenia, inflamações crônicas como esclerodermia ou tumores benignos ou malignos⁵(**D**).

A USP subestima a porcentagem de fibroses penianas, e diante da suspeita



de redução da elasticidade no local a elastossonografia pode acrescentar informações além da USP²⁵(**D**), com a possibilidade de realização do exame com pênis flácido²⁶(**C**). Para avaliar o processo inflamatório associado ao quadro de DP há necessidade de utilizar gadolínio durante a RM, estudo que deveria ser aplicado nos candidatos a implantes de próteses penianas²³(**B**).

A USP, além de permitir confirmação diagnóstica, fornece dados para definição da modalidade cirúrgica a ser realizada, extensão da ressecção necessária e melhor momento para esse procedimento²⁷(**C**).

Recomendação

A DP é uma doença de apresentação clínica e ultrassonográfica bastante heterogênea²⁰(**B**). Há necessidade de informações complementares através de métodos de imagem²¹⁻²³(**B**). Essas informações complementares confirmam a suspeita clínica, definem a associação ou não de disfunção erétil nos portadores de DP e auxiliam na decisão cirúrgica²⁷(**C**).

4. A PRESENÇA DE COMORBIDADES AUMENTA O RISCO DE DOENÇA DE PEYRONIE?

A avaliação da obesidade feita através do índice de massa corporal (IMC > 30) e relação cintura-quadril (CQ > 102 cm) em população brasileira não demonstrou aumento do risco de DP²⁸(**B**), mas há aumento do risco de DP em diabéticos¹¹(**B**). A evolução de pacientes com DP por 17,7 meses em média (2-48 meses) teve como fatores de risco independentes a disfunção erétil (OR = 1,5 com IC 95% 1,0-2,69) e o trauma durante a relação sexual (OR=2,69 com IC 95% 1,41-5,21)²⁹(**B**). Não há associação entre fratura peniana e aparecimento da DP³⁰(**B**).

Pacientes diabéticos com DP geralmente evoluem para fase crônica, sendo mais propensos a apresentar grave deformidade da curvatura peniana (acima de 60°) e dor durante a ereção¹²(**B**). Pacientes com DP apresentam disfunção endotelial, independentemente da presença de diabetes e/ou fatores de risco para aterosclerose³¹(**B**). Tem-se investigado se os níveis séricos da testosterona podem interferir na evolução da DP e no seu tratamento³²(**B**).

Estima-se que de 20%³³(**B**) a 70%²²(**B**) dos pacientes com DP apresentem disfunção erétil, e para essa investigação a realização de USP é indispensável³³(**B**).

Recomendação

A presença da comorbidade diabetes mellitus aumenta o risco de DP^{11,12}(**B**), que evolui mais frequentemente para fase crônica e com curvatura peniana mais grave¹²(**B**). Também é comum a associação de DP com disfunção erétil^{12,29,33}(**B**).





5. A DOENÇA DE PEYRONIE LEVA A DIFICULDADE SEXUAL MESMO NA AUSÊNCIA DE DISFUNÇÃO ERÉTIL?

Pacientes com DP podem ter três tipos distintos de evolução:

- Rigidez peniana preservada e capacidade de manter relações sexuais;
- Rigidez peniana preservada, mas impossibilidade de continuar a ter relações sexuais por causa da angulação significativa ou incapacidade de ereção³⁴(**D**).

Diante da primeira evolução, deve-se optar por tratamento clínico, lembrando-se da possibilidade de reversão espontânea do quadro. Os pacientes com DP e disfunção erétil (terceira evolução) devem ser tratados como portadores de disfunção erétil, e não como acometidos de DP – esse aspecto é motivo de outra diretriz³⁴(**D**).

Já para os pacientes com a segunda evolução é importante definir a curvatura peniana, pois ela é fator preditivo independente para incapacidade sexual, depois de afastados todos os outros fatores confundidores. Diante de curva peniana maior que 60° (OR=3,23 com IC 95% 1,08-9,67), deve-se orientar os pacientes a considerar o tratamento cirúrgico³⁵(**A**). Em portadores de DP a curvatura peniana inferior a 30° ocorre em 42,7% dos casos; entre 31° e 60° ocorre em 38,8% dos casos; e acima de 60° somente em 18,6% dos pacientes com DP³⁶(**B**).

Recomendação

Uma curvatura peniana acima de 60° leva a incapacidade de relação sexual por dificuldade de penetração, dor intensa na parceira e estresse emocional para o casal³⁵(**A**).

6. DEVE-SE INVESTIGAR E TRATAR QUADRO DEPRESSIVO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PEYRONIE?

A dificuldade durante as relações sexuais leva a complicações psicológicas e psicossociais do casal que devem ser tratadas de forma multidisciplinar³⁷(**D**). A prevalência de problemas emocionais e de relacionamento atribuíveis à DP é de 81% e 54%, respectivamente³⁸(**B**).

Em recente revisão sistemática observou-se que problemas emocionais devidos à DP levam a diminuição da qualidade de vida, baixa autoestima, estresse emocional, ansiedade e quadros depressivos em 48% dos casos, dos quais 26% depressão moderada e 21% grave^{39,40}(**B**). Ainda não foi estudado qual seria o melhor antidepressivo para o paciente com DP, assim como se há mais benefício com a terapia combinada (farmacológica com terapia cognitiva comportamental). Dessa forma, sugere-se manter as orientações gerais para tratamento de depressão unipolar⁴¹(**D**).





Recomendação

O tratamento do paciente com DP deve incluir a melhora da qualidade de vida e bem-estar psicológico, devendo também ser investigadas as possibilidades de disfunção sexual³⁷(**D**) e depressão como comorbidades^{39,40}(**B**). Diante das associações o tratamento deve ser multidisciplinar³⁷(**D**).

7. COMO TRATAR A DOENÇA DE PEYRONIE EM SUA FASE AGUDA?

São considerados fase aguda da DP os primeiros seis a 18 meses da doença⁸(**D**). Diante de uma doença ainda sem etiopatologia conhecida, são comuns várias alternativas para tratamento. Já foram abandonadas as alternativas de tratamento com o uso de carnitina e tamoxifeno⁴²(**B**), além do para-aminobenzoato de potássio⁴³(**A**). O uso de pentoxifilina foi estudado somente em pacientes no início da fase crônica, todos com mais de um ano de doença e média de $20,2 \pm 6,8$ meses da enfermidade; os resultados serão apresentados na resposta sobre fase crônica⁴⁴(**A**).

A utilização de vitamina E na fase aguda é totalmente baseada em revisões narrativas^{8,45,46}(**D**). O uso isolado de vitamina E 300 mg duas vezes ao dia por seis meses não modificou a intensidade da dor, não melhorou a curvatura peniana nem reduziu o tamanho da placa fibrótica em relação ao placebo⁴⁷(**B**). A utilização isolada de colchicina nas doses de 0,5 até 2,5 mg/d por 15 meses não demonstrou melhor resultado terapêutico que o placebo⁴⁸(**A**). O uso combinado de vitamina E 600 mg/d com colchicina 1 mg duas vezes ao dia durante seis meses não modificou a intensidade da dor, mas melhorou o tamanho das placas e curvatura peniana (em pacientes que previamente tinham doença leve, com curvatura $< 30^\circ$)^{49,50}(**B**). O uso combinado de vitamina E 800 mg/d com colchicina 1 mg/d por dez meses reduziu o tamanho das placas e melhorou a curvatura peniana nos pacientes não fumantes, porém esse benefício não foi encontrado em pacientes fumantes⁵¹(**B**).

Para paciente com dor grave e incapacitante associada à ereção pode-se aplicar injeção subcutânea não intralesional de triancinolona 50 mg (dose média acumulativa de 75 mg). O tratamento permite melhora significativa da dor, avaliada pela escala visual analógica (VAS), passando de 6,6 para 0,5 com manutenção do paciente sem dor por 23,8 meses em média (3-52 meses)⁵²(**B**). Também é possível utilizar injeções intralesionais de nicardipina, um bloqueador de canal de cálcio, para pacientes com DP ainda com dor, na transição da fase aguda para a fase crônica, para tratamento da dor local⁵³(**B**).

Há controvérsias ao avaliar o tratamento com injeções intralesionais de 5×10^6 interferon-alfa duas vezes por semana por 12 semanas. Há trabalhos demonstrando melhora na curvatura, tamanho da placa e intensidade da dor^{54,55}(**B**), enquanto outros não encontram benefícios tanto ao serem avaliados dados subjetivos como melhora da dor ou eficácia global da relação sexual, assim como dados objetivos





como tamanho e calcificação das placas avaliadas pela US Doppler⁵⁶(**B**). Não há diferenças significativas ao avaliar o tamanho das placas e a curvatura peniana em seis e/ou 12 meses após o tratamento com interferon-alfa, mesmo com dose dobrada de 10×10^6 U, em pacientes jovens (1/3 com idade até 40 anos) e somente em 5% dos pacientes com curvatura acima de 60° ⁵⁷(**B**). O uso de interferon-alfa leva a quadro clínico semelhante a quadro gripal⁵⁵(**B**)⁴⁵(**D**).

Já a utilização de injeções de iontoforese com verapamil associadas à vitamina E por seis meses permite redução das placas e melhora da curvatura peniana em pacientes com até 12 meses de aparecimento da DP⁵⁸(**C**).

Utilizando-se quatro sessões por semana – cada sessão com 2.000 ondas de choques focalizados em pacientes com DP há menos de 12 meses –, observou-se que a terapia com ondas de choque melhora a dor como o placebo e não modifica o tamanho das placas nem melhora a curvatura peniana⁵⁹(**B**). Portanto, até o momento não deve ser indicada para tratamento de DP.

A comparação do tratamento com injeção intralesional de verapamil (10 mg por semana) durante 12-15 semanas com a vitamina E (200 mg duas vezes ao dia) associada à colchicina (1mg duas vezes ao dia) durante 12-24 semanas demonstrou benefício com o uso de verapamil ao avaliar a redução do tamanho da placa fibrótica, beneficiando um em cada quatro pacientes tratados (RRA=25,2% com IC 95% 12,7-37,7% e NNT=4 com IC 95% 3-8). Não há diferenças significativas entre os dois tratamentos citados ao avaliar a melhora da dor, diminuição da curvatura peniana e correção da disfunção erétil⁶⁰(**B**).

Ao comparar o tratamento injetável de verapamil com vitamina E e colchicina (mantidas as doses acima citadas) com o tratamento via oral exclusivo, há benefício no uso de verapamil com vitamina E e colchicina ao avaliar a melhora da dor, diminuição da curvatura peniana e tamanho da placa fibrótica, sem diferenças significativas para correção da disfunção erétil. Há benefício de um em cada três pacientes tratados ao avaliar o tamanho da placa (RRA=30,0% com IC 95% 17,6-42,4 e NNT=3 com IC 95% 2-6); um em cada quatro pacientes tratados ao avaliar a curvatura (RRA=24,8% com IC 95% 12,1-37,5% e NNT=4 com IC 95% 3-8) e benefício de em em cada 12 pacientes tratados ao avaliar a melhora da dor (RRA=8,2 com IC 95% 0,6-15,8 com NNT=12 com IC 95% 6-162)⁶⁰(**B**).

Não há diferenças significativas do tratamento injetável de verapamil conjunto com o tratamento oral de vitamina E e colchicina em comparação com o tratamento somente com verapamil ao avaliar a dor, tamanho da placa e disfunção erétil; mas o tratamento otimizado com todas as medicações descritas permite melhora da curvatura do pênis em relação ao uso exclusivo de verapamil, beneficiando um em cada sete pacientes tratados (RRA=14,4 com IC 95% 2,3-26,5 e NNT=7 com IC 95% 4-44)⁶⁰(**B**).

O melhor tratamento para a dor é feito com verapamil intralesional. Se associado a vitamina E e colchicina, beneficia um em cada 12 pacientes tratados e, como não



há diferenças significativas em usar verapamil, vitamina E e colchicina em relação a somente verapamil, o benefício encontrado é devido ao verapamil⁶⁰(**B**).

Recomendação

A dor peniana, comum na fase aguda da DP, é grave, limitante e de difícil tratamento. O melhor tratamento para a dor é feito com verapamil intralesional (NNT=12)⁶⁰(**B**), podendo também ser realizadas injeções subcutâneas não intralesionais de anti-inflamatórios hormonais⁵²(**B**). O melhor tratamento para a curvatura peniana é feito com a associação de verapamil intralesional com vitamina E e colchicina via oral (NNT=4)⁶⁰(**B**). O tratamento para curvatura peniana feito com associação de vitamina E e colchicina beneficia somente pacientes sem disfunção erétil e DP leve (curvatura < 30°)⁴⁹⁻⁵¹(**B**), e pacientes não fumantes⁵¹(**B**).

8. COMO TRATAR CLINICAMENTE A DOENÇA DE PEYRONIE EM SUA FASE CRÔNICA?

Várias alternativas de medicações via oral foram testadas sem sucesso para a fase crônica de DP, como o uso de carnitina, tamoxifeno⁴²(**B**), omega 3⁶¹(**A**), associação da carnitina com a vitamina E⁴⁷(**A**) ou inibidores da fosfodiesterase⁶²(**D**).

Em população com DP no início da fase crônica o uso de coenzima Q 300 mg/d por seis meses reduz o tamanho da placa fibrótica e proporciona discreta melhora da curvatura peniana, modificando a progressão da doença em 43% dos casos e beneficiando um em cada dois pacientes tratados (RRA=43% e NNT=2 com IC 95% 2-3)⁶³(**A**). Em pacientes no início da fase crônica da DP (20,2 ±6,8 meses) tratados com pentoxifilina de ação prolongada 400 mg duas vezes ao dia por seis meses em comparação com o placebo, observou-se melhora da curvatura peniana em 19,3% dos casos, com benefício de um em cada cinco pacientes (NNT=5 com IC 95% 3-10)⁴⁴(**A**), levando à estabilização do nível de calcificação das placas fibróticas⁶⁴(**B**). Novas substâncias químicas estão em estudo para tratamento da fase crônica da DP, mas ainda não disponíveis no Brasil⁶⁵(**B**).

Adequado controle metabólico da glicemia em pacientes não fumantes portadores de DP e diabetes mellitus permite redução do tamanho das placas fibróticas⁶⁶(**B**).

O tratamento com injeções intralesionais com collagenase é seguro, mas ainda necessita realização de ensaio clínico para definir seus benefícios⁶⁷(**B**).

Pacientes com DP com média de 23,2 meses (4-60 meses) tratados com terapia com ondas de choque com sessão de 3.000 ondas focadas e acompanhados por 44,1 meses (42-48 meses) tiveram redução da angulação da curvatura peniana em 33 ± 14,4° em 47% dos casos e melhora da dor em 66,6% dos casos. Entretanto, dos pacientes tratados, ¼ dos casos necessitou de tratamento cirúrgico⁶⁸(**C**).





Recomendação

Em pacientes com DP em fase crônica (> 18 meses) e tendo diabetes mellitus como comorbidade, o adequado controle glicêmico reduz o tamanho das placas fibróticas, desde que não fumantes⁶⁶(**B**). Há melhora da progressão da doença em uso de coenzima Q por pelo menos seis meses (NNT=2)⁶³(**A**). Pacientes no início da fase crônica (20,2 ±6,8 meses) em uso de pentoxifilina de ação prolongada por pelo menos seis meses apresentam melhora da curvatura peniana (NNT=5)⁴⁴(**A**). Ainda há necessidade de definir os benefícios para os tratamentos realizados por injeções intralesionais⁶⁷(**B**) e com terapia com ondas de choque⁶⁸(**C**) nessa fase da doença.





REFERÊNCIAS

1. Paulis G, Brancato T. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(1):48-57.
2. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol*. 2012;62(2):543-52.
3. Nugteren HM, Nijman JM, de Jong IJ, van Driel MF. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res*. 2011;23(4):142-5.
4. Tal R, Hall MS, Alex B, Choi J, Mulhall JP. Peyronie's disease in teenagers. *J Sex Med*. 2012;9(1):302-8.
5. Kalokairinou K, Konstantinidis C, Domazou M, Kalogeropoulos T, Kosmidis P, Gekas A. US Imaging in Peyronie's Disease. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2:63.
6. Larsen SM, Levine LA. Review of non-surgical treatment options for Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2012;24(1):1-10.
7. LaRochelle JC, Levine LA. A Survey of primary-care physicians and urologists regarding Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2007;4(4 pt 2):1167-73.
8. Gur S, Limin M, Hellstrom WJ. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(6):931-44.
9. Shiraishi K, Shimabukuro T, Matsuyama H. The prevalence of Peyronie's disease in Japan: a study in men undergoing maintenance hemodialysis and routine health checks. *J Sex Med*. 2012;9(10):2716-23.
10. Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A Population-Based Study of Peyronie's Disease: Prevalence and Treatment Patterns in the United States. *Adv Urol*. 2011;2011:282503.
11. Romero FR, Romero AW, de Almeida RM, de Oliveira FC Jr, Tambara R Filho. Prevalence and risk factors for penile lesions/anomalies in a cohort of Brazilian men \geq 40 years of age. *Int Braz J Urol*. 2013;39(1):55-62.
12. Tefekli A, Kandirali E, Erol B, Tunc M, Kadioglu A. Peyronie's disease: a silent consequence of diabetes mellitus. *Asian J Androl*. 2006;8(1):75-9.
13. Dukic I, Thakare N, Pearce I, Payne SR. Should assessment of penetrative sexual activity be used as the treatment arbiter in the management of Peyronie's disease? *Int J Impot Res*. 2011;23(2):70-5.
14. Bella AJ, Perelman MA, Brant WO, Lue TF. Peyronie's disease (CME). *J Sex Med*. 2007;4(6):1527-38.
15. Bacal V, Rumohr J, Sturm R, Lipshultz LI, Schumacher M, Grober ED. Correlation of degree of penile curvature between patient estimates and objective measures among men with Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2009;6(3):862-5.
16. Usta MF, Bivalacqua TJ, Tokatli Z, Rivera F, Gulkesen KH, Sikka SC, et al.. Stratification of penile vascular pathologies in patients with Peyronie's disease and in men with erectile dysfunction according to age: a comparative study. *J Urol*. 2004;172(1):259-62.
17. Deveci S, Hopps CV, O'Brien K, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. Defining the clinical characteris-



- tics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med.* 2007;4(2):485-90.
18. Dolmans GH, Werker PM, de Jong IJ, Nijman RJ; LifeLines Cohort Study, Wijmenga C, et al. WNT2 locus is involved in genetic susceptibility of Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2012;9(5):1430-4.
 19. Zorba OU, Sirma S, Ozgon G, Salabas E, Ozbek U, Kadioglu A. Comparison of apoptotic gene expression profiles between Peyronie's disease plaque and tunicaalbuginea. *Adv Clin Exp Med.* 2012;21(5):607-14.
 20. Smith JF, Brant WO, Fradet V, Shindel AW, Vittinghoff E, Chi T, et al. Penile sonographic and clinical characteristics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2009;6(10):2858-67
 21. Chung E, Yan H, De Young L, Brock GB. Penile Doppler sonographic and clinical characteristics in Peyronie's disease and/or erectile dysfunction: an analysis of 1500 men with male sexual dysfunction. *BJU Int.* 2012;110(8):1201-5.
 22. Pawłowska E, Bianeck-Bodzak A. Imaging modalities and clinical assesment in men affected with Peyronie's disease. *Pol J Radiol* 2011;76(3):33-7.
 23. Hauck EW, Hackstein N, Vosschenrich R, Diemer T, Schmelz HU, Bschleipfer T, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease: a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. *Eur Urol.* 2003;43(3):293-9.
 24. Shenoy-Bhangle A, Perez-Johnston R, Singh A. Penile imaging. *Radiol Clin North Am.* 2012;50(6):1167-81.
 25. Riversi V, Tallis V, Trovati S, Belba A, Volterrani L, Iacoponi F, et al. Realtime-elastosonography of the penis in patients with Peyronie's disease. *Arch Ital Urol Androl.* 2012;84:174-7.
 26. Morana C, Loiero G, Sangiorgio A, Zani T, Catalano G. Elastasonography in the Peyronie's disease: our preliminary experience. *Arch Ital Urol Androl.* 2010;82(4):269-70.
 27. Muralidhar S, Gulati M, Kumar B, Sharma SK, Suman K, Roy PB. An ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Australas Radiol.* 1996;40(2):106-8.
 28. Rhoden EL, Riedner CE, Fuchs SC, Ribeiro EP, Halmenschlager G. Across-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2010;7(4 pt 1):1529-37.
 29. Casabé A, Bechara A, Cheliz G, De Bonis W, Rey H. Risk factors of Peyronie's disease. What does our clinical experience show? *J Sex Med.* 2011;8(2):518-23.
 30. Acikgoz A, Gokce E, Asci R, Buyukalpelli R, Yilmaz AF, Sarikaya S. Relationship between penile fracture and Peyronie's disease: a prospective study. *Int J Impot Res.* 2011;23(4):165-72.
 31. Agrawal V, Ellins E, Donald A, Minhas S, Halcox J, Ralph DJ. Systemic vascular endothelial dysfunction in Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008;5(11):2688-93.
 32. Cavallini G, Biagiotti G, Lo Giudice C. Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. *J Androl.* 2012;33(3):381-8.
 33. Chung E, De Young L, Brock GB. Penile duplex ultrasonography in men with Peyronie's disease: is it veno-occlusive dysfunction or poor cavernosal arterial inflow that contributes to erectile dysfunction? *J Sex Med.* 2011;8(12):3446-51.
 34. Krane RJ. The treatment of loss of penile rigidity associated with Peyronie's disease. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1996;179:147-50.





35. Walsh TJ, Hotaling JM, Lue TF, Smith JF. How curved is too curved? The severity of penile deformity may predict sexual disability among men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2013;25(3):109-12.
36. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol.* 2002;168(3):1075-9.
37. Montorsi F, Aداikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010;7(11):3572-88.
38. Smith JF, Walsh TJ, Conti SL, Turek P, Lue T. Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008;5(5):2179-84.
39. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: a Review. *J Sex Med.* 2013;10(10):653-60.
40. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M, Hellstrom W, Guhring P, Mulhall JP. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008;5(8):1985-90.
41. Associação Brasileira de Psiquiatria; Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia; Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. *Depressão unipolar: tratamento.* 2011 (Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar). [acesso mar 2013]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/depressao_unipolar-tratamento.pdf
42. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int.* 2001;88(1):63-7.
43. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J; Peyronie's Disease Study Group of Andrological Group of German Urologists. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol.* 2005;47(4):530-5.
44. Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Dadkhah F. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int.* 2010;106(2):240-8.
45. Hellstrom WJ. Medical management of Peyronie's disease. *J Androl.* 2009;30:397-405.
46. Sasso F, Gulino G, Falabella R, D'Addessi A, Sacco E, D'Onofrio A, et al. Peyronie's disease: lights and shadows. *Urol Int.* 2007;78(1):1-9.
47. Safarinejad MR, Hosseini SY, Kolahi AA. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1398-403; discussion 1403.
48. Safarinejad MR. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res.* 2004;16(3):238-43.
49. Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Ragueiro Lopez JC, Anglada Curado FJ, Alvarez Kindelan J, Requena Tapia MJ. Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2003;91(6):522-4.
50. Cortés-González JR, Glina S. Tratamiento conservador de la enfermedad de Peyronie: colchicina versus colchicina mas vitamina E. *Actas Urol Esp* 2010;34(5):444-9.
51. Cakan M, Demirel F, Aldemir M, Altug U. Does smoking change the efficacy of combination therapy with vitamin E and colchicines in patients with early-stage Peyronie's disease? *Arch Androl.* 2006;52(1):21-7.
52. Dickstein R, Uberoi J, Munarriz R. Severe, disabling, and/or chronic penile pain associated with



- Peyronie disease: management with subcutaneous steroid injection. *J Androl.* 2010;31(5):445-9.
53. Soh J, Kawauchi A, Kanemitsu N, Naya Y, Ochiai A, Naitoh Y, et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med.* 2010;7(11):3743-9.
 54. Kendirci M, Usta MF, Matern RV, Nowfar S, Sikka SC, Hellstrom WJ. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2005;2(5):709-15.
 55. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, et al. Single-blind, multi-center, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol.* 2006;176(1):394-8.
 56. Inal T, Tokatli Z, Akand M, Ozdiler E, Yaman O. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology* 2006;67(5):1038-42.
 57. Candebat Montero LH, Miranda Reyes PL, Díaz García F, González Ferro I, Barbosa Ramos F, et al. Enfermedad de la Peyronie: tratamiento con interferon y laser. *Arch Esp Urol.* 2008;61(3):413-23.
 58. Paulis G, Brancato T, D'Ascenzo R, De Giorgio G, Nupieri P, Orsolini G, Alvaro R. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality? A controlled study of 70 cases. *Andrology.* 2013;1(1):120-8.
 59. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2009;56(2):363-9.
 60. Halal AA, Geavlete P, Ceban E. Pharmacological therapy in patients diagnosed with Peyronie's disease. *J Med Life.* 2012;5(2):192-5.
 61. Safarinejad MR. Efficacy and safety of omega-3 for treatment of early-stage Peyronie's disease: A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2009;6(6):1743-54.
 62. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Experimental models of Peyronie's disease. Implications for new therapies. *J Sex Med.* 2009;6:303-13.
 63. Safarinejad MR. Safety and efficacy of coenzyme Q10 supplementation in early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Int J Impot Res.* 2010;22:298-309.
 64. Smith JF, Shindel AW, Huang YC, Clavijo RI, Flechner L, Breyer BN, et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2011;13(2):322-5.
 65. Paulis G, Cavallini G, Brancato T, Alvaro R. Peironimev-plus® in the treatment of chronic inflammation of tunica albuginea (peyronie's disease). results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(1):61-7.
 66. Cavallini G, Paulis G. Improvement of chronic Peyronie's disease symptoms after diabetic compensation: a retrospective study. *Urology.* 2013;81(4):794-8.
 67. Gelbard M, Lipshultz LI, Tursi J, Smith T, Kaufman G, Levine LA. Phase 2b study of the clinical efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum in patients with Peyronie disease. *J Urol.* 2012;187(6):2268-74.
 68. Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J, Collins GN, O'Reilly PH. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol.* 2006;20(11):880-4.



16

AZOOSPERMIA OBSTRUTIVA PÓS-VASECTOMIA: TRATAMENTO

*Antônio Silvinato de Almeida Filho
Augusto Barbosa Reis
Marcelo Vieira
Renato Fraietta
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: Vas Deferens OR Epididymis OR Vasectomy AND Microsurgery OR Reoperation OR Vasovasostomy OR Vasoepididymostomy OR Sperm Retrieval*.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Estabelecer as melhores opções de tratamento para a azoospermia obstrutiva pós-vasectomia.

INTRODUÇÃO

Na literatura mundial, a taxa de indivíduos que recorrem à reversão de vasectomia varia de 2% a 6%^{1,2}(**C**). Essa situação ocorre normalmente devido à troca de parceiras (separação/perdas) e ao desejo de novos filhos.

As opções de tratamento para a azoospermia obstrutiva pós-vasectomia são duas: aquelas relacionadas à reconstrução do trato reprodutor com vasovasostomia ou vasoepididimostomia microcirúrgicas ou então opções relacionadas à recuperação



de espermatozoides associada ao procedimento de Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI – *intracytoplasmatic sperm injection*). Quando está indicada a ICSI, a obtenção de espermatozoide é por meio de algumas técnicas cirúrgicas: aspiração percutânea de espermatozoides de epidídimo (PESA), aspiração microcirúrgica de espermatozoides de epidídimo (MESA), aspiração percutânea de espermatozoides do testículo (TESA) ou obtenção de espermatozoides por biópsia testicular (TESE).

1. QUAL TÉCNICA DE REVERSÃO UTILIZAR E QUAIS SÃO OS FATORES PREDITIVOS NEGATIVOS E POSITIVOS PARA A REVERSÃO?

A reversão de vasectomia é realizada por meio de anastomose entre os cotos do deferente ou entre o deferente e o epidídimo, com auxílio de magnificação. A permeabilidade das anastomoses microcirúrgicas e as taxas de gestação são superiores aos procedimentos realizados sem a técnica de microcirurgia e magnificação^{1,3}(C).

A vasoepididimostomia é indicada quando houver obstrução epididimária. Os principais fatores indicativos da obstrução nesse nível são o intervalo prolongado da vasectomia, a ausência de espermatozoides, a coloração amarelada e o aspecto espesso do fluido seminal no coto epididimário⁴(C).

Os resultados de permeabilidade e gravidez para a vasovasostomia são, respectivamente, 97% e 76%, com intervalo de obstrução de até três anos; 88% e 53%, para intervalos entre três e oito anos; 79% e 44%, para intervalos entre nove e 14 anos; e 71% e 30%, para tempo igual ou superior a 15 anos. Os resultados de permeabilidade e gravidez para vasoepididimostomia são, respectivamente, 85% e 44%¹(C).

Os fatores que influenciam o sucesso do procedimento são o intervalo entre a vasectomia e a reversão, a técnica microcirúrgica, a experiência do cirurgião e as características do fluido seminal do coto epididimário^{1,5,6}(C).

Além disso, a idade da parceira não representa um fator limitante isolado, mesmo quando a mulher se encontra acima de 35 anos⁷(C).

As taxas de complicações após as cirurgias de recanalização são extremamente baixas. As mais frequentes são hematoma e infecção, raramente necessitando de tratamento cirúrgico⁸(C).

A vasovasostomia apresenta um custo efetividade superior ao das técnicas de reprodução assistida¹¹(A).

Recomendações

A vasoepididimostomia é indicada quando houver obstrução epididimária.

O intervalo entre a vasectomia e a reversão, a técnica microcirúrgica, a experiência do cirurgião e as características do fluido seminal influenciam o sucesso do procedimento.

A idade da parceira não representa um fator limitante isolado, mesmo quando a mulher se encontra acima de 35 anos⁷(C).



2. QUANDO ESTÁ INDICADO A ICSI PARA VASECTOMIZADOS NÃO ELEGÍVEIS PARA RECONSTRUÇÃO, QUAL A MELHOR TÉCNICA PARA OBTENÇÃO DE ESPERMATOZOIDE (PESA, MESA, TESA, TESE)?

As taxas de sucesso em recuperação de espermatozoides e gestação são semelhantes entre as técnicas realizadas no epidídimo (PESA e MESA). Não existe evidência na literatura que suporte a escolha de uma técnica em relação à outra, sendo que ambas conseguem recuperar espermatozoides suficientes para utilização no laboratório e para criopreservação. A técnica que utiliza o testículo como fonte de recuperação (TESA/TESE) deve ser indicada quando as técnicas realizadas no epidídimo não recuperam espermatozoides ou na ausência de epidídimo^{9,10}(C).

Os procedimentos são realizados em regime ambulatorial com retorno imediato às atividades habituais. As taxas de complicações descritas são infrequentes, dependem do método utilizado e incluem dor testicular, edema, infecção e hematoma local^{9,10}(C).

Recomendações

As taxas de sucesso em recuperação de espermatozoides e gestação são semelhantes entre as técnicas realizadas no epidídimo (PESA e MESA).

As técnicas que utilizam os testículos (TESA/TESE) devem ser indicadas quando as realizadas no epidídimo não recuperam espermatozoides ou na ausência de epidídimo.



REFERÊNCIAS

1. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991;145(3):505-11.
2. Sandlow JI, Westefeld JS, Maples MR, Scheel KR. Psychological correlates of vasectomy. *Fertil Steril*. 2001;75(3):544-8.
3. Kolettis PN. Restructuring reconstructive techniques: advances in reconstructive techniques. *Urol Clin North Am*. 2008;35(2):229-34.
4. Parekattil SJ, Kuang W, Kolettis PN, Pasqualotto FF, Teloken P, Teloken C, et al. Multi-institutional validation of vasectomy reversal predictor. *J Urol*. 2006;175(1):247-9.
5. Fuchs EF, Burt RA. Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2002;77(3):516-9.
6. Elzanaty S, Dohle GR. Vasovasostomy and predictors of vasal patency: a systematic review. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(4):241-6.
7. Kolettis PN, Sabanegh ES, Nalesnik JG, D'Amico AM, Box LC, Burns JR. Pregnancy outcomes after vasectomy reversal for female partners 35 years old or older. *J Urol*. 2003;169(6):2250-2.
8. Wood S, Thomas K, Sephton V, Troup S, Kingsland C, Lewis-Jones I. Postoperative pain, complications, and satisfaction rates in patients who undergo surgical sperm retrieval. *Fertil Steril*. 2003;79(1):56-62.
9. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol*. 2011;37(5):570-83.
10. Proctor M, Johnson N, Van Peperstraten A, Maarten A, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (11):CD002807.
11. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*. 1997;67(1):133-41.

REPRODUÇÃO ASSISTIDA: INDICAÇÕES E TÉCNICAS

*Antônio Silvinato de Almeida Filho
Augusto Barbosa Reis
Edson Borges Júnior
Marcelo Vieira
Renato Fraietta
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Fertilization in Vitro OR Reproductive Techniques, Assisted OR Sperm Injections, Intracytoplasmic) AND (Sperm Count OR Sperm Motility OR Sperm Retrieval) AND (Humans[Mesh]).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Estabelecer as melhores indicações e opções técnicas de reprodução assistida por causa masculina.

INTRODUÇÃO

Cerca de 15% dos casais não conseguem engravidar no período de um ano¹. Aproximadamente 8% das consultas urológicas envolvendo homens na idade reprodutiva referem-se à infertilidade¹.

A infertilidade pode ser primária quando o casal nunca conseguiu estabelecer



uma gravidez, e secundária quando o casal apresenta dificuldades para estabelecer uma nova gravidez. Em aproximadamente 30% dos casos, a infertilidade é causada por um fator masculino isolado, enquanto em outros 20% é causada por fatores masculino e feminino combinados^{2,3}. O fator masculino está, portanto, envolvido em aproximadamente 50% dos casos de casais com queixa de infertilidade.

Anormalidades urogenitais congênitas e adquiridas, infecções do trato urogenital, hipertermia escrotal (ex. varicocele), disfunções endócrinas, alterações genéticas, causas imunológicas, exposição a gonadotoxinas, disfunções sexual e ejaculatória, câncer e doenças crônicas sistêmicas podem resultar na diminuição da fertilidade masculina. A causa não é determinada em aproximadamente um terço dos casos, a despeito da presença de alterações nos parâmetros seminais, e nesses casos a infertilidade é denominada idiopática^{2,3}. Infertilidade conjugal com parâmetros avaliados normais é denominada de infertilidade sem causa aparente (ISCA).

Com exceção dos agravos que acarretam falência testicular irreversível (ex. causas genéticas, pós-quimioterapia/radioterapia), obstruções congênitas (ex. agenesia congênita bilateral dos ductos deferentes), imunológicas e causas idiopáticas, as demais são potencialmente tratáveis^{3,4}. Os resultados são extremamente variáveis e dependem de múltiplos fatores, incluindo o potencial fértil da parceira^{3,5}.

As técnicas de reprodução assistida incluem a inseminação intrauterina (IIU), a fertilização in vitro (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (Intracytoplasmatic Sperm Injection – ICSI).

1. QUAIS SÃO OS PARÂMETROS SEMINAIS PARA INDICAÇÃO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA POR CAUSA MASCULINA?

Não existe consenso na literatura a respeito da qualidade seminal que determine a utilização da FIV ou da ICSI em vez da IIU. A definição do limite inferior da concentração espermática é extremamente variável. Quando a concentração total de espermatozoides móveis no ejaculado for inferior a 10 milhões, os resultados obtidos com FIV e ICSI são superiores aos da IIU⁶(C).

Acredita-se que a morfologia dos espermatozoides, avaliada pelo critério estrito no sêmen ejaculado, tem impacto na sua capacidade de fecundação. As taxas de fertilização in vitro no método clássico são significativamente superiores nos indivíduos com valores de morfologia normal maior que 4% quando comparadas àqueles com valores inferiores a estes⁷(C).



Recomendações

Não existe consenso a respeito da qualidade seminal que determine a utilização da FIV ou da ICSI em vez da IIU.

Quando a concentração total de espermatozoides móveis no ejaculado for inferior a 10 milhões, os resultados obtidos com a FIV e a ICSI são superiores aos da IIU.

As taxas de fertilização in vitro no método clássico são superiores nos indivíduos com valores de morfologia normal maior que 4% quando comparadas àqueles com valores inferiores a estes.

2. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES DE IIU NO FATOR MASCULINO E QUE RESULTADOS ESPERAR?

Infertilidade sem causa aparente, uso de sêmen de doador e casos selecionados de disfunção ejacutória são candidatos à utilização de IIU. A IIU é contraindicada nos casos de oligoastenoteratozoospermia moderada e grave, e nos casos de elevada fragmentação do DNA espermático. A probabilidade de gravidez com IIU é virtualmente nula quando a proporção de espermatozoides com dano da cromatina excede 30% e 12%, de acordo com os métodos da avaliação estrutural da cromatina espermática (*Sperm Chromatin Structure Assay – SCSA*) e TUNEL (*terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUDP nick-end labelling*), respectivamente^{8,9}(B).

Segundo os dados publicados pela RED Latinoamericana de Reprodução Assistida (2009), 13.410 ciclos de inseminação intrauterina com sêmen de marido (homóloga) e 2.430 ciclos de inseminação intrauterina com sêmen de doador (heteróloga) foram realizados. A maioria dos procedimentos foi em mulheres com idade inferior a 34 anos. A taxa de gestação clínica foi influenciada pela idade da mulher e pelo esquema de indução hormonal usado. Nas inseminações homólogas, as taxas de gestação clínica e nascidos vivos foram de 16% e 13%, ao passo que nas heterólogas os valores correspondentes foram de 20% e 17%, respectivamente¹⁰(C).

Recomendação

A probabilidade de gravidez com IIU é virtualmente nula quando a proporção de espermatozoides com dano da cromatina é elevada.

3. QUANDO INDICAR FIV NO FATOR MASCULINO E QUE RESULTADOS ESPERAR?

Ainda que se tenham obtido gestações em casos de oligozoospermia grave (< 1 milhão/ml) ou com espermatozoides cirurgicamente recuperados, a FIV clássica se



mostrou pouco efetiva para pacientes com parâmetros seminais que não cumprem os parâmetros mínimos determinados pela Organização Mundial da Saúde (2010)^{11,12}(**C**). Mas pode ser indicada para pacientes com alterações seminais leves e moderadas. De acordo com os dados publicados pela RED Latinoamericana de Reprodução Assistida (2009), 4.101 ciclos de FIV clássica foram realizados. De forma geral, as taxas de gestação e nascido vivo foram de 27,6% e 27%, respectivamente, sem levar em consideração, entretanto, a presença de fator masculino¹⁰(**C**).

Recomendação

A FIV clássica pode ser indicada para pacientes com alterações seminais leves e moderadas.

4. QUAL É A INDICAÇÃO DE ICSI NO FATOR MASCULINO E QUE RESULTADOS ESPERAR?

As indicações de ICSI no fator masculino incluem oligo- e/ou asteno- e/ou teratozoospermia grave, azoospermias obstrutiva e não obstrutiva (utilização de espermatozoides extraídos cirurgicamente), diminuição da integridade do DNA espermático e infertilidade imunológica. Após a extração de espermatozoides, a ICSI é utilizada em lugar da FIV clássica, pois com a ICSI as taxas de fertilização são superiores¹²(**C**). Taxas mais elevadas de gestação (52,9% vs. 22,2%) e nascidos vivos (47,1% vs. 22,2%) foram obtidas com ICSI *versus* FIV clássica quando amostras seminais com taxas elevadas de fragmentação do DNA espermático foram utilizadas¹³(**B**); muito embora uma meta-análise conclua que os resultados da fragmentação do DNA espermático não são preditivos dos resultados, comparando ambos os métodos¹⁴(**A**).

De acordo com os dados publicados pela RED Latinoamericana de Reprodução Assistida (2009), 23.073 ciclos de ICSI foram realizados. De forma geral, as taxas de gestação e nascido vivo foram de 27,5% e 26,0%, respectivamente, sem levar em consideração, entretanto, a presença de fator masculino¹⁰(**C**).

Recomendação

Após a extração de espermatozoides, a ICSI é utilizada em lugar da FIV clássica, pois com a ICSI as taxas de fertilização são superiores.



REFERÊNCIAS

1. United States. Department of Health and Human Services. Center for Diseases and Control Prevention. National Center for Health Statistics. Fertility, contraception, and fatherhood: data on men and women from Cycle 6(2002) of the National Survey of Family Growth. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 2006; 23(26). [acesso ago 2012]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_23/sr23_026.pdf
2. World Health Organization. WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
3. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C, editors. Guidelines on male infertility. Arnhem, NE: European Association of Urology. [acesso ago 2012]. Disponível em: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Male%20Infertility%202010.pdf>.
4. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection - new insights. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(8):1463-78.
5. Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med. 2006;51(3):157-63.
6. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. Fertil Steril. 2001;75(4):661-8.
7. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril. 1988;49(1):112-7.
8. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. Hum Reprod. 2004;19(6):1401-8.
9. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. Hum Reprod. 2002;17(12):3122-8.
10. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Musri C, Crosby J, editors. Registro latinoamericano de reproducción asistida 2009. Santiago, CL: Red Latinoamericana de Reproducción Asistida; 2009. [acesso ago 2012]. Disponível em: <http://www.redlara.com/images/arq/Registro2009.pdf>.
11. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. Int Braz J Urol. 2011;37(5):570-83.
12. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum Reprod. 1994;9(9):1705-9.

LITÍASE URINÁRIA EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

*Alex Elton Meller
Antônio Silvinato de Almeida Filho
Carlos Ricardo Chagas
Ernesto Reggio
Fábio Vicentini
Ricardo Brianezi Tiraboschi
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Lithiasis* OR Urolithiasis OR Urinary Bladder Calculi OR Kidney calculi OR Nephrolithiasis OR Ureteral calculi) AND (Kidney/abnormalities* OR Kidney pelvis OR Solitary kidney OR Replantation OR Ureteral obstruction OR Pregnancy OR Obesity OR Obesity, Morbid OR Body Mass Index OR Kidney Transplantation OR Spinal Cord Injuries).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar diretrizes fundamentais para o reconhecimento e tratamento da litíase urinária em situações especiais.

INTRODUÇÃO

Os pacientes com litíase urinária em situações especiais como rim único, rim em ferradura, rim pélvico, estenose de junção ureteropielica, reimplante



ureteral, gestação, obesidade, transplante renal e lesão medular requerem cirurgia cuidadosamente planejada, para otimizar a chance de recuperação e minimizar o risco de complicações. Uma combinação de anatomia aberrante, infecções do trato urinário e alterações metabólicas predispõe esses pacientes a aumento da incidência de formação de cálculos. As opções de tratamento incluem: procedimento aberto, litotripsia por ondas de choque extracorpórea (LECO), nefrolitotomia percutânea (NLPC), laparoscopia e ureteroscopia. Os procedimentos endoscópicos como a NLPC e a ureterorrenolitotripsia (URSL), também conhecidos como terapia minimamente invasiva, têm alta eficiência e garantem menor número de complicações e menor tempo de internação.

1. QUAL É A TÉCNICA INDICADA PARA TRATAMENTO DA NEFROLITÍASE EM RIM ÚNICO?

O tratamento deve levar em conta a taxa de pacientes livres de cálculo e as complicações de cada procedimento.

A litotripsia extracorpórea (LECO) em pacientes com rim único e cálculos de 4 a 20 mm tem uma taxa global de pacientes livres de cálculo de 80% em três meses de seguimento. A obstrução ureteral por rua de cálculos ocorre em 9%, enquanto procedimentos secundários são necessários em 13% dos pacientes. Não há efeitos significantes na função renal nem desenvolvimento de hipertensão arterial¹(**B**).

Cálculos entre 10 e 30 mm tratados com nefrolitotripsia percutânea (NLPC) [bainha Amplatz 18F] têm 96% de taxa livre de cálculo, em comparação com 71,5% com ureterorrenolitotripsia flexível (URSF); [$p < 0,001$]²(**B**).

Em pacientes com rim único e submetidos à NLPC, a taxa livre de cálculo é significativamente menor ($p = 0,001$), quando comparada com a de pacientes com os dois rins. Embora a taxa de sangramento seja a mesma em ambos os grupos, a taxa de transfusão é maior em pacientes com rim único ($p = 0,014$)³(**A**).

Complicações ocorrem em 10% desses pacientes. No seguimento, a função renal se mantém estável em 63%, melhora em 30% e piora em 7% dos pacientes. A taxa global de sucesso é de 84,5% após uma sessão de NLPC e aumenta para 98% com procedimentos auxiliares, para cálculos entre 200 e 2.000 mm². Múltiplos acessos é fator de risco para hemorragia, e o uso de nefroscópio flexível diminui a necessidade deles⁴(**B**).

Em pacientes submetidos à NLPC, o rim único é considerado fator de risco para hemorragia pós-procedimento⁵(**B**).

Recomendação

Tanto a LECO como a URSL e a NLPC são opções de tratamento da litíase em rim único. Rim único é fator de risco para hemorragia quando o procedimento é a NLPC.



2. QUAL É A TÉCNICA INDICADA PARA TRATAMENTO DA NEFROLITÍASE EM RIM EM FERRADURA?

Alterações metabólicas são frequentes em pacientes com rim em ferradura e devem ser sempre investigadas⁶(**B**).

O tratamento depende do tamanho e localização do cálculo, anatomia renal e comorbidades do paciente^{7,8}(**C**). A tomografia tridimensional oferece auxílio no planejamento do tratamento individualizado⁹(**C**).

A LECO tem resultados inferiores, creditados à maior distância pele-cálculo e má drenagem urinária. A taxa de sucesso e a taxa livre de cálculo após uma única sessão são de 25% e 9%, respectivamente, até três meses. A taxa de tratamento auxiliar (nova LECO, NLPC ou URSL) é de 72%. A localização calicial ($p = 0,026$) e o IMC ($p = 0,013$) são fatores prognósticos para o sucesso da LECO¹⁰(**C**). Os resultados podem ser razoáveis ante cálculos menores que 2 cm e em cálices superiores e médios¹¹(**C**).

A ureterorenoscopia flexível é um procedimento eficiente e seguro para o tratamento de cálculos renais de até 2 cm em rim em ferradura, com uma taxa livre de cálculo de 88% (definida como cálculos remanescentes menores que 3 mm)¹²(**C**).

A NLPC é indicada para pacientes com cálculos refratários a outros tratamentos ou maiores que 2 cm¹³(**A**). O acesso preferencial deve ser o polo superior, e sugere-se usar o nefroscópio flexível para explorar todos os cálices¹⁴(**C**). Cálculo coraliforme é o principal fator que afeta negativamente a taxa de pacientes livres de cálculo¹⁵(**B**). A taxa livre de cálculo varia de 65,5% a 75%, porém esses números são controversos, pois a definição de “taxa livre de cálculo” varia entre os estudos^{14,15}(**C**).

Recomendação

Alterações metabólicas devem ser investigadas em pacientes com rim em ferradura. Para cálculos menores do que 2 cm, em cálices superiores e médios, a LECO e a URSL são opções de tratamento. A NLPC deve ser reservada para cálculos maiores que 2 cm ou após falha da LECO.

3. QUAL É A TÉCNICA INDICADA PARA TRATAMENTO DA NEFROLITÍASE EM RIM PÉLVICO?

A LECO tem taxa de pacientes livres de cálculo de cerca de 50% para cálculos de 1 a 4,6 cm², com melhores resultados em cálculos menores^{16,17}(**C**).

A ureterorenolitotripsia flexível é um tratamento efetivo e seguro para cálculos de até 2 cm⁸(**B**).

A NLPC é eficaz e segura para o tratamento de cálculos renais em rim pélvico⁸(**B**). Ela deve ser realizada em posição supina e o acesso deve ser guiado por ultrassom ou laparoscopia, para minimizar lesões intestinais ou vasculares¹⁷⁻²¹(**C**).





Recomendação

A LECO e a URSF podem ser a primeira opção no tratamento de cálculos menores que 2 cm e rim pélvico. A NLPC também é segura e eficaz.

4. QUAL TERAPIA INDICAR PARA PACIENTES COM LITÍASE RENAL E ESTENOSE DE JUNÇÃO URETEROPIÉLICA?

A estenose da junção ureteropielica (JUP) está associada à litíase renal em 16% a 20% dos casos^{22,31}(**B**).

Historicamente, o tratamento é a pielolitomia mais pieloplastia aberta, com altas taxas de sucesso, porém, com complicações no local do acesso cirúrgico como dor lombar e denervação muscular^{23,24}(**C**).

Os métodos minimamente invasivos reduzem as complicações mantendo alta taxa de sucesso. A pieloplastia desmembrada laparoscópica pode ser realizada concomitantemente à pielolitomia laparoscópica, com 80% - 75% de pacientes livres de cálculo²⁵⁻²⁷(**B**). A pieloplastia desmembrada laparoscópica também pode ser realizada após NLPC em tempo único, sem dificuldades adicionais²⁸(**B**).

A endopielotomia anterógrada ou retrógrada apresenta uma taxa de recidiva da estenose maior que a pieloplastia laparoscópica ou aberta ($p < 0,001$)^{29,30}(**B**). A estenose da JUP tratada com endopielotomia tem taxa de resolução similar quando associada ou não à NLPC simultânea³⁰(**B**).

Recomendação

Em pacientes com estenose da JUP, a pielolitomia com pieloplastia desmembrada por via laparoscópica é opção de tratamento.

5. COMO TRATAR UROLITÍASE EM PACIENTES COM REIMPLANTE URETERAL?

A cirurgia de reimplante ureteral altera a anatomia normal do ureter distal. Aquela que oferece a maior dificuldade ao acesso retrógrado endoscópico é a técnica ureteral trigonal cruzada de Cohen³²(**D**).

O tratamento de cálculos renais com LECO, laparoscopia, cirurgia aberta e NLPC deve seguir suas próprias indicações.

O tratamento de cálculos ureterais por via retrógrada é dificultado pelo acesso ao neomeato, mas pode ser conseguido via cistoscopia com materiais específicos ou via punção percutânea da bexiga e cateterização do ureter reimplantado, guiado por cistoscopia. Essa técnica também pode ser utilizada para realização de pielografia ascendente e auxiliar na NLPC^{33,34}(**C**).





Recomendação

O tratamento de cálculos ureterais por via retrógrada em pacientes com reimplante ureteral é factível.

6. COMO TRATAR A UROLITÍASE NA GESTAÇÃO?

A ocorrência de cólica não é alterada pela gestação³⁵(C). No entanto, a cólica renal é causa não obstétrica mais comum para internação hospitalar durante a gestação³⁶(C).

O tipo de cálculo mais comum em gestante é o de fosfato de cálcio. O pH urinário é mais elevado na gestação e, combinado com a hipercalcúria, eleva o risco para formação de cálculo de fosfato de cálcio^{37,38}(B).

O ultrassom (US) é o exame de escolha para o diagnóstico, mas sua sensibilidade e especificidade são de 34% e 86%, respectivamente³⁹(C). A RM com contraste é uma alternativa, embora não seja indicada no primeiro trimestre, por efeitos desconhecidos no desenvolvimento fetal⁴⁰(C). Em 15% dos casos é necessário fazer uma ureteroscopia para estabelecer o diagnóstico⁴¹(C). É aceitável realizar uma tomografia de baixa dose, com baixo risco para o feto, quando houver forte suspeita de cálculo ureteral e o ultrassom for inconclusivo^{38,42}(B).

O tratamento inicial é conservador e tem sucesso em 48% dos casos³⁸(B).

A LECO é contraindicada durante a gestação. A colocação de cateter duplo-J ou a de nefrostomia percutânea são procedimentos temporários para drenagem do sistema coletor. Recomenda-se a troca de cateter duplo-J a cada seis a oito semanas, por risco de encrustação^{43,44}(C). Até 10% das pacientes iniciam trabalho de parto prematuro em até 24 horas da colocação/troca de cateter duplo-J³⁸(B).

A ureterolitotripsia transureteroscópica é o procedimento definitivo de escolha⁴⁵(B), evitando múltiplos procedimentos. Sugere-se realizar as intervenções com bloqueio raquidiano/epidural, evitar o uso de radiação ionizante e manter com antibiótico até a alta da paciente^{41,46,47}(C). A ureterolitotripsia é segura, com complicações similares às das realizadas em mulheres não gestantes⁴⁸(A), e podem ser utilizados ureteroscópio semirrígido ou flexível e litotridor LASER holmium ou pneumático com sucesso, sendo que o equipamento a laser oferece a vantagem de menor retropulsão e conseqüente migração do cálculo para ureter superior e pelve renal. Deve-se evitar o uso de litotridor ultrassônico por risco de deficiência auditiva no feto^{41,45,49}(B).

Recomendação

Na gestação, o US é o exame de escolha; quando inconclusivo, é aceitável, na forte suspeita de cálculo ureteral, realizar uma tomografia de baixa dose, com baixo risco para o feto. A ureterolitotripsia transureteroscópica é o procedimento definitivo de escolha.





7. QUAL A EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS TÉCNICAS EMPREGADAS NO TRATAMENTO DA UROLITÍASE EM PACIENTES OBESOS?

A média do IMC em pacientes submetidos à LECO e livres de cálculo é menor ($26,9 \pm 0,5$) que nos pacientes com cálculos residuais ($30,8 \pm 0,9$); $p < 0,05$. A distância pele-cálculo maior que 10 cm também é fator que piora o resultado⁵⁰(**B**).

Em pacientes obesos mórbidos ($IMC > 45 \text{ kg/m}^2$), a ureteroscopia flexível é segura e eficaz no tratamento de cálculo renal ou de ureter proximal menor que 1,5 cm⁵¹(**C**).

Pacientes obesos com IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 apresentam resultados de sucesso e complicações com ureteroscopia flexível no tratamento de cálculos de ureter proximal semelhantes aos de pacientes não obesos⁵²(**C**).

A NLPC pode ser realizada de modo seguro em pacientes obesos, porém na comparação com não obesos temos: redução da taxa livre de cálculo ($p = 0,009$), aumento da necessidade de retratamento ($p < 0,001$) e aumento do tempo cirúrgico ($p < 0,001$). Não há diferença: no tempo de internação, na taxa de transfusão e na taxa de complicações ($p > 0,05$ para todas as comparações)⁵³(**A**). A posição supina quando comparada com a prona diminui o tempo cirúrgico ($p = 0,001$) e de internação ($p = 0,01$), porém não há diferença na taxa de complicações ($p = 0,30$) e na taxa livre de cálculo ($p = 0,74$)⁵⁴(**B**).

Recomendação

A NLPC pode ser realizada de modo seguro em pacientes obesos, porém com um tempo cirúrgico maior, taxa de pacientes livres de cálculo menor e maior taxa de retratamento.

8. COMO TRATAR A LITÍASE EM RIM TRANSPLANTADO?

A prevalência de litíase urinária em enxerto renal varia de 0,4 a 1%⁵⁵(**B**), e a incidência de hospitalização por cálculo em enxerto é de 104/100.000/ano transplantados renais⁵⁶(**A**). O cálculo presente no enxerto renal pode ter sido transplantado ou ter se desenvolvido no receptor. Alguns fatores predisõem à formação de cálculos no enxerto: estase urinária, refluxo, infecção urinária recorrente, acidose tubular renal, alterações do pH, urina supersaturada, hiperparatireoidismo terciário, hipercalcemia e hiper calciúria⁵⁷(**D**).

Existe uma tendência para aceitar a doação de rins com cálculos⁵⁸(**C**). O rim de doador vivo pode ser transplantado se o doador for assintomático, com cálculo único e não apresentar hiper calciúria, hiperuricemia, acidose metabólica, cistinúria, hiperossalúria, infecção urinária ou nefrocalcinose na tomografia⁵⁹(**D**).

Cálculos menores que 4 mm assintomáticos podem ser observados com



acompanhamento. O sintoma clássico de dor não ocorre no paciente com litíase em transplantado pela denervação do enxerto. O quadro clínico é de piora de função renal, dilatação, anúria e infecção urinária de repetição^{55,57}(**C**).

O tratamento ex-vivo pode ser feito com ureteroscopia em banco no momento do transplante ou pielolotomia^{60,61}(**C**).

A LECO é o tratamento mais realizado para cálculos de 5 a 15 mm^{57,62}(**D**). Sugere-se a posição decúbito ventral para maior eficácia^{62,63}(**D**).

Cálculos maiores que 15 mm podem ser tratados por NLPC ou ureterolitotripsia flexível, com bons resultados^{55,64,65}(**C**). Sugere-se confirmar a ausência de cálculos por meio de uma nefroscopia flexível ao término da NLPC⁶⁶(**C**).

Recomendação

Cálculos menores que 4 mm assintomáticos podem ser observados com acompanhamento. A LECO é possível para cálculos menores que 15 mm. Cálculos maiores que 15 mm podem ser tratados por NLPC ou ureteroscopia flexível com bons resultados.

9. COMO TRATAR A UROLITÍASE EM PACIENTES COM LESÃO MEDULAR?

O risco de desenvolvimento de litíase urinária é maior em pacientes com lesão medular (LM) do que na população normal⁶⁷(**B**). O risco de formação de um primeiro cálculo urinário é maior nos primeiros seis meses após a LM⁶⁷(**B**). Durante a fase inicial após a lesão medular, ocorre uma grande desmineralização óssea dos membros inferiores⁶⁸(**B**), que causa hipercalciúria⁶⁹(**B**) e eleva o risco de formação de cálculos urinários. Após esse período, o maior fator de risco é a infecção urinária⁷⁰(**B**).

A prevalência de litíase vesical em pacientes com LM varia de 8% a 30%, de acordo com a qualidade da reabilitação urológica. A LM completa, sexo masculino, infecção urinária sondagem vesical de demora e intermitente são fatores de risco para litíase vesical^{70,71}(**B**).

A LECO na bexiga pode ser utilizada para o tratamento de cálculos de até 4 cm, por meio de múltiplas sessões e retirada dos fragmentos endoscopicamente, com baixo risco de complicação grave ou disautonomia⁷²(**C**). Esses cálculos também podem ser tratados por via transuretral. Cálculos vesicais grandes (> 6 cm) podem ser tratados por via percutânea ou por cistolitotomia aberta⁷³(**D**).

A NLPC em pacientes com LM é um procedimento eficaz, porém com maior risco de complicações^{73,74}(**B**). A LECO tem menor risco de complicações, porém com menor taxa de sucesso^{74,76}(**C**). Salienta-se ainda a dificuldade em posicionar o paciente na máquina, devido às deformidades que podem inviabilizar o acoplamento. A NLPC é mais adequada para o tratamento de cálculos grandes (> 1,5 cm), sistemas coletores com deficiência de drenagem, presença de infecção urinária e quando a eliminação completa de cálculos é fundamental, como ocorre





com cálculos de estruvita (magnésio, amônio fosfato), também conhecidos como cálculos de infecção⁷⁴(**D**). Recomenda-se a administração de antibióticos profiláticos sete dias antes do procedimento⁷⁷(**B**) e após a eliminação completa do cálculo de infecção⁷⁸(**B**).

Recomendação

Para cálculos vesicais menores que 4 cm, a LECO pode ser utilizada. A NLPC é um procedimento eficaz, porém com maior risco de complicações que a LECO. A taxa de sucesso da LECO quando comparada com a da NLPC é menor.





REFERÊNCIAS

1. el-Assmy A, el-Nahas AR, Hekal IA, Badran M, Youssef RF, Sheir KZ. Long-term effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function: our experience with 156 patients with solitary kidney. *J Urol.* 2008 Jun;179(6):2229-32.
2. Knoll T, Jessen JP, Honeck P, Wendt-Nordahl G. Flexible ureterorenoscopy versus miniaturized PNL for solitary renal calculi of 10-30 mm size. *World J Urol.* 2011 Dec;29(6):755-9.
3. Bucuras V, Gopalakrishnam G, Wolf JS Jr, Sun Y, Bianchi G, Erdogru T, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: nephrolithotomy in 189 patients with solitary kidneys. *J Endourol.* 2012;26(4):336-41.
4. Akman T, Binbay M, Tekinarslan E, Ozkuvanci U, Kezer C, Erbin A, et al. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy in patients with solitary kidneys: a single-center experience. *Urology.* 2011 Aug;78(2):272-6.
5. El-Nahas AR, Shokeir AA, El-Assmy AM, Mohsen T, Shoma AM, Eraky I, et al. Post-percutaneous nephrolithotomy extensive hemorrhage: a study of risk factors. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):576-9.
6. Raj GV, Auge BK, Assimos D, Preminger GM. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. *J Endourol.* 2004;18(2):157-61.
7. Symons SJ, Ramachandran A, Kurien A, Baiysha R, Desai MR. Urolithiasis in the horseshoe kidney: a single-centre experience. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1676-80.
8. Stein RJ, Desai MM. Management of urolithiasis in the congenitally abnormal kidney (horseshoe and ectopic). *Curr Opin Urol.* 2007 Mar;17(2):125-31.
9. Ghani KR, Rintoul M, Patel U, Anson K. Three-dimensional planning of percutaneous renal stone surgery in a horseshoe kidney using 16-slice CT and volume-rendered movies. *J Endourol.* 2005 May;19(4):461-3.
10. Ray AA, Ghiculete D, DA Honey RJ, Pace KT. Shockwave lithotripsy in patients with horseshoe kidney: determinants of success. *J Endourol.* 2011 Mar;25(3):487-93.
11. Kirkali Z, Esen AA, Mungan MU. Effectiveness of extracorporeal shockwave lithotripsy in the management of stone-bearing horseshoe kidneys. *J Endourol.* 1996 Feb;10(1):13-5.
12. Molimard B, Al-Qahtani S, Lakmichi A, Sejiny M, Gil-Diez de Medina S, Carpentier X, et al. Flexible ureterorenoscopy with holmium laser in horseshoe kidneys. *Urology.* 2010 Dec;76(6):1334-7.
13. Osther PJ, Razvi H, Liatsikos E, Averch T, Crisci A, Garcia JL, et al. Percutaneous nephrolithotomy among patients with renal anomalies: patient characteristics and outcomes; a subgroup analysis of the clinical research office of the endourological society global percutaneous nephrolithotomy study. *J Endourol.* 2011 Oct;25(10):1627-32.
14. Raj GV, Auge BK, Weizer AZ, Denstedt JD, Watterson JD, Beiko DT, et al. Percutaneous management of calculi within horseshoe kidneys. *J Urol.* 2003 Jul;170(1):48-51.
15. Skolarikos A, Binbay M, Bisas A, Sari E, Bourdounis A, Tefekli A, et al. Percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidneys: factors affecting stone-free rate. *J Urol.* 2011 Nov;186(5):1894-8.
16. K peli B, Isen K, Biri H, Sinik Z, Alkibay T, Karaođlan U, et al. Extracorporeal shockwave litho-



- tripsy in anomalous kidneys. *J Endourol.* 1999 Jun;13(5):349-52.
17. Tunc L, Tokgoz H, Tan MO, Kupeli B, Karaoglan U, Bozkirli I. Stones in anomalous kidneys: results of treatment by shock wave lithotripsy in 150 patients. *Int J Urol.* 2004;11(10):831-6.
 18. Desai MR, Jasani A. Percutaneous nephrolithotripsy in ectopic kidneys. *J Endourol.* 2000 Apr;14(3):289-92.
 19. Eshghi AM, Roth JS, Smith AD. Percutaneous transperitoneal approach to a pelvic kidney for endourological removal of staghorn calculus. *J Urol.* 1985 Sep;134(3):525-7.
 20. Maheshwari PN, Bhandarkar DS, Andankar MG, Shah RS. Laparoscopically guided transperitoneal percutaneous nephrolithotomy for calculi in pelvic ectopic kidneys. *Surg Endosc.* 2004 Jul;18(7):1151.
 21. Goel R, Yadav R, Gupta NP, Aron M. Laparoscopic assisted percutaneous nephrolithotomy (PCNL) in ectopic kidneys: two different techniques. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(1):75-8.
 22. David HS, Lavengood RW Jr. Ureteropelvic junction obstruction in nephrolithiasis. An etiologic factor. *Urology.* 1975 Feb;5(2):188-90.
 23. Arun N, Kekre NS, Nath V, Gopalakrishnan G. Is open pyeloplasty still justified? *Br J Urol.* 1997 Sep;80(3):379-81.
 24. O'Reilly PH, Brooman PJ, Mak S, Jones M, Pickup C, Atkinson Cet al. The long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty. *BJU Int.* 2001;87(4):287-9.
 25. Stein RJ, Turna B, Nguyen MM, Aron M, Hafron JM, Gill IS, et al. Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy: technique and outcomes. *J Endourol.* 2008;22(6):1251-5.
 26. Ramakumar S, Lancini V, Chan DY, Parsons JK, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy. *J Urol.* 2002;167(3):1378-80.
 27. Srivastava A, Singh P, Gupta M, Ansari MS, Mandhani A, Kapoor R, et al. Laparoscopic pyeloplasty with concomitant pyelolithotomy: is it an effective mode of treatment? *Urol Int.* 2008;80(3):306-9.
 28. Agarwal A, Varshney A, Bansal BS. Concomitant percutaneous nephrolithotomy and transperitoneal laparoscopic pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction complicated by stones. *J Endourol.* 2008;22(10):2251-5.
 29. Baldwin DD, Dunbar JA, Wells N, McDougall EM. Single-center comparison of laparoscopic pyeloplasty, Acucise endopyelotomy, and open pyeloplasty. *J Endourol.* 2003;17(3):155-60.
 30. Dimarco DS, Gettman MT, McGee SM, Chow GK, Leroy AJ, Slezak J, et al. Long-term success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution. *J Endourol.* 2006;20(10):707-12.
 31. Berkman DS, Landman J, Gupta M. Treatment outcomes after endopyelotomy performed with or without simultaneous nephrolithotomy: 10-year experience. *J Endourol.* 2009;23(9):1409-13.
 32. Cohen SJ. The Cohen reimplantation technique. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13(5):391-5.
 33. Santarosa RP, Hensle TW, Shabsigh R. Percutaneous transvesical ureteroscopy for removal of distal ureteral stone in reimplanted ureter. *Urology.* 1993;42(3):313-6.
 34. Lusuardi L, Hruby S, Jeschke S, Zimmermann R, Sieberer M, Janetschek G. A new technique for retrograde flexible ureteroscopy after Cohen cross-trigonal ureteral reimplantation. *Urol Int.*



- 2011;87(3):260-2.
35. Coe FL, Parks JH, Lindheimer MD. Nephrolithiasis during pregnancy. *N Engl J Med.* 1978;298(6):324-6.
 36. Rodriguez PN, Klein AS. Management of urolithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.* 1988;166(2):103-6.
 37. Ross AE, Handa S, Lingeman JE, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy: an investigation into stone composition. *Urol Res.* 2008;36(2):99-102.
 38. Burgess KL, Gettman MT, Rangel LJ, Krambeck AE. Diagnosis of urolithiasis and rate of spontaneous passage during pregnancy. *J Urol.* 2011;186(6):2280-4.
 39. Stothers L, Lee LM. Renal colic in pregnancy. *J Urol.* 1992 Nov;148(5):1383-7.
 40. Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics.* 2007;27(6):1705-22.
 41. Isen K, Hatipoglu NK, Dedeoglu S, Atilgan I, Caça FN, Hatipoglu N. Experience with the diagnosis and management of symptomatic ureteric stones during pregnancy. *Urology.* 2012;79(3):508-12.
 42. Mandeville JA, Gnessin E, Lingeman JE. Imaging evaluation in the patient with renal stone disease. *Semin Nephrol.* 2011;31(3):254-8.
 43. Kavoussi LR, Albala DM, Basler JW, Apte S, Clayman RV. Percutaneous management of urolithiasis during pregnancy. *J Urol.* 1992 Sep;148(3 Pt 2):1069-71.
 44. McAleer SJ, Loughlin KR. Nephrolithiasis and pregnancy. *Curr Opin Urol.* 2004;14(2):123-7.
 45. Lifshitz DA, Lingeman JE. Ureteroscopy as a first-line intervention for ureteral calculi in pregnancy. *J Endourol.* 2002;16(1):19-22.
 46. Mandhani A, Chaudhury H, Gupta N, Singh HK, Kapoor R, Kumar A. Is fluoroscopy essential for retrieval of lower ureteric stones? *Urol Int.* 2007;78(1):70-2.
 47. Elgamasy A, Elsherif A. Use of Doppler ultrasonography and rigid ureteroscopy for managing symptomatic ureteric stones during pregnancy. *BJU Int.* 2010;106(2):262-6.
 48. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2009;181(1):139-43.
 49. Rana AM, Aquil S, Khawaja AM. Semirigid ureteroscopy and pneumatic lithotripsy as definitive management of obstructive ureteral calculi during pregnancy. *Urology.* 2009;73(5):964-7.
 50. Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, Bruno JJ, Fracchia JA. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology.* 2005;65(1):33-6.
 51. Andreoni C, Afane J, Olweny E, Clayman RV. Flexible ureteroscopic lithotripsy: first-line therapy for proximal ureteral and renal calculi in the morbidly obese and superobese patient. *J Endourol.* 2001;15(5):493-8.
 52. Best SL, Nakada SY. Flexible ureteroscopy is effective for proximal ureteral stones in both obese and nonobese patients: a two-year, single-surgeon experience. *Urology.* 2011;77(1):36-9.
 53. Fuller A, Razvi H, Denstedt JD, Nott L, Pearle M, Cauda F, et al. The CROES percutaneous nephrolithotomy global study: the influence of body mass index on outcome. *J Urol.*





- 2012;188(1):138-44.
54. Mazzucchi E, Vicentini FC, Marchini GS, Danilovic A, Brito AH, Srougi M. Percutaneous nephrolithotomy in obese patients: comparison between the prone and total supine position. *J Endourol.* 2012;26(11):1437-42.
 55. Stravodimos KG, Adamis S, Tyritzis S, Georgios Z, Constantinides CA. Renal transplant lithiasis: analysis of our series and review of the literature. *J Endourol.* 2012;26(1):38-44.
 56. Abbott KC, Schenkman N, Swanson SJ, Agodoa LY. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3(4):465-70.
 57. Klingler HC, Kramer G, Lodde M, Marberger M. Urolithiasis in allograft kidneys. *Urology.* 2002;59(3):344-8.
 58. Ennis J, Kocherginsky M, Schumm LP, Worcester E, Coe FL, Josephson MA. Trends in kidney donation among kidney stone formers: a survey of US transplant centers. *Am J Nephrol.* 2009;30(1):12-8.
 59. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2098-110.
 60. Rashid MG, Konnak JW, Wolf JS Jr, Punch JD, Magee JC, Arenas JD, et al. Ex vivo ureteroscopic treatment of calculi in donor kidneys at renal transplantation. *J Urol.* 2004;171(1):58-60.
 61. Schade GR, Wolf JS, Faerber GJ. Ex-vivo ureteroscopy at the time of live donor nephrectomy. *J Endourol.* 2011;25(9):1405-9.
 62. Challacombe B, Dasgupta P, Tiptaft R, Glass J, Koffman G, Goldsmith D, et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int.* 2005;96(3):385-9.
 63. Crook TJ, Keoghane SR. Renal transplant lithiasis: rare but time-consuming. *BJU Int.* 2005;95(7):931-3.
 64. Krambeck AE, Leroy AJ, Patterson DE, Gettman MT. Percutaneous nephrolithotomy success in the transplant kidney. *J Urol.* 2008;180(6):2545-9.
 65. Wyatt J, Kolettis PN, Burns JR. Treatment outcomes for percutaneous nephrolithotomy in renal allografts. *J Endourol.* 2009;23(11):1821-4.
 66. Rifaioğlu MM, Berger AD, Pengune W, Stoller ML. Percutaneous management of stones in transplanted kidneys. *Urology.* 2008;72(3):508-12.
 67. Hansen RB, Biering-Sørensen F, Kristensen JK. Urinary calculi following traumatic spinal cord injury. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(2):115-9.
 68. Biering-Sørensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest.* 1990;20(3):330-5.
 69. Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1982;306(19):1136-40.
 70. Chen Y, DeVivo MJ, Stover SL, Lloyd LK. Recurrent kidney stone: a 25-year follow-up study in persons with spinal cord injury. *Urology.* 2002;60(2):228-32.
 71. DeVivo MJ, Fine PR, Cutter GR, Maetz HM. The risk of bladder calculi in patients with spinal cord injuries. *Arch Intern Med.* 1985;145(3):428-30.
 72. Kilciler M, Sümer F, Bedir S, Özgök Y, Erduran D. Extracorporeal shock wave lithotripsy treat-





- ment in paraplegic patients with bladder stones. *Int J Urol.* 2002;9(11):632-4.
73. Ost MC, Lee BR. Urolithiasis in patients with spinal cord injuries: risk factors, management, and outcomes. *Curr Opin Urol.* 2006;16(2):93-9.
 74. Lawrentschuk N, Pan D, Grills R, Rogerson J, Angus D, Webb DR, et al. Outcome from percutaneous nephrolithotomy in patients with spinal cord injury, using a single-stage dilator for access. *BJU Int.* 2005;96(3):379-84.
 75. Lazare JN, Saltzman B, Sotolongo J. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988;140(2):266-9.
 76. Robert M, Bennani A, Ohanna F, Guiter J, Avérous M, Grasset D. The management of upper urinary tract calculi by piezoelectric extracorporeal shock wave lithotripsy in spinal cord injury patients. *Paraplegia.* 1995;33(3):132-5.
 77. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, Vickrey BG. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(1):129-38.
 78. Strem SB. Long-term incidence and risk factors for recurrent stones following percutaneous nephrostolithotomy or percutaneous nephrostolithotomy/extracorporeal shock wave lithotripsy for infection related calculi. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 1):584-7.



TRAUMA DE URETRA

*André Guilherme L. da C. Cavalcanti
Antônio Silvinato de Almeida Filho
Daniel Hampl
Gustavo Cavalcanti Wanderley
Juan Renteria
Leandro Koifman
Luciano Alves Favorito
Ricardo de Almeida
Sergio Ximenes
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Urethra/injuries* OR Prostate/injuries*) AND (Rupture OR Wounds, Nonpenetrating OR Wounds, Penetrating OR Urethral Stenosis OR Urethral Stricture OR Urethral Obstruction/surgery OR Reconstructive Surgical Procedures) AND (Humans[Mesh]).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar diretrizes fundamentais para o reconhecimento e tratamento do trauma de uretra em situações especiais.

INTRODUÇÃO

De acordo com os seus mecanismos, as lesões da uretra masculina podem ser classificadas em duas categorias principais:

- Associadas a uma fratura do arco anterior pélvico, normalmente envolvendo a uretra posterior (bulbar proximal e membranosa);



- Resultantes de traumatismos de diferentes etiologias (contusos, penetrantes e iatrogênicos) que podem atingir a uretra anterior, em especial a uretra bulbar.

As lesões da uretra feminina são raras e normalmente associadas ao rompimento pélvico e/ou laceração vaginal¹(**D**).

A uretra anterior pode ser lesada por um trauma aberto ou fechado. O esmagamento ou compressão da uretra bulbar contra a face inferior da sínfise púbica é a causa mais comum, e comumente descrita como “queda à cavaleiro”. Lesões isoladas da uretra bulbar também podem estar associadas à fratura pélvica^{2,3}(**C**).

A uretra anterior também pode ser acometida por lesões penetrantes ou iatrogênicas^{2,3,4}(**C**). As lesões da uretra peniana têm como característica mais importante a associação com lesões dos corpos cavernosos e esponjoso, além de poderem estar relacionadas ao ato sexual (fratura peniana) ou a lesões penetrantes^{3,4,5}(**C**).

A causa mais comum de lesão da uretra posterior é a associação com fraturas pélvicas. De 4% a 14% são causadas por agente externo de grande intensidade, com deslocamento súbito do púbis, avulsão do ligamento pubo-prostático e consequente lesão uretral acima do diafragma urogenital. As outras causas de lesão da uretra posterior são: lesões penetrantes e iatrogênicas^{3,4,6,7}(**C**).

1. NA FRATURA PENIANA, QUAL EXAME CONFIRMA O DIAGNÓSTICO DE LESÃO URETRAL E COMO TRATÁ-LA?

Na presença de fratura peniana e lesão bilateral de corpos cavernosos, a possibilidade de uma lesão uretral associada deve ser aventada⁸⁻¹¹(**C**).

Em pacientes com diagnóstico de fratura peniana na presença de uretrorragia e/ou retenção urinária, a uretrografia retrógrada deve ser utilizada para confirmação diagnóstica. É de fácil realização e com boa acurácia, permitindo melhor planejamento do tratamento^{8,12}(**C**).

O tratamento de escolha na fratura peniana é a exploração cirúrgica precoce, com evacuação dos coágulos, controle da hemorragia e reparo das lesões associadas (inclusive uretral). Essa abordagem está associada a melhores resultados se comparada com a exploração cirúrgica tardia ou manejo não cirúrgico^{5,8,13-15}(**C**).

As lesões de uretra associadas à fratura peniana devem ser tratadas cirurgicamente por meio de reconstrução primária. Diversas formas de incisão são propostas para o tratamento da fratura peniana, no entanto, o desenlramento peniano por meio de uma incisão subcoronal permite melhor exposição de toda a extensão dos corpos cavernosos e uretra⁸(**C**). A transecção completa da uretra deve ser tratada com debridamento dos bordos e anastomose término-terminal sem tensão, enquanto a ruptura parcial com rafia simples^{8,16,17}(**C**).



Recomendações

A uretrografia retrógrada deve ser utilizada para confirmar a suspeita clínica de lesão uretral em pacientes com diagnóstico de fratura peniana na presença de uretrorragia e/ou retenção urinária.

As lesões uretrais associadas à fratura peniana devem ser tratadas primariamente durante a abordagem cirúrgica para o manejo da lesão dos corpos cavernosos.

2. COMO DEVE SER O MANEJO PRECOCE DO TRAUMA DE URETRA BULBAR (QUEDA À CAVALEIRO)?

Deve-se suspeitar de lesão uretral em todos os casos de traumatismos contusos em região perineal associados a: uretrorragia, hematúria, hematoma perineal e retenção urinária³(C). Nesses casos, uma uretrografia retrógrada deve ser realizada para confirmação do diagnóstico^{2,3}(C).

A cistostomia como tratamento inicial das lesões contusas em uretra bulbar oferece segurança tanto no manejo das lesões parciais como completas^{2,18}(C). A tentativa de cateterismo aumenta a probabilidade da progressão de uma lesão parcial para completa; está associada a maiores taxas de estenose uretral, quando comparada com a cistostomia, e aumenta a dificuldade técnica na reconstrução tardia^{2,18}(C).

Nas contusões uretrais (trauma com uretrografia sem presença de extravasamento), uma derivação urinária deve ser realizada com cistostomia ou cateterismo uretral apenas por alguns dias¹⁹(C).

Recomendações

A uretrografia retrógrada deve ser utilizada para confirmar uma suspeita clínica de lesão uretral em pacientes com traumatismo perineal contuso, na presença de uretrorragia e/ou retenção urinária.

A abordagem inicial de lesões parciais ou completas com cistostomia e posterior reconstrução uretral, quando necessário, é segura e reduz o risco de complicações.

A realização do realinhamento primário, no tratamento do trauma uretral bulbar, está associada a uma maior possibilidade de estenose e aumenta a dificuldade técnica da reconstrução tardia.

3. COMO DEVE SER O MANEJO TARDIO DO TRAUMA DE URETRA BULBAR (QUEDA À CAVALEIRO)?

A uretrografia retrógrada e miccional é um exame obrigatório na avaliação pré-operatória dos pacientes que serão submetidos à reconstrução tardia de estenoses traumáticas de uretra bulbar²⁰(C).





A ultrassonografia uretral pode ser utilizada como exame complementar à uretrografia, porém apresenta impacto relativo sobre a decisão do tipo de procedimento cirúrgico que será realizado²¹(C).

Estudos de longo prazo mostram alta recorrência após a uretrotomia interna (principalmente para estenoses traumáticas), com taxa de sobrevida livre de estenose inferior a 10% em cinco anos. Repetir a uretrotomia não melhora os resultados, com taxas ainda menores, atingindo 0% após o quarto ou quinto procedimento^{22,23}(C).

A técnica de uretroplastia, geralmente aplicada no tratamento das estenoses de uretra bulbar traumáticas, é a anastomose término-terminal, com taxas de sucesso superiores a 90%^{2,18}(C). Existe controvérsia quanto aos limites, *mas, em casos com características anatômicas favoráveis*, lesões com até 5 cm de extensão permitem a realização dessa técnica, em casos selecionados²²(C).

Em lesões extensas, quando a uretroplastia anastomótica não se aplicar, enxertos devem ser utilizados (uretroplastia de substituição), com taxas de sucesso superiores a 80%²³⁻²⁵(C). Não há impacto do posicionamento do enxerto, ventral, dorsal ou lateral, sobre o resultado final da reconstrução^{26,27}(C)^{28,29}(B). Na presença de uma completa obliteração da uretra, frequente nos casos traumáticos, é necessária a ressecção da porção obliterada para o posicionamento dorsal ou ventral do enxerto^{30,31}(C).

Após abordagens malsucedidas, ou como tratamento inicial nos casos complexos, a exteriorização do coto uretral proximal saudável para o períneo é uma opção³²(C).

Recomendações

A uretrotomia interna não é uma alternativa eficaz para o tratamento de estenose traumática da uretra bulbar.

A opção mais frequentemente utilizada para o tratamento das estenoses traumáticas curtas de uretra bulbar é a uretroplastia anastomótica. Não há definição precisa sobre os limites da aplicação dessa técnica.

Nos casos em que não possa ser aplicado o uso de uma uretroplastia anastomótica, a uretroplastia com substituição tecidual, utilizando-se um enxerto, será a opção. O posicionamento do enxerto não é um fator determinante do sucesso.

A uretrotomia perineal é uma opção quando as demais técnicas não foram eficazes para o tratamento ou tiveram recorrência.

4. QUAL É O MELHOR MANEJO PRECOCE DO TRAUMA DE URETRA POSTERIOR ASSOCIADO À FRATURA PÉLVICA?

O achado de uretrorragia, retenção urinária, hematúria ou hematoma perineal sugere a presença de lesão uretral associada com uma fratura pélvica, porém a ausência desse achado não exclui a possibilidade de lesão. A presença de uretrorragia, nesse tipo de trauma, varia de 20% a 100%^{33,34}(C).

O exame digital da próstata é questionável, uma vez que o hematoma que se forma localmente dificulta frequentemente a palpação, porém, pode ser útil





na identificação de lesões retais associadas^{34,35}(C).

Alguns tipos de fratura pélvica estão mais associados à presença de lesão uretral: comprometimento da pelve anterior (principalmente associada à fratura de ramos púbicos e diástase púbica), diástase sacroilíaca e fratura de Malgaigne⁷⁻³⁶⁻³⁷(C).

Na ausência de sinais clínicos de lesão uretral e de lesões radiológicas suspeitas, um cateterismo uretral pode ser realizado em paciente com fratura pélvica, caso contrário a uretrografia retrógrada deve sempre ser realizada^{33,37,38}(C).

Existem, basicamente, duas formas de tratamento da lesão de uretra associada à fratura pélvica: o realinhamento primário, que consiste na passagem de um cateter uretral por meio da área lesada, ou a realização de uma cistostomia com posterior correção da estenose que venha a se desenvolver. A abordagem cirúrgica primária para rafia da lesão deve ser abolida pela alta taxa de insucesso e complicações³⁹(B).

Quando comparado com a cistostomia, o realinhamento primário: diminui a taxa de estenose, com variação de 8% a 86% e taxa média de redução de 36%⁴⁰⁻⁴⁴(C); não apresenta diferença ou reduz a incontinência urinária até 8% (apenas um estudo mostra piora da incontinência)^{39,41,42,45-59}(C); reduz a disfunção erétil, em média, 13%^{39,41,42,46-49}(C).

As técnicas de realização do realinhamento são variadas: cateterização retrógrada, cistoscopia rígida, cistoscopia flexível, passagem de cistoscópio por via combinada (retrógrada e anterógrada) e combinação de diferentes fios guias e cateteres metálicos^{40,50-56}(C).

O tempo de cateterismo é variável, em geral de três a seis semanas^{39,56}(C).

Recomendações

Na ausência de sinais clínicos de lesão uretral e de lesões radiológicas suspeitas, um cateterismo uretral pode ser feito em paciente com fratura pélvica, caso contrário a uretrografia retrógrada deve sempre ser realizada.

Em função da alta taxa de morbidade, a sutura primária aberta não é recomendada.

O realinhamento precoce sobre um cateter por abordagem endourológica deve ser considerado em pacientes estáveis e com instrumentos e equipamentos adequados disponíveis.

O realinhamento pode ser obtido por simples cateterismo retrógrado cuidadoso ou por uma variedade de procedimentos endourológicos.

Se o realinhamento for exitoso, o cateter deve ser mantido durante três a seis semanas.

A utilização de uma cistostomia apenas com reconstrução tardia é um tratamento adequado e seguro que sempre deve ser considerado.

5. QUAL É O MELHOR MANEJO TARDIO DO TRAUMA DE URETRA POSTERIOR ASSOCIADO A FRATURA PÉLVICA?

O tratamento tardio para o trauma de uretra posterior é a realização de uma uretroplastia bulboprostática, em três a seis meses após a lesão, quando ocorre regressão do hematoma⁴(D).

Deve ser realizado um estudo radiológico antes da cirurgia para avaliar a



extensão da estenose e o estado do colo vesical, podendo ser utilizadas a uretrocistografia retrógrada e miccional ou a ressonância magnética (RM)⁵⁷(C).

O acesso perineal é a via preferencial para abordagem tardia. Por meio dessa via podem ser realizadas manobras que facilitem a correção do defeito uretral; mobilização uretral, separação crural, pubectomia inferior e rotação uretral supracrural^{58-60,62,63}(C).

Em lesões complexas, nas quais o ápice prostático não é visualizado e com insucesso de algumas manobras, um acesso transpúbico (abdomino-perineal) pode ser necessário⁶¹(C).

Recomendações

A reconstrução tardia dos traumas de uretra posterior deve ser realizada em um período mínimo de três meses após o trauma.

A avaliação por imagem pode ser por uma uretrografia retrógrada e miccional e/ou RM.

O acesso perineal é a via preferencial para abordagem tardia das lesões de uretra posterior.

O acesso transpúbico deve ser reservado para casos de maior complexidade.

6. QUAL É A CONDUTA NO TRAUMA PENETRANTE DE URETRA?

Durante a avaliação inicial dos traumatismos penetrantes, a uretrografia retrógrada deve ser indicada na suspeita de lesão uretral associada: lesões penianas, lesões perineais, hematúria, uretorragia e retenção urinária^{64,65}(C).

A quase totalidade dos traumatismos de genitália externa é tratada com exploração cirúrgica primária, sendo o tratamento conservador uma situação de exceção, como nos casos de lesões superficiais em que é possível afastar a presença de lesões associadas em testículo, corpo cavernoso e uretra^{64,65}(C).

O reparo primário das lesões de uretra anterior deve ser realizado, sempre que possível, durante a exploração cirúrgica inicial, ficando a derivação urinária (ureterostomia ou cistostomia) indicada na sua impossibilidade (lesões extensas, hematoma importante, ausência de conhecimento técnico ou controle do dano)^{64,65}(C).

As lesões penetrantes de uretra posterior e próstata podem ser tratadas com derivação suprapúbica inicial e posterior reconstrução uretral⁶⁶(C).

Recomendações

A uretrografia retrógrada deve sempre ser indicada na suspeita de lesão uretral associada em pacientes com traumatismo de genitália externa, mesmo existindo indicação de exploração cirúrgica.

As lesões de uretra anterior por trauma penetrante devem ser manejadas com reparo primário, sempre que possível.

As lesões de uretra posterior por trauma penetrante podem ser inicialmente manejadas com derivação urinária e posterior reconstrução uretral.



REFERÊNCIAS

1. Sandler CM. Lower urinary tract trauma. *Radiologist*. 1995;2(1):31-7.
2. Park S, McAninch JW. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):722-5.
3. Dobrowolski ZF, Weglarz W, Jakubik P, Lipczynski W, Dobrowolska B. Treatment of posterior and anterior urethral trauma. *BJU Int*. 2002;89(7):752-4.
4. Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Mundy AR, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int*. 2004;93(9):1195-202.
5. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: the long-term results of surgical treatment. *BJU Int*. 2002;89(9):890-4.
6. Aihara R, Blansfield JS, Millham FH, LaMorte WW, Hirsch EF. Fracture locations influence the likelihood of rectal and lower urinary tract injuries in patients sustaining pelvic fractures. *J Trauma*. 2002;52(2):205-8; discussion 208-9.
7. Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol*. 1996;77(6):876-80.
8. Koifman L, Barros R, Júnior RA, Cavalcanti AG, Favorito LA. Penile fracture: diagnosis, treatment and outcomes of 150 patients. *Urology*. 2010;76(6):1488-92.
9. Kowalczyk J, Athens A, Grimaldi A. Penile fracture: an unusual presentation with lacerations of bilateral corpora cavernosa and partial disruption of the urethra. *Urology*. 1994;44(4):599-600; discussion 600-1.
10. Cumming J, Jenkins JD. Fracture of the corpora cavernosa and urethral rupture during sexual intercourse. *Br J Urol*. 1991;67(3):327.
11. Fergany AF, Angermeier KW, Montague DK. Review of Cleveland Clinic experience with penile fracture. *Urology*. 1999;54(2):352-5.
12. Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. *Urology*. 1998;51(4):616-9.
13. Ibrahiem el-HI, el-Tholoth HS, Mohsen T, Hekal IA, el-Assmy A. Penile fracture: long-term outcome of immediate surgical intervention. *Urology*. 2010;75(1):108-11.
14. Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, McAninch JW. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol*. 1983;130(5):917-9.
15. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases. *J Urol*. 2000;164(2):364-6.
16. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture. *J Urol*. 2001;166(2):526-8; discussion 528-9.
17. El-Assmy A, El-Tholoth HS, Mohsen T, Ibrahiem el HI. Long-term outcome of surgical treatment of penile fracture complicated by urethral rupture. *J Sex Med*. 2010;7(11):3784-8.
18. Elgammal MA. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcome in 53 patients. *Int Braz J Urol*. 2009;35(4):450-8.
19. Biserte J, Nivet J. [Trauma to the anterior urethra: diagnosis and management]. *Ann Urol (Paris)*. 2006;40(4):220-32.
20. Jordan GH, Virasoro R, Eltahawy EA. Reconstruction and management of posterior urethral and straddle injuries of the urethra. *Urol Clin North Am*. 2006;33(1):97-109.



21. Buckley JC, Wu AK, McAninch JW. Impact of urethral ultrasonography on decision-making in anterior urethroplasty. *BJU Int.* 2012;109(3):438-42.
22. Terlecki RP, Steele MC, Valadez C, Morey AF. Grafts are unnecessary for proximal bulbar reconstruction. *J Urol.* 2010;184(6):2395-9.
23. Ahmad H, Mahmood A, Niaz WA, Akmal M, Murtaza B, Nadim A. Bulbar urethral stricture repair with buccal mucosa graft urethroplasty. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(5):440-2.
24. Fransis K, Vander Eeckt K, Van Poppel H, Joniau S. Results of buccal mucosa grafts for repairing long bulbar urethral strictures. *BJU Int.* 2010;105(8):1170-2.
25. O'Riordan A, Narahari R, Kumar V, Pickard R. Outcome of dorsal buccal graft urethroplasty for recurrent bulbar urethral strictures. *BJU Int.* 2008;102(9):1148-51.
26. Hosseini J, Kaviani A, Hosseini M, Mazloomfard MM, Razi A. Dorsal versus ventral oral mucosal graft urethroplasty. *Urol J.* 2011;8(1):48-53.
27. Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Montorsi F, Turini D, Lazzeri M. Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: are results affected by the surgical technique? *J Urol.* 2005;174(3):955-7; discussion 957-8.
28. Wang K, Miao X, Wang L, Li H. Dorsal onlay versus ventral onlay urethroplasty for anterior urethral stricture: a meta-analysis. *Urol Int.* 2009;83(3):342-8.
29. Mangera A, Patterson JM, Chapple CR. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol.* 2011;59(5):797-814.
30. El-Kassaby AW, El-Zayat TM, Azazy S, Osman T. One-stage repair of long bulbar urethral strictures using augmented Russell dorsal strip anastomosis: outcome of 234 cases. *Eur Urol.* 2008;53(2):420-4.
31. Abouassaly R, Angermeier KW. Augmented anastomotic urethroplasty. *J Urol.* 2007;177(6):2211-5; discussion 2215-6.
32. Myers JB, McAninch JW. Perineal urethrostomy. *BJU Int.* 2011;107(5):856-65.
33. Lückhoff C, Mitra B, Cameron PA, Fitzgerald M, Royce P. The diagnosis of acute urethral trauma. *Injury.* 2011;42(9):913-6.
34. Ball CG, Jafri SM, Kirkpatrick AW, Rajani RR, Rozycki GS, Feliciano DV, Wyrzykowski AD. Traumatic urethral injuries: does the digital rectal examination really help us? *Injury.* 2009;40(9):984-6.
35. Esposito TJ, Ingraham A, Luchette FA, Sears BW, Santaniello JM, Davis KA, et al. Reasons to omit digital rectal exam in trauma patients: no fingers, no rectum, no useful additional information. *J Trauma.* 2005;59(6):1314-9.
36. Aihara R, Blansfield JS, Millham FH, LaMorte WW, Hirsch EF. Fracture locations influence the likelihood of rectal and lower urinary tract injuries in patients sustaining pelvic fractures. *J Trauma.* 2002;52(2):205-8; discussion 208-9.
37. Lowe MA, Mason JT, Luna GK, Maier RV, Copass MK, Berger RE. Risk factors for urethral injuries in men with traumatic pelvic fractures. *J Urol.* 1988;140(3):506-7.
38. Ziran BH, Chamberlin E, Shuler FD, Shah M. Delays and difficulties in the diagnosis of lower urologic injuries in the context of pelvic fractures. *J Trauma.* 2005;58(3):533-7.
39. Webster GD, Mathes GL, Selli C. Prostatomembranous urethral injuries: a review of the literature and a rational approach to their management. *J Urol.* 1983;130(5):898-902.



40. Hadjizacharia P, Inaba K, Teixeira PG, Kokorowski P, Demetriades D, Best C. Evaluation of immediate endoscopic realignment as a treatment modality for traumatic urethral injuries. *J Trauma*. 2008;64(6):1443-9; discussion 1449-50.
41. 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(3):873-6.
42. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: evaluation of various methods of management. *J Urol*. 1996;156(4):1288-91.
43. Coffield KS, Weems WL. Experience with management of posterior urethral injury associated with pelvic fracture. *J Urol*. 1977;117(6):722-4.
44. Podestá ML, Medel R, Castera R, Ruarte A. Immediate management of posterior urethral disruptions due to pelvic fracture: therapeutic alternatives. *J Urol*. 1997;157(4):1444-8.
45. Follis HW, Koch MO, McDougal WS. Immediate management of prostatomembranous urethral disruptions. *J Urol*. 1992;147(5):1259-62.
46. Aşci R, Sarikaya S, Büyükalpelli R, Saylik A, Yilmaz AF, Yildiz S. Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. *Scand J Urol Nephrol*. 1999;33(4):228-33.
47. Herschorn S, Thijssen A, Radomski SB. The value of immediate or early catheterization of the traumatized posterior urethra. *J Urol*. 1992;148(5):1428-31.
48. Husmann DA, Wilson WT, Boone TB, Allen TD. Prostatomembranous urethral disruptions: management by suprapubic cystostomy and delayed urethroplasty. *J Urol*. 1990;144(1):76-8.
49. Singh BP, Andankar MG, Swain SK, Das K, Dassi V, Kaswan HK, et al. Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture. *Urology*. 2010;75(1):179-82.
50. Patterson DE, Barrett DM, Myers RP, DeWeerd JH, Hall BB, Benson RC Jr. Primary realignment of posterior urethral injuries. *J Urol*. 1983;129(3):513-6.
51. Kielb SJ, Voeltz ZL, Wolf JS. Evaluation and management of traumatic posterior urethral disruption with flexible cystourethroscopy. *J Trauma*. 2001;50(1):36-40.
52. Olapade-Olaopa EO, Atalabi OM, Adekanye AO, Adebayo SA, Onawola KA. Early endoscopic realignment of traumatic anterior and posterior urethral disruptions under caudal anaesthesia - a 5-year review. *Int J Clin Pract*. 2010;64(1):6-12.
53. Guillé F, Cippola B, el Khader K, Lobel B. Early endoscopic realignment for complete traumatic rupture of the posterior urethra--21 patients. *Acta Urol Belg*. 1998;66(2):55-8.
54. Cohen JK, Berg G, Carl GH, Diamond DD. Primary endoscopic realignment following posterior urethral disruption. *J Urol*. 1991;146(6):1548-50.
55. Balkan E, Kilic N, Dogruyol H. The effectiveness of early primary realignment in children with posterior urethral injury. *Int J Urol*. 2005;12(1):62-6.
56. Porter JR, Takayama TK, Defalco AJ. Traumatic posterior urethral injury and early realignment using magnetic urethral catheters. *J Urol*. 1997;158(2):425-30.
57. Koraitim MM, Reda IS. Role of magnetic resonance imaging in assessment of posterior urethral distraction defects. *Urology*. 2007;70(3):403-6.



58. Cooperberg MR, McAninch JW, Alsikafi NF, Elliott SP. Urethral reconstruction for traumatic posterior urethral disruption: outcomes of a 25-year experience. *J Urol.* 2007;178(5):2006-10; discussion 2010.
59. Corriere JN. 1-Stage delayed bulboprostatic anastomotic repair of posterior urethral rupture: 60 patients with 1-year followup. *J Urol.* 2001;165(2):404-7.
60. Koraitim MM. On the art of anastomotic posterior urethroplasty: a 27-year experience. *J Urol.* 2005;173(1):135-9.
61. Andrich DE, O'Malley KJ, Summerton DJ, Greenwell TJ, Mundy AR. The type of urethroplasty for a pelvic fracture urethral distraction defect cannot be predicted preoperatively. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):464-7.
62. Javanmard B, Hosseinee J, Rezaei A, Rezaei I, Mohammadhoseinee M. Evaluation of supracrural rerouting success rate as a technique for resolution of posterior urethral disruption defects. *Urology* 2009;74(Suppl 1): S90-S91.
63. Kizer WS, Armenakas NA, Brandes SB, Cavalcanti AG, Santucci RA, Morey AF. Simplified reconstruction of posterior urethral disruption defects: limited role of supracrural rerouting. *J Urol.* 2007;177(4):1378-81; discussion 1381-2.
64. Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol.* 2008;180(1):192-5; discussion 195-6.
65. Cavalcanti AG, Krambeck R, Araujo A, Manes CH, Favorito LA. Penile lesion from gunshot wound: a 43-case experience. *Int Braz J Urol.* 2006;32(1):56-60; discussion 60-3.
66. Tausch TJ, Cavalcanti AG, Soderdahl DW, Favorito L, Rabelo P, Morey AF. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1346-8.

ADRENALECTOMIA LAPAROSCÓPICA TOTAL E PARCIAL

*Antônio Silvinato de Almeida Filho
Anuar Ibrahim Mitre
Lísias N. Castilho
Marcos Tobias Machado
Tiago Moura Rodrigues
Wanderley Marques Bernardo*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Descrever e analisar criticamente o papel da cirurgia laparoscópica no tratamento das afecções cirúrgicas da glândula adrenal.

INTRODUÇÃO

As doenças adrenais de interesse do urologista são aquelas cujo tratamento é primariamente cirúrgico. Esse grupo é composto essencialmente de tumores sólidos que podem se originar de diversos componentes da glândula, exibindo grande variedade de comportamentos clínicos a depender da capacidade de secretar ou não os hormônios adrenais. Mais raras são as hiperplasias macro e micronodulares, os cistos e pseudocistos adrenais, os processos infecciosos, como abscessos e granulomas, e a presença de metástases oriundas de tumores de origem diversa.

Os tumores sólidos adrenais constituem a principal indicação de adrenalectomia. Podem ser classificados de diversas formas: de acordo com o local de origem (tumores corticais, tumores medulares e outros tumores mais raros oriundos do estroma, de vasos e nervos); de acordo com o perfil hormonal (tumores funcionantes e tumores não funcionantes); conforme o risco de malignidade, entre outras.



A indicação de adrenalectomia está bem estabelecida em duas situações: nos tumores funcionantes e na suspeita de malignidade¹. O perfil hormonal do tumor deve ser investigado sempre, independentemente da presença ou não de manifestações clínicas e do tamanho do tumor. Estudos recentes demonstraram que cerca de 20% dos pacientes com “incidentaloma” de adrenal possuem alguma forma de disfunção hormonal subclínica e podem representar uma população de maior risco para distúrbios metabólicos e cardiovasculares¹. Essa avaliação é particularmente importante nos casos que serão submetidos ao tratamento cirúrgico, já que traz implicações clínicas e anestésicas, especialmente relacionadas à pressão arterial sistêmica e ao equilíbrio hidroeletrólítico.

Existe consenso de que todos os tumores corticais ou medulares funcionantes devem ser removidos cirurgicamente. Com relação aos tumores não funcionantes, a biópsia não traz nenhum benefício, salvo em situações raras, de tumores bilaterais e de suspeita de doença sistêmica ou secundária.

A suspeita de malignidade está vinculada aos achados tomográficos. Existe correlação direta entre o tamanho do tumor e o potencial de malignidade. Os carcinomas adrenocorticais representam 2% dos tumores menores do que 4 cm, 6% dos tumores entre 4,1 e 6 cm e 25% dos tumores que são maiores do que 6 cm¹. Dessa forma, as lesões menores do que 3 cm são geralmente adenomas benignos e não necessariamente removidas, mas podem ser acompanhadas. Os tumores maiores do que 6 cm são normativamente operados. Já aqueles de tamanho intermediário (3 a 6 cm) devem ser considerados individualmente, devendo-se observar a presença de outros indícios de malignidade (heterogeneidade, calcificações, rápido crescimento, baixo porcentual de gordura, entre outros) – eles podem ser ainda mais investigados radiologicamente (ressonância magnética) e acompanhados de forma seriada².

Portanto, os carcinomas adrenocorticais são tumores geralmente grandes (> 6 cm) que exibem um padrão radiológico heterogêneo e grande tendência ao acometimento de estruturas adjacentes. Por se tratar de tumores potencialmente agressivos, os carcinomas adrenocorticais merecem tratamento com radicalidade, baseado na ressecção em bloco do tumor e estruturas adjacentes acometidas associada a linfadenectomia regional³.

A laparoscopia é considerada, já há algum tempo, o tratamento preferencial das doenças benignas das glândulas adrenais. À medida que os benefícios do acesso laparoscópico foram sendo demonstrados e o aperfeiçoamento técnico foi se concretizando, as indicações dessa via de acesso se expandiram e as contraindicações absolutas foram reduzidas^{3,4}.

ASPECTOS TÉCNICOS

Preparo pré-operatório

A preparação do paciente para o procedimento cirúrgico é de fundamental





importância e deve ser multidisciplinar, envolvendo, sempre que possível, o urologista, o endocrinologista e o anestesista. Os tumores funcionantes exigem cuidados adicionais, relacionados, sobretudo, ao efeito sobrecarga-privação hormonal. O conhecimento da fisiopatologia da adrenal, bem como dos efeitos da sobrecarga hormonal, é indispensável.

Princípios básicos em cirurgias adrenais

1. Preparo adequado e individualizado
2. Manipulação mínima da glândula para evitar a rotura e implante tumoral
3. Ligadura precoce da veia adrenal, quando possível, que deve anteceder a manipulação da glândula

Técnica operatória

A técnica da adrenalectomia laparoscópica já foi amplamente descrita^{5,6}. Resumidamente, os principais pontos da técnica são relacionados a seguir.

Cuidados pré-operatórios imediatos

- Quimioprofilaxia antimicrobiana na indução anestésica;
- Sonda oro ou nasogástrica – retirada imediatamente ao término do procedimento. Dispensável nos procedimentos feitos por retroperitoneoscopia;
- Sonda vesical de demora.

Posicionamento do paciente

- Procedimento transperitoneal:
- Decúbito lateral de 45 graus para o oposto ao da glândula a ser operada, membro superior ipsilateral elevado preso ao arco da mesa e o contralateral ao longo do corpo. A equipe cirúrgica se posiciona de frente para o abdome do paciente.
- Procedimento retroperitoneal:
- Decúbito lateral total. Equipe cirúrgica posicionada de frente para a região dorsal do paciente.
- Coxins devem ser colocados para proteger as superfícies de atrito, e o paciente deve ser posicionado na mesa com fitas adesivas.

ACESSO À CAVIDADE DE TRABALHO

Transperitoneal

A crista íliaca, o rebordo costal e a cicatriz umbilical são usados como pontos de referência para a introdução dos trocartes.



Geralmente utilizam-se quatro trocartes de 10/11 mm (cicatriz umbilical, linha média abaixo da junção apêndice xifoide, rebordo costal e ponto entre cicatriz umbilical e espinha íliaca ântero-superior). Em pacientes magros e crianças, utilizam-se dois trocartes de 10/11 mm e dois de 5 mm.

Punção com agulha de Veress na linha média, na borda da cicatriz umbilical ou na linha hemiclavicular do lado a ser operado. O acesso inicial deve ser sempre seguro, de modo que em situações especiais a agulha de Veress deve ser substituída pela cânula de Hasson ou trocarte com balão, inseridos por minilaparotomia.

Retroperitoneal

A crista íliaca, a 12.^a costela e a musculatura paravertebral são usadas como pontos de referência. Os trocartes podem ser introduzidos por visão direta ou guiados pelo dedo indicador, uma vez criado o espaço operatório.

Incisão de aproximadamente 2 cm abaixo e imediatamente anterior à 12.^a costela (triângulo lombar inferior de Petit), seguida de perfuração da fáscia lombodorsal, introdução do dedo indicador na região retroperitoneal para criação do espaço por meio de digitodissecção. Nessa etapa, devem ser reconhecidos digitalmente o músculo psoas e o polo inferior do rim. O uso do balão de Gaur é opcional.

Insuflação

Da fase inicial do procedimento, até a finalização da introdução dos trocartes, a pressão intracavitária pode ser mantida entre 15 e 18 mmHg. Após a completa obtenção do acesso, a pressão pode ser reduzida para 12 mmHg.

PROCEDIMENTO PASSO A PASSO

Transperitoneal

Liberação medial do cólon – exposição da fáscia renal anterior e grandes vasos. Nos procedimentos do lado direito geralmente o cólon não precisa ser mobilizado. Já no lado esquerdo, uma ampla mobilização do cólon desde o ângulo esplênico até o sigmoide é sempre necessária. Para a mobilização medial do baço e da cauda do pâncreas, nem sempre indicada, é necessário incisar o peritônio parietal cranialmente à goteira parietocólica esquerda até o diafragma. Essa mobilização extensa permite que a força da gravidade desloque o cólon esquerdo e a cauda do pâncreas medialmente.

Dissecção da face medial da glândula – no lado direito, a dissecção deve ser feita junto à veia cava inferior, por meio da incisão da reflexão peritoneal na borda direita da veia. Procede-se então à dissecção da veia adrenal direita, tributária da veia cava inferior, que é seccionada entre cliques metálicos ou de polímero. Essa dissecção medial inicial favorece a identificação da veia adrenal e sua junção com



a veia cava inferior, quando a glândula é tracionada lateralmente.

No lado esquerdo, a porção ínfero-medial da glândula é o ponto de partida. Identifica-se a veia renal esquerda, mais precisamente sua borda superior, onde a veia adrenal esquerda é identificada e seccionada entre cliques. A glândula adrenal esquerda guarda íntimo contato com os vasos do pedículo renal, o que requer maior atenção na dissecação ínfero-medial.

Retroperitoneal

Após a dissecação medial e ligadura da veia adrenal, a fáscia renal é incisada e a glândula é separada da superfície de contato com o polo superior do rim. Finalmente, as bordas superior e lateral são separadas das estruturas adjacentes por meio de dissecação delicada, cauterização e secção de pequenos vasos arteriais, venosos e linfáticos.

Retirada do espécime

Feita com auxílio de saco extrator. A peça é removida inteira, não devendo ser morcelada.

Adrenalectomia parcial

A adrenalectomia parcial obedece aos seguintes passos técnicos, além dos já descritos:

- dissecação da glândula, preferencialmente sem a ligadura da veia adrenal;
- secção da região comprometida, com margem de segurança, por meio de grampeador linear vascular de 35 mm, incisão com bisturi ultrassônico ou com cliques de polímero;
- revisão da hemostasia na parte cruenta da glândula.

OBJETIVO

Identificar a melhor evidência disponível, atualmente, relacionada ao uso da adrenalectomia total ou parcial por via laparoscópica no tratamento das afecções cirúrgicas da glândula adrenal.

MATERIAL E MÉTODO

DÚVIDA CLÍNICA

A via videolaparoscópica é uma alternativa segura e eficaz para procedimentos cirúrgicos da glândula adrenal?



PERGUNTA ESTRUTURADA

- A dúvida clínica é estruturada por meio dos componentes do P.I.C.O. (P (Paciente); I (Intervenção); C (Comparação); O (Outcome)).

BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

- Primária: PubMed-MEDLINE, EMBASE, SciELO-Lilacs;
- Secundária: Biblioteca Cochrane

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

PubMed-MEDLINE e EMBASE

Busca 1: (Therapy/Broad[filter]) AND (((Adrenal Gland Diseases/surgery) OR Adrenalectomy) AND (Laparoscopy OR Robotics/methods))

Busca 2: ((Adrenal Gland Diseases/surgery) OR Adrenalectomy) AND (Laparoscopy OR Robotics/methods) AND Random*

COCHRANE

adrenalectomy AND laparoscopy

TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-MEDLINE	342 / 34
EMBASE	2455/ 36
Secundária	
Biblioteca Cochrane	17

Tabela 1 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS

Segundo o desenho de estudo

- Foram incluídos trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR);



- A qualidade metodológica foi avaliada segundo o Escore de JADAD, porém não foi usada como critério de exclusão, sendo considerada na avaliação da evidência analisada segundo a classificação de Oxford⁸, que estabelece a força da evidência;
- Não foi utilizado o erro tipo II na seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior na seleção.

Nota: na falta de ECRs e a questão clínica considerada relevante, foram incluídos Estudos de Coorte, com qualidade metodológica avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa (NOS)⁹.

Segundo os componentes do P.I.C.O.

- **Paciente**
Paciente com indicação cirúrgica para glândula adrenal
- **Intervenção**
Adrenalectomia parcial ou total videolaparoscópica
- **Comparação**
Acesso aberto (doença benigna ou neoplásica)
Diferentes vias de acesso laparoscópico
Parcial e total (aldosteronoma)
Laparoscópica robô-assistida
- *Outcome* (**Desfecho**)
Desfechos clínicos

Segundo o idioma

- Só foram incluídos trabalhos disponíveis nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola.

Segundo a publicação

- Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

TRABALHOS SELECIONADOS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

- Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;
- Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-MEDLINE (9), EMBASE (zero) e Cochrane (zero). A Tabela 2 expõe o número de trabalhos avaliados por situação clínica;
- Na base secundária não foram selecionados trabalhos;
- Na busca manual não foram selecionados trabalhos.



TRATAMENTO	NÚMERO DE TRABALHOS
ACESSO TRANSPERITONEAL vs. ACESSO RETROPERITONEAL (LAPAROSCÓPICO)	2
ACESSO LAPAROSCÓPICO vs. ACESSO ABERTO (NÃO NEOPLÁSICO)	1
CIRURGIA LAPAROSCÓPICA vs. TRATAMENTO CONSERVADOR	1
ADRENALECTOMIA PARCIAL vs. TOTAL (LAPROSCÓPICA)	1
LAPAROSCÓPICA vs. LAPAROSCÓPICA ROBÔ-ASSISTIDA	1
ACESSO LAPAROSCÓPICO vs. ACESSO ABERTO (NEOPLASIA)	3
TOTAL	9

Tabela 2 – Número de trabalhos selecionados para avaliação crítica segundo a indicação clínica

EVIDÊNCIA SELECIONADA NA AVALIAÇÃO CRÍTICA

- Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por desenho de estudo, P.I.C.O., língua e disponibilidade do texto completo;
- De nove trabalhos considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo;
- Foram incluídos na avaliação trabalhos do período entre 1996 e 2012;
- Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada na busca era definida como Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR) e submetida a um Checklist apropriado de avaliação crítica (Tabela 3);
- A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o Escore de JADAD, considerando os Ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes, e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes.



Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados (Checklist)

Análise crítica da evidência selecionada

Dados do estudo	Cálculo da amostra
Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes	Pacientes
Critérios de inclusão e exclusão	Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização	Seguimento dos pacientes
Descrição e alocação vendada	Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento	Análise
Intervenção, controle e cegamento	Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados	Resultado
Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Benefício ou dano em dados absolutos Benefício ou dano em média

EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS DA EVIDÊNCIA SELECIONADA

- Os resultados referentes às diferentes situações clínicas consideradas serão expostos individualmente, por meio dos seguintes itens: questão clínica, número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão, e síntese da evidência disponível;
- As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item Referências;
- Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias;
- Não serão incluídas nos resultados questões relacionadas a custo;
- Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções;
- Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, redução do risco absoluto e número necessário para tratar (NNT).

RESULTADOS

Questão clínica

Qual a melhor opção de acesso laparoscópico para procedimentos cirúrgicos da glândula adrenal?



EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

1. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A, Moinzadeh A, Ukimura O, Desai MM, Kaouk J, Bravo E. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. J Urol. 2005;174(2):442-5; discussion 445.¹⁰(B)

Pacientes adultos com indicação de adrenalectomia, excluindo-se aqueles com idade superior a 80 anos, obesos com IMC maior que 40, indicação cirúrgica bilateral e cirurgia de grande porte no quadrante de acesso.

NOTA: o tamanho da massa adrenal pela TC foi de 2,7 cm em média. Dos 57 pacientes randomizados, dois tinham indicação cirúrgica por metástase (um em cada grupo) e um por neoplasia adrenal (grupo retroperitoneal).

Acesso transperitoneal comparado com o retroperitoneal:

- **Tempo cirúrgico**
Não houve diferença ($p = 0,640$)
- **Perda de sangue (ml)**
Não houve diferença ($p = 0,922$)
- **Conversão para via aberta**
Não houve diferença; uma em cada grupo (um carcinoma cortical de 9 cm com invasão locorregional e um feocromocitoma por dificuldade em determinar o plano de dissecação).
- **Uso de analgésicos**
Não houve diferença ($p = 0,25$)
- **Tempo de internação**
Não houve diferença ($p = 0,56$)
- **Pacientes com complicações pós-operatórias precoces**
Não houve diferença. NNT = não significativo [NS]
- **Pacientes com complicações tardias (até seis anos)**
Não houve diferença (NN = NS)
- **Tempo de convalescença**
O acesso retroperitoneal reduziu o tempo de convalescença ($p = 0,02$)
- **Mortalidade até seis anos**
Não houve diferença (NNT = NS)



2. Fernández-Cruz L, Saenz A, Benarroch G, Astudillo E, Taura P, Sabater L. Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Transperitoneal and retroperitoneal approaches. Ann Surg. 1996;224(6):727-34; discussion 734-6.¹¹(B)

Pacientes adultos com mais de 16 anos, com diagnóstico de Síndrome de Cushing incluindo doença de Cushing ou adenoma, submetidos à adrenalectomia bilateral ou unilateral.

Nota: tamanho da massa adrenal de 5,1 cm em média.

Acesso transperitoneal comparado com o retroperitoneal:

- **Tempo cirúrgico**
Não houve diferença ($p > 0,05$)
- **Perda de sangue (ml)**
Não houve diferença ($p > 0,05$)
- **Uso de analgésicos**
Não houve diferença ($p > 0,05$)
- **Tempo de internação**
Não houve diferença ($p > 0,05$)
- **Pacientes com complicações pós-operatórias precoces**
Não houve diferença (NNT = NS)
- **Tempo de convalescença**
Não houve diferença entre as vias quando o procedimento foi unilateral ($p = 0,84$) ou bilateral ($p = 0,79$).

Questão clínica

A via videolaparoscópica é uma alternativa segura à via aberta no tratamento do feocromocitoma na forma esporádica da doença (não familiar)?

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

1. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, Rizzoni D, Giulini SM. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. Surg Endosc. 2008;22(6):1435-9. Epub 2008 Apr 9.¹²(B)

Pacientes adultos, 27 a 66 anos, com feocromocitoma na forma esporádica (não familiar), excluindo-se aqueles com cirurgia abdominal prévia, doença bilateral, recorrência da doença ou suspeita de malignidade.

Nota: tamanho da massa adrenal de 4 cm em média.





Cirurgia laparoscópica transperitoneal versus acesso aberto:

- **Tempo cirúrgico**
Não houve diferença ($p = 0,25$)
- **Perda de sangue**
Reduziu a perda de sangue ($p < 0,05$)
- **Tempo de hospitalização**
Reduziu o tempo de hospitalização ($p < 0,050$)
- **Pacientes com instabilidade hemodinâmica no intraoperatório (picos hipertensivos)**
Não houve diferença (NNT = NS)

Questão clínica

Existe indicação para adrenalectomia parcial laparoscópica retroperitoneal em pacientes com adenoma secretor de aldosterona unilateral (Síndrome de Conn)?

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

1. Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, Wang BJ, Shi TP, Ai X, Zhou HX, Zheng T. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. J Urol. 2011;185(5):1578-82.^{13(B)}

Pacientes adultos portadores de hiperaldosteronismo primário devido à presença de adenoma secretor de aldosterona unilateral, excluindo-se aqueles com cirurgia anterior adrenal do mesmo lado e dúvida na presença de hiperplasia adrenal.

Nota: tamanho da massa adrenal de 2 cm em média.

A adrenalectomia laparoscópica retroperitoneal parcial comparada com a total:

- **Tempo cirúrgico**
Não houve diferença ($p = 0,10$)
- **Perda de sangue**
Aumentou a perda de sangue ($p < 0,001$)
- **Tempo de hospitalização**
Não houve diferença no tempo de hospitalização ($p = 0,16$)
- **Pacientes com melhora da hipertensão, reduzindo o uso de anti-hipertensivos.**
Não houve diferença até oito anos (NNT = NS)



Questão clínica

Existe benefício do tratamento cirúrgico (laparoscópico), na redução do risco de síndrome metabólica (obesidade, hipertensão, intolerância à glicose, dislipidemia) e redução da massa óssea, em pacientes com Cushing subclínico cuja etiologia é um “incidentaloma adrenal”, quando comparado com tratamento conservador?

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

1. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg.* 2009;249(3):388-91.¹⁴(B)

Pacientes adultos com Cushing subclínico* devido à incidentaloma adrenal, após excluir presença de feocromocitoma ou adenoma secretor de aldosterona.**

Nota: tamanho da massa tumoral de 3,5 cm em média.

* **Cushing subclínico:** uma parcela significativa dos adenomas adrenais secreta pequenas quantidades de cortisol de forma autônoma, insuficientes para causar o surgimento dos estigmas clássicos da Síndrome de Cushing, mas suficientes para determinar alterações sutis no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Esse quadro clínico é conhecido como Cushing subclínico.

** **“Incidentalomas adrenais”:** definidos como “lesões com mais de 1 cm de diâmetro encontradas em exame de imagem na ausência de sinais e sintomas sugestivos de doença adrenal”

O tratamento cirúrgico (laparoscópico transperitoneal) comparado com a conduta conservadora (seguimento de sete anos em média):

- **Hipertensão arterial**
Melhora a hipertensão arterial (NNT = 1; Poder = 99,7%)
- **Diabetes mellitus não insulino-dependente**
Melhora ou normaliza o Diabetes mellitus não insulino-dependente (NNT = 2; Poder = 73%)
- **Hiperlipidemia**
Melhora a hiperlipidemia (NNT = 3; Poder = 43%)
- **Obesidade**
Melhora da obesidade (NNT = 2; Poder = 52%)
- **Osteoporose**
Não houve melhora na redução da massa óssea (NNT = NS)





Questão clínica

Existe alguma vantagem da cirurgia laparoscópica auxiliada por robô?

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

1. Morino M, Benincà G, Giraudo G, Del Genio GM, Rebecchi F, Garrone C. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. Surg Endosc. 2004;18(12):1742-6 26.¹⁵(B)

Pacientes adultos portadores de lesão adrenal menor que 10 cm, unilateral, sem suspeita clínica e morfológica de malignidade e com indicação cirúrgica.

Adrenalectomia Laparoscópica Robô-assistida versus Adrenalectomia Laparoscópica-padrão (ambas por acesso transperitoneal):

- **Tempo cirúrgico**
Aumenta o tempo cirúrgico ($p < 0,001$)
- **Tempo de hospitalização**
Não houve diferença no tempo de hospitalização ($p > 0,05$)
- **Complicação intraoperatória**
Não houve diferença no número de pacientes com complicação intraoperatória (NNT = NS)
- **Conversão – Robô-assistida (RA) para Laparoscópica-padrão (LP)**
Houve 40% de conversão (Robô para LP)

Nota: não houve conversão para via aberta em ambos os grupos.

Questão clínica

O acesso laparoscópico apresenta eficácia oncológica?

Até este momento não existe nenhum Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR) para orientar ou apoiar o uso da ressecção laparoscópica no carcinoma adrenocortical ou feocromocitoma maligno.

Os carcinomas adrenais são tumores raros, com incidência de 1-2 casos novos por milhão de pessoas ao ano, representando 0,05% a 0,2% das neoplasias malignas. A maior parte dos tumores adrenais é esporádica. Todavia, algumas síndromes genéticas aumentam o risco de tumorigênese adrenal.

O tratamento do carcinoma adrenal inclui ressecção do tumor primário, ressecção das metástases e quimioterapia sistêmica. Na presença de doença disseminada, a resposta a qualquer forma de tratamento é muito ruim.





Walz et al. relatam uma série prospectiva de 560 adrenalectomias por via retroperitoneal, incluindo tumores de até 10 cm. É tecnicamente desafiador, porém possível, remover tumores de 6-7 cm, por via laparoscópica, entretanto os tumores maiores que 6 cm são mais frequentemente malignos^{16,17}

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

1. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. World J Surg. 2010;34(6):1380-5.^{18(C)}

Pacientes com carcinoma adrenocortical submetidos à adrenalectomia laparoscópica (LA) ou aberta (A). Grupo LA com massa tumoral de 7 cm em média e grupo A com 12 cm (média). Tempo médio de seguimento de 36,5 meses.

Acesso laparoscópico comparado com o aberto para neoplasia:

- **Sobrevida livre de recidiva**
A sobrevida livre de doença foi significativamente menor no grupo LA ($p < 0,005$)
- **Margens comprometidas**
Ocorreu significativamente menos comprometimento de margem em pacientes submetidos à cirurgia aberta ($p = 0,01$)
- **Recidiva local**
Não houve diferença no número de paciente com recidiva local ($p = 0,23$)

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

2. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, Berruti A, Terzolo M. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. Eur Urol. 2010;57(5):873-8. Epub 2010 Jan 26.^{19(B)}

Pacientes com carcinoma adrenocortical, estágio I e II (doença restrita à adrenal e menor ou maior que 5 cm), submetidos à cirurgia radical por LA ou A. Tempo médio de seguimento de 38 meses.

Acesso laparoscópico comparado com o aberto para neoplasia:

- **Sobrevida livre de recidiva**
Não houve diferença na sobrevida livre de recidiva ($p = 0,8$)
- **Sobrevida global**
Não houve diferença na sobrevida global ($p = 0,3$)



3. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. Eur Urol. 2010;58(4):609-15.²⁰(B)

Pacientes com carcinoma adrenocortical, estágio I - II - III (invasão local ou disseminação linfática) e tumor ≤ 10 cm.

Acesso laparoscópico comparado com o aberto para neoplasia:

- **Sobrevida câncer-específica**
Não houve diferença Hazard ratio [HR] para morte: 0,79; IC95% 0,36-1,72; p = 0,55
- **Sobrevida livre de recidiva**
Não houve diferença HR: 0,91; IC95% 0,56-1,47; p = 0,69
- **Violação da cápsula tumoral**
Não houve diferença (p > 0,05)
- **Carcinomatose peritoneal**
Não houve diferença (p > 0,05)

Nota: 34% das cirurgias laparoscópicas foram convertidas para aberta.

O acesso laparoscópico apresenta eficácia oncológica para tumores restritos a glândula adrenal. Nos casos de tumores com invasão locorregional, a cirurgia aberta é a técnica preferencial. GRAU C

DISCUSSÃO

A via videolaparoscópica é uma alternativa segura e eficaz para procedimentos cirúrgicos da glândula adrenal, sendo também considerada custo efetiva quando comparada com o acesso aberto.^{21,22}

Vieses importantes encontrados durante análise crítica dos estudos incluídos nesta Diretriz de Utilização correspondem a:

- Pequeno valor amostral na maioria dos trabalhos perfazendo erro tipo II considerável;
- Foram incluídos somente estudos que avaliaram pelo menos um desfecho clínico ou clinicamente relevante.





Na falta de ECRs, foram incluídos Estudos de Coorte, como ocorreu com a análise da laparoscopia no tratamento da carcinoma adrenocortical.

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

Adrenalectomia laparoscópica parcial ou total em doença não neoplásica:

- Na adrenalectomia laparoscópica os resultados entre as vias de acesso trans e retroperitoneal são semelhantes. **GRAU B**
- A adrenalectomia laparoscópica é uma opção terapêutica no tratamento do feocromocitoma na forma esporádica (não familiar). **GRAU B**
- A adrenalectomia parcial e a total por via retroperitoneal para tratamento do adenoma secretor de aldosterona unilateral (Síndrome de Conn) são similares nos parâmetros perioperatórios e funcionais. **GRAU B**
- Em pacientes com Cushing subclínico cuja etiologia é um “incidentaloma adrenal”, o tratamento cirúrgico laparoscópico melhora a hipertensão arterial (NNT = 1). **GRAU B**
- Até o presente momento a adrenalectomia laparoscópica robô-assistida não é superior à adrenalectomia-padrão (acesso transperitoneal) para tumores benignos. **GRAU B**

Adrenalectomia laparoscópica em doença neoplásica

- O acesso laparoscópico apresenta eficácia oncológica para tumores restritos a glândula adrenal. Nos casos de tumores com invasão locorregional, a cirurgia aberta é a técnica preferencial. **GRAU C**



REFERÊNCIAS

1. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19(2):1-25.
2. Gill IS, Schweizer D, Nelson D. Laparoscopic versus open adrenalectomy in 210 patients: Cleveland Clinic experience with 210 cases. J Urol. 1999;161(suppl):21.
3. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med. 1992;327(14):1033.
4. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. Ann Surg. 1997;226(3):238-46; discussion 246-7.
5. Castilho LN. Adrenalectomia laparoscópica: 10 anos de experiência. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48(5):776-83.
6. Castilho LN, Mitre AI, Arap S. Laparoscopic adrenal surgery in a Brazilian center. J Endourol. 2003;17(1):11-8.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
8. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Oxford, UK. [acesso dez 2013]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
9. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. [acesso dez 2013]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
10. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A, et al. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. J Urol. 2005;174(2):442-5; discussion 445.
11. Fernández-Cruz L, Saenz A, Benarroch G, Astudillo E, Taura P, Sabater L. Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Transperitoneal and retroperitoneal approaches. Ann Surg. 1996;224(6):727-34; discussion 734-6.
12. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. Surg Endosc. 2008;22(6):1435-9.
13. Fu B, Zhang X, Wang GX, Lang B, Ma X, Li HZ, et al. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. J Urol. 2011;185(5):1578-82.
14. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. Ann Surg. 2009;249(3):388-91.
15. Morino M, Benincà G, Giraudo G, Del Genio GM, Rebecchi F, Garrone C. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. Surg Endosc. 2004;18(12):1742-6.



16. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006;140(6):943-8; discussion 948-50.
17. Toniato A, Boschin IM, Opocher G, Guolo A, Pelizzo M, Mantero F. Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment? *Surgery*. 2007;141(6):723-7.
18. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(6):1380-5.
19. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2010;57(5):873-8.
20. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*. 2010;58(4):609-15.
21. Hobart MG, Gill IS, Schweizer D, Bravo EL. Financial analysis of needlescopic versus open adrenalectomy. *J Urol*. 1999;162(4):1264-7.
22. Ortega J, Sala C, Garcia S, Lledo S. Cost-effectiveness of laparoscopic vs open adrenalectomy: small savings in an expensive process. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2002;12(1):1-5.



NEFRECTOMIA DO DOADOR VIVO

*Afonso Celso Piovesan
Alexandre Ernani Silva
Antônio Silvinato de Almeida Filho
Carlos Alberto de Freitas Ribeiro
Fernando Meyer
João Batista Gadelha
Wanderly Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chave (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Kidney Transplantation OR Nephrectomy) AND (Living Donors OR Tissue Donors OR Tissue and Organ Harvesting OR Specimen Handling).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Estabelecer a melhor técnica para a nefrectomia do doador vivo.

INTRODUÇÃO

A nefrectomia do doador vivo pode ser feita por via aberta convencional, mini-incisão, laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal) pura ou assistida com a mão, auxiliada por robótica, com portal único (LESS) ou por orifícios naturais (NOTES).

Independentemente da técnica de nefrectomia empregada, a escolha do rim para ser doado deve obedecer a critérios anatômicos, mas sempre observando que o melhor rim permaneça com o doador. Em igualdade de condições, deve-se dar preferência à retirada do rim esquerdo.



Na nefrectomia aberta convencional, o paciente é posicionado em decúbito lateral, sendo feita uma incisão oblíqua lombar. O peritônio é afastado de maneira romba e rebatido medialmente, acessando-se o espaço retroperitoneal e o rim.

Para a nefrectomia aberta por mini-incisão, com o mesmo posicionamento anterior, é realizada a mini-incisão, que pode ser subcostal, horizontal ou vertical. A divulsão é priorizada à secção muscular, e evita-se a extração de costela.

Quando optamos pela nefrectomia laparoscópica transperitoneal, após a liberação total do rim, ureter e vasos renais, é feita uma mini-incisão de Pfannenstiel por onde o órgão será retirado. Os vasos renais devem ser preferencialmente ligados com, no mínimo, dois cliques em cada um deles.

Na nefrectomia laparoscópica retroperitoneal, com o paciente em decúbito lateral, o espaço de trabalho é criado por dilatação com balão ou digitalmente. Os trocáteres são colocados e a dissecação renal e vascular é realizada como já descrito anteriormente.

A nefrectomia laparoscópica assistida com a mão pode ser feita por via trans ou retroperitoneal. Inicia-se a cirurgia com a incisão para a colocação do dispositivo e introdução da mão. O rim e os vasos são dissecados laparoscopicamente e com o auxílio manual. A extração renal é feita através do dispositivo de introdução da mão.

Para a nefrectomia laparoscópica assistida por robô, o doador é colocado em posição lateral e são usados quatro portais, sendo dois para o cirurgião, um para a câmera e outro para o auxiliar. O cirurgião opera fora do campo cirúrgico, com visão magnificada em 3D, e os braços robóticos oferecem amplitude de movimentos semelhantes à do punho humano. Os tempos cirúrgicos são os mesmos já descritos e o rim pode ser retirado por uma pequena incisão mediana.

A nefrectomia laparoscópica por portal único (LESS) ou por orifícios naturais (NOTES), com ideia de cicatrizes menores ou sem cicatrizes, também foi aplicada na nefrectomia do doador. O procedimento requer instrumental apropriado, mas os passos da cirurgia são semelhantes.

1. EXISTE VANTAGEM DA NEFRECTOMIA DO DOADOR VIVO POR MINI-INCISÃO SOBRE A LOMBOTOMIA?

Vários estudos randomizados têm sido publicados comparando a nefrectomia por mini-incisão de doador vivo com a cirurgia aberta convencional e laparoscópica. A mini-incisão pode ser anterior, no flanco ou posterior.

A mini-incisão comparada com a lombotomia convencional mostrou: aumento do tempo cirúrgico ($p = 0,02$), menor sangramento ($p = 0,01$), redução no uso de analgésicos e redução do tempo de internação ($p < 0,0001$). Não houve diferença no número de complicações pós-operatórias ($p = 1,00$) e diferença significativa no nível sérico de creatinina do receptor até 30 dias^{1,2}(**B**).

Quando comparada com a cirurgia laparoscópica, aumentou: o uso de analgésicos, o tempo de cirurgia e de recuperação, bem como o tempo de isquemia





quente ($p < 0,05$ para todas as comparações). Não foram encontradas diferenças nos resultados da função renal do receptor em qualquer uma das três técnicas e no número de complicações no intra e pós-operatório^{3,4}(**A**).

Recomendação

A nefrectomia por mini-incisão para o doador vivo é uma alternativa aceitável à lombotomia convencional, porém, mostra menos benefício quando comparada com a laparoscópica.

2. EXISTE VANTAGEM NO USO DA NEFRECTOMIA LAPAROSCÓPICA MÃO ASSISTIDA OU LAPAROSCÓPICA PURA, PARA O DOADOR VIVO, QUANDO COMPARADA COM A ABORDAGEM ABERTA TRADICIONAL?

As principais vantagens do auxílio manual estão relacionadas ao menor tempo cirúrgico e de isquemia quente, quando comparados aos da laparoscópica pura, e não há diferença quanto à função do enxerto ou à sobrevida do receptor⁵(**A**).

Apesar de o tempo operatório e de o tempo de isquemia quente serem maiores, a nefrectomia laparoscópica apresenta menor tempo de internação e de recuperação pós-operatória, bem como menor dor e perda sanguínea. O retorno às atividades habituais é mais rápido e, sobretudo, a nefrectomia laparoscópica proporciona melhor qualidade de vida do doador quando comparada com a cirurgia aberta tradicional ou mesmo com a mini-incisão. Apresenta baixo índice de complicações e conversão^{6,7}(**A**). O tempo de isquemia quente é mais prolongado na nefrectomia laparoscópica quando comparado com a cirurgia aberta, porém não há diferença na função final do enxerto^{4,6,8}(**A**).

O acesso laparoscópico transperitoneal é tecnicamente mais fácil, com referências anatômicas mais definidas e maior área de trabalho que o acesso retroperitoneal. O tempo de cirurgia tende a ser menor e o de isquemia quente maior na via transperitoneal. As taxas de complicações, internação e sobrevida do enxerto são iguais nos dois acessos⁹(**B**).

Recomendação

A nefrectomia laparoscópica para o doador vivo é um procedimento seguro e com uma morbimortalidade associada mínima.

3. EXISTEM RESTRIÇÕES À NEFRECTOMIA LAPAROSCÓPICA PARA O DOADOR VIVO EM SITUAÇÕES CONSIDERADAS ESPECIAIS?

A escolha do rim a ser doado quando ambos apresentam anatomia semelhante ainda não está totalmente definida. A veia renal direita é menor e estaria associada





à maior incidência de trombose venosa no receptor. Alguns estudos mostram equivalência entre efeitos adversos e função do enxerto, independentemente do rim doado ser direito ou esquerdo^{10,11}(**A**).

Os estudos mostram que é factível e segura a nefrectomia laparoscópica do doador com artérias múltiplas. A multiplicidade arterial estaria associada com maior incidência de complicações ureterais no receptor, especialmente nos casos de artérias polares^{11,12}(**B**).

A nefrectomia no obeso ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) está relacionada a maior dificuldade técnica, com tempo operatório mais prolongado e incidência aumentada de complicações anestésicas e pós-operatórias¹³(**B**).

Recomendação

As evidências suportam a nefrectomia laparoscópica independentemente do lado (direito ou esquerdo) e em doador com artérias múltiplas. Quanto à nefrectomia laparoscópica em doador obeso ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), deve ser feita uma avaliação cuidadosa dos riscos e a sua utilização não deve ser generalizada.

4. EXISTE ALGUMA VANTAGEM DA NEFRECTOMIA DO DOADOR VIVO SER LAPAROSCÓPICA AUXILIADA POR ROBÔ?

Um estudo coorte histórico¹⁴(**B**) com cinco doadores renais vivos submetidos à nefrectomia direita laparoscópica robô-assistida e 20 à convencional não mostrou diferença na perda de sangue ($p = 0,07$), no tempo cirúrgico ($p = 0,61$) e no tempo de isquemia quente ($p = 0,44$). Não mostrou diferença na taxa de filtração glomerular pós-operatória precoce do doador ($p = 0,26$) e na filtração glomerular do receptor na análise de seis meses ($p = 0,53$).

Um segundo estudo coorte histórico¹⁵(**B**) com 13 doadores renais vivos submetidos à nefrectomia laparoscópica robô-assistida e 13 à aberta mostrou um aumento no tempo cirúrgico ($p = 0,0001$) e no tempo de isquemia quente ($p = 0,0001$) com a robótica. Não houve diferença na perda de sangue ($p > 0,05$) e no clearance de creatinina dos receptores cinco dias após o transplante ($p > 0,05$). A robótica reduziu o tempo de internação ($5,84 \pm 1,8 \text{ d} \times 9,69 \pm 2,2 \text{ d}$, $p = 0,0001$).

Recomendação

Até o presente momento a nefrectomia laparoscópica robô-assistida, em doador renal vivo, não é superior à nefrectomia aberta ou à laparoscópica pura.



5. EXISTE VANTAGEM NO USO DA NEFRECTOMIA LAPAROSCÓPICA COM PORTAL ÚNICO (LESS) QUANDO COMPARADA COM A LAPAROSCOPIA CONVENCIONAL (L)?

Um Ensaio Clínico Randomizado (ECR)¹⁶(**A**) com 50 doadores renais vivos (25 LESS *versus* 25 L) e tempo de seguimento de um ano não mostrou diferença: no tempo de cirurgia ($p = 0,38$); na perda de sangue ($p = 0,16$); na dor até o segundo dia pós-operatório ($p = 0,33$); no uso de analgésicos ($p = 0,47$); nas complicações intra e pós-operatórias ($p > 0,05$); na qualidade de vida e nos resultados cosméticos ($p > 0,05$); na taxa de filtração glomerular do receptor. A LESS aumentou o tempo de isquemia quente ($p < 0,0001$) e reduziu o tempo de internação ($p = 0,003$).

Três estudos Coorte Histórico¹⁷⁻¹⁹(**B**) perfazendo um total de 370 doadores renais vivos (203 LESS e 167 L) mostrou os seguintes resultados: ausência de diferença no tempo cirúrgico em dois estudos^{17,19}(**B**) e aumento em um¹⁸; dois estudos que avaliaram a perda de sangue, a dor e o tempo de internação não mostraram diferença^{18,19}(**B**); um estudo¹⁸(**B**) não mostrou diferença no tempo de isquemia quente e um segundo¹⁹(**B**) mostrou aumento; nenhum estudo mostrou diferença no risco de complicações ou diferença nos níveis de creatinina sérica do receptor.

Recomendação

Qualquer vantagem da nefrectomia laparoscópica com portal único sobre a nefrectomia laparoscópica convencional é incerta.



REFERÊNCIAS

1. Kok NF, Alwayn IP, Schouten O, Tran KT, Weimar W, Ijzermans JN. Mini-incision open donor nephrectomy as an alternative to classic lumbotomy: evolution of the open approach. *Transpl Int.* 2006;19(6):500-5.
2. Neipp M, Jackobs S, Becker T, zu Vilsendorf AM, Winny M, Lueck R, et al. Living donor nephrectomy: flank incision versus anterior vertical mini-incision. *Transplantation.* 2004;78(9):1356-61.
3. Dols LF, Ijzermans JN, Wentink N, Tran TC, Zuidema WC, Dooper IM, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing laparoscopic and mini-incision open live donor nephrectomy. *Am J Transplant.* 2010;10(11):2481-7.
4. Kok NF, Lind MY, Hansson BM, Pilzecker D, Mertens zur Borg IR, et al. Comparison of laparoscopic and mini incision open donor nephrectomy: single blind, randomised controlled clinical trial. *BMJ.* 2006;333(7561):221.
5. Wadström J, Martin AL, Estok R, Mercaldi CJ, Stifelman MD. Comparison of hand-assisted laparoscopy versus open and laparoscopic techniques in urology procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2011;25(7):1095-104.
6. Greco F, Hoda MR, Alcaraz A, Bachmann A, Hakenberg OW, Fornara P. Laparoscopic living-donor nephrectomy: analysis of the existing literature. *Eur Urol.* 2010;58(4):498-509.
7. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD006124.
8. Dols LF, Kok NF, Ijzermans JN. Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques. *Transpl Int.* 2010;23(2):121-30.
9. Ng CS, Abreu SC, Abou El-Fettouh HI, Kaouk JH, Desai MM, Goldfarb DA, et al. Right retroperitoneal versus left transperitoneal laparoscopic live donor nephrectomy. *Urology.* 2004;63(5):857-61.
10. Hoda MR, Greco F, Wagner S, Heynemann H, Fornara P. Prospective, nonrandomized comparison between right- and left-sided hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy. *Transplant Proc.* 2011;43(1):353-6.
11. Minnee RC, Bemelman WA, Maartense S, Bemelman FJ, Gouma DJ, Idu MM. Left or right kidney in hand-assisted donor nephrectomy? A randomized controlled trial. *Transplantation.* 2008;85(2):203-8.
12. Carter JT, Freise CE, McTaggart RA, Mahanty HD, Kang SM, Chan SH, et al. Laparoscopic procurement of kidneys with multiple renal arteries is associated with increased ureteral complications in the recipient. *Am J Transplant.* 2005;5(6):1312-8.
13. Hsu TH, Su Li, Ratner LE, Trock BJ, Kavoussi LR. Impact of renal artery multiplicity on outcomes of renal donors and recipients in laparoscopic donor nephrectomy. *Urology.* 2003;61(2):323-7.
14. Liu XS, Narins HW, Maley WR, Frank AM, Lallas CD. Robotic-assistance does not enhance standard laparoscopic technique for right-sided donor nephrectomy. *JSLs.* 2012;16(2):202-7.
15. Renoult E, Hubert J, Ladrière M, Billaut N, Mourey E, Feuillu B, et al. Robot-assisted laparoscopic and open live-donor nephrectomy: a comparison of donor morbidity and early renal allograft outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):472-7.
16. Kurien A, Rajapurkar S, Sinha L, Mishra S, Ganpule A, Muthu V, et al. First prize: Standard laparoscopic donor nephrectomy versus laparoendoscopic single-site donor nephrectomy: a randomized comparative study. *J Endourol.* 2011;25(3):365-70.
17. Barth RN, Phelan MW, Goldschen L, Munivenkatappa RB, Jacobs SC, Bartlett ST, et al. Single-port donor nephrectomy provides improved patient satisfaction and equivalent outcomes. *Ann Surg.* 2013;257(3):527-33.
18. Afaneh C, Aull MJ, Gimenez E, Wang G, Charlton M, Leeser DB, et al. Comparison of laparoendoscopic single-site donor nephrectomy and conventional laparoscopic donor nephrectomy: donor and recipient outcomes. *Urology.* 2011;78(6):1332-7.
19. Canes D, Berger A, Aron M, Brandina R, Goldfarb DA, Shoskes D, et al. Laparo-endoscopic single site (LESS) versus standard laparoscopic left donor nephrectomy: matched-pair comparison. *Eur Urol.* 2010;57(1):95-101.

BIÓPSIA RENAL LAPAROSCÓPICA

*Antônio Silvinato de Almeida Filho
Hamilton A. Yamamoto
Marcos Tobias Machado
Paulo R. Kawano
Marcelo Cabral Lamy de Miranda
Wanderlly Marques Bernardo*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO

A avaliação histológica do tecido renal é especialmente útil na investigação e no tratamento das inúmeras patologias que acometem o rim. O diagnóstico histopatológico fornece informações importantes para a determinação do prognóstico e orientação da terapia a ser instituída^{1,3}. Entre as indicações gerais para realização de biópsia renal destacam-se a insuficiência renal de etiologia desconhecida, a síndrome nefrótica, a proteinúria e as doenças sistêmicas com suspeita de comprometimento renal, como o lúpus eritematoso sistêmico^{1,5}.

Embora existam várias formas de obter amostras do tecido renal, a biópsia renal percutânea (BRP) é o método mais comumente utilizado, porque é confiável, minimamente invasivo e pode ser realizado sob anestesia local.

A obtenção do tecido renal pelas vias aberta ou laparoscópica pode ser utilizada em casos especiais⁶.

A biópsia renal por aspiração foi descrita pela primeira vez em 1951⁴ e, a partir de então, a via percutânea passou a ser considerada a modalidade de escolha para esse tipo de procedimento. Ao longo do tempo, os riscos da biópsia percutânea do rim por agulha têm diminuído notavelmente, graças, em parte, ao aperfeiçoamento dos métodos de imagem utilizados para orientação, ao desenvolvimento de técnicas minimamente invasivas e à criação de protocolos para o adequado monitoramento dos pacientes no pós-operatório⁵. Da mesma forma, as agulhas de pequeno calibre têm contribuído para a maior segurança e conforto dessa técnica⁶.



A BRP pode ser orientada por diferentes métodos de imagem. No entanto, devido à comodidade e disponibilidade, é comumente realizada sob a orientação do ultrassom, com baixos índices de complicações, desde que em mãos experientes^{2,3,7-9}. Uma abordagem que se tornou bastante popular na década passada é a biópsia renal guiada por tomografia computadorizada (TC), um procedimento realizado ambulatorialmente e que evita anestesia geral. Mas ela não permite a visualização em tempo real nem oferece a possibilidade de intervenção caso seja necessário assegurar a hemostasia, o que é uma preocupação primordial em casos de alto risco. Esse tipo de abordagem também não é viável para pacientes obesos demais, que podem ser muito grandes para o *scanner* da TC convencional. Além disso, agulhas 18G, preferidas pela maioria dos radiologistas, por vezes não proporcionam amostras adequadas de tecido¹⁰. O advento da tomografia computadorizada em tempo real talvez possa ajudar a minimizar alguns desses inconvenientes.

Outros métodos alternativos considerados minimamente invasivos foram descritos para a obtenção de tecido renal. Foi descrita a abordagem transuretral na qual um cateter 10 F é passado pelo ureter e pelve renal obtendo uma amostra do tecido por via transpelveana¹¹. Da mesma forma, foram relatados 200 casos em que uma abordagem transjugular foi usada para fazer uma biópsia do rim sob orientação fluoroscópica. No entanto, tecido suficiente para o diagnóstico foi obtido apenas em 83% dos pacientes, sendo que em 2% do total de casos, houve sangramento significativo pós-procedimento, com necessidade de transfusão sanguínea¹².

ASPECTOS TÉCNICOS

Técnica operatória retroperitoneal

A técnica cirúrgica é realizada, classicamente, sob anestesia geral. Em nosso serviço, já no momento de indução anestésica, administramos rotineiramente uma dose de cefalotinapor via endovenosa (50 mg/kg ou 1 g em indivíduo adulto). Antes do início do procedimento e após a anestesia, procede-se à introdução das sondas vesical e orogástrica. O paciente é posicionado em decúbito lateral direito ou esquerdo, com o membro inferior contralateral flexionado e o ipsilateral estendido, fixando-se o tronco e membros com fita adesiva larga na região torácica, quadril e membro inferior, a fim de impedir a sua mobilização durante o procedimento. Pode-se realizar a flexão da mesa cirúrgica ou posicionamento de coxim na região subcostal contralateral para melhorar a exposição da loja renal durante o procedimento.

Uma incisão de 1,5 cm é realizada, inferior e distalmente à 12^a costela, divulsionando-se cuidadosamente os tecidos até atingir o retroperitônio. Por essa abertura efetua-se a dissecação roma digital da gordura retroperitoneal para facilitar a introdução do balão dilatador, que tem por função ampliar a área de dissecação e, concomitantemente, realizar a hemostasia do espaço retroperitoneal. Um trocarte de 10 mm é introduzido pela incisão e, uma vez acoplado o sistema óptico, inicia a insuflação de



CO₂ até atingir a pressão de 12 a 15 mmHg. Esse procedimento pode ser facilitado pela utilização do Visiport® – o cirurgião, com auxílio de uma lente de zero grau, entra no retroperitônio sob visão direta. Procede-se à inspeção do espaço retroperitoneal dissecado e, com a óptica, pode-se ampliar a área de dissecação em direção ao polo inferior do rim. Uma vez criado espaço suficiente, sob visão direta, um segundo trocar-te, agora de 5 mm, é posicionado para auxiliar o procedimento. Inicia-se a dissecação renal com a exposição do polo inferior utilizando-se um instrumento de dissecação tipo *Maryland* e tesoura. Após eleita a área a ser biopsiada, com ajuda de uma pinça de biópsia laparoscópica, faz-se a remoção de uma peça cirúrgica com cerca de 0,5 cm, que é encaminhada ao patologista em soro fisiológico. Em caso de dúvida, deve-se aguardar a análise de congelação para confirmação de que o fragmento é representativo. Após a biópsia, realiza-se a hemostasia comprimindo-se o local com uma gaze ou pedaço de compressa por alguns minutos. Se for necessário, pode-se utilizar o bisturi elétrico ou o bisturi de argônio para cauterização, recobrir a área cruenta com material hemostático (esponjas de gelatina ou celulose oxidada) ou mesmo aplicar um ponto hemostático utilizando-se fio absorvível. Quando se usa o bisturi de argônio, é importante abrir o portal de saída de CO₂, pois o fluxo de gás do argônio pode aumentar a pressão abdominal. Caso necessário, um terceiro trocar-te pode ser posicionado para auxiliar o procedimento. Após cinco minutos, a pressão do retroperitônio é reduzida para 5 mmHg para inspeção da eficácia da hemostasia. Não sendo observado sangramento ativo, as incisões são suturadas e não há necessidade de drenagem. Finalmente, as sondas orogástrica e vesical são removidas.

Técnica operatória transperitoneal

A exemplo da técnica retroperitoneal, todos os cuidados com posicionamento e preparo pré-operatório são rigorosamente seguidos. Após a fixação do paciente em decúbito lateral a 45 graus em uma mesa que fornece lateralização, ela é posicionada para deixar o paciente em decúbito horizontal. Realiza-se uma pequena incisão na região periumbilical e, com auxílio da agulha de *Veress*, obtém-se o pneumoperitônio. Após atingir a pressão de 15 cmH₂O, um trocar-te de 10 mm é introduzido para abrigar a videocâmera. Procede-se então ao inventário da cavidade peritoneal, e dois outros trocartes de 5 mm são introduzidos sob visão direta: um na região de fossa ilíaca e o segundo no 1/3 médio entre o apêndice xifoide e a cicatriz umbilical. Com a pinça de dissecação, tesoura e bisturi elétrico laparoscópico realiza-se uma pequena dissecação do retroperitônio com exposição do polo renal inferior. Segue-se então a obtenção de amostra do tecido renal com pinça laparoscópica ou com agulha de punção sob visão¹³. Após o procedimento, todos os cuidados descritos anteriormente relativos à hemostasia e sutura são meticulosamente observados.

A opção pela via de acesso a ser utilizada para realização da biópsia renal, seja ela trans ou retroperitoneal, deve levar em consideração alguns aspectos, tais como a preferência do cirurgião, a dificuldade na obtenção do acesso cirúrgico (particularmente relevante em pacientes com cirurgias prévias) e a necessidade de





avaliação concomitante de outros órgãos intraperitoneais. Cada acesso cirúrgico tem suas vantagens, como podemos identificar na via retroperitoneal, em que não ocorre a violação da cavidade e não há necessidade de mobilização das alças intestinais. Já no acesso transperitoneal, o campo cirúrgico é maior e a existência de pontos de referência facilita o procedimento. Seja qual for a via escolhida, o importante é observar todos os cuidados para minimizar os riscos do procedimento, principalmente no que diz respeito ao sangramento renal e muscular, infecção da ferida cirúrgica, hematúria e outras complicações como a ausência de tecido renal (realizar biópsia de congelação em caso de dúvida), lesão intestinal inadvertida de outros órgãos etc. Após a cirurgia, a maioria dos pacientes recebe alta hospitalar dentro de 24 horas

Em pacientes que necessitam de anticoagulação oral ou subcutânea, essa terapia pode ser introduzida 24 a 48 horas após o procedimento e, no caso de terapia intravenosa com heparina, o paciente deve ser observado de perto quanto à possibilidade de sangramento no local da biópsia. Os pacientes que apresentam queda persistente ou importante do hematócrito e sinais de hipovolemia no pós-operatório devem ser avaliados com tomografia computadorizada para quantificação do sangramento.

OBJETIVO

Identificar a melhor evidência disponível, atualmente, relacionada ao uso da cirurgia videolaparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal) na biópsia renal.

MATERIAL E MÉTODO

A obtenção da evidência a ser utilizada para sustentar o uso da cirurgia por via videolaparoscópica seguiu os passos de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência.

DÚVIDA CLÍNICA

A via videolaparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal) é uma alternativa segura e eficaz para a biópsia renal?

PERGUNTA ESTRUTURADA

- A dúvida clínica é estruturada por meio dos componentes do P.I.C.O. (P (Paciente); I (Intervenção); C (Comparação); O (*Outcome*)).

BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

- Primária: PubMed-MEDLINE, EMBASE, SciELO-Lilacs;
- Secundária: Biblioteca Cochrane

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

PubMed-MEDLINE

- (Diagnosis/Broad[filter]) AND (((Kidney) OR Kidney Diseases) AND Biopsy AND Laparoscopy AND (Humans[Mesh])) – 334 trabalhos

EMBASE

- 'kidney'/exp OR kidney AND ('biopsy'/exp OR biopsy) AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy) – 721 trabalhos

Biblioteca Cochrane

- kidney AND biopsy – 810 trabalhos

SciELO

- (kidney OR renal) AND biopsy – 236 trabalhos

TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-MEDLINE	13
EMBASE	0
SciELO	0
Secundária	
Biblioteca Cochrane	0

Tabela 1 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS

Segundo o desenho de estudo

- Foram incluídos trabalhos que representam a melhor evidência disponível para responder à questão clínica. Na falta de Ensaios Clínicos Randomizados, foram incluídos Estudo de Coorte e, na falta destes, Série de Casos;
- A qualidade metodológica do Estudo de Coorte foi avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa (NOS)¹⁴;



- A qualidade metodológica dos ECRs foi avaliada segundo o Escore de Jadad¹⁵, porém não foi usada como critério de exclusão;
- A avaliação da evidência foi avaliada segundo a classificação de Oxford¹⁶, que estabelece a força da evidência;
- Não foi utilizado o erro tipo II a seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior na seleção.

Segundo os componentes do P.I.C.O.

- **Paciente**
Paciente com indicação de biópsia renal aberta
- **Intervenção**
Biópsia renal laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal)
- **Comparação**
Acesso aberto
- **Outcome (Desfecho)**
Complicações; tecido suficiente para diagnóstico histológico, tempo de cirurgia, tempo de internação

Segundo o idioma

- Só foram incluídos trabalhos disponíveis nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola.

Segundo a publicação

- Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

TRABALHOS SELECIONADOS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

- Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;
- Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-MEDLINE (13), EMBASE (nenhum) e SciELO (nenhum). A **Tabela 2** expõe o número de trabalhos avaliados por procedimento;
- Na base secundária não foram selecionados trabalhos;
- Na busca manual não foram selecionados trabalhos;
- Os motivos de inclusão e exclusão dos trabalhos estão dispostos no relatório individual de cada comparação de via de acesso avaliada.



TRATAMENTO	NÚMERO DE TRABALHOS
ACESSO LAPAROSCÓPICO vs. ACESSO ABERTO	0
LAPAROSCÓPICA TRANSPERITONEAL vs. RETROPERITONEAL	0
TOTAL	0

Tabela 2 – Número de trabalhos selecionados para avaliação crítica segundo a indicação clínica

EVIDÊNCIA SELECIONADA NA AVALIAÇÃO CRÍTICA

- Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por desenho de estudo, P.I.C.O., língua e disponibilidade do texto completo;
- Nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo;
- Foram incluídos na avaliação trabalhos do período entre 1994 e 2013.

EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS DA EVIDÊNCIA SELECIONADA

- Os resultados referentes às diferentes vias de acesso e suas comparações serão expostos individualmente, por meio dos seguintes itens: questão clínica, número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão, e síntese da evidência disponível.
- As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item Referências;
- Para resultados com evidência disponível, serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias;
- Não serão incluídas nos resultados questões relacionadas a custo;
- Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções.

RESULTADOS

Em cada tema a Síntese da Evidência será a forma de expressão da aplicação clínica da tecnologia em questão.

Questão clínica 1

A via videolaparoscópica é uma alternativa segura e eficaz à via aberta para a biópsia renal?





Questão clínica 2

Existe diferença quanto aos resultados na comparação das vias retroperitoneal e transperitoneal?

Não foram encontrados estudos comparativos para responder a essas questões clínicas. Foram selecionadas 13 Séries de Casos que avaliaram a biópsia renal laparoscópica. Três estudos^{13,18,24}(C) usaram a via transperitoneal e sete^{17,19,20,22,25,6,27}(C) a retroperitoneal.

Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo da exclusão
Série de Casos	13	10	3 ^{21,23,26}	Vários procedimentos laparoscópicos, mas apenas um caso de biópsia. Estudo em duplicata. Compara duas técnicas por retroperitoneoscopia.

- Biópsia renal laparoscópica por via transperitoneal

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Bastos Netto JM, Portela WS, Choi M, Filho MF, de Toledo AC, Figueiredo AA. Laparoscopic-percutaneous kidney biopsy in children--a new approach. *J Pediatr Surg* **2009**;44:2058-9.¹³(C)

Anas CM, Hattori R, Morita Y, Matsukawa Y, Komatsu T, Yoshino Y, Maruyama S, Yuzawa Y, Matsuo S, Gotoh M. Efficiency of laparoscopic-assisted renal biopsy. *Clin Nephrol*. **2008**;70(3):203-9.¹⁸(C)

Gupta M, Haluck RS, Yang HC, Holman MJ, Ahsan N. Laparoscopic-assisted renal biopsy: an alternative to open approach. *Am J Kidney Dis*. **2000**;36(3):636-9.²⁴(C)

Os três estudos totalizam 29 pacientes (> 8 anos), com indicação de biópsia por acesso aberto devido a: obesidade mórbida, distúrbio na coagulação, falha da biópsia percutânea, rim policístico ou cistos renais múltiplos, rim único.

- **Taxa de sucesso**
O espécime renal da biópsia foi adequado para o diagnóstico histopatológico em 100% dos casos.
- **Complicação intraoperatória**
Não houve
- **Complicação pós-operatória tardia**
Uma hérnia incisional (local do portal) – 3,4%





- **Sangramento intraoperatório**
O estudo que avaliou mostrou um sangramento de 5,5 ml em média¹⁸.
- **Tempo de cirurgia**
Variou de 35¹³(C) a 83¹⁸(C) minutos
- **Tempo de internação**
Foi de 1,3 dia em média
- **Biópsia renal laparoscópica por via retroperitoneal (retroperitoneoscopia)**

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Repetto L, Oderda M, Soria F, Pisano F, Besso L, Pasquale G, Tizzani A, Gontero P. Retroperitoneal laparoscopic kidney biopsy: technical tips for a minimally invasive approach. *J Endourol.* **2011**;25(10):1639-42.¹⁷(C)

Jesus CM, Yamamoto H, Kawano PR, Otsuka R, Fugita OE. Retroperitoneoscopic renal biopsy in children. *Int Braz J Urol.* **2007**;33(4):536-41; discussion 541-3.¹⁹(C)

Luque Mialdea R, Martín-Crespo Izquierdo R, Díaz L, Fernández A, Morales D, Cebrián J. [Renal biopsy through a retroperitoneoscopic approach: our experience in 53 pediatric patients]. *Arch Esp Urol.* **2006**;59(8):799-803.²⁰(C)

Shetye KR, Kavoussi LR, Ramakumar S, Fugita OE, Jarrett TW. Laparoscopic renal biopsy: a 9-year experience. *BJU Int.* **2003**;91(9):817-20.²²(C)

Caione P, Micali S, Rinaldi S, Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Maturo G, Micali F. Retroperitoneal laparoscopy for renal biopsy in children. *J Urol.* **2000**;164(3 Pt 2):1080-2; discussion 1083.²⁵(C)

Gimenez LF, Micali S, Chen RN, Moore RG, Kavoussi LR, Scheel PJ Jr. Laparoscopic renal biopsy. *Kidney Int.* **1998**;54(2):525-9.⁶(C)

Gaur DD, Agarwal DK, Khochikar MV, Purohit KC. Laparoscopic renal biopsy via retroperitoneal approach. *J Urol.* **1994**;151(4):925-6.²⁷(C)

Os sete estudos avaliados somam 232 pacientes (> 2 anos), com indicação de biópsia por via aberta em decorrência de: distúrbios na coagulação, hipertensão arterial não controlada, uso de anticoagulantes, variações anatômicas, aneurisma da artéria renal, obesidade mórbida, cistos múltiplos bilaterais, rim único, falha da biópsia percutânea.

- **Taxa de sucesso**
O espécime renal da biópsia foi adequado ao diagnóstico histopatológico em uma taxa que variou de 96%²² a 100%.
- **Complicações**
As taxas gerais de complicações variaram de 3%²⁰ a 17,6%¹⁹, sendo o sangramento o mais frequente.





- **Sangramento**
O sangramento intraoperatório variou de 15 ml²⁰ a 67 ml²²
- **Conversão**
As taxas de conversão variaram entre 0% e 5% (sangramento, visualização difícil do rim)^{19,20,22}(C)
- **Tempo de cirurgia**
Variou de 35²⁷(C) a 123²²(C) minutos
- **Tempo de internação**
Variou de 1,2²⁵(C) a 2^{19,22}(C) dias

DISCUSSÃO

Em situações complexas que requeiram a realização de uma biópsia renal quando a via aberta seria indicada, a via laparoscópica oferece um apropriado risco-benefício. Mediante essa técnica, o acesso direto ao órgão permite a escolha direta da área de tecido que deve ser submetida à biópsia, observando possível lesão de qualquer estrutura durante o procedimento e assegurando a hemostasia.

Na falta de Ensaios Clínicos Randomizados e Estudos de Coorte foram incluídas apenas Séries de Casos.

Por ausência de evidência consistente disponível, não há como estimar benefício da cirurgia (biópsia renal) por via laparoscópica quando comparada com o acesso aberto, ou ao compararmos a via transperitoneal com a retroperitoneal, ao avaliarmos desfechos como morbidade.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA GLOBAL DA BIÓPSIA RENAL LAPAROSCÓPICA

A biópsia renal laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal) pode ser uma alternativa em casos nos quais o acesso aberto está indicado.

O espécime renal da biópsia laparoscópica é adequado ao diagnóstico histopatológico em uma taxa que varia de 96% a 100%.

Não há como estimar o benefício (redução de morbidade) quando comparada com o acesso aberto, por falta de estudos comparativos entre as técnicas.



REFERÊNCIAS

1. Morel-Maroger L. The value of renal biopsy. *Am J Kidney Dis.* 1982;1(4):244-8.
2. Gault MH, Muehrcke RC. Renal biopsy: current views and controversies. *Nephron.* 1983;34(1):1-34.
3. Manaligod JR, Pirani CL. Renal biopsy in 1985. *Semin Nephrol.* 1985;5(4):237-9.
4. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med.* 1951;11(3):324-30.
5. Donovan KL, Thomas DM, Wheeler DC, Macdougall IC, Williams JD. Experience with a new method for percutaneous renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(10):731-3.
6. Gimenez LF, Micali S, Chen RN, Moore RG, Kavoussi LR, Scheel PJ Jr. Laparoscopic renal biopsy. *Kidney Int.* 1998;54(2):525-9.
7. Dowd PE, Mata JA, Crow A, Culkin DJ, Venable DD. Ultrasound guided percutaneous renal biopsy using an automatic core biopsy system. *J Urol.* 1991;146(5):1216-7.
8. Wiseman DA, Hawkins R, Numerow LM, Taub KJ. Percutaneous renal biopsy utilizing real time, ultrasonic guidance and a semiautomated biopsy device. *Kidney Int.* 1990;38(2):347-9.
9. Kim D, Kim H, Shin G, Ku S, Ma K, Shin S, et al. A randomized, prospective, comparative study of manual and automated renal biopsies. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(3):426-31.
10. Stiles KP, Yuan CM, Chung EM, Lyon RD, Lane JD, Abbott KC. Renal biopsy in high-risk patients with medical diseases of the kidney. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(2):419-33.
11. Leal JJ. A new technique for renal biopsy: the transurethral approach. *J Urol.* 1993;149(5):1061-3.
12. Mal F, Meyrier A, Callard P, Kleinknecht D, Altmann JJ, Beaugrand M. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int.* 1992;41(2):445-9.
13. Bastos Netto JM, Portela WS, Choi M, Filho MF, de Toledo AC, Figueiredo AA. Laparoscopic-percutaneous kidney biopsy in children--a new approach. *J Pediatr Surg.* 2009;44(10):2058-9.
14. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, CA: The Ottawa Hospital Research Institute; 2013. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
16. University of Oxford. Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). [acesso dez 2013]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
17. Repetto L, Oderda M, Soria F, Pisano F, Besso L, Pasquale G, et al. Retroperitoneal laparoscopic kidney biopsy: technical tips for a minimally invasive approach. *J Endourol.* 2011;25(10):1639-42.
18. Anas CM, Hattori R, Morita Y, Matsukawa Y, Komatsu T, Yoshino Y, et al. Efficiency of laparoscopic-assisted renal biopsy. *Clin Nephrol.* 2008;70(3):203-9.
19. Jesus CM, Yamamoto H, Kawano PR, Otsuka R, Fugita OE. Retroperitoneoscopic renal biopsy in children. *Int Braz J Urol.* 2007;33(4):536-41; discussion 541-3.
20. Luque Mialdea R, Martín-Crespo Izquierdo R, Díaz L, Fernández A, Morales D, Cebrián J. Biopsia renal por abordaje retroperitoneoscópico: nuestra experiencia en 53 pacientes pediátricos. *Arch Esp Urol.* 2006;59(8):799-803.



21. Tadini B, Repetto L, Guarino N, Lacey R, Marras E, Bianchi M. Retroperitoneoscopic renal surgery in children: our experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2006;16(3):305-7.
22. Shetye KR, Kavoussi LR, Ramakumar S, Fugita OE, Jarrett TW. Laparoscopic renal biopsy: a 9-year experience. *BJU Int*. 2003;91(9):817-20
23. Luque Mialdea R, Martín-Crespo Izquierdo R. Laparoscopia en urología pediátrica. *Arch Esp Urol*. 2002;55(6):737-47.
24. Gupta M, Haluck RS, Yang HC, Holman MJ, Ahsan N. Laparoscopic-assisted renal biopsy: an alternative to open approach. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):636-9.
25. Caione P, Micali S, Rinaldi S, Capozza N, Lais A, Matarazzo E, et al. Retroperitoneal laparoscopy for renal biopsy in children. *J Urol*. 2000;164(3 Pt 2):1080-2; discussion 1083.
26. Takeda M, Watanabe R, Kurumada S, Saito K, Tsutsui T, Takahashi K, et al. Endoscopic renal biopsy in pediatric patients: comparison of retroperitoneoscopy-assisted and retroperitoneoscopic methods. *Nephron*. 2000;84(2):199-200.
27. Gaur DD, Agarwal DK, Khochikar MV, Purohit KC. Laparoscopic renal biopsy via retroperitoneal approach. *J Urol*. 1994;151(4):925-6.



ABLAÇÃO TÉRMICA NOS TUMORES RENAIIS

*Antônio Silvinato de Almeida Filho
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Tobias Machado
Walter Cabral
Wanderley Marques Bernardo*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DA EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO

Avanços importantes em relação ao diagnóstico, epidemiologia, etiologia, patologia e tratamento dos Tumores Renais Corticais (TRC) ocorreram nos últimos anos. Evidências a respeito da importância da preservação renal associadas à segurança oncológica comparável à nefrectomia radical foram responsáveis, entre outros fatores, pela ampliação da utilização de terapias preservadoras de néfrons em pacientes com lesões em estágio clínico I¹⁻²⁻³(**C**). Entretanto, alguns grupos específicos de portadores de TRC pequenos (< 4 cm), incluindo pacientes idosos ou com comorbidades importantes, apresentam risco elevado, muitas vezes proibitivo, de se submeterem à ressecção cirúrgica. Para esses, terapias menos agressivas como a ablação térmica podem representar alternativa segura.

A ablação térmica de massas renais é realizada através da inserção de agulhas ou “probes” na lesão, a fim de gerar temperaturas capazes de promover morte celular⁴(**C**). Entre os métodos atualizados para esse fim, crioablação (CA) e radiofrequência (RF) são os mais estudados. Biópsia percutânea para determinação histológica da lesão é recomendada antes da realização desses métodos⁵(**C**).

MECANISMO DE AÇÃO

a) Crioablação

A CA é baseada na destruição e morte celular através da manutenção de temperatura constante de aproximadamente -40° C. Mecanismos envolvidos na



destruição celular incluem desidratação osmótica, desnaturação enzimática, disfunção e ruptura da membrana celular e alterações estruturais vasculares⁶(C).

Após a inserção dos probes, mecanismo utilizando gás (argônio é o mais usado atualmente) resulta na formação de uma esfera de gelo que normalmente deve se estender de 0,5 a 1 cm dos limites da lesão⁷(C).

b) Radiofrequência

Nesta modalidade o calor é gerado pela fricção de moléculas de água reagindo à radiofrequência, o que ocasiona destruição do tecido tumoral. A morte celular resultante ocorre a partir de cinco minutos de exposição a temperaturas acima de 50° C. Entretanto, temperaturas acima de 105° C são maléficas ao processo devido à excessiva vaporização e a alterações teciduais que dificultam a condução. Portanto, temperaturas entre 50° C e 100° C devem ser mantidas constantes na área a ser tratada⁸(C).

TÉCNICA OPERATÓRIA

Previamente à realização da ablação térmica, biópsia percutânea deve ser feita para determinação histológica da lesão⁵⁻⁹(C).

a) Crioblação

A crioblação pode ser realizada através de cirurgia aberta, laparoscopia ou por via percutânea¹⁰⁻¹²(C). Devido às vantagens oferecidas pelas técnicas minimamente invasivas em relação à morbidade, dor, estética e recuperação precoce, a via aberta raramente é utilizada atualmente. A maioria dos centros realiza a crioblação de massas renais por acesso laparoscópico, guiada por meio de ultrassonografia. A localização do tumor determina a escolha da via de acesso: tumores posteriores e laterais são abordados por acesso retroperitoneal, enquanto nas massas anteriores o acesso transperitoneal é o preferido.

A crioblação por via percutânea pode ser realizada em lesões posteriores menores que 3 cm. Apresenta a vantagem de poupar o paciente de um procedimento cirúrgico aberto ou laparoscópico. Tomografia computadorizada (TC) é utilizada para a localização do tumor, o que proporciona maior segurança na confirmação do posicionamento correto dos probes.

Independentemente da via de acesso, probes são inseridos na lesão renal guiados por métodos de imagem, gerando uma esfera de gelo que deve se estender cerca de 0,5 a 1,0 cm das margens da lesão. De acordo com o tamanho da lesão, mais de um probe pode ser inserido. Usualmente dois ciclos de congelamento/descongelamento são utilizados¹³⁻¹⁴(C).

b) Radiofrequência

Semelhante à crioblação, a RF pode ser realizada por via laparoscópica ou



percutânea. Existe hoje maior experiência com a via percutânea em RF. A escolha da via se baseia na localização do tumor, além de sua relação com estruturas vizinhas. Quando realizada por via laparoscópica, efeitos térmicos locais não permitem acompanhamento simultâneo da lesão por meio da ultrassonografia.

Radiofrequência por via percutânea está indicada em lesões posteriores menores que 3 cm que apresentam distância maior que 1 cm do ureter, pelve renal, intestino delgado ou cólon¹⁵(**C**). Na presença de lesões próximas do cólon, hidrodissecção através de injeção de solução salina entre os órgãos aumenta a segurança do procedimento¹⁶(**C**). Fígado ou baço aumentado, que possam interferir na passagem segura do probe, representam contraindicações à via percutânea.

A ablação é realizada com a utilização de aparelhos com impedância de 200Ω. Mais de um probe pode ser inserido, de acordo com o tamanho da lesão. Ablações sequenciais podem ser realizadas para garantir o tratamento completo da lesão.

OBJETIVO

Identificar a melhor evidência disponível relacionada ao uso da ablação térmica (crioablação e radiofrequência), por via laparoscópica ou percutânea, no tratamento de tumores renais.

MATERIAL E MÉTODO

A obtenção da evidência a ser utilizada para sustentar o uso da ablação térmica, por via laparoscópica ou percutânea, seguiu os passos de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência.

DÚVIDA CLÍNICA

A ablação térmica (crioablação e radiofrequência) é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento cirúrgico dos tumores renais?

PERGUNTA ESTRUTURADA

- A dúvida clínica é estruturada através dos componentes do P.I.C.O. (**P** (Paciente); **I** (Intervenção); **C** (Comparação); **O** (*Outcome*)).

BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

- Primária: PubMed-MEDLINE, EMBASE, SciELO-Lilacs;
- Secundária: Biblioteca Cochrane

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

PubMed-MEDLINE

- Kidney Neoplasms OR Carcinoma, Renal Cell) AND (Catheter Ablation OR Cryosurgery) AND (Humans[Mesh])

EMBASE

- 'kidney neoplasm'/exp OR 'kidney neoplasm' AND ('cryoablation'/exp OR cryoablation) AND ('radiofrequency'/exp OR radiofrequency)

Biblioteca Cochrane

- (cryotherapy OR cryoablation) AND radiofrequency

SciELO

- cryoablation AND radiofrequency

TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-MEDLINE	882
EMBASE	333
SciELO	5
Secundária	
Biblioteca Cochrane	17

Tabela 1 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS

Segundo o desenho de estudo

- Na falta de trabalhos com desenho de estudo do tipo Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR) e a questão clínica considerada relevante, foram incluídos como primeira opção Estudo de Coorte Prospectivo e segunda Coorte Histórico, com qualidade metodológica avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa (NOS)¹⁷;
- Foi considerada na avaliação da evidência analisada a classificação de Oxford¹⁸, que estabelece a força da evidência.



Segundo os componentes do P.I.C.O.

- **Paciente**
Paciente com tumor renal
- **Intervenção**
Ablação térmica (AT)
AT laparoscópica
AT percutânea
- **Comparação**
Nefrectomia parcial
- **Outcome (Desfecho)**
Desfechos clínicos
Foram incluídos estudos que apresentam apenas um tipo de abordagem cirúrgica para a intervenção e controle, respondendo a cada questão clínica.
- **Segundo o idioma**
Só foram incluídos trabalhos disponíveis nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola.
- **Segundo a publicação**
Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

TRABALHOS SELECIONADOS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

- Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;
- Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-MEDLINE (10), EMBASE (nenhum) e SciELO (nenhum). A **Tabela 2** expõe o número de trabalhos avaliados por procedimento;
- Na base secundária não foram selecionados trabalhos;
- Na busca manual não foram selecionados trabalhos;
- Os motivos de inclusão e exclusão dos trabalhos estão dispostos no relatório individual de cada comparação avaliada.



TRATAMENTO	NÚMERO DE TRABALHOS
CRIOABLAÇÃO LAPAROSCÓPICA (CAL) X NEFRECTOMIA PARCIAL (NP) ROBÓTICA	1
CAL X NEFRECTOMIA PARCIAL LAPAROSCÓPICA (NPL)	5*
CAL X NEFRECTOMIA PARCIAL ABERTA (NPA)	2*
RADIOFREQUÊNCIA PERCUTÂNEA X NEFRECTOMIA PARCIAL ABERTA	1
RADIOFREQUÊNCIA LAPAROSCÓPICA X NEFRECTOMIA PARCIAL LAPAROSCÓPICA	1
ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA X CRIOABLAÇÃO	1
TOTAL	10 *1 trabalho incluído nas duas respostas

Tabela 2 – Número de trabalhos selecionados para avaliação crítica segundo a indicação clínica

EVIDÊNCIA SELECIONADA NA AVALIAÇÃO CRÍTICA

- Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por desenho de estudo, P.I.C.O., língua e disponibilidade do texto completo;
- De dez trabalhos considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo;
- Foram incluídos na avaliação trabalhos do período entre 2000 e 2013.



Análise crítica da evidência selecionada

Dados do estudo	Pacientes
Referência, desenho de estudo, força da evidência	Analisados, diferenças prognósticas
Seleção dos pacientes	Seguimento dos pacientes
Critérios de inclusão e exclusão	Tempo, perdas (seguimento adequado)
Protocolo de tratamento	Análise
Intervenção, controle	Analisados intervenção e controle
Desfechos considerados	Resultado
Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse, avaliação do desfecho	Benefício ou dano em dados absolutos Benefício ou dano em média
Amostra	
Nível de significância, total de pacientes	

EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS DA EVIDÊNCIA SELECIONADA

- Os resultados referentes aos dois tipos de ablação térmica e suas comparações serão expostos individualmente, através dos seguintes itens: questão clínica, número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão, e síntese da evidência disponível;
- As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item Referências;
- Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias;
- Não serão incluídas nos resultados questões relacionadas a custo;
- Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções;
- Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, redução do risco absoluto e número necessário para tratar (NNT).

RESULTADOS

Em cada tema, a síntese da evidência será a forma de expressão da aplicação clínica da tecnologia em questão.

Questão clínica

Qual a eficácia e segurança da crioablação laparoscópica comparada com a nefrectomia parcial robótica?



Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Coorte Histórico	1	1	0	

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, Laydner H, Yakoubi R, Isac W, Long JA, Stein RJ, Kaouk JH. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol*. 2012;61(5):899-904.^{19(B)}

Em pacientes adultos com massa renal (neoplásica ou não) ≤ 4 cm a crioablação laproscópica *versus* nefrectomia parcial robótica, por via transperitoneal ou retro-peritoneal:

Resultados em relação aos parâmetros intra e pós-operatórios

- **Tempo cirúrgico**
Diminui o tempo cirúrgico (180 min x 165 min; $p = 0,01$)
- **Perda de sangue (ml)**
Diminui (75 ml x 200 ml; $p = 0,0001$)
- **Tempo de internação**
Diminui o tempo de internação ($p < 0,0001$)
- **Morbidade**
Reduz a morbidade em 8% (NNT = 12)
- **Função renal**
Não houve diferença na função renal avaliada pela taxa de filtração glomerular, até seis meses ($p > 0,05$)

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Recidiva local**
Aumenta o risco de recidiva local em 11%, até cinco meses (NNH = 9)
- **Metástase**
Aumenta o risco de metástase a distância em 5,3%, até cinco meses (NNH = 19)





SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA CRIOABLAÇÃO COMPARADA COM A NEFRECTOMIA PARCIAL ROBÓTICA

A crioablação de tumores renais pequenos (≤ 4 cm), quando comparada com a nefrectomia parcial robótica, melhora parâmetros perioperatórios, porém não tem eficácia oncológica (aumenta o risco de recidiva local [11%] e metástase [5,5%]), até cinco meses.

Questão clínica

Qual a eficácia e segurança da crioablação laparoscópica comparada com a nefrectomia parcial laparoscópica?

Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Coorte Histórico	4	4		

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Haramis G, Graverson JA, Mues AC, Korets R, Rosales JC, Okhunov Z, Badani KK, Gupta M, Landman J. Retrospective comparison of laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic renal cryoablation for small (<3.5 cm) cortical renal masses. *J Laparosc Adv Surg Tech A*. 2012; 22(2):152-7.²⁰(B)

Haber GP, Lee MC, Crouzet S, Kamoi K, Gill IS. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int*. 2012;109(1):118-24.²¹(B)

O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int*. 2007;99(2):395-8.²²(B)

Hruby G, Reisiger K, Venkatesh R, Yan Y, Landman J. Comparison of laparoscopic partial nephrectomy and laparoscopic cryoablation for renal hilar tumors. *Urology*. 2006;67(1):50-4.²³(B)

Em pacientes adultos com massa renal (neoplásica ou não) ≤ 4 cm, em média, a crioablação laparoscópica *versus* a nefrectomia parcial laparoscópica, por via transperitoneal ou retroperitoneal:

Resultados em relação aos parâmetros intra e pós-operatórios

- **Tempo cirúrgico**
Diminui o tempo cirúrgico²⁰⁻²²(B) ($p < 0,01$)
- **Perda de sangue (ml)**
Diminui o sangramento²⁰⁻²¹⁻²²(B) ($p < 0,007$)





- **Tempo de internação**
Reduz o tempo de internação²⁰(B) ($p < 0,05$)
- **Complicações intraoperatórias**
Não houve diferença²⁰⁻²¹(B) (NNT = NS)
- **Complicações pós-operatórias (até 30 dias)**
Reduz a taxa de complicações pós-operatórias em 7-16% (NNT = 14 - 6)²¹(B)
- **Função renal**
Preserva mais a função renal, reduzindo menos a taxa de filtração glomerular, até três meses²¹(B) ($p = 0,02$)

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Recidiva local**
Aumenta recidiva em 13% (NNH = 8), em três e cinco anos²¹(B)
- **Metástase**
Não há diferença no risco de metástase, até cinco anos (NNH = NS)²¹(B)
- **Sobrevida doença específica**
Diminui a sobrevida doença específica até cinco anos²¹(B) ($p = 0,005$)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA CRIOABLAÇÃO LAPAROSCÓPICA *VERSUS* A NEFRECTOMIA PARCIAL LAPAROSCÓPICA.

A crioablação de tumores renais pequenos (≤ 4 cm), quando comparada com a nefrectomia parcial laparoscópica, diminui complicações intra e pós-operatórias, porém aumenta o risco de recidiva e diminui a sobrevida doença específica até cinco anos. (Força da evidência 2C)

Questão clínica

Existe diferença em relação aos parâmetros perioperatórios e à eficácia oncológica comparando a crioablação laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal) de massa renal pequena (< 3 cm em média), neoplásica ou não, com a nefrectomia parcial aberta?





Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Estudo Coorte Histórico	1	1	0	
Revisão sistemática	1	1	0	

*Não existe sobreposição considerável de pacientes entre a revisão sistemática e os estudos individuais

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Klatte T, Grubmüller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *Eur Urol.* 2011;60(3):435-43. ²⁴(B)

Klatte T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, Remzi M. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol.* 2011;25(6):991-7. ²⁵(B)

Em pacientes adultos com massa renal pequena (< 3 cm em média), neoplásica (T_{1a}N₀M₀) ou não, a crioablação laparoscópica *versus* a nefrectomia parcial aberta por via transperitoneal ou retroperitoneal:

Resultados em relação aos parâmetros intra e pós-operatórios

- **Taxa de complicações (Critérios de Martin et al.²⁶) perioperatórios**
Diminui a taxa total de complicações maiores ($p < 0,001$) e não altera a taxa de complicações menores ($p = 0,07$)²⁴(B)
- **Função renal**
Não há diferença na função renal avaliada pela taxa de filtração glomerular em três meses²⁵(B) ($p = 0,60$)

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Recidiva (três anos)**
Aumenta o risco de recidiva em 11% (NNH = 9)²⁵(B)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA CRIOABLAÇÃO LAPAROSCÓPICA *VERSUS* A NEFRECTOMIA PARCIAL ABERTA

A crioablação comparada com a nefrectomia parcial aberta, de massa renal pequena (< 3 cm), neoplásica (T_{1a}N₀M₀) ou não, diminui complicações maiores perioperatórias **(2A)**, mas aumenta a recidiva neoplásica em 11% (NNH = 9) até três anos. **(2C)**





Questão clínica

Qual a eficácia e segurança da ablação de tumores renais por radiofrequência percutânea quando comparada com a nefrectomia parcial aberta?

Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Estudo Coorte Histórico	1	1	0	

EVIDÊNCIA SELECIONADA

Sung HH, Park BK, Kim CK, Choi HY, Lee HM. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and open partial nephrectomy for the treatment of size- and location-matched renal masses. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(3):227-34.²⁷(B)

Em pacientes adultos com massa renal < 2,5 cm, em média, e estágio T_{1a}N₀M₀ quando neoplásica a ablação por radiofrequência percutânea [ARF] *versus* nefrectomia parcial aberta [NPA]:

- **Função renal (até 12 meses)**
Preserva mais a função renal, reduzindo menos a taxa de filtração glomerular (p < 0,05)
- **Sobrevida livre de recorrência (três anos)**
Não há diferença na sobrevida livre de recorrência até três anos (ARF 94,7% e NPA 98,9; p = 0,266)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA ABLAÇÃO DE TUMOR RENAL POR RADIOFREQUÊNCIA PERCUTÂNEA *VERSUS* NEFRECTOMIA PARCIAL ABERTA

Em pacientes com carcinoma de células renais (T_{1a}N₀M₀; < 2,5 cm em média), a ablação percutânea por radiofrequência, comparada com a nefrectomia parcial aberta, preserva mais a função renal, e não existe diferença na sobrevida livre de recidiva até três anos. **(2C)**

Questão clínica

Qual a eficácia e segurança da ablação por radiofrequência via laparoscópica de massa renal (< 3 cm em média) quando comparada com a nefrectomia parcial laparoscópica?



Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Coorte Histórico	1	1	0	

EVIDÊNCIA SELECIONADA

Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol. 2009;23(1):81-8.²⁸(B)

Em pacientes adultos com massa renal (< 3 cm em média), exofítica ou endofítica, a ablação por radiofrequência laparoscópica transperitoneal comparada com a nefrectomia parcial laparoscópica transperitoneal:

Resultados em relação aos parâmetros intra e pós-operatórios

- **Tempo de internação**
Diminui o tempo de internação ($p < 0,05$)
- **Perda de sangue**
Diminui o sangramento ($p < 0,05$)
- **Complicações intra e pós-operatórias**
Não há diferença no número de complicações intra e pós-operatórias ($p > 0,05$)

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Recidiva**
Não há diferença no número de pacientes com recidiva até dois anos (NNT= NS)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA ABLAÇÃO DE TUMOR RENAL POR RADIOFRE- QUÊNCIA LAPAROSCÓPICA *VERSUS* NEFRECTOMIA PARCIAL LAPAROSCÓPICA

A ablação por radiofrequência laparoscópica transperitoneal, de tumores renais pequenos (< 3 cm), comparada com a nefrectomia parcial laparoscópica transperitoneal, diminui perda de sangue e complicações intra e pós-operatórias. Não há diferença no número de recidivas até dois anos. **(2C)**





Questão clínica

Existe diferença quanto à eficácia e segurança quando comparamos os dois tipos de ablação térmica (crioablação [CA] *versus* ablação por radiofrequência [ARF]) para tumores renais?

Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Meta-análise	1	1	0	

EVIDÊNCIA SELECIONADA

Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2671-80.²⁹(B)

Meta-análise com busca até outubro de 2007, recuperando 47 estudos não randomizados comparativos e séries de casos. Inclui 1.375 pacientes com tumor renal esporádico; 2,6cm de diâmetro em média; doença clinicamente localizada (sem maior definição). Foram excluídos estudos que abrangeram apenas tumores hereditários ou metastáticos.

Técnica: dos procedimentos de ARF, 94% foram realizados pela via percutânea e 6% por laparoscopia. A CA foi realizada por via percutânea em 23% dos casos e cirurgicamente em 77% (dos quais 12% abertas e 65% laparoscópicas).

Número de tumores analisados: 1.375 (775 ARF e 600 CA)

Seguimento: 19 meses (média)

Biópsia antes da ablação: ARF 8,5% *versus* CA 1,3%; ($p < 0,0001$)

RESULTADOS:

Não foram avaliados desfechos relacionados à segurança dos procedimentos.

- **Retratamento**

A crioablação reduz o risco de retratamento em 7,2%, até 19 meses, quando comparada com a ARF (NNT = 14).

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Recidiva local** (evidência radiográfica ou histopatológica da doença residual após o tratamento inicial independentemente do tempo de recidiva). A crioablação reduz o risco de recidiva local em 7,7%, quando comparada com a ablação por radiofrequência (NNT = 13), até 19 meses.
- **Metástase**
Não houve diferença no risco de metástase (NNT = NS), até 19 meses.





SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA EFICÁCIA ONCOLÓGICA QUANDO COMPARADA A ARF COM A CA

A crioablação comparada com a ARF reduz o risco de recidiva local em 7,7% (NNT = 13); reduz a necessidade de retratamento em 7,2% (NNT = 14); e não há diferença entre os procedimentos em relação ao risco de metástase, até 19 meses. (2A)

DISCUSSÃO

A ablação térmica (crioablação ou ablação por radiofrequência) é alternativa segura para tratamento de tumores renais pequenos (< 4 cm).

Os vieses importantes encontrados durante análise crítica dos estudos incluídos nesta Diretriz de Tecnologia correspondem a:

- Falta de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados ou comparativos prospectivos;
- Seguimento curto dos pacientes, para responder a algumas questões clínicas, o que pode prejudicar a avaliação da eficácia oncológica;
- Características prognósticas importantes como tamanho e localização do tumor variaram entre os estudos;
- A técnica de ablação e o método de imagem variaram entre os estudos;
- Uso do CT para avaliar sucesso do tratamento e não biópsia em alguns estudos.

Foram incluídos somente estudos que avaliaram pelo menos um desfecho clínico ou clinicamente relevante.

Quando existia mais de uma publicação do mesmo estudo, foi avaliado apenas aquele cujo desfecho clínico era considerado relevante.

A inclusão de Estudo de Coorte Histórico deixa os resultados vulneráveis ao viés de verificação.

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA DO USO DA ABLAÇÃO TÉRMICA NO TRATAMENTO DE TUMORES RENAIS

A crioablação laparoscópica de tumores renais pequenos (< 4 cm), quando comparada à nefrectomia parcial (robótica, laparoscópica ou aberta): aumenta o risco de recidiva entre 11% e 13%, e não há diferença em relação ao risco de metástase até cinco anos; reduz complicações intra e pós-operatórias e preserva mais a função renal. (2C)

A ablação de tumores renais pequenos (< 4 cm) por radiofrequência via percutânea e laparoscópica comparada com a nefrectomia parcial aberta e nefrectomia parcial laparoscópica, respectivamente, não mostra diferença no risco de recidiva (NNT = NS) até 2 anos; reduz complicações intra e pós-operatórias e preserva mais a função renal. (2C)

A crioablação comparada com a ARF reduz o risco de recidiva local em 7,7% (NNT = 13); reduz a necessidade de retratamento em 7,2% (NNT = 14); e não há diferença entre os procedimentos em relação ao risco de metástase, até 19 meses. (2A)





REFERÊNCIAS

1. Russo P. Deleterious renal functional outcomes after radical nephrectomy. *Eur Urol.* 2011; 59(3):340-1.
2. Russo P. Partial nephrectomy for renal cancer: Part I. *BJU Int.* 2010;105(9):1206-20.
3. Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, Montorsi F, Patard JJ, Rogers CG, et al. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *Eur Urol.* 2010; 57(2):214-22.
4. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology.* 2005; 235(3):728-39.
5. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun 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.
6. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology.* 2002; 60(2 Suppl 1):40-9.
7. Finelli A, Rewcastle JC, Jewett MA. Cryotherapy and radiofrequency ablation: pathophysiologic basis and laboratory studies. *Curr Opin Urol.* 2003; 13(3):187-91.
8. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174(2):323-31. \
9. Karam JA, Ahrar K, Matin SF. Ablation of kidney tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011; 20(2):341-53.
10. Delworth MG, Pisters LL, Fornage BD, von Eschenbach AC. Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol.* 1996; 155(1):252-4; discussion 254-5.
11. Lowry PS, Nakada SY. Renal cryotherapy: 2003 clinical status. *Curr Opin Urol.* 2003; 13(3):193-7.
12. Shingleton WB, Sewell PE Jr. Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. *J Urol.* 2001; 165(3):773-6.
13. Woolley ML, Schulsinger DA, Durand DB, Zeltser IS, Waltzer WC. Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation. *J Endourol.* 2002; 16(7):519-22.
14. Aron M, Gill IS. Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. *Eur Urol.* 2007; 51(2):348-57.
15. Ogan K, Jacomides L, Dolmatch BL, Rivera FJ, Dellaria MF, Josephs SC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations, and morbidity. *Urology.* 2002; 60(6):954-8.
16. Ginat DT, Saad W, Davies M, Walman D, Erturk E. Bowel displacement for CT-guided tumor radiofrequency ablation: techniques and anatomic considerations. *J Endourol.* 2009; 23(8):1259-64.
17. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, CA: The Ottawa Hospital Research Institute; 2013. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp



18. University of Oxford. Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). [acesso dez 2013]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
19. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol*. 2012; 61(5):899-904.
20. Haramis G, Graversen JA, Mues AC, Korets R, Rosales JC, Okhunov Z, et al. Retrospective comparison of laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic renal cryoablation for small (<3.5 cm) cortical renal masses. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012; 22(2):152-7.
21. Haber GP, Lee MC, Crouzet S, Kamoi K, Gill IS. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int*. 2012; 109(1):118-24.
22. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int*. 2007; 99(2):395-8.
23. Hruby G, Reisinger K, Venkatesh R, Yan Y, Landman J. Comparison of laparoscopic partial nephrectomy and laparoscopic cryoablation for renal hilar tumors. *Urology*. 2006; 67(1):50-4.
24. Klätte T, Grubmüller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *Eur Urol*. 2011; 60(3):435-43.
25. Klätte T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, Remzi M. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol*. 2011; 25(6):991-7.
26. Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*. 2002; 235(6):803-13.
27. Sung HH, Park BK, Kim CK, Choi HY, Lee HM. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and open partial nephrectomy for the treatment of size-and location-matched renal masses. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(3):227-34.
28. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2009; 23(1):81-8.
29. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008; 113(10):2671-80.

CISTECTOMIA RADICAL E DERIVAÇÕES URINÁRIAS LAPAROSCÓPICAS

*Antônio Silvinato de Almeida Filho
Daher Cezar Chade
Limirio Leal da Fonseca Filho
Felipe B. Corrêa Araujo
Marcos Tobias Machado
Wanderley Marques Bernardo*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DA EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

INTRODUÇÃO

A cistectomia radical aberta com linfadenectomia pélvica e derivação urinária permanece como o tratamento padrão ouro para pacientes com câncer de bexiga músculo invasivo e para aqueles tumores recorrentes, não invasivos e de alto grau. Entretanto, com a revolução da cirurgia laparoscópica e robótica no tratamento da prostatectomia radical, o manejo cirúrgico do câncer de bexiga vem sendo o foco dos procedimentos minimamente invasivos¹(**C**).

A primeira cistectomia laparoscópica foi realizada por Parra et al. em 1992 para tratamento de piocistite²(**C**). Em 1995, Badajoz et al. publicaram a primeira cistectomia radical laparoscópica para o tratamento do câncer de bexiga músculo invasivo³(**C**).

A cirurgia robótica surgiu como uma recente evolução ao acervo da cirurgia minimamente invasiva. Apresenta como vantagens visão tridimensional e magnificada, maior grau de movimentos de pulso, diminuição do tremor da mão e promoção de menor curva de aprendizado em relação à cirurgia laparoscópica. A primeira cistectomia radical assistida por robô foi realizada em 2002 em Frankfurt, na Alemanha⁴(**C**). Desde então, várias publicações de séries de casos vêm comprovando a aplicabilidade da cistectomia assistida por robô.

A indicação de cistectomia radical laparoscópica ou assistida por robô deve ser a mesma que aquela da cirurgia aberta, porém, conforme a curva de aprendizado nas técnicas minimamente invasivas, estas devem ser oferecidas para pacientes



com tumores não volumosos e confinados à bexiga. Presença de linfadenopatia extensa, doença localmente avançada, coagulopatias, obesidade mórbida, cirurgias abdominais prévias, radioterapia ou quimioterapia neoadjuvante são contra-indicações relativas e devem ser estudadas caso a caso¹(C).

ASPECTOS TÉCNICOS

Técnica cirúrgica

O paciente é posicionado em litotomia com braços ao longo do corpo e leve declive.

O cirurgião deve se posicionar do lado esquerdo do paciente juntamente com o primeiro auxiliar, e o primeiro auxiliar se posiciona do lado direito do paciente.

O primeiro trocar de 10 mm é introduzido 2 cm acima da cicatriz umbilical onde realizado o pneumoperitônio e introduzida a ótica. Demais trocateres são introduzidos em forma de V invertido.

Dissecção dos ureteres do cruzamento das artérias ilíacas comuns bilateralmente e secção dos mesmos na junção vesicoureteral preservando a gordura periureteral.

Incisão do peritônio do espaço retovesical. Dissecção, ligadura e secção dos vasos deferentes, dissecção das vesículas seminais.

Incisão da lamina posterior da fáscia de Denonvilliers e ligadura dos pedículos laterais e posteriores da bexiga.

Dissecção do úraco e face anterior da bexiga. Incisão da fáscia endopélica bilateralmente, ligadura e secção do complexo da veia dorsal e da uretra.

A linfadenectomia pélvica é realizada após a retirada da peça cirúrgica.

OBJETIVO

Identificar a melhor evidência disponível, na atualidade, relacionada ao uso da cistectomia radical e derivações urinárias por via laparoscópica no tratamento do câncer de bexiga músculo invasivo ou tumores recorrentes não invasivos e de alto grau.

MATERIAL E MÉTODO

A obtenção da evidência a ser utilizada para sustentar o uso da cirurgia por via videolaparoscópica seguiu os passos de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência.

DÚVIDA CLÍNICA

A via videolaparoscópica é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento cirúrgico do câncer da bexiga?



PERGUNTA ESTRUTURADA

- A dúvida clínica é estruturada por meio dos componentes do P.I.C.O. (P (Paciente); I (Intervenção); C (Comparação); O (Outcome)).

BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

- Primária: PubMed-MEDLINE, EMBASE, SciELO-Lilacs;
- Secundária: Biblioteca Cochrane.

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

PubMed-MEDLINE

- (Urinary Bladder Neoplasms OR Cancer) AND Cystectomy* AND (Laparoscopy* OR Surgical Procedures, Minimally Invasive OR Robotics* OR robotic-assisted OR Open Surgery OR open cystectomy)

EMBASE

- bladder neoplasms'/exp OR 'bladder neoplasms' AND ('cystectomy'/exp OR cystectomy) AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscopy OR 'robotics'/exp OR 'robotics')

Biblioteca Cochrane

- 'bladder neoplasms AND cystectomy

SciELO

- cystectomy

TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-MEDLINE	1143
EMBASE	577
SciELO	138
Secundária	
Biblioteca Cochrane	175

Tabela 1 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica





CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS

Segundo o desenho de estudo

Foram incluídos trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR); na falta de ECRs e a questão clínica considerada relevante, foram incluídos como primeira opção Estudo de Coorte Prospectivo e segunda Coorte Histórico, com qualidade metodológica avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa (NOS)⁵.

- A qualidade metodológica dos ECRs foi avaliada segundo o Escore de Jadad⁶, porém não foi usada como critério de exclusão, sendo considerada na avaliação da evidência analisada segundo a classificação de Oxford⁷, que estabelece a força da evidência;
- Não foi utilizado o erro tipo II na seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior na seleção.

Segundo os componentes do P.I.C.O.

- **Paciente**
Paciente com indicação de cistectomia radical e derivação urinária por neoplasia
- **Intervenção**
Cistectomia radical com linfadenectomia e derivação urinária (intra ou extracorpórea) videolaparoscópica
- **Comparação**
Acesso aberto
Laparoscópica robô-assistida
- **Outcome (Desfecho)**
Desfechos clínicos

Segundo o idioma

- Só foram incluídos trabalhos disponíveis nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola.

Segundo a publicação

- Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.



TRABALHOS SELECIONADOS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

- Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;
- Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-MEDLINE (14), EMBASE (8) e SciELO (nenhum). A **Tabela 2** expõe o número de trabalhos avaliados por procedimento;
- Na base secundária não foram selecionados trabalhos;
- Na busca manual não foram selecionados trabalhos;
- Os motivos de inclusão e exclusão dos trabalhos estão dispostos no relatório individual de cada comparação de via de acesso avaliada.

TRATAMENTO	NÚMERO DE TRABALHOS
ACESSO LAPAROSCÓPICO <i>vs.</i> ACESSO ABERTO	9
LAPAROSCÓPICA ROBÔ-ASSISTIDA <i>vs.</i> ACESSO ABERTO	7
LAPAROSCÓPICA <i>vs.</i> LAPAROSCÓPICA ROBÔ-ASSISTIDA	4
DERIVAÇÃO URINÁRIA POR TÉCNICA INTRACORPÓ- REA <i>vs.</i> EXTRACORPÓREA	2
TOTAL	22

Tabela 2 – Número de trabalhos selecionados para avaliação crítica segundo a indicação clínica

EVIDÊNCIA SELECIONADA NA AVALIAÇÃO CRÍTICA

- Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por desenho de estudo, P.I.C.O., língua e disponibilidade do texto completo;
- De 22 trabalhos considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo;
- Foram incluídos na avaliação trabalhos do período entre 1998 e 2013;
- Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada na busca era definida como Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR) e submetida a um Checklist apropriado de avaliação crítica (Tabela 3).
- A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD, considerando os Ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes, e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes.





Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados (Checklist)

Análise crítica da evidência selecionada

Dados do estudo	Cálculo da amostra
Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes	Pacientes
Critérios de inclusão e exclusão	Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização	Seguimento dos pacientes
Descrição e alocação vendada	Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento	Análise
Intervenção, controle e cegamento	Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados	Resultado
Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Benefício ou dano em dados absolutos Benefício ou dano em média

EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS DA EVIDÊNCIA SELECIONADA

- Os resultados referentes às diferentes vias de acesso e suas comparações serão expostos individualmente, por meio dos seguintes itens: questão clínica, número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão, e síntese da evidência disponível;
- As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item Referências;
- Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias;
- Não serão incluídas nos resultados questões relacionadas a custo;
- Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções;
- Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, redução do risco absoluto e número necessário para tratar (NNT).

RESULTADOS

Em cada tema a síntese da evidência será a forma de expressão da aplicação clínica da tecnologia em questão.





Questão clínica

A via videolaparoscópica é uma alternativa segura e eficaz à via aberta para o tratamento do carcinoma vesical com cistectomia radical e linfadenectomia?

Na falta de ECRs para responder a essa questão, foram incluídos estudos coorte prospectivo.

Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Estudo Coorte	8	5	3 ^{8,9,10}	Coorte histórico
Revisão	1	0	1 ¹¹	Selecionado série de casos

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Moudouni S, Lakmich A, Kabbour J, Daham Z, Sarf I. Laparoscopic versus open radical cystectomy: Prospective nonrandomized comparison of morbidity and pathological measures of early oncological efficacy. *Urology* 2011 78:3 suppl. 1 (S21).¹²(B)

Wang SZ, Chen Y, Lin HY, Chen LW. Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy. *World J Urol.* 2010;28(4):451-5.¹³(B)

Guillotreau J, Gamé X, Mouzin M, Doumerc N, Mallet R, Sallusto F, Malavaud B, Rischmann P. Radical cystectomy for bladder cancer: morbidity of laparoscopic versus open surgery. *J Urol.* 2009;181(2):554-9; discussion 559.¹⁴(B)

Hemal AK, Kolla SB. Comparison of laparoscopic and open radical cystoprostatectomy for localized bladder cancer with 3-year oncological followup: a single surgeon experience. *J Urol.* 2007;178(6):2340-3.¹⁵(B)

Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco C, Terrone C, Scarpa RM. Open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: results of a prospective study. *J Endourol.* 2007;21(3):325-9.¹⁶(B)

Pacientes adultos com tumor localizado na bexiga e ausência de metástase

Resultados em relação aos parâmetros perioperatórios

- **Tempo cirúrgico**
Dois estudos não mostram diferença ($p > 0,05$) e três mostram aumento. ($p < 0,05$)
- **Perda de sangue (ml) e taxas de transfusão**
Diminui ou pelo menos não existe diferença na perda de sangue.
Diminui a taxa de hemotransfusão ($p < 0,05$)





- **Uso de analgésicos**
Diminui o uso de analgésicos ($p < 0,05$)
- **Tempo de internação**
Diminui o tempo de internação ($p < 0,05$)
- **Íleo adinâmico**
Diminui o tempo de íleo adinâmico
- **Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)**
Não reduz o risco da SRIS (NNT = NS), mas diminui o tempo de duração ($p = 0,032$)

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Margens cirúrgicas comprometidas**
Não há diferença no número de pacientes com margens cirúrgicas comprometidas (NNT = NS)
- **Número de linfonodos dissecados**
Não há diferença no número de linfonodos dissecados ($p > 0,05$)
- **Sobrevida livre de recidiva**
Não há diferença no número de pacientes com recidiva na análise até 38 meses (NNT = NS)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA CIRURGIA POR ACESSO VIDEOLAPAROSCÓPICO COMPARADO COM O ABERTO PARA CISTECTOMIA RADICAL, LINFADENECTOMIA E DERIVAÇÃO URINÁRIA

Em pacientes com neoplasia de bexiga e indicação de cistectomia radical com linfadenectomia e derivação urinária, o acesso laparoscópico, comparado com o aberto, melhora alguns parâmetros perioperatórios (perda de sangue, taxas de transfusão, uso de analgésicos, tempo de internação, íleo adinâmico, Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica [SRIS]); não há diferença na eficácia oncológica quando são avaliados número de linfonodos dissecados, margens cirúrgicas comprometidas e sobrevida livre de recidiva até três anos.

Questão clínica

A via laparoscópica robô-assistida é uma alternativa segura e eficaz à via aberta para o tratamento do carcinoma vesical com cistectomia radical e linfadenectomia?

Para a resposta a essa pergunta foram selecionados apenas ECRs





Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Ensaio Clínico Randomizado	5	3	2 ^{17,18}	Duplicatas
Revisão	2	0	2 ^{19,20}	Revisão incluindo corte histórico e um ECR ²³

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. J. Urol. 2013;189(2):474-479.²¹(B)

Udell I., Kurpad R., Smith A.B., Woods M.E., Wallen E, Nielsen M, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: Median 3-year follow-up results. JAMA Surg. 2012; 215(3 suppl. 1):S147-8.²²(B)

Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol. 2010;57(2):196-201.²³(B)

Pacientes adultos com tumor localizado na bexiga e ausência de metástase

Resultados em relação aos parâmetros perioperatórios

- **Tempo cirúrgico**
Um estudo mostra aumento do tempo cirúrgico ($p < 0,0001$)²³ e outro não mostra diferença ($p = 0,329$)²¹(B)
- **Perda de sangue (ml) e taxas de transfusão**
Diminui a perda de sangue ($p < 0,05$)
Não há diferença nas taxas de transfusão ($p = 0,41$)
- **Uso de analgésicos**
Diminui o uso de analgésicos após a alta hospitalar ($p > 0,05$)
- **Tempo de internação**
Não houve diferença ($p > 0,05$)
- **Pacientes com complicações pós-operatórias precoces (Classificação de Clavien)**
Não houve diferença (NNT = NS)





- **Pacientes com complicações pós-operatórias tardias (30 - 90 dias)**
Não houve diferença ($p = 0,86$)
- **Íleo adinâmico**
Diminui a duração do íleo adinâmico ($p=0,05$)

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Margens cirúrgicas comprometidas**
Não há diferença no número de pacientes com margens cirúrgicas comprometidas (NNT = NS)
- **Número de linfonodos dissecados**
Não há diferença no número de linfonodos dissecados ($p > 0,10$)
- **Sobrevida livre de recidiva (36 meses)**
Não há diferença no número de pacientes com recidiva na análise até 36 meses (NNT = NS).
- **Sobrevida global**
Não reduz o risco de morte por qualquer causa até 36 meses (NNT = NS)
- **Sobrevida doença específica**
Não reduz morte (doença específica) até 36 meses (NNT = NS)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA CIRURGIA LAPAROSCÓPICA ROBÔ-ASSISTIDA COMPARADA COM A ABERTA PARA CISTECTOMIA RADICAL, LINFADENECTOMIA E DERIVAÇÃO URINÁRIA

Em pacientes com neoplasia de bexiga e indicação de cistectomia radical com linfadenectomia e derivação urinária, o acesso laparoscópico robô-assistido, comparado com o aberto, melhora alguns parâmetros perioperatórios (perda de sangue, uso de analgésicos, íleo adinâmico); não há diferença na eficácia oncológica quando são avaliados número de linfonodos dissecados, margens cirúrgicas comprometidas e sobrevida global, sobrevida doença específica e recidiva até três anos.

Questão clínica

Existe diferença em relação aos parâmetros perioperatórios e eficácia oncológica na comparação da via laparoscópica robô-assistida com a laparoscópica no tratamento do carcinoma vesical com cistectomia radical e linfadenectomia?

Na falta de ECRs para responder a essa questão, foram incluídos estudos coorte prospectivo.



Evidência selecionada

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Estudo Coorte	2	2	0	
Revisão	2	0	2 ^{20,1}	Revisão Narrativa

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Khan MS, Challacombe B, Elhage O, Rimington P, Coker B, Murphy D, Grieve A, Dasgupta P. A dual-centre, cohort comparison of open, laparoscopic and robotic-assisted radical cystectomy. *Int J Clin Pract.* 2012;66(7):656-62.²⁴(B)

Abraham JB, Young JL, Box GN, Lee HJ, Deane LA, Ornstein DK. Comparative analysis of laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion. *J Endourol.* 2007; 21(12):1473-80.²⁵(B)

Pacientes adultos com tumor localizado na bexiga e ausência de metástase

Resultados em relação aos parâmetros perioperatórios

- **Tempo cirúrgico**
Um estudo mostra aumento do tempo cirúrgico ($p < 0.0001$)²⁴(B) e o outro não mostra diferença ($p = 0,71$)²⁵(B)
- **Perda de sangue**
Um estudo mostra redução ($p = 0.0009$)²⁷ e o outro não mostra diferença ($p = 0,69$)²⁴(B)
- **Transfusão**
Reduz o risco de transfusão em 21% (NNT = 5)
- **Tempo de internação**
Um estudo mostra redução ($p = 0,001$)²⁵(B) e o outro não mostra diferença ($p = 0,35$)²⁵(B)
- **Complicações (intra e pós-operatórias)**
Reduz o risco em 41% (NNT = 2)

Resultados em relação à eficácia oncológica

- **Margens cirúrgicas comprometidas**
Não há diferença no número de pacientes com margens cirúrgicas comprometidas (NNT = NS)





- **Número de linfonodos dissecados**
Não há diferença no número de linfonodos dissecados ($p > 0,09$)
- **Recidiva (três anos)**
Não reduz o risco de recidiva em três anos (NNT = NS)
- **Sobrevida global**
Não houve diferença no risco de morte por qualquer causa até três anos (NNT = NS)
- **Sobrevida doença específica**
Aumenta em 14% o risco de morte doença específica (NNH = 7)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA CIRURGIA LAPAROSCÓPICA ROBÔ-ASSISTIDA COMPARADA COM A LAPAROSCÓPICA PARA CISTECTOMIA RADICAL, LINFADENECTOMIA E DERIVAÇÃO URINÁRIA

Em pacientes com neoplasia de bexiga e indicação de cistectomia radical com linfadenectomia e derivação urinária, o acesso laparoscópico robô-assistido, comparado com o laparoscópico, reduz o risco de transfusão (NNT = 5), diminui o tempo de internação e reduz complicações (NNT = 2); não há diferença na eficácia oncológica quando são avaliados número de linfonodos dissecados, margens cirúrgicas comprometidas, recidiva (três anos), sobrevida global (três anos); aumentou o risco de morte doença específica em 14% na análise de três anos (NNH = 7).

Questão clínica

Na via de acesso laparoscópica, qual o melhor método para derivação urinária: intra ou extracorpórea?

Na cirurgia robô-assistida, qual o melhor método para a derivação urinária: intra ou extracorpórea?

Evidência selecionada (derivação urinária por laparoscopia)

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Estudo Coorte Histórico	1	1	0	

EVIDÊNCIA SELECIONADA

Haber GP, Campbell SC, Colombo JR Jr, Fergany AF, Aron M, Kaouk J, Gill IS. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. *Urology*. 2007;70(5):910-5.²⁶(B)



Pacientes adultos com tumor localizado na bexiga e ausência de metástase

CISTECTOMIA RADICAL LAPAROSCÓPICA COM DERIVAÇÃO URINÁRIA (NEOBEXIGA ORTOTÓPICA OU CONDUTO ILEAL) INTRACORPÓREA *VERSUS* EXTRACORPÓREA

- **Tempo de cirurgia**
Aumenta o tempo cirúrgico ($p < 0,0001$)
- **Perda de sangue (ml) e taxas de transfusão**
Aumentam a perda de sangue ($p = 0,002$) e as taxas de transfusão ($p = 0,01$)
- **Íleo adinâmico**
Aumenta a duração do íleo adinâmico ($p=0,05$)
- **Complicações**
Aumenta a taxa de complicações menores

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA DERIVAÇÃO URINÁRIA INTRA *VERSUS* EXTRACORPÓREA NA CIRURGIA LAPAROSCÓPICA

A derivação urinária (neobexiga ortotópica ou conduto ileal) intracorpórea laparoscópica, comparada com a extracorpórea, aumenta: tempo cirúrgico, perda de sangue, transfusões e complicações.

Evidência selecionada (derivação urinária robô-assistida)

Tipo de publicação	Total	Incluídos	Excluídos	Motivo de exclusão
Ensaio Clínico Randomizado	1	1	0	

EVIDÊNCIA SELECIONADA

Poulakis V., Moros V., Kostakos E., Haramis G., Pisiotis N., Wiklund P. Intracorporeal robotic (ICRN) versus extracorporeal open neobladder (ECON) formation after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): preliminary report of a prospective randomized trial Euro Urol. Suppl. 2011 10:2 (273).^{28(B)}

Pacientes adultos com tumor localizado na bexiga e ausência de metástase

CISTECTOMIA RADICAL LAPAROSCÓPICA ROBÔ-ASSISTIDA COM DERIVAÇÃO URINÁRIA (NEOBEXIGA ORTOTÓPICA) INTRACORPÓREA *VERSUS* EXTRACORPÓREA

- **Tempo de cirurgia**
Aumenta o tempo cirúrgico ($p < 0,01$)





- **Aspecto emocional**
Não melhora o domínio emocional do SF-36
- **Complicação**
Não há diferença no número de complicações (Clavien IIIb ou maior) ($p > 0,05$)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA DA DERIVAÇÃO URINÁRIA INTRA *VERSUS* EXTRACORPÓREA NA CIRURGIA LAPAROSCÓPICA ROBÔ-ASSISTIDA

A derivação urinária (neobexiga ortotópica) intracorpórea robô-assistida, comparada com a extracorpórea, aumenta o tempo cirúrgico; não há diferença em complicações e na qualidade de vida (emocional).

DISCUSSÃO

Os acessos videolaparoscópico e robô-assistido são alternativas seguras para cistectomia radical com linfadenectomia e derivação urinária.

Os vieses importantes encontrados durante análise crítica dos estudos incluídos nesta Diretriz de Tecnologia correspondem a:

- Pequeno valor amostral na maioria dos trabalhos, perfazendo erro tipo II considerável;
- Seguimento curto dos pacientes, o que pode prejudicar a avaliação da eficácia oncológica.

Foram incluídos somente estudos que avaliaram pelo menos um desfecho clínico ou clinicamente relevante.

Quando existia mais de uma publicação do mesmo estudo, foi avaliado apenas aquele cujo desfecho clínico era considerado relevante.

Na falta de ECRs e Coorte Prospectivo, foi incluído Estudo de Coorte Histórico, como ocorreu com a análise da derivação urinária por laparoscopia (intra ou extracorpórea), ficando o resultado vulnerável ao viés de verificação.

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

A cistectomia radical e derivações urinárias por via laparoscópica ou robô-assistida no tratamento do câncer de bexiga músculo invasivo ou tumores recorrentes, não invasivos e de alto grau:

- **Laparoscópica *versus* Aberta**
Melhora parâmetros perioperatórios (perda de sangue, taxas de transfusão, uso de analgésicos, tempo de internação, íleo adinâmico, SRIS); não há diferença na eficácia oncológica quando são avaliados número de linfonodos dissecados, margens cirúrgicas comprometidas e Sobrevida Livre de Doença, até três anos.



- **Laparoscópica robô-assistida versus Aberta**
Melhora parâmetros perioperatórios (perda de sangue, uso de analgésicos, íleo adinâmico); não há diferença na eficácia oncológica quando são avaliados número de linfonodos dissecados, margens cirúrgicas comprometidas, recidiva, Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Doença Específica (SDE) até 3 anos.
- **Robô-assistida versus Laparoscópica**
Reduz o risco de transfusão (NNT = 5), diminui o tempo de internação e reduz complicações (NNT = 2); não há diferença na eficácia oncológica quando são analisados número de linfonodos dissecados, margens cirúrgicas comprometidas, recidiva (três anos), SG (três anos); aumentou o risco de morte doença específica (SDE) em 14% na análise de três anos (NNH = 7).
- **Avaliação da derivação urinária intracorpórea versus extracorpórea:**
Neobexiga ortotópica ou conduto ileal intracorpórea laparoscópica, comparada com a extracorpórea, aumenta: tempo cirúrgico, perda de sangue, transfusões e complicações;
Neobexiga ortotópica intracorpórea robô-assistida, comparada com a extracorpórea: aumenta o tempo cirúrgico; não há diferença em complicações e na qualidade de vida (emocional).

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA DE CIRURGIA LAPAROSCÓPICA OU ROBÔ-ASSISTIDA NA CISTECTOMIA RADICAL

A cirurgia laparoscópica ou a robô-assistida melhoram parâmetros perioperatórios (sangramento, íleo adinâmico, uso de analgésicos) quando comparadas com a aberta, porém não mostram benefício na eficácia oncológica (número de linfonodos, recidiva, Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Doença), até três anos.

A cirurgia robô-assistida, comparada com a laparoscópica, mostra melhores resultados na análise dos parâmetros perioperatórios (transfusão, complicações [NNT = 2 - 5], tempo de internação); mostrou um dano quanto à eficácia oncológica, pois aumentou o risco de morte doença específica (três anos) [NNH = 7].

As derivações urinárias extracorpóreas nas cistectomias radicais por videolaparoscopia têm melhores resultados.

As derivações urinárias extracorpóreas nas cistectomias radicais robô-assistidas são seguras e eficazes.





REFERÊNCIAS

1. Haber GP, Crouzet S, Gill IS. Laparoscopic and robotic assisted radical cystectomy for bladder cancer: a critical analysis. *Eur Urol.* 2008;54(1):54-62.
2. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol.* 1992;148(4):1140-4.
3. Kijvikai K, Patcharatrakul S, Kongchareonsombat W, Dissaranan C. Laparoscopic radical cystectomy with ileal conduit diversion: the first case report in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(12):1947-51.
4. Singh I. Robotics in urological surgery: review of current status and maneuverability, and comparison of robot-assisted and traditional laparoscopy. *Comput Aided Surg.* 2011;16(1):38-45.
5. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. [acesso dez 2013]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
7. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Oxford, UK. [acesso dez 2013]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
8. Wang SZ, Chen LW, Zhang YH, Wang WW, Chen W, et al. Comparison of hand-assisted laparoscopic and open radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Int.* 2010;84(1):28-33.
9. Ha US, Kim SI, Kim SJ, Cho HJ, Hong SH, Lee JY et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy for the management of bladder cancer: mid-term oncological outcome. *Int J Urol.* 2010;17(1):55-61.
10. Basillote JB, Abdelshehid C, Ahlering TE, Shanberg AM. Laparoscopic assisted radical cystectomy with ileal neobladder: a comparison with the open approach. *J Urol.* 2004;172(2):489-93.
11. Chade DC, Laudone VP, Bochner BH, Parra RO. Oncological outcomes after radical cystectomy for bladder cancer: open versus minimally invasive approaches. *J Urol.* 2010;183(3):862-69.
12. Moudouni S, Lakmich A, Kabbour J, Daham Z, Sarf I. Laparoscopic versus open radical cystectomy: Prospective nonrandomized comparison of morbidity and pathological measures of early oncological efficacy. *Urology* 2011 78:3(suppl 1):S21.
13. Wang SZ, Chen Y, Lin HY, Chen LW. Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy. *World J Urol.* 2010;28(4):451-5.
14. Guillotreau J, Gamé X, Mouzin M, Doumerc N, Mallet R, Sallusto F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer: morbidity of laparoscopic versus open surgery. *J Urol.* 2009;181(2):554-9; discussion 559.
15. Hemal AK, Kolla SB. Comparison of laparoscopic and open radical cystoprostatectomy for localized bladder cancer with 3-year oncological followup: a single surgeon experience. *J Urol.* 2007;178(6):2340-3.



16. Porpiglia F, Renard J, Billia M, Scoffone C, Cracco C, Terrone C, et al. Open versus laparoscopy-assisted radical cystectomy: results of a prospective study. *J Endourol.* 2007;21(3):325-9.
17. Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R, Parekh D. Preliminary results of perioperative outcomes and oncologic efficacy from a single institution randomized controlled trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol.* 2012; 187:4(suppl 1):e363.
18. Fitzgerald J., Svatek R.S., Ercole B., Parekh D.J. Perioperative outcomes and oncological efficacy results of a single-institution randomized controlled trial of open versus robotic radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol.* 2011; 185:4(suppl 1):e374.
19. Li K, Lin T, Fan X, Xu K, Bi L, Duan Y, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(6):551-60.
20. Challacombe BJ, Bochner BH, Dasgupta P, Gill I, Guru K, Herr H, et al. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol.* 2011;60(4):767-75.
21. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol.* 2013;189(2):474-9.
22. Udell I, Kurpad R, Smith AB, Woods ME, Wallen E, Nielsen M, et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: Median 3-year follow-up results *Journal of the Am Coll Surg.* 2012; 215:3(suppl):S147-8.
23. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol.* 2010;57(2):196-201.
24. Khan MS, Challacombe B, Elhage O, Rimington P, Coker B, Murphy D, et al. A dual-centre, cohort comparison of open, laparoscopic and robotic-assisted radical cystectomy. *Int J Clin Pract.* 2012;66(7):656-62.
25. Abraham JB, Young JL, Box GN, Lee HJ, Deane LA, Ornstein DK. Comparative analysis of laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion. *J Endourol.* 2007;21(12):1473-80.
26. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR Jr, Fergany AF, Aron M, Kaouk J, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. *Urology.* 2007;70(5):910-5.
27. Poulakis V, Moros V, Kostakos E, Haramis G, Pisiotis N, Wiklund P. Intracorporeal robotic (ICRN) versus extracorporeal open neobladder (ECON) formation after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): Preliminary report of a prospective randomized trial. *Eur Urol Suppl.* 2011; 10(2):273.

CIRURGIA ESTÉTICA GENITAL MASCULINA

Antônio Silvinato de Almeida Filho

Carlos Abib Cury

Eloisio Alexsandro da Silva

Paulo Henrique Egydio

Wanderley Marques Bernardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais e utilizou palavras-chaves (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Penis OR Scrotum OR Glans Penis) AND (Ligaments OR Traction OR Adipose Tissue OR Bioplasty OR Hyaluronic Acid OR Biocompatible Materials OR Polytetrafluoroethylene OR Absorbable Implants).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar o suporte científico para a prática de procedimentos estéticos na genitália masculina.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS (ou, em inglês, World Health Organization – WHO), saúde é definida não apenas como a ausência de doença, mas como o bem-estar biopsicossocial de um indivíduo¹. Dessa forma, encontra-se bem fundamentado o papel ativo da cirurgia estética como promotora da saúde, aprimorando a percepção da imagem corporal, a autoestima e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida do indivíduo². Recentemente, houve um aumento na procura de homens por procedimentos cirúrgicos estéticos como, por exemplo,



lifting facial, lipoaspiração, implantes de prótese de silicone, entre outros, e, mais recentemente, por procedimentos para melhor adequação da aparência estética genital. A genitália sempre foi um mito na nossa sociedade³. Estamos vivendo um momento de (re) evolução do comportamento sexual, que pode ser evidenciado, entre outros fatores, por essa grande procura por procedimentos estéticos genitais. Ultimamente, a exposição genital do indivíduo encontra-se mais evidente devido ao comportamento sexual moderno, que inclui maior número de parceiros, ato sexual realizado à luz acesa, exposição genital gratuita na internet, facilidade de acesso à pornografia, modelos genitais com o tamanho acima da média usados na indústria pornográfica etc. Portanto, apesar de não existirem números oficiais, não devemos nos surpreender por essa grande demanda de homens aos consultórios médicos, procurando por procedimentos cirúrgicos genitais de natureza puramente estética. Apesar da demanda, o suporte científico demonstrando o real benefício desses procedimentos é controverso e, portanto, a prática desses procedimentos se torna marginalizada. Há vários relatos isolados na literatura sobre complicações nos procedimentos cirúrgicos estéticos na genitália masculina^{4,5}. Entretanto, não está clara a incidência dessas complicações, nem as taxas de sucesso cirúrgico e de satisfação dos pacientes.

1. QUAL É A MELHOR TÉCNICA PARA ALONGAMENTO PENIANO?

Dois estudos série de casos descrevem a secção do ligamento suspensório peniano como uma forma de alongar o pênis^{6,7}(C). Protogerou et al. realizaram esse procedimento em 40 pacientes, obtendo um aumento no comprimento peniano que variou de 2,3 a 5,1 cm no estado flácido e 1,4 a 3,2 cm no estado ereto, com 67,5% dos pacientes satisfeitos com o resultado⁶(C). Por sua vez, Li et al. realizaram a mesma técnica cirúrgica em 42 pacientes, com ganho que variou de -1 a +3 cm, com apenas 35% dos pacientes satisfeitos, sendo que, nos pacientes diagnosticados com transtorno dismórfico corporal, os resultados de satisfação foram ainda piores (27%)⁷(C).

Dois estudos série de casos recomendam a utilização de aparelhos extensores como método de primeira linha para alongamento peniano^{8,9}(C). Nikoobakht et al. acompanharam 23 pacientes com comprimento peniano médio de $8,8 \pm 1,2$ cm, que se queixavam de “pênis pequeno”. Eles utilizaram um aparelho extensor peniano por quatro a seis horas/dia nas primeiras duas semanas e, posteriormente, por 9 horas/dia até completar três meses. Os autores observaram um aumento significativo para $10,5 \pm 1,2$ cm no tamanho do pênis no final de três meses de uso do aparelho⁸(C). Resultado semelhante foi obtido por Gontero et al., estudando 15 pacientes que utilizaram outro extensor peniano por, no mínimo, quatro horas/dia, durante seis meses. Ao final do sexto mês de seguimento, os pacientes obtiveram um aumento no comprimento peniano de cerca de 2,3 cm em estado flácido, com bom aceite por parte dos pacientes⁹(C).





Quatro artigos fazem referência ao alongamento peniano, durante o tratamento cirúrgico da disfunção erétil, consistindo no implante de prótese peniana, associado à faloplastia ventral (zetaplastia penoescrotal)¹⁰⁻¹³(C). Miranda Souza et al. realizaram essa cirurgia em 47 pacientes, sendo que 98% se declararam satisfeitos com o resultado estético e 84% referiram subjetivamente um aumento no tamanho do pênis. Os mesmos autores compararam esses pacientes com um grupo controle de 37 indivíduos que se submeteram ao implante de prótese, porém sem a faloplastia ventral. Nesse grupo, 84% dos indivíduos relataram algum grau de diminuição subjetiva no tamanho do pênis¹³(C).

Um artigo relata a injeção de toxina botulínica no pênis como uma maneira de alongá-lo em estado flácido¹⁴(C). Shaeer et al. procederam à aplicação de 100 U de toxina botulínica na túnica dartos na base do pênis de dez indivíduos com queixa de pênis pequeno apenas em estado flácido. Ao final do estudo, 70% dos pacientes referiram um aumento aparente do pênis em flacidez, e nenhum efeito colateral foi documentado.

Os demais trabalhos descrevem, de uma forma resumida e não padronizada, algumas técnicas já usadas de alongamento peniano, sem, entretanto, apresentar resultados detalhados¹⁵⁻²¹(C).

Recomendação

Não existe técnica-padrão. Cirurgias com potencial de comprometimento funcional não são recomendadas. As técnicas cirúrgicas para alongamento peniano têm resultados controversos, estando restritas a casos selecionados após avaliação psicológica. A proposta de aumento peniano como um procedimento cosmético do pênis normal ainda é considerada uma técnica investigacional, reservada a pacientes selecionados, e que somente poderá ser realizada em centros médicos credenciados, de acordo com as normas de pesquisa envolvendo seres humanos, estabelecidas pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e pela Resolução 1478/97 do Conselho Federal de Medicina.

2. QUANDO INDICAR BIOPLASTIA DO ESCROTO?

Quanto à injeção de agentes de preenchimento subdérmico com a intenção de provocar aumento do escroto, nenhum artigo foi encontrado na literatura.

Recomendação

A ausência de literatura não permite recomendação.

3. QUANDO INDICAR BIOPLASTIA DE GLANDE?

Todos os artigos relacionados à bioplastia de glande envolveram a injeção de gel de ácido hialurônico²²⁻²⁴(C). Kim e colaboradores estudaram 100 pacientes





com queixa subjetiva de “pênis pequeno,” que foram submetidos à injeção glandar de ácido hialurônico. Houve um aumento significativo na circunferência média da glândula, de $9,1 \pm 0,6$ cm para $14,9 \pm 0,8$ cm, ao final de um ano de seguimento, com 77% dos pacientes satisfeitos com o resultado²³(C).

Recomendação

Não há dados de literatura suficientes para uma avaliação de resultados e de complicações no longo prazo. A injeção de ácido hialurônico é o único procedimento estudado para bioplastia de glândula, com resultados transitórios.

4. QUAL TÉCNICA UTILIZAR PARA ENGROSSAMENTO PENIANO?

Foram recuperados estudos que avaliaram diversas técnicas para engrossamento do pênis como a utilização de enxertos de derme, veia safena, retalho subdérmico inguinal, injeção de ácido hialurônico e gel de poliacrilamida (PMMA).

Kwak et al. procederam à injeção de cerca de 20 ml de gel de ácido hialurônico na haste peniana de 50 pacientes. Comparado aos valores basais ($7,48 \pm 0,35$ cm), notou-se um aumento significativo na circunferência peniana em estado flácido ($11,26 \pm 0,33$ cm), acompanhado pela satisfação da maioria dos pacientes e pela ausência de efeitos colaterais documentados²⁵(C).

Yang et al. descreveram uma técnica de engrossamento que consistia na incisão longitudinal dos corpos cavernosos e posteriormente a utilização de um enxerto de veia safena ou de PTFE. Em ambos os casos, houve um aumento médio de 1,0 cm a 2,3 cm na circunferência peniana em estado flácido e de 1,5 cm a 3,0 cm em ereção, porém, num seguimento de cinco anos, notou-se uma redução desses valores em alguns pacientes, variando de 0,5 a 1,0 cm. Os autores ressaltaram que, após a cirurgia, todos os pacientes apresentaram ereções satisfatórias, vida sexual ativa, sem complicações importantes²⁶(C).

Alei et al. descreveram o uso de uma matriz acelular derivada da derme suína exclusivamente para o aumento do diâmetro da haste peniana. Foram avaliados objetivamente e subjetivamente 69 pacientes por um período de um ano, com resultados satisfatórios, sem complicações sérias²⁷(C).

Recomendação

Cirurgias com potencial de comprometimento funcional não devem ser indicadas. Não há dados de literatura suficientes para avaliação de resultados e de complicações de longo prazo.



5. EXISTE INDICAÇÃO PARA A LIPOASPIRAÇÃO DA REGIÃO PRÉ-PÚBICA NA ESTÉTICA GENITAL MASCULINA?

Foi recuperada na busca apenas uma série de casos. Kang et al. realizaram esse procedimento em 52 pacientes que apresentavam circunferência peniana média menor que 7,5 cm. Realizou-se uma lipoaspiração da região pré-pubiana, promovendo um aumento aparente no comprimento peniano e, posteriormente, procedeu-se à injeção do tecido adiposo autólogo no corpo do pênis, com a finalidade de engrossamento. Após o sexto mês de pós-operatório, a circunferência peniana proximal foi $9,29 \pm 0,82$ cm e a distal, $9,34 \pm 0,86$ cm, sendo esses aumentos considerados significativos. A única complicação relatada foi a formação de um nódulo gorduroso no pênis em um paciente²⁸(C).

Recomendação

Não há dados de literatura suficientes para avaliação de resultados e de complicações de longo prazo.

RECOMENDAÇÃO GERAL

São necessários estudos de melhor qualidade metodológica para indicação de procedimentos de estética genital.





REFERÊNCIAS

1. Laurenti R. A mensuração da qualidade de vida. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):361-2.
2. Ferreira LM. Cirurgia plástica: uma abordagem antropológica. *Rev Soc Bras Cir Plást.* 2004; 19(1):37-40.
3. Lefkowitz ES, Gillen MM, Shearer CL, Boone TL. Religiosity, sexual behaviors, and sexual attitudes during emerging adulthood. *J Sex Res.* 2004; 41(2):150-9.
4. Ono S, Ogawa R, Hyakusoku H. Complications after polyacrylamide hydrogel injection for soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126(4):1349-57.
5. Park MK, Kim HK, Park KY, Li K, Seo SJ, Hong CK. Complications Following BellaGen™ Injection. *Ann Dermatol.* 2011; 23(Suppl 3):S306-9.
6. Protogerou V, Anagnostopoulou S, Venierates D, Troupis T, Plagou M, Vlassis K, et al. Penis ligaments: their use in “increasing” the size of the penis in penile augmentation procedures. Anatomical description in human cadavers and clinical results of a phalloplasty series. *Ann Ital Chir.* 2010;81(3):199-204.
7. Li CY, Kayes O, Kell PD, Christopher N, Minhas S, Ralph DJ. Penile suspensory ligament division for penile augmentation: indications and results. *Eur Urol.* 2006; 49(4):729-33. Epub 2006 Jan 31. PubMed PMID: 16473458.
8. Nikoobakht M, Shahnazari A, Rezaeidanesh M, Mehrsai A, Pourmand G. Effect of penile-extender device in increasing penile size in men with shortened penis: preliminary results. *J Sex Med.* 2011; 8(11):3188-92.
9. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, Bartoletti R, Pappagallo G, Tizzani A, et al. A pilot phase-II prospective study to test the ‘efficacy’ and tolerability of a penile-extender device in the treatment of ‘short penis’. *BJU Int.* 2009; 103(6):793-7.
10. Carrion R. Ventral phalloplasty. *J Sex Med.* 2010; 7(9):2914-7.
11. Caso JR, Myers MD, Wiegand L, Rodriguez A, Hann S, Carrion R. Phalloplasty and penile implant surgery. *Curr Urol Rep.* 2009; 10(6):475-7.
12. Caso J, Keating M, Miranda-Sousa A, Carrion R. Ventral phalloplasty. *Asian J Androl.* 2008; 10(1):155-7.
13. Miranda-Sousa A, Keating M, Moreira S, Baker M, Carrion R. Concomitant ventral phalloplasty during penile implant surgery: a novel procedure that optimizes patient satisfaction and their perception of phallic length after penile implant surgery. *J Sex Med.* 2007; 4(5):1494-9.
14. Shaeer O, Shaeer K, Shaeer A. Botulinum toxin a (Botox) for relieving penile retraction. *J Sex Med.* 2009; 6(10):2788-94.
15. Alter GJ. Augmentation phalloplasty. *Urol Clin North Am.* 1995; 22(4):887-902.
16. Austoni E, Guarneri A, Gatti G. Penile elongation and thickening--a myth? Is there a cosmetic or medical indication? *Andrologia.* 1999;31 (Suppl 1):45-51.
17. Colombo F, Casarico A. Penile enlargement. *Curr Opin Urol.* 2008; 18(6):583-8.
18. Dillon BE, Chama NB, Honig SC. Penile size and penile enlargement surgery: a review. *Int J Impot Res.* 2008;20(6):519-29.
19. Panfilov DE. Augmentative phalloplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(2):183-97.



20. Ralph D, Gonzalez-Cadauid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, et al. Trauma, gender reassignment, and penile augmentation. *J Sex Med.* 2010; 7(4 Pt 2):1657-67.
21. Vardi Y, Har-Shai Y, Gil T, Gruenwald I. A critical analysis of penile enhancement procedures for patients with normal penile size: surgical techniques, success, and complications. *Eur Urol.* 2008; 54(5):1042-50.
22. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2004; 16(6):547-51.
23. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel. *Int J Impot Res.* 2003; 15(6):439-43.
24. Micheels P, Saint Hillier S, Elias B, Pujos E. Hyaluronan and the "mushroom" technique: an assessment of hyaluronan injections into the glans. *Dermatol Surg.* 2012; 38(2):e1-7.
25. Kwak TI, Oh M, Kim JJ, Moon du G. The effects of penile girth enhancement using injectable hyaluronic acid gel, a filler. *J Sex Med.* 2011; 8(12):3407-13.
26. Yang B, Liu XR, Hong QQ, Qiu RS, Ji CY. A comparative study on two kinds of surgical procedures of penile corpora cavernosa augmentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62(3):357-64.
27. Alei G, Letizia P, Ricottilli F, Simone P, Alei L, Massoni F, et al. Original technique for penile girth augmentation through porcine dermal acellular grafts: results in a 69-patient series. *J Sex Med.* 2012; 9(7):1945-53.
28. Kang DH, Chung JH, Kim YJ, Lee HN, Cho SH, Chang TH, et al. Efficacy and safety of penile girth enhancement by autologous fat injection for patients with thin penises. *Aesthetic Plast Surg.* 2012; 36(4):813-8.



VERRUGAS GENITAIS, CONDILOMA ACUMINADO E PAPILOMAVÍRUS (HPV)

*Alberto Rosenblat
Homero Guidi
Letícia Medeiros
Sylvio Quadros Mercês Júnior
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A diretriz foi elaborada a partir de questões clínicas relevantes e relacionados ao diagnóstico e tratamento de verrugas genitais, condiloma acuminado e papilomavírus humano. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e *Outcome*), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (MEDLINE/Pubmed, Embase, Lilacs/SciELO, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica com utilização de instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD e GRADE para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, eles foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net), incluindo a evidência disponível de maior força.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Disseminar as principais recomendações quanto ao diagnóstico e tratamento de verrugas genitais, condiloma acuminado e papilomavírus humano.

INTRODUÇÃO

O HPV está relacionado com lesões exofíticas (verrucosas) anogenitais em



homens e mulheres. Além disso, alguns tipos de HPV podem originar lesões com potencial oncogênico em vários sítios anatômicos extragenitais em ambos os sexos.

Os tipos de HPV 6 e 11 estão relacionados com verrugas genitais e têm baixo potencial maligno. Os tipos 16 e 18 são considerados de alto risco oncogênico e estão associados com a maioria dos tumores relacionados com o HPV (câncer de colo do útero, câncer anal, pênis, orofaringe, cabeça e pescoço e pele).

O grau de associação do HPV no desenvolvimento de tumores nesses sítios é variável. A relação mais intensa é com o câncer de colo do útero, em que o vírus está envolvido em praticamente 99% dos casos, porém os problemas causados por esse microrganismo na esfera masculina devem ser valorizados¹(D).

DIAGNÓSTICO

Quais são os possíveis métodos utilizados no diagnóstico de verrugas genitais, condiloma acuminado e papilomavírus humano?

Estratégia de busca:

(hvp OR condylomataacuminata OR human papillomavirus OR papillomavirus infections) AND diagnosis/narrow

Filtros: published in the last 5 years; male

1ª seleção: 65

Principais fatores de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 6

O diagnóstico das lesões causadas pelo HPV é essencialmente clínico.

Nos casos chamados subclínicos:

Peniscopia

Inspeção peniana magnificada após aplicação de solução de ácido acético a 5%. É um método associado à alta incidência de resultados falso-positivos, principalmente na vigência de processos inflamatórios (contraindicação formal do exame) e falso-negativos²(D). É considerado um bom teste para a detecção de lesões tipo condiloma plano, relacionadas com HPV, auxiliando na localização de locais passíveis de biópsia³(D).

Citopatologia diagnóstica

Recomendado para avaliação de parceiros sexuais de mulheres com NIC de alto grau (antigo NIC3)⁴(C).





Histopatologia (biópsia)

Indicada nas lesões clinicamente atípicas (sobretudo nos pacientes imunodeprimidos), naqueles que apresentam cronicidade e naqueles que não respondem aos tratamentos usuais. Além disso, a biópsia deve ser indicada nas lesões que sofreram modificações repentinas na sua forma e/ou coloração.

Biologia molecular

Atualmente não há recomendações consistentes para a realização de testes de biologia molecular em homens. Entretanto, a infecção por HPV em ambos os sexos somente pode ser confirmada através da demonstração do DNA do vírus nos espécimes estudados⁵(B). Desse modo, os testes de biologia molecular podem ser recomendados nas seguintes circunstâncias:

1. Parceira sexual com recidiva de infecção por HPV e/ou lesões intraepiteliais anogenitais de alto grau;
2. Suspeita clínica de lesões subclínicas recidivantes (i.e., balanopostites de repetição com tratamento adequado e após exclusão de patógenos usuais);
3. Suspeita de lesões pré-malignas do pênis (NIP).

Recomendação

O diagnóstico de HPV é essencialmente clínico. Para lesões subclínicas, pode-se fazer uso de peniscopia e/ou citopatologia e/ou histopatologia (biópsia) e/ou biologia molecular.

TRATAMENTO

Qual o tratamento mais adequado nas verrugas genitais, condiloma acuminado e papilomavírus humano?

Estratégia de busca:

(hpv OR condylomata acuminata OR human papillomavirus OR papillomavirus infections) AND therapy/narrow

Filtros: published in the last 5 years; male

1ª seleção: 92

Principais fatores de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 23

O HPV pode persistir de forma latente em tecidos macroscopicamente normais^{6,7}(C). O objetivo primordial do tratamento é a remoção das lesões visíveis.



Embora não exista evidência clínica atual de que o tratamento das verrugas genitais possa influenciar positivamente na incidência de cânceres anogenitais em ambos os sexos, o tratamento das lesões visíveis pode reduzir a persistência e a infectividade do DNA-HPV nos tecidos³(D). Além disso, a remoção das lesões relacionadas com o HPV pode ajudar a aliviar o impacto psicológico e o estresse psicosssexual, frequentemente observados tanto nos pacientes como nas suas parceiras. A escolha do tratamento baseia-se no número, tamanho, morfologia e localização das lesões. Além disso, a experiência do médico com o método de tratamento, a relação custo-benefício, os efeitos adversos e a preferência do paciente são importantes na tomada de decisão terapêutica. Os métodos de tratamento podem ser categorizados de acordo com o modo de ação:

A – Drogas antimetabólicas

- Podofilina a 10-25% em solução alcoólica ou em tintura de Benjoim⁸(A)⁹(D):
Taxa de eliminação – 42-50%
Recorrência – 46-60%
Não recomendável principalmente se parceira grávida. Mas nos demais pacientes seu uso deve ser substituído pela Podofilotoxina.
- Podofilotoxina 0,15% creme¹⁰⁻¹¹(A)¹²(D):
Taxa de eliminação – 45-70%
Recorrência v 38-65%
Boa relação custo-eficácia, e tratamento pode ser feito pelo paciente.
Não recomendável se a parceira estiver grávida.
- 5-fluorouracil (5-FU)^{13,14}(D):
Taxa de eliminação – 10-50%
Recorrência – 50%
Útil nas lesões uretrais.

B – Imunomodulação e terapia antiviral

- Imiquimode 5% creme¹²(D):
Taxa de eliminação – 56%
Recorrência – 13%
Tratamento de longa duração (o que pode afetar aderência ao tratamento).
Útil como tratamento adjuvante após terapia destrutiva.
Não indicado se a parceira estiver grávida.
- Interferon⁸(A)¹⁴(D)¹⁵(C):
Taxa de eliminação – 17-67%
Recorrência – 9-69%
Elevada taxa de efeitos colaterais e custo elevado.



- **BCG¹⁶(A):**
Taxa de eliminação – 80%
Recorrência – sem dados
Possibilidade de efeitos colaterais e sistêmicos.
- **Polyphenon E – sinecatequina 15% pomada¹³(D):**
Taxa de eliminação – 58%
Recorrência – 6-9%
Tratamento de longa duração (o que pode afetar aderência ao tratamento).
Custo elevado.
Não indicado se a parceira estiver grávida.

C – Métodos citodestrutivos

- **Eletrocauterização (com ou sem excisão cirúrgica de lesões maiores e/ou pediculadas)^{8,17}(A)¹⁸(D):**
Taxa de eliminação – 61- 94%
Recorrência – 26-40%
Boa relação custo-benefício e resultado imediato.
- **Crioterapia^{18,19}(D):**
Taxa de eliminação – 79-88%
Recorrência – 25-39%
Lesões prepuciais tratadas com o método podem apresentar fibrose ou queiloide e discromia.
- **Vaporização a laser de CO₂^{18,20}(D)²¹(C):**
Taxa de eliminação – 69-88%
Recorrência – 12-30%
Método apresenta alto custo. Ideal em imunossuprimidos, lesões meataise anogenitais externas.
- **Ácido tricloroacético (ATA) 80% a 90%²³⁻²⁵(C) ²²(A):**
Taxa de eliminação – 70%
Recorrência – 18%
Eficaz para lesões pequenas e em pequeno número (recidivas).
Aplicação dolorosa; considerar anestésico tópico prévio.

Circuncisão e HPV

Embora a circuncisão não seja um tratamento específico para as lesões HPV-induzidas, há fortes evidências de que exista uma associação inversa bastante robusta entre a prevalência do HPV e a circuncisão. Em uma meta-análise de



21 estudos, envolvendo 8.046 homens circuncidados e 6.336 homens não circuncidados, ficou demonstrado que a circuncisão está associada com uma taxa de probabilidade extremamente reduzida da prevalência do HPV nos homens operados em comparação com aqueles não operados (OR=0,57, IC: 95%). Esses benefícios estendem-se também à mulher quando considerados todos os efeitos deletérios das lesões HPV-induzidas. Recomenda-se, pois, como uma intervenção única valiosa para a redução do espectro dessas doenças, notadamente em países sem programas nacionais de vacinação contra o HPV e/ou programas de rastreamento efetivos do câncer de colo do útero, principal tumor relacionado com o HPV²⁶(A).

Recomendações

O objetivo do tratamento é a remoção das lesões visíveis, o que reduz a persistência e a infectividade do DNA-HPV nos tecidos. Não há um tratamento mais adequado. A circuncisão é valiosa para redução do espectro de todas as DSTs.

VACINA CONTRA HPV

Quando realizar a vacina para HPV em homens?

Estratégia de busca:

(hpv OR condylomataacuminata OR human papillomavirus OR papillomavirus infections AND vaccine

Filtros: published in the last 5 years; male

1ª seleção: 771

Principais fatores de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 12

Existem atualmente duas vacinas profiláticas contra o vírus do papiloma humano. A vacina contra os tipos 6, 11, 16 e 18, chamada quadrivalente, foi aprovada em 2006. Já a vacina bivalente, eficaz na proteção contra os tipos 16 e 18, teve aprovação em 2009. As vacinas não contêm o vírus nem seu DNA e são denominadas “vírus-likeparticles”, pois foram obtidas por engenharia genética a partir de uma das proteínas da cápsula viral. Desde 2006 a vacinação feminina vem sendo disponibilizada de forma assistencial (governamental) e comercial em mais de 60 países, sendo que os estudos que culminaram com os produtos comercializados tiveram início há mais de 12 anos²⁷⁻²⁹(A). Em outubro de 2011, o Comitê Nacional de Práticas de Imunizações dos Estados Unidos (ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices*), órgão ligado ao CDC (*Center*



for Disease Control), recomendou que a vacina quadrivalente contra o HPV fosse feita rotineiramente em todos os homens com idade entre 11 e 21 anos e nos homens homossexuais entre os 22 e 26 anos, além dos homens HIV positivos não previamente vacinados. Essa diretiva substitui a recomendação anterior, de 2009, que enfatizava que a vacina poderia ser utilizada em indivíduos do sexo masculino para prevenir as verrugas genitais, sem recomendar, contudo, a vacinação de todos os homens³⁰(**D**).

A recomendação inicial apontava três razões para a sua limitação (em 2009): 1) A vacina, até então, tinha sido documentada como efetiva na prevenção das verrugas genitais; 2) O custo-benefício da vacina em meninos era pobre no seu modelo proposto, diminuindo ainda mais com o crescimento da população feminina já vacinada; e, finalmente, 3) Que se deveria dar ênfase à vacinação feminina como medida mais efetiva na prevenção das infecções HPV-induzidas em termos de saúde pública^{30,31}(**D**). No entanto, estudos posteriores demonstraram que o efeito de “imunidade de rebanho,” com cobertura vacinal feminina efetiva, somente seria atingido com um índice de cobertura vacinal acima de 70%³²(**C**). Na prática, isso não se verificou, o que torna o custo-benefício da vacinação masculina interessante. Nos Estados Unidos, a cobertura não chega a 40% das meninas e, além disso, a nova recomendação leva em conta as recentes evidências demonstrando que a vacina previne a Neoplasia Intraepitelial Anal em homens, além das verrugas genitais³³(**B**)³⁴(**C**).

Atualmente, somente nos Estados Unidos, Áustria e Austrália existe um programa de vacinação para ambos os sexos. Dados referentes à Áustria ainda não estão disponíveis. Nos Estados Unidos e na Austrália, existe a recomendação, mas os programas são muito recentes e sem avaliação disponível. Na Austrália, após o programa vacinal feminino baseado na escola, ao qual 73% das meninas têm acesso, os dados apontam uma redução na prevalência de verrugas genitais de 59% nas mulheres entre os 12 e 26 anos e de 39% nos homens heterossexuais na mesma faixa etária. A prevalência de verrugas em mulheres não vacinadas e homens homossexuais não se alterou. Esses dados preliminares são animadores em relação ao efeito de longo prazo na redução dos tumores relacionados aos vírus, sendo que a Austrália iniciou a vacinação dos meninos em julho de 2012³²(**C**). Na Inglaterra, onde houve o uso da vacina bivalente, a cobertura foi de 84% das meninas. No entanto, não houve redução da prevalência de verrugas. Em setembro de 2012, a Inglaterra passou a utilizar a vacina quadrivalente, incluindo os meninos e homens³⁵(**D**). Num estudo recente de Hillman e colaboradores envolvendo aproximadamente 3.500 homens heterossexuais e 602 homens homossexuais (randomizado, duplo-cego, placebo controlado), avaliando imunogenicidade e eficácia da vacina nessa população, os autores demonstraram que 99,2% soro converteram para os tipos da vacina após sete meses. Com três anos de seguimento, 88,9%, 94%, 97,9% e 57% dos indivíduos mantinham a soro positividade, respectivamente, para os HPVs 6, 11, 16 e 18. Para todos os tipos de vírus a resposta foi maior em indivíduos da raça negra, comparativamente aos caucasianos





e asiáticos. A vacina foi altamente imunogênica em homens dos 16 aos 23 anos, com respostas comparáveis às das mulheres. Além disso, as respostas imunológicas foram consistentes com a eficácia da vacina na prevenção de infecção incidente e persistente do vírus, verrugas genitais e Neoplasia Intraepitelial Anal³⁶(**A**). Adicionalmente, já há dados de que a vacina efetivamente diminui a incidência de verrugas genitais e das Neoplasias Intraepiteliais Penianas em homens homossexuais³⁷(**B**). No Brasil, a vacina quadrivalente contra o HPV foi liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o sexo masculino em 2011, com a recomendação de que ela seja utilizada em todos os meninos e homens entre os 9 e 26 anos, conforme preconizado pela Anvisa³⁸(**D**). Em nosso país, por lei, as vacinas não utilizam nomes comerciais. Apesar disso, a vacina quadrivalente ainda não está disponível no sistema público para ambos os sexos. Não apenas o custo e outros entraves burocráticos de orçamento não permitiram ainda a sua inclusão no rol de vacinas públicas, mas também o modelo sobre o qual deveria ser baseado o programa. Os programas vacinais do Brasil, extremamente eficientes e exemplares, não estão fundados no modelo escolar. A Sociedade Brasileira de Urologia/ Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, diante da perspectiva de sólido embasamento do assunto nos próximos anos (hoje inexistentes no formato da medicina baseada em evidências em boa parte dos aspectos dessas doenças no homem), e considerando a sua importância epidemiológica, sugere e encoraja fortemente os urologistas brasileiros para que acompanhem o grande número de publicações científicas oriundas de um grupo multidisciplinar e multicêntrico, com participação marcante do Brasil em relação à sistematização dos dados, conhecimentos e estudos controlados representado pelo grupo de estudo H.I.M – *Human Papillomavirus in Men*³⁶(**A**).

Recomendações

1. A vacina quadrivalente contra o HPV deve ser utilizada em todos os meninos e homens entre os 9 e 26 anos, conforme preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
2. Não há necessidade de realizar exame prévio para detecção do HPV antes da vacinação nos homens que eventualmente já iniciaram a sua vida sexual.





REFERÊNCIAS

1. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 10):K17-28.
2. von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect*. 2000;76(3):162-8.
3. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 3):S73-6.
4. Bar-Am A, Niv J. The role of HPV DNA in the evaluation and follow-up of asymptomatic male sexual partners of females with CIN3. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(3):207-10.
5. de Carvalho JJ, Syrjänen KJ, Jacobino M, Rosa NT, Carvalho LZ. Prevalence of genital human papillomavirus infections established using different diagnostic techniques among males attending a urological clinic. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(2):138-43.
6. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med*. 1985;313(13):784-8.
7. Macnab JC, Walkinshaw SA, Cordiner JW, Clements JB. Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1052-8.
8. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med*. 1990;66(1):16-9.
9. von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Infect*. 2001;77(6):409-12.
10. von Krogh G. Podophyllotoxin for condylomata acuminata eradication. Clinical and experimental comparative studies on Podophyllum lignans, colchicine and 5-fluorouracil. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1981;98:1-48.
11. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect*. 2003;79(4):270-5.
12. Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of viral STIs. *Sex Transm Infect*. 1998;74(1):6-10.
13. Kodner CM, Nasraty S. What you should know about genital warts. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2345-6.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 3ª ed. Brasília; 1998. 70p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_controle_das_dst.pdf
15. Handley J, Hanks E, Armstrong K, Bingham A, Dinsmore W, Swann A, et al. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. *Pediatr Dermatol*. 1997;14(5):339-43.
16. Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis*. 1981;57(4):273-4.
17. Metaweia B, El-Nashar AR, Kamel I, Kassem W, Shamloul R. Application of viable bacille Calmette-Guérin topically as a potential therapeutic modality in condylomata acuminata: a placebo-controlled study. *Urology*. 2005;65(2):247-50.
18. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 2):S210-24.
19. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med*. 1997;102(5A):28-37.



20. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J*. 2006;12(3):5.
21. Padilla-Ailhaud A. Carbon dioxide laser vaporization of condyloma acuminata. *J Low Genit Tract Dis*. 2006;10(4):238-41.
22. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*. 1993;20(6):344-5.
23. Aynaud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO2 laser treatment. *Eur J Dermatol*. 2008;18(2):153-8.
24. Meltzer DI. Complications of body piercing. *Am Fam Physician*. 2005;72(10):2029-34.
25. Ahn WS, Huh SW, Bae SM, Lee IP, Lee JM, Namkoong SE, et al. A major constituent of green tea, EGCG, inhibits the growth of a human cervical cancer cell line, CaSki cells, through apoptosis, G(1) arrest, and regulation of gene expression. *DNA Cell Biol*. 2003;22(3):217-24.
26. Albero G, Castellsagué X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2012;39(2):104-13.
27. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-27.
28. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369(9576):1861-8.
29. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c3493.
30. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(20):630-2.
31. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(50):1705-8.
32. Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, Gilroy N, Chiu C, Macartney K. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(8):627-34.
33. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576-85.
34. Campos-Outcalt D. HPV vaccine is now routinely indicated for males. *J Fam Pract*. 2012;61(1):38-40.
35. Salisbury DM. Male vaccination against human papillomavirus. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(8):582-3.
36. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(2):261-7.
37. Yancey AM, Pitlick JM, Forinash AB. The prophylactic role for the human papillomavirus quadrivalent vaccine in males. *Ann Pharmacother*. 2010;44(7-8):1314-8.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AVALIAÇÃO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (HPB)

João Pádua Manzano
Wanderley Marques Bernardo

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Disseminar as principais recomendações na avaliação inicial do paciente com sintomas do trato urinário inferior.

Como deve ser realizada a avaliação inicial do paciente com sintomas do trato urinário inferior?

Estratégia de busca:

lower urinary tract symptoms OR benign prostatic hyperplasia OR BPH OR prostatic adenoma OR benign prostatic hypertrophy AND diagnosis/narrow

1ª seleção: 1072

Principais fatores de exclusão: estudos não relacionados ao P.I.C.O., artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 6

Os sintomas do trato urinário inferior (STUI) constituem uma síndrome clínica que pode ser causada por várias condições, e a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é a mais frequente dessas causas. A avaliação inicial de um indivíduo com STUI e provável etiologia por HPB, sem doença neurológica concomitante, consiste de: história clínica, questionário de sintomas I-PSS, exame físico incluindo toque retal, exame de urina, dosagem de creatinina plasmática e dosagem do antígeno prostático específico (PSA).

História clínica: devem-se abordar a condição global da saúde, a duração e natureza dos STUI, antecedentes de cirurgias, doenças neurológicas e metabólicas



que possam afetar o trato urinário e uso de medicamentos. Antecedentes familiares de câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB) e litíase^{1,2,3}(D).

Questionário de sintomas I-PSS: instrumento validado e utilizado mundialmente para quantificar os STUI. A graduação dos sintomas e do incômodo que acarretam impacto na qualidade de vida pode auxiliar na decisão terapêutica. Escores até 7 são considerados sintomas leves; entre 8 e 19, moderados; e de 20 a 35, intensos. Os resultados do tratamento clínico ou cirúrgico também podem ser avaliados, embora não exista uma correlação estreita com outros parâmetros (fluxo urinário, volume residual, estudo Fluxo/Pressão). A confiabilidade do escore é afetada pelo estado cognitivo, grau de escolaridade e outras condições que interfiram na compreensão das perguntas^{1,2,3}(D). Em estudo clínico com 5.986 pacientes avaliados, o escore IPSS foi considerado como critério independente para definir aumento do risco de HPB em 35% dos casos ($p < 0,001$)⁴(A).

Exame físico (incluindo toque retal): os requisitos mínimos são o exame neurológico sumário e o toque retal. Deve-se pesquisar a função sensitiva e motora do períneo e membros inferiores. O exame digital da próstata deve avaliar o volume, consistência, formato e presença de nódulos, além do tônus do esfíncter anal^{1,2,3}(D).

Exame de urina: a análise dos elementos do sedimento (urina tipo 1) pode demonstrar hematúria, piúria, glicosúria, proteinúria e outras anormalidades que implicarão necessidade de investigações complementares^{1,2,3}(D).

Dosagem do PSA: o nível do PSA guarda correlação estreita com o volume prostático e pode ser utilizado como instrumento de estimativa do volume da glândula^{1,2,3}(D). Em estudo clínico com 5.986 pacientes avaliados, o valor do PSA foi considerado como critério independente para definir aumento do risco de HPB em 34% dos casos ($p < 0,001$)⁴(A).

Dosagem de creatinina plasmática: o risco de perda de função renal não é significativamente maior em portadores de HPB em comparação com população geral na mesma faixa etária, entretanto o custo-benefício compensa a solicitação do exame^{1,3}(D).

Ultrassonografia do trato urinário inferior e próstata via abdominal: permite a avaliação do volume e formato da próstata, protrusão para o interior da bexiga, medida da espessura da parede vesical, identificação de divertículos, cálculos ou tumores vesicais, além do volume urinário residual^{1,3}(C). A utilização desse exame para definição do comprimento do lobo médio da próstata oferece maior sensibilidade (90%) e especificidade (73%), com VPP de 76% e VPN de 85% no diagnóstico de obstrução intravesical, sem diferença estatisticamente significativa para o diagnóstico e avaliação de hiperatividade do detrusor⁶(B).

Exames opcionais

Diário miccional: o formulário com informações do horário, número de micções e volume de cada micção pode ser útil, em especial para indivíduos com





predominância de noctúria, pois pode identificar poliúria noturna^{1,2,3}(D).

Urofluxometria: é útil quando se planeja uma terapia invasiva e para avaliar a resposta ao tratamento instituído. O fluxo máximo baixo está associado à obstrução infravesical, porém é incapaz de diferenciar a obstrução da hipocontratibilidade do músculo detrusor^{1,2,3} (D).

Volume residual: a estimativa do volume residual é realizada de maneira não invasiva pela ultrassonografia suprapúbica. Há grande variabilidade individual, principalmente nos casos de hiperdistensão vesical e, portanto, não tem valor significativo como avaliação isolada^{1,2,3}(D).

Estudo urodinâmico: consegue diferenciar a obstrução infravesical da hipocontratibilidade do músculo detrusor^{1,2,3,6}(D). Tem como desvantagem o fato de ser invasivo. É recomendável nas seguintes condições: volume urinário na fluxometria menor que 150 mL, indivíduos sintomáticos com fluxo máximo maior ou igual a 15 mL/s, idade inferior a 50 anos ou superior a 80 anos, volume residual maior que 300 mL, doença neurológica associada, hidronefrose bilateral, antecedente de cirurgia pélvica radical e falha de tratamento.

Ultrassonografia transretal: não substitui o exame digital da próstata na avaliação rotineira do paciente com STUI por HPB, não tendo por essa razão indicação para ser realizado^{1,3}(D).

Ultrassonografia de rins e vias urinárias: é recomendável quando os níveis de creatinina estão elevados, na presença de hematúria, suspeita de litíase urinária e antecedente de infecção do trato urinário alto^{1,2,3}(D).

Uretrocistografia: pode ser realizada em pacientes com suspeita de estenose de uretra (traumática ou manipulação uretral previa)^{1,2,3}(D).

Uretrocistoscopia: pode ser útil em pacientes com hematúria, suspeita de câncer de bexiga ou de estenose de uretra^{1,2,3,4}(D).

Recomendações

1. A avaliação inicial de um indivíduo com STUI e provável etiologia por HPB consiste de: história clínica, questionário IPSS, exame físico incluindo toque retal, exame de urina, dosagem de creatinina plasmática, PSA e ultrassom do trato urinário inferior e próstata via abdominal.
2. Constituem avaliações opcionais a ser recomendadas em casos selecionados: ultrassom de trato urinário superior, estudo urodinâmico, volume residual, uretrocistografia e uretrocistoscopia.
3. O ultrassom transretal não substitui o toque retal.





REFERÊNCIAS

1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185(5):1793-803.
2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Guidelines on non-neurogenic treatment of male LUTS. Arnhem, NE: European Association of Urology; 2011. [acesso dez 2013]. Disponível em: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf
3. Sociedade Brasileira de Urologia; Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Hiperplasia prostática benigna. Rio de Janeiro; 2006. (Projeto Diretrizes). Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/24-Hiperpla.pdf
4. Schenk JM, Hunter-Merrill R, Zheng Y, Etzioni R, Gulati R, Tangen C, ET al. Should modest elevations in prostate-specific antigen, International Prostate Symptom Score, or their rates of increase over time be used as surrogate measures of incident benign prostatic hyperplasia? *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):741-51.
5. Pascual EM, Polo A, Morales G, Soto A, Rogel R, García G, et al. Usefulness of bladder-prostate ultrasound in the diagnosis of obstruction/hyperactivity in males with BPH. *Arch Esp Urol*. 2011;64(9):897-903.
6. Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J; International Scientific Committee. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol*. 2009;181(4):1779-87.



TRATAMENTO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

*João Pádua Manzano
Wanderley Marques Bernardo*

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Orientar os médicos sobre as mais indicadas possibilidades terapêuticas que possibilitam melhora dos sintomas do trato urinário e da qualidade de vida do paciente, bem como previnem complicações relacionadas com a evolução da hiperplasia prostática benigna.

INTRODUÇÃO

Uma proporção significativa de homens com hiperplasia prostática benigna (HPB) não necessita de tratamento. A observação não implica necessariamente a ausência de tratamento. Podemos obter melhora dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) adotando algumas medidas não farmacológicas, como a redução da ingestão hídrica noturna, a redução do consumo de cafeína e seus derivados e de bebida alcoólica, e evitando o uso de descongestionantes e anti-histamínicos. São candidatos à vigilância ativa os homens com sintomas do trato urinário leves ou moderados, com impacto mínimo na qualidade de vida, e necessidade de reavaliação anual¹(D).

Quais são as possibilidades terapêuticas medicamentosas que proporcionam melhora dos sintomas do trato urinário e previnem complicações relacionadas à evolução da hiperplasia prostática benigna?



Estratégia de busca:

(lower urinary tract symptoms OR benign prostatic hyperplasia OR benign prostatic hypertrophy) AND (drug treatment OR drug therapy OR medical management OR adrenergic alpha antagonist OR 5 alpha reductase OR antimuscarinic OR PDE5) AND random*

1ª seleção: 1.379

Principais fatores de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 18

Fitoterapia: em decorrência da falta de evidência científica, não se recomenda o uso sistemático de fitoterápicos para tratamento dos STUI associados à HPB²(A).

Alfa-bloqueadores: estão envolvidos na regulação do tônus da musculatura lisa da próstata e do colo vesical e são mediadores críticos na sintomatologia do trato urinário inferior e na fisiopatologia dos STUI devido à HPB. Por essa razão, os bloqueadores alfa são drogas de primeira linha no tratamento dos sintomas da HPB³(A). Alfa-bloqueadores atualmente disponíveis: doxazosina, tansulosina, alfuzosina, terazosina, silodosina. Apesar de existirem pequenas diferenças entre os alfa-bloqueadores, todos são igualmente eficazes e levam a uma queda objetiva de 4 a 6 pontos do IPSS-AUA, o suficiente para a maioria dos pacientes referir melhora significativa dos sintomas. São consideradas drogas muito competentes como monoterapia no tratamento dos STUI associados à HPB³(A). Os pacientes candidatos à monoterapia com alfa-bloqueadores são principalmente aqueles com STUI moderados a severos e com impacto na qualidade de vida. A melhora sintomática é percebida pelo paciente em até quatro semanas e pode se estender por longo período³(A). Os alfa-bloqueadores são eficazes no tratamento dos STUI associados à HPB, mas o seu mecanismo de ação não impede a evolução da doença, apenas o alívio dos sintomas³(A). Os efeitos colaterais mais comuns de bloqueadores são astenia, tontura e hipotensão ortostática.

Inibidores da enzima 5-alfa-redutase (5AR): existem atualmente duas medicações que atuam inibindo a 5AR: a finasterida e a dutasterida. A finasterida é o inibidor seletivo da isoenzima tipo II e a dutasterida, o inibidor não seletivo, inibindo as isoenzimas I e II. Os inibidores de 5-alfa-redutase podem ser prescritos a homens com sintomas do trato urinário baixo e próstata aumentada (> 40 mL) ou PSA elevado (> 1,6 ng/mL), podem prevenir a progressão da doença reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda^{3,4,5,6,7}(A)⁸(B). Uma limitação ao uso da monoterapia com inibidores da 5AR é o período de ação: para a melhora sintomática dos STUI associados à HPB são necessários entre quatro e seis meses de terapia. Os efeitos adversos mais relevantes incluem diminuição da libido, disfunção erétil e desordens de ejaculação. De 1 a 2% dos pacientes desenvolvem





ginecomastia (aumento das mamas com sensibilidade na mama ou mamilo). E não há associação estatisticamente significativa do uso da dutasterida com o aumento do risco de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral⁹(A).

Antimuscarínicos: estes medicamentos têm a propriedade de inibir a ação da acetilcolina e, conseqüentemente, reduzir a contratilidade do músculo detrusor. As drogas disponíveis atualmente no Brasil são: oxibutinina, tolterodina, darifenacina, solifenacina. Os antagonistas de receptores muscarínicos devem ser considerados em homens com sintomas do trato urinário baixo que apresentam predominantemente sintomas de armazenamento vesical¹⁰(A). Essa classe medicamentosa deve ser utilizada com cautela em homens com HPB e obstrução infravesical, principalmente com resíduo pós-miccional elevado, devido à possibilidade de esvaziamento incompleto e desenvolvimento de retenção urinária aguda¹⁰(A). Os efeitos adversos mais comuns incluem boca seca, constipação, dificuldades de micção, nasofaringite, tontura, confusão mental e agitação.

Terapia combinada: a combinação de alfa-bloqueadores e inibidores da 5-alfa-redutase é um tratamento efetivo para pacientes com STUI moderados a intensos, aumento do volume prostático (> 40 mL), PSA elevado (> 1,6 ng/mL) e fluxo urinário máximo reduzido. O uso da terapia combinada é válido não apenas para alívio dos sintomas, mas para reduzir a progressão da HPB^{3,4,5,6,7}(A)⁸(B). A terapia combinada não é recomendada para tratamento com duração inferior a um ano e deve ser prescrita com cuidado em homens com suspeita de obstrução infravesical e resíduo pós-miccional elevado^{3,4,5,6,7}(A)⁸(B).

Inibidores da PDE5: vários estudos comprovam o efeito dos inibidores da PDE5 (iPDE5) no tratamento da HPB^{11,12,13,14}(A). Os prováveis mecanismos de ação são decorrentes dos efeitos sobre o relaxamento do músculo liso, na proliferação de células endoteliais, na melhora do fluxo sanguíneo e na atividade sobre os nervos eferentes prostáticos¹⁵(D). Atualmente a tadalafila (5 mg uma vez ao dia) está aprovada no Brasil para o tratamento dos sintomas urinários associados à HPB. Essa indicação está baseada em ensaios clínicos, randomizados e duplo-cegos comparados com placebo que mostraram redução significativa do IPSS em doze semanas^{12,13,16,18}(A). Estudo prospectivo placebo-controlado de tadalafila com tamsulosina como comparador ativo mostrou que tadalafila levou a diminuição do IPSS semelhante a tamsulosina a partir da primeira semana. Como os iPDE5 são indicados para o tratamento da disfunção erétil, essa classe terapêutica pode ser uma opção no tratamento dos pacientes que apresentam as duas patologias^{12,13,16}(A). O uso combinado de tadalafila 5 mg combinado com finasterida 5 mg, por mais de 26 semanas, em pacientes com HPB, com IPSS \geq 13 e volume prostático \geq 30 ml, comparado com o uso de placebo associado a finasterida, mostrou redução estatisticamente significativa tanto no IPSS ($p < 0,02$) quanto na qualidade de vida, com melhora dos sintomas de trato urinário baixo ($p < 0,001$) e melhora da disfunção erétil¹⁷(A).



Recomendações

1. Homens com sintomas leves ou moderados, com impacto mínimo na qualidade de vida, são candidatos à vigilância ativa.
2. Os alfa-bloqueadores são recomendados no tratamento dos STUI associados à HPB, com melhora rápida dos sintomas, porém seu mecanismo de ação não interfere na evolução da doença.
3. Os inibidores da 5-alfa-redutase são recomendados para homens com sintomas do trato urinário inferior, próstata aumentada e/ou PSA elevado. Os resultados começam a ser observados em alguns meses (quatro a seis meses), no entanto, podem prevenir a progressão da doença reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda.
4. A terapia com inibidores da 5-alfa-redutase associada a alfa-bloqueadores é recomendada para homens com sintomas do trato urinário inferior moderados a intensos, próstata aumentada e/ou PSA elevado e fluxo urinário máximo reduzido.
5. Os antagonistas de receptores muscarínicos devem ser considerados com cautela em homens com sintomas do trato urinário baixo que apresentam predominantemente sintomas de armazenamento vesical.
6. Os inibidores da PDE5 são recomendados no tratamento dos STUI associados à HPB. Essa classe terapêutica pode ser uma opção no tratamento dos pacientes que apresentam disfunção erétil e STUI associados à HPB.
7. Os pacientes devem ser alertados para os eventuais efeitos colaterais do tratamento medicamentoso da HPB.
8. Em decorrência da falta de evidência científica, não existe recomendação para o uso de fitoterápicos no tratamento dos STUI associados à HPB.





REFERÊNCIAS:

1. Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2009;19(1):3-6.
2. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD001423.
3. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, Crawford ED, Kaplan SA, Sihnlik SA, Brawer MK, Lepor H. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials*. 2003;24(2):224-43.
4. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, et al., Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology*. 1999;54(4):662-9.
5. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008;179(2):616-21; discussion 621.
6. Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, Emberton M, Wilson TH, Brotherton BJ, et al.. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score (IPSS) after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and lower urinary tract symptoms (LUTS): 4-year results CombAT study. *BJU Int*. 2013 Oct 15. doi: 10.1111/bju.12500.
7. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2179-84.
8. Boyle P, Roehrborn C, Harkaway R, Logie J, de la Rosette J, Emberton M. 5-Alpha reductase inhibition provides superior benefits to alpha blockade by preventing AUR and BPH-related surgery. *Eur Urol*. 2004;45(5):620-6; discussion 626-7.
9. Loke YK, Ho R, Smith M, Wong O, Sandhu M, Sage W, et al. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor - Dutasteride. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):405-15.
10. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):487-507.
11. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int*. 2011;107(7):1110-6.
12. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med*. 2012;9(1):271-81.
13. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an



- international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol.* 2012;61(5):917-25.
14. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61(5):994-1003.
 15. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(3):292-301.
 16. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2009;56(4):727-35.
 17. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and Safety of the Coadministration of Tadalafil Once Daily with Finasteride for 6 Months: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study in Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2013 Oct 2. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.059.
 18. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology.* 2013;82(3):667-73.



TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

*João Pádua Manzano
Wanderley Marques Bernardo*

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Demonstrar possibilidades terapêuticas minimamente invasivas para o tratamento de hiperplasia prostática benigna.

Quais são as possibilidades terapêuticas minimamente invasivas para o tratamento de sintomas da hiperplasia prostática benigna?

Estratégia de busca

(lower urinary tract symptoms OR benign prostatic hyperplasia OR benign prostatic hypertrophy) AND (transurethral microwave thermotherapy OR transurethral needle ablation OR prostatic stent OR ethanol chemoablation OR embolization therapeutic OR botulinum toxin) AND random*

1ª seleção: 667

Principais fatores de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 14

Os procedimentos minimamente invasivos para tratamento dos sintomas da HPB apresentam-se como técnicas atraentes, devido à sua facilidade de realização e possibilidade de tratamento ambulatorial. Porém de modo geral apresentam resultados clínicos insatisfatórios quando comparados aos tratamentos cirúrgicos, além de alta taxa de retratamento.



Termoterapia transuretral por micro-ondas (TUMT): é a emissão de radiação de micro-ondas através de uma antena intrauretral, proporcionando calor para o interior da próstata, o que leva à destruição tecidual, apoptose e denervação de receptores α , reduzindo assim a obstrução. A TUMT é um procedimento ambulatorial e uma alternativa para pacientes idosos com comorbidades e para aqueles que apresentam risco anestesiológico elevado ou são inaptos ao tratamento invasivo^{1,2,3}(A).

Ablação prostática através de agulha transuretral (TUNA™): fornece baixo nível de energia de radiofrequência para a próstata por meio de agulhas transuretrais inseridas até o parênquima prostático. A TUNA™ é uma alternativa à ressecção transuretral da próstata (RTUP) para pacientes que desejam adiar ou evitar a RTUP. No entanto, os pacientes devem estar cientes das expressivas taxas de retratamento e menor melhora dos sintomas e qualidade de vida^{4,5,6}(A).

Stent prostático: é uma alternativa ao cateterismo vesical de demora em homens sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico. O uso de stents requer detrusor com bom funcionamento. A inserção é realizada em ambiente ambulatorial, sob anestesia local, e sua colocação é confirmada por ultrassonografia abdominal ou cistoscopia^{7,8}(A)⁹(B).

Injeções de etanol ou toxina botulínica: injeções intraprostáticas de etanol ou toxina botulínica para homens com STUI moderado a intenso devido à HPB ainda estão em fase experimental e devem ser realizadas somente em ensaios clínicos¹⁰(A) ¹¹(B).

Embolização seletiva das artérias prostáticas: a embolização seletiva de artérias prostáticas para homens com STUI moderado a intenso devido à HPB ou homens com retenção urinária ainda é experimental e deve ser realizada apenas em ensaios clínicos^{12,13,14}(C).

Recomendações

1. Termoterapia transuretral por micro-ondas (TUMT) e ablação prostática através de agulha transuretral (TUNA™) podem ser alternativas para pacientes idosos e/ou com comorbidades que desejam adiar ou evitar RTUP.

2. Stents são alternativa ao cateterismo vesical de demora em homens sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico.



REFERÊNCIAS

1. Hoffman RM, MacDonald R, Monga M, Wilt TJ. Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int.* 2004;94(7):1031-6
2. Floratos DL, Kiemenev LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, de La Rosette JJ. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol.* 2001;165(5):1533-8.
3. Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, et al. A Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH--a randomized controlled multicenter study. *Urology.* 2002;60(2):292-9.
4. Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol.* 2003;17(2):103-7.
5. Roehrborn CG, Burkhard FC, Bruskwitz RC, Issa MM, Perez-Marrero R, Naslund MJ, et al. The effects of transurethral needle ablation and resection of the prostate on pressure flow urodynamic parameters: analysis of the United States randomized study. *J Urol.* 1999;162(1):92-7.
6. Hindley RG, Mostafid AH, Brierly RD, Harrison NW, Thomas PJ, Fletcher MS. The 2-year symptomatic and urodynamic results of a prospective randomized trial of interstitial radiofrequency therapy vs transurethral resection of the prostate *BJU Int.* 2001;88(3):217-20.
7. Guazzoni G, Montorsi F, Coulange C, Milroy E, Pansadoro V, Rubben H, et al. A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study. *Urology.* 1994;44(3):364-70.
8. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ, Emberton M, van der Meulen JH. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int.* 2006;98(4):806-10.
9. Van DMM, Mochtar CA, Wijkstra H, Laguna MP, de la Rosette JJ. The bell-shaped nitinol prostatic stent in the treatment of lower urinary tract symptoms: experience in 108 patients. *Eur Urol.* 2006;49(2):353-9.
10. Grise P, Plante M, Palmer J, Martinez-Sagarra J, Hernandez C, Schettini M, et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol.* 2004;46(4):496-501; discussion 501-2.
11. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology.* 2009;73(1):90-4.
12. Nabi G, Sheikh N, Greene D, Marsh R. Therapeutic transcatheter arterial embolization in the management of intractable haemorrhage from pelvic urological malignancies: preliminary experience and long-term follow-up. *BJU Int.* 2003;92(3):245-7.
13. Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, Duarte M, Mendes JR, Oliveira AG. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(1):11-9.
14. DeMeritt JS, Elmasri FF, Esposito MP, Rosenberg GS. Relief of benign prostatic hyperplasia-related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(6):767-70.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

*João Pádua Manzano
Wanderley Marques Bernardo*

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Demonstrar as possibilidades cirúrgicas no tratamento de hiperplasia prostática benigna.

Estratégia de busca

(lower urinary tract symptoms OR benign prostatic hyperplasia OR benign prostatic hypertrophy) AND (transurethral surgery OR transurethral resection OR TURP OR prostatectomy OR transurethral holmium laser enucleation OR HoLEP OR transurethral holmium laser resection OR HoLRP OR laser vaporization OR laparoscopic retropubic) AND random*

1ª seleção: 942

Principais fatores de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 18

Quais são as principais indicações para tratamento cirúrgico da hiperplasia prostática benigna (HPB)?

A cirurgia da próstata é geralmente necessária para pacientes com sintomas urinários moderados ou intensos, que apresentam indicações absolutas para esse procedimento: retenção urinária recorrente ou refratária, incontinência por transbordamento, infecções recorrentes do trato urinário, cálculos ou divertículos na bexiga, hematúria macroscópica devido à HPB, ou dilatação do trato urinário



superior devido à HPB, com ou sem insuficiência renal. Além disso, a cirurgia é geralmente necessária quando os pacientes obtiveram alívio insuficiente dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) ou do resíduo pós-miccional (RPM) após a instituição dos tratamentos conservadores ou medicamentosos (indicações relativas de cirurgia).

Quais são as possibilidades cirúrgicas no tratamento da hiperplasia prostática benigna?

Ressecção transuretral da próstata (RTUP): este procedimento é adequado e eficaz para o tratamento cirúrgico primário em homens com sintomas urinários do trato inferior moderados ou intensos. É considerado padrão para próstata entre 30 e 80 g^{1,2,3,4}(A). A RTUP bipolar é uma alternativa com eficácia semelhante à da monopolar. A escolha entre monopolar ou bipolar deve ser baseada na experiência do cirurgião⁵(B).

Incisão transuretral da próstata (ITUP): reduz a obstrução prostática pela divisão do colo vesical e próstata, sem remoção de tecido. Nos pacientes com indicação adequada, a ITUP promove resultados equivalentes aos da RTUP. A escolha entre a RTUP e a ITUP é baseada no volume prostático, de modo que próstatas menores que 30 g são adequadas para ITUP.

Prostatectomia aberta: está indicada para pacientes com próstatas maiores que 80 g ou na presença de grandes divertículos ou cálculos de bexiga. As complicações perioperatórias são maiores quando comparadas às da RTUP. Esse é o procedimento cirúrgico para o tratamento de HPB mais invasivo, porém o mais eficaz e duradouro para o tratamento dos STUI decorrentes da HPB^{6,7}(B)-⁸(A)⁹(B).

Enucleação da próstata com holmium laser (HoLEP) ou ressecção da próstata com holmium laser (HoLRP): a ressecção é normalmente realizada em próstatas menores que 60 mL, enquanto a enucleação é utilizada para glândulas maiores. Estudos recentes sugerem um possível papel da enucleação transuretral como opção para os homens com próstatas maiores e em uso de anticoagulantes. A disúria é a complicação pós-operatória mais comum. Em estudos que a comparam com a cirurgia aberta, os resultados são ligeiramente inferiores, porém semelhantes aos obtidos por RTUP, e os custos são maiores, envolvendo necessidade de equipamentos específicos. Por outro lado, a curva de aprendizagem para a enucleação com holmium laser é maior do que a de outras tecnologias^{10,11,12}(A). Com relação à taxa de complicações em longo prazo, os resultados disponíveis para a HoLEP são comparáveis aos da RTUP^{10,11,12}(A). Em meta-análise de 23 ensaios clínicos randomizados comparou-se a RTUP monopolar ou a prostatectomia aberta com outras técnicas cirúrgicas (técnica bipolar, HoLEP, vaporização fotosselativa com laser) em 2.245 pacientes, e a HoLEP foi o único procedimento que mostrou diferença estatisticamente significativa na redução do escore IPSS ($p = 0,005$) em comparação com RTUP, sem diferença na melhoria da qualidade de vida e no volume residual urinário¹³(A).



Vaporização fotoseletiva da próstata com laser: esta técnica leva à remoção imediata de tecido prostático e conseqüente redução dos STUI. A desvantagem do procedimento é o fato de não haver material para estudo anatomopatológico. Os escores dos sintomas melhoraram de forma consistente em todos os estudos, assim como escores de qualidade de vida (QV) e fluxo urinário máximo¹⁴(B)^{15,16}(A). A segurança intraoperatória para pacientes anticoagulados ou de alto risco cardiovascular é superior à da RTUP e deve ser considerada¹⁴(B)^{15,16}(A). A disúria é a complicação pós-operatória mais comum.

Prostatectomia simples laparoscópica ou robótica: pode ser realizada como alternativa à cirurgia aberta para próstatas grandes, porém a cirurgia geralmente é mais demorada, requer maior treinamento e curva de aprendizado longa. Não há dados publicados suficientes para embasar uma recomendação de tratamento^{17,18}(B).

Recomendações

1. A RTUP monopolar é o procedimento cirúrgico padrão para próstatas entre 30 e 80 g e STUI moderados a intensos devido à HPB e STUI refratário ao tratamento medicamentoso.
2. A ITUP é alternativa à RTUP e pode ser recomendada para próstatas menores que 30 g.
3. A prostatectomia aberta é a primeira opção de tratamento cirúrgico em homens com próstatas maiores que 80 g, STUI moderado a intenso devido à HPB e refratário ao tratamento medicamentoso.
4. A vaporização fotoseletiva da próstata com laser é alternativa menos invasiva à RTUP para homens com STUI moderado a intenso devido à HPB, em próstatas pouco aumentadas.
5. A HoLEP é alternativa menos invasiva que a cirurgia aberta para homens com sintomas do trato urinário inferior moderado a intenso devido à HPB e próstatas grandes.
6. A prostatectomia simples laparoscópica ou robótica pode ser realizada como alternativa à cirurgia aberta para próstatas grandes, porém não há dados publicados suficientes para basear uma recomendação de tratamento.



REFERÊNCIAS

1. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med.* 1995;332(2):75-9.
2. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. *BJU Int.* 2012;110(11):1595-601.
3. Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *Prostate.* 2004;58(3):248-51.
4. Lourenço T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol.* 2010;28(1):23-32.
5. Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol.* 2008;22(8):1587-95.
6. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology.* 2004;64(2):306-10.
7. Gacci M, Bartoletti R, Figlioli S, Sarti E, Eisner B, Boddi V, et al. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. *BJU Int.* 2003;91(3):196-200.
8. Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2001;166(1):172-6.
9. Helfand B, Mouli S, Dedhia R, McVary KT. Management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with open prostatectomy: results of a contemporary series. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2557-61; discussion 2561. PubMed
10. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1465-9.
11. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol.* 2008;53(4):744-9.
12. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2008;53(1):160-6.
13. Aho TF. Holmium laser enucleation of the prostate: a paradigm shift in benign prostatic hyperplasia surgery. *Ther Adv Urol.* 2013;5(5):245-53.
14. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, Abe C, Rieken M, Reich O, et al. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol.* 2008;54(4):893-901.
15. Capitán C, Blázquez C, Martín MD, Hernández V, de la Peña E, Llorente C. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol.* 2011;60(4):734-9. 16. Al-Ansari A, Younes N, Sampige VP, Al-Rumaihi K, Ghafouri A, Gul T, et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol.* 2010;58(3):349-55.
17. Sotelo R, Spaliviero M, Garcia-Segui A, Hasan W, Novoa J, Desai MM et al. Laparoscopic retroperitoneal simple prostatectomy. *J Urol.* 2005;173(3):757-60.
18. Matei DV, Brescia A, Mazzoleni F, Spinelli M, Musi G, Melegari S, et al. Robot-assisted simple prostatectomy (RASP): does it make sense? *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E972-9.



BIÓPSIA DE PRÓSTATA

*Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José de Ribamar Rodrigues Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Letícia Medeiros
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A diretriz foi realizada a partir da elaboração de questões clínicas relevantes e relacionadas às indicações de biópsia prostática. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e *Outcome*), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (MEDLINE/Pubmed, Embase, Lilacs/SciELO, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD e GRADE para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa Scale para estudos observacionais¹. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford², incluindo a evidência disponível de maior força.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Disseminar as principais recomendações em biópsia de próstata (indicações e complicações).



INTRODUÇÃO

O diagnóstico definitivo do câncer de próstata (CaP) é estabelecido pela biópsia, realizada preferencialmente por via transretal guiada por ultrassom. Por ser exame invasivo com riscos de complicações, sua execução deve ser limitada a pacientes com suspeita de CaP, determinada pela alteração do PSA e/ou exame digital retal da próstata.

A primeira biópsia de próstata foi realizada em 1937 com agulha de Vim Silvermann digitalmente dirigida. Com o advento da ultrassonografia transretal em 1981, as biópsias passaram a ser realizadas por esse método, através de agulhas apropriadas. A biópsia executada com seis punções, sistemática e aleatória, revolucionou a técnica para o diagnóstico do CaP, sendo conhecida como biópsia sextante³(B).

Com a atualização do antígeno prostático específico (PSA) como ferramenta de rastreamento do CaP a partir de 1994 houve um aumento considerável na indicação da biópsia prostática, com muitos resultados falso-negativos sendo evidenciados. Biópsias subsequentes em pacientes nos quais persistia a suspeita de CaP se tornaram frequentemente necessárias.

Estratégia de busca

(prostate OR prostatic neoplasm) AND ((biopsy/methods*) OR (biopsy/complications*))
= 803

Principais fatores de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 13

1. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES PARA BIÓPSIA DE PRÓSTATA?

Além das indicações clínicas, deve-se levar em conta na recomendação de biópsia o benefício terapêutico que oferece ao paciente em caso de diagnóstico do câncer. O Índice de *Performance Status* (IPS), que leva em consideração a capacidade física do indivíduo e a presença de comorbidades, deve ser avaliado a fim de evitar diagnósticos desnecessários em pacientes muito idosos ou clinicamente debilitados que não vão se beneficiar de tratamento curativo.

A realização indiscriminada de biópsias apresenta, além dos riscos inerentes ao procedimento (infecção, hemorragia, risco anestésico, entre outros), a probabilidade de detecção de neoplasias clinicamente insignificantes assim como os riscos decorrentes de eventual tratamento. Com o objetivo de reduzir a execução de biópsias desnecessárias, alguns critérios têm sido adotados para restringir sua indicação.





O toque retal (TR) tem valor preditivo positivo de 5% a 30% em pacientes com PSA abaixo de 2 ng/mL. Aproximadamente 18% dos diagnósticos de CaP são feitos com base exclusivamente em alterações do TR. A presença de alteração no TR constitui forte indicação para realização de biópsia e está comumente associada a doença agressiva (Gleason ≥ 7)⁴(A)⁵(C).

O PSA, uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas, não se constitui em marcador câncer específico, podendo estar alterado em outras afecções prostáticas como HPB, prostatite e traumas. O exato nível de corte do PSA a ser utilizado para indicar a biópsia é controverso. Apesar da sua relação direta com a presença do CaP, estudos recentes demonstraram que mesmo com níveis reduzidos, a incidência da neoplasia pode ser significativa. Em pacientes com níveis de PSA (ng/mL) $\leq 0,5$, de 0,6 a 1,0, de 1,1 a 2,0, de 2,1 a 3,0 e 3,1 a 4 ng/mL, a incidência de CaP é de 7%, 10%, 17%, 24% e 27%, respectivamente⁶(A).

Sob o ponto de vista prático, em pacientes com PSA acima de 10 ng/mL, sem suspeita de prostatite aguda, a biópsia deve ser sempre realizada. Naqueles com PSA abaixo de 2,5 ng/mL, ela tem indicação em situações especiais como TR suspeito e/ou velocidade do PSA elevada ($> 0,5$ ng/mL/ano). Naqueles com PSA entre 2,5 ng/mL e 10 ng/mL, alguns parâmetros colaboram para aumentar a especificidade na detecção do CaP e diminuir o número de biópsias desnecessárias⁷(D):

Relação PSA livre/PSA total cuja probabilidade de encontro de CaP é descrita na Tabela 1. A análise dessa tabela mostra que, quando a relação é menor do que 10%, o aumento do risco do diagnóstico do CaP é significativo. Em contrapartida, para valores maiores do que 20% a probabilidade de CaP é reduzida. Na prática é utilizada para indicação da biópsia quando o PSA se encontra entre 4,0 e 10 ng/dl. Para valores inferiores de PSA seu emprego ainda é controverso.

Tabela 1. Probabilidade de CaP baseado no tPSA e na %PSALT

PSA (ng/mL)	Probabilidade de CaP (%)	%PSALT	Probabilidade de CaP (%)
1 a 3	-	< 20	11
4 a 10	25	0 a 10	56
-	-	10 a 15	28
-	-	15 a 20	20
-	-	20 a 25	16
-	-	> 25	8

Velocidade do PSA: o aumento do PSA durante determinado período de tempo pode ajudar na distinção entre os pacientes com HPB e aqueles com CaP. Esse conceito introduzido por Carter recebeu o nome de velocidade do PSA (PSAV). A PSAV em níveis maiores que 0,75 ng/mL por ano foi associada a maior probabilidade do diagnóstico do CaP, o que foi confirmado em estudos subsequentes. Em pacientes



com níveis de PSA entre 4,0 ng/mL e 10,0 ng/mL, esse nível de corte apresenta sensibilidade de 79% e especificidade de 90%. Com níveis de PSA abaixo de 4,0 ng/mL sua sensibilidade diminuiu para 11%. Embora seja um parâmetro útil, a aplicação clínica da PSAV deve ser feita com muita cautela.

Densidade do PSA: conceitualmente densidade do PSA (PSAD) consiste na divisão do valor plasmático do PSA pelo volume prostático estimado por ultrassonografia transretal. Foi demonstrada uma relação direta entre o risco de CaP e a densidade do PSA. Catalona e colaboradores demonstraram que a utilização de valores iguais ou superiores a 0,15 como referência para a indicação de biópsia prostática em pacientes com PSA entre 4,0 ng/mL e 10,0 ng/mL faz com que metade dos CaP nesses pacientes não seja detectada. Valores de corte mais baixos aparentemente aumentam a especificidade e a sensibilidade. Os valores da densidade do PSA também se mostraram diretamente relacionados com a agressividade tumoral e com as taxas de recorrência após tratamento.

A correta estimativa da densidade do PSA requer a realização de ultrassonografia transretal, que é método desconfortável, invasivo e de custo elevado. A PSAD pelas razões destacadas não é amplamente utilizada.

PSA Ajustado à Idade: reconhecidamente os níveis sanguíneos de PSA não se mantêm estáveis ao longo da vida. Existe uma clara tendência de elevação sérica com o aumento da idade e por essa razão os valores devem ser ajustados. (Tabela 2)

Tabela 2: Valores de PSA ajustados à idade

Idade (anos)	Valor normal de PSA (ng/mL)
-	0 – 2,5
40-49	3,5
50-59	4,5
60-69	6,5
70-79	

A utilização de estratégias como a medida da densidade do PSA, o PSA ajustado à idade, a velocidade de PSA e a dosagem de suas formas moleculares ainda é feita sob ressalvas, uma vez que, entre elas, somente a %PSALT comprovadamente resultou no aumento da acurácia da detecção do CaP.

2. QUAL ANTIBIÓTICO PROFILAXIA RECOMENDADA ANTES DA REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA?

O antibacteriano habitualmente usado é a levofloxacina ou a ciprofloxacina oral na dosagem de 500 mg, uma hora antes do procedimento. Nos pacientes



diabéticos, imunodeprimidos, em uso recente de corticoide, disfunção urinária grave, próstatas > 75 gramas, administram-se mais duas doses subsequentes a cada 24 horas. Nos casos de portadores de valvulopatias cardíacas, é necessário utilizarmos esquemas específicos e rigorosos de profilaxia⁸(**B**).

3. QUANDO ESTÁ INDICADA A REBIÓPSIA DE PRÓSTATA?

Em inúmeras situações clínicas a suspeita de CaP persiste apesar do resultado negativo da biópsia. Reconhece-se que aproximadamente um terço dos tumores não é diagnosticado na biópsia inicial.

A probabilidade de diagnóstico de CaP se reduz com a realização de procedimentos subsequentes. A taxa de detecção em quatro biópsias consecutivas foi respectivamente de 34%, 19%, 8% e 7%. Esse fato justifica o questionamento de até quando persistir na realização de rebiópsias⁹(**B**).

4. QUAIS SÃO OS FATORES PREDITIVOS E INDICATIVOS PARA REBIÓPSIA DE PRÓSTATA?

1. Persistência/aumento dos níveis de PSA;
2. TR alterado;
3. Proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP).

A presença focal de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grau como achado isolado não constitui informação relevante que justifique a indicação sistemática de rebiópsia. Entretanto, em casos com PIN extenso e multifocal a alternativa de nova biópsia deve ser considerada.

Buscando melhorar a acurácia das biópsias subsequentes, inúmeros progressos foram obtidos, relacionados à técnica do procedimento, aos métodos de imagem e laboratoriais:

Biópsia de Saturação: conceitualmente significa a retirada de pelo menos 20 fragmentos da próstata. Essa técnica favorece o aumento nas taxas de detecção do CaP entre 13,5 e 41%. Sua acurácia, como já destacado, tem tendência a redução em pacientes com biópsias negativas subsequentes assim como diagnóstico de tumores menos agressivos¹⁰(**D**).

PCA3: a dosagem elevada do PCA3 na urina se mostrou superior ao PSA total e à relação do PSAL/T na detecção de CaP. Sua maior indicação é na determinação da necessidade de rebiópsia em homens com biópsias iniciais negativas. Entretanto, o nível de corte ainda não está bem estabelecido, conforme demonstrado na tabela abaixo¹¹(**C**).



Tabela 3: PCA3 Escore de precisão no diagnóstico de câncer de próstata: valores de corte 20 vs 35

Acurácia	PCA3\geq20	VS	PCA3\geq35
Sensibilidade	90,6%		71,9%
Especificidade	27,9%		41,8%
Valor preditivo positivo	31,9%		31,5%
Valor preditivo negativo	88,9%		80,0%
Acurácia no diagnóstico	44,9%		50,0%
-	-		8

Exames de Imagem: a ultrassonografia reconhecidamente tem menor acurácia na identificação de CaP. Novas modalidades têm sido introduzidas, com resultados iniciais superiores à técnica convencional, porém ainda não foram incorporadas na prática clínica. Destaque-se nesse cenário a elastografia e a US com contraste específico (*C.CEUS*). A RM é superior à US na identificação do CaP, principalmente em casos de localização na região anterior. A espectroscopia pode ser utilizada visando ao aumento da acurácia da RM, com taxa de detecção do CaP de 29,2% e sensibilidade de 83%. A modalidade multiparamétrica constituiu avanço significativo e, quando associada à US para direcionar biópsias das áreas suspeitas, eleva o índice de positividade em 55%.

Recomenda-se, preferencialmente, realizar a nova biópsia após pelo menos seis semanas da inicial e, se houver indicação de terceira ou quarta rebiópsias, aguardar oito semanas¹²(B). Não há maior índice de complicações quando seguidas tais recomendações. A indicação da terceira ou quarta biópsias segue de acordo com a suspeita clínica da lista dos fatores preditivos¹³(B).

5. QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA DE PRÓSTATA?¹⁰(B)

- **IMEDIATAS**
Sangramento retal: 2,1%;
Hematúria: 62%;
Episódios vasovagais: 2,8%.
- **TARDIAS**
Febre: 2,9%;
Hemospermia: 9,8%;
Disúria persistente: 7,2%;
Infecção: 2,5%;



Prostatite aguda: 1,8%;

Uro-sepsis: 0,1%.

Não há consenso quanto ao exato número de fragmentos na rebiópsia, entretanto, mais da metade dos diagnósticos foi feita nos novos fragmentos, além das sextantes¹²(**B**). O número de fragmentos na biópsia prostática deve ser de pelo menos oito, representativos das diferentes regiões da glândula com ênfase nas áreas suspeitas ao exame retal ou ultrassonografia. Na biópsia inicial, número de fragmentos superior a 12 não aumenta significativamente a acurácia do exame. Deve-se reservar essa conduta para os casos de rebiópsias¹⁴(**B**).

Recomendações

Indicações de biópsia:

- Toque retal prostático alterado;
- PSA > 10 ng/mL;
- PSA entre 4 e 10 ng/mL, considerar a relação entre PSA livre e total: indicada se < 10%;
- PSA entre 2,5 e 4 ng/mL em pacientes jovens ou pertencentes a grupos de risco: considerar velocidade do PSA.

Técnica:

- Profilaxia antibacteriana;
- Punções dirigidas pela ultrassonografia (acima de dez fragmentos envolvendo as faces laterolaterais).

Indicações de rebiópsia:

- Alteração no toque retal;
- Aumento/persistência dos níveis elevados de PSA;





- Presença de PIN extenso e multifocal;
- Proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP).

REFERÊNCIAS

1. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The New Cattle Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, CA: The Ottawa Hospital Research Institute; 2013.
2. University of Oxford. Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based: Levels of Evidence (March 2009).
3. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-4; discussion 74-5.
4. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
5. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581-8.
6. 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 \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-46.
7. Steuber T, O'Brien MF, Lilja H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. *Eur Urol*. 2008;54(1):31-40.
8. Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J Urol*. 2002;168(3):1021-3.
9. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. 1994;151(6):1571-4.
10. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur Urol*. 2002;42(2):93-103.
11. Pepe P, Fraggetta F, Galia A, Skonieczny G, Aragona F. PCA3 score and prostate cancer diagnosis at repeated saturation biopsy. Which cut-off: 20 or 35? *Int Braz J Urol*. 2012;38(4):489-95.
12. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001;166(5):1679-83.
13. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol*. 2002;168(2):500-3.
14. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol*. 2004;171(3):1089-92.

CÂNCER DE PRÓSTATA: DIAGNÓSTICO

*Aguinaldo Cesar Nardi
Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José de Ribamar Rodrigues Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Nathalia Carvalho de Andrada
Wanderley Marques Bernardo*

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: Prostate Neoplasms, Adenocarcinoma, Prostate/pathology, Prostate/anatomy & histology, Prostatic Intraepithelial Neoplasia, Early Detection of Cancer, Neoplasm Staging, Neoplasm Grading, Neoplasm Invasiveness, Disease Progression, Age Factors, Aged, Questionnaires, Life Expectancy, Quality of Life, Risk Assessment, Algorithms, Nomograms, Digital Rectal Examination, Prostate-Specific Antigen, Tissue Kallikreins/blood, Tumor Markers, Biological/blood, Prostate cancer antigen 3 (PCA3), antigens,neoplasm/urine, Reference Values, Sensitivity and Specificity, Likelihood Functions, ultrasonography, Endosonography, Elastocity Imaging Techniques, Elastography, Ultrasonography, Doppler, Color; Contrast Media/diagnostic use; Ultrasonography, Interventional, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Tomography, X-Ray Computed, Biopsy, Biopsy, Needle; Biopsy, Fine-Needle, Biopsy/adverse effects; Perineum or Rectum; anesthesia, local; anesthetics, local; lidocaine, adjuvantes, anesthesia; complications, pain, hemorrhage, Cytodiagnosis.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.



OBJETIVO

Auxiliar o médico no diagnóstico de câncer de próstata diante da suspeita da doença.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é a forma mais comum de câncer não cutâneo em homens e a segunda maior causa de mortalidade por câncer masculino. O Instituto Nacional de Câncer (Inca) estimou que no ano de 2012 ocorreram 60.180 casos novos de câncer de próstata no Brasil, o que corresponde a uma incidência de 62 casos novos a cada 100 mil homens; com maior incidência na Região Sudeste, onde a ocorrência é estimada em 78 casos por cada 100 mil homens¹(**A**).

A prevalência do CaP em população brasileira varia de acordo com a raça²(**B**), como também acontece em outros países^{3,4}(**A**). A prevalência entre negros é de 9,6% e entre brancos, de 5,6%²(**B**). Além da raça, os fatores de risco que influenciam a prevalência da doença são a idade do paciente e a sua história familiar^{5,6}(**D**). Há necessidade de esforços para aumentar a conscientização desses riscos, pois habitualmente os homens não têm percepção dessas associações⁵(**D**).

Há 20 anos o risco de um homem de 50 anos de idade desenvolver CaP como doença clínica era de 9,5% e o risco de morrer pelo tumor era de 2,9%, mas o diagnóstico histológico desse tumor ocorria em até 42% dos pacientes⁷(**D**). Essa grande discrepância entre a alta prevalência de alterações histológicas e a menor prevalência de doença clínica decorre da evolução desse tumor como doença indolente ou câncer de baixo grau, que pouco ameaça a vida e cujo tratamento aumenta a morbidade, piorando a qualidade de vida. A taxa de incidência mundial cresceu 25 vezes, em parte pelas políticas de rastreamento¹(**A**). Atualmente o risco de diagnóstico de CaP durante a vida é de 16,2% e o risco de morte decorrente desse tumor aumentou para 11%³(**A**). Pelo comportamento indolente a taxa de mortalidade por câncer de próstata é pequena, principalmente quando comparada com a de outros tipos de tumor. Homem com tumor de baixo grau (Gleason < 7) tem risco mínimo de morrer no seguimento de 20 anos, com seis mortes por 1.000 pessoas/ano; já homem com tumor de alto grau (Gleason \geq 7) apresentam 121 mortes por 1.000 pessoas/ano⁸(**B**).

O desafio do diagnóstico exige distinguir precocemente o paciente cujo tumor tem maior potencial de agressividade, permitindo que o tratamento específico seja oportuno, necessário e com baixa taxa de morbidade, além de aumentar a expectativa de vida com qualidade⁹(**B**)¹⁰(**D**).

O diagnóstico de CaP é suspeitado após a realização do toque retal e da dosagem do antígeno prostático específico (PSA). O diagnóstico definitivo é estabelecido por meio da biópsia. Novos marcadores e os exames de imagens serão utilizados em situações específicas.



1. QUAL É O BENEFÍCIO DA UTILIZAÇÃO DE TOQUE RETAL (TR) PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)?

Para avaliar o risco individual de CaP é indispensável a realização do TR¹¹(**B**). O TR em urologista experiente apresenta sensibilidade de 48-59% e especificidade de 89-92%, o que permite aumentar a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para 40%, assim como em homens brancos, de 5,6% (prevalência pré-teste) para 28% diante de TR alterado (RV+ = 6,00 com IC 95% 299-12,03)^{12,13}(**B**). Em estudo brasileiro que avaliou somente homens de baixo risco e com PSA < 10 (média de 5,2 ng/dl) e idade média de 67 anos, o toque retal apresentou sensibilidade 50% (IC 95% 33,4-66,6) e especificidade de 71,1% (IC 95% 61,5-79,4%), fornecendo RV+ = 1,79 (IC 95% 1,23-2,59), com aumento da certeza diagnóstica de 9,6% para 17%¹⁴(**B**).

A análise de 6.630 homens saudáveis acima de 50 anos encontrou 15% deles com alteração ao TR. Arbitariamente nessa coorte somente os pacientes com PSA ≥ 4,0 ng/ml foram biopsiados, ou seja, somente 17,6% dos pacientes foram estudados. A biópsia diagnosticou CaP em quase 4% desses homens, sendo concordante a alteração do TR com a biópsia em 55% dos casos. A concordância entre o TR e o resultado do anatomopatológico após prostatectomia radical ocorreu em 56% dos casos¹⁵(**B**).

A análise recente de pacientes com indicação de realização de biópsia prostática confirma a importância da realização do TR¹⁶⁻¹⁸(**B**). Permanece concordante a alteração do TR com o resultado da biópsia positiva para CaP em 50% dos casos. Destaca-se o fato que de 14%¹⁶(**B**) até 18%¹⁷(**B**) dos pacientes com biópsia positiva tinham somente o TR alterado, e 31% dos pacientes com biópsia positiva apresentavam valores de PSA normais para a idade¹⁶(**B**). A presença de alteração no TR constitui forte indicação para realização de biópsia, pois comumente esse fato se relaciona com doença avançada (Gleason ≥ 7)¹⁷(**B**). No seguimento de até oito anos de pacientes com alteração do TR mas com primeira biópsia negativa há probabilidade de desenvolvimento de CaP em somente 3% dos pacientes¹⁹(**B**).

Apesar da indicação de realização de TR em cada consulta médica urológica²⁰(**D**), essa recomendação apresenta aderência em somente 22,3% dos casos na prática clínica²¹(**B**).

Recomendação

É indispensável realização de toque retal para aumento de possibilidade diagnóstica. Diante de alterações detectadas ao toque há concordância diagnóstica após prostatectomia em 50% dos casos; até 1/5 dos pacientes terá somente alteração ao toque retal e 1/3 deles terá câncer apesar de valores de PSA dentro da normalidade para a idade. Ainda é necessário reforço de recomendação dessa ferramenta diagnóstica, uma vez que tem a melhor razão de verossimilhança positiva entre os métodos diagnósticos (RV+ = 5,36) e baixa adesão na prática clínica (22%).





2. QUAL É O BENEFÍCIO DA UTILIZAÇÃO DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CaP)?

Ainda não existe um marcador tumoral ideal para diagnóstico de CaP, mas o PSA é o marcador mais utilizado, apesar de baixas especificidade e razão de verossimilhanças positivas²²(D). O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais prostáticas, podendo estar alterado em outras afecções como hipertrofia benigna da próstata, prostatites e/ou traumas. Há necessidade de associar a informação do PSA com outros fatores preditivos de doença²³(B), para identificar homens com risco de doença clínica sem fazer superdiagnóstico de doenças indolentes²⁴(D). Entretanto, o valor de PSA é um preditor independente de morte por CaP, havendo aumento de risco diante de $PSA \geq 4$ ng/dl²⁵(B). Deve ser dosado sem uso de medicamentos que alteram o seu nível, antes de qualquer intervenção cirúrgica, na ausência de prostatite aguda e/ou infecção urinária e sem terapia de reposição androgênica prévia.

Ao analisar homens com $PSA \geq 4,0$ ng/dl houve concordância do PSA e suspeita de CaP na biópsia prostática em 82% dos casos e de 75% com o resultado anatomopatológico após prostatectomia radical¹⁵(B). A associação do TR com o PSA aumenta a concordância diagnóstica com o anatomopatológico para CaP em 78% dos casos¹⁵(B). Trabalho posterior avaliou o benefício de realizar a biópsia mais precocemente em 7.943 homens entre 55 e 74 anos com $PSA \geq 3,0$ ng/dl, independentemente do resultado do TR. A taxa de detecção de CaP foi semelhante, antes de quase 4% e agora 4,9%. Utilizando-se $PSA \geq 3,0$ ng/dl há maior proporção de doença restrita ao órgão e os volumes tumorais menores²⁶(B).

A sensibilidade e especificidade do PSA variam de acordo com o ponto de corte. Se utilizarmos o corte 2,5 ng/dl há aumento da sensibilidade, mas com perda de especificidade. (S = 91,3% E = 14,37% RV+ = 1,06 com IC 95% 0,96-1,17). Esse valor de PSA aumenta a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para somente 11%²⁷(B). Ao utilizar o corte de 4,0 há perda da sensibilidade e melhora da especificidade, apesar de manter baixa razão de verossimilhança (S = 71,73% E = 46,25% RV+ = 1,31 com IC 95% 1,06-1,64), aumentando a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para 13%²⁷(B).

A associação do TR alterado com $PSA \geq 2,5$ ng/dl aumenta a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% para 38%; e em homens brancos de 5,6% para 26%. Já o TR alterado com o $PSA \geq 4,0$ aumenta certeza diagnóstica de CaP em homens negros para 44% e em homens brancos para 31%.

Os níveis sanguíneos do PSA não se mantêm estáveis ao longo da vida, com tendência de elevação sérica com o aumento da idade. Seguem, abaixo, os valores da normalidade do PSA ajustados à idade (Tabela 1)²⁸(A), ajustados à idade e às raças negra²⁹(A) e amarela³⁰(B) (Tabela 2). Há necessidade de utilizar valores distintos para homens negros, população de alto risco, para evitar que tumores deixem de ser detectados em tempo oportuno³⁰(A).





Tabela 1: Valores de PSA ajustados à idade^{28(A)}

Idade (anos)	PSA (ng/ml)
até 39	2,5
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
> 70	6,5

Tabela 2: Valores de PSA ajustados à idade e raça negra^{29(A)} e amarela^{29(A)}

Idade (anos)	PSA (ng/ml)
até 39	2
40-49	2
50-59	3
60-69	4
> 70	5

Recomendação

Não há indicação de utilizar o valor do antígeno prostático específico isoladamente para diagnóstico e seguimento do paciente com suspeita clínica de câncer de próstata. Apresenta RV+ de 1,06 se PSA \geq 2,5 ng/dl ou RV+ de 1,31 se PSA \geq 4,0 ng/dl. Há benefício na associação do antígeno prostático específico e com o toque retal, pois juntos há até 80% de diagnóstico confirmado por anatomopatológico após a realização de prostatectomia radical. Os valores de referência do PSA necessitam ser ajustados pela idade (todos) e pela raça (negros e amarelos).

3. A DINÂMICA OU CINÉTICA DO ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) MELHORA A ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CAP)?

A avaliação do PSA deve ser feita pelos valores séricos acima descritos e pela sua cinética, que inclui a relação PSA livre/PSA total; velocidade do PSA e densidade do PSA.

RELAÇÃO PSA LIVRE PELO PSA TOTAL (%PSALT): relação que deve ser utilizada quando PSA encontra-se entre 4 e 10 ng/dl; sendo controverso o uso quando o valor de PSA total for menor que 4^{31,32}(B). Há relação indireta da relação do %PSALT e volume prostático e tumoral. Essa relação também está inversamente relacionada com o Gleason. Independentemente do volume prostático, a relação %PSALT reflete o risco de CaP. Se a relação for < 10%, há aumento de risco de CaP com probabilidade de 56%;





entretanto, se a relação for $> 25\%$, a probabilidade de CaP é de somente 8%. Entre pacientes com aumentos moderados do PSA, a %PSALT prediz melhor o envolvimento tumoral da glândula prostática³¹(**B**). Estudo em população brasileira analisou mais de 17.000 homens para avaliar o impacto da utilização da %PSALT $\leq 15\%$ na detecção de CaP em pacientes com PSA entre 2,5 e 3,9 ng/dl. A relação aumentou a taxa de detecção de CaP por meio da biópsia em 3,7% dos casos, podendo ser um complemento útil para indicação de biópsia em paciente com PSA $< 4,0$ ng/dl³³(**B**).

A %PSALT tem seu melhor desempenho nas rebiópsias, após a segunda ou \geq terceira biópsias³⁴(**B**).

Com PSA entre 4 e 10 ng/dl e a %PSALT $< 10\%$ há aumento da acurácia diagnóstica, pois a %PSALT fornece $RV+ = 2,36$; o que aumenta a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% (prevalência pré-teste) para 21%³⁵(**B**). Em estudo brasileiro com o mesmo valor de PSA, mas com um valor de corte para %PSALT $\leq 11,3$, permitiu uma $RV+ = 8,0$ (IC 95% 3,84-16,69); isso aumenta a certeza diagnóstica em homens negros para 47%¹⁴(**B**).

VELOCIDADE DO PSA (PSAV): inicialmente pensou-se que a avaliação do aumento do PSA durante um período de tempo (PSAV) poderia distinguir pacientes portadores de hipertrofia prostática benigna (HPB) dos portadores de CaP^{36,37}(**B**), mas essa medida não melhora a precisão diagnóstica em relação a somente uma única medida de PSA, mesmo em pacientes de alto risco, tendo pouca aplicabilidade clínica para diagnóstico de CaP³⁸(**D**). Essa informação pode ser utilizada, mas com muita cautela³⁹(**B**); e até o momento não há evidência que justifique utilizar a velocidade do PSA para indicar biópsia⁴⁰(**B**).

Densidade do PSA (PSAD): consiste na divisão do valor plasmático do PSA pelo volume prostático estimado pela ultrassonografia (US) transretal. Essa última técnica é um procedimento invasivo, desconfortável e de custo elevado, motivo pelo qual a PSAD não é amplamente utilizada. Os valores da PSAD estão diretamente relacionados com a agressividade tumoral (Gleason) e com a taxa de recorrência após o tratamento.

Pacientes com PSA com aumento intermediário (4-20 ng/dl) e toque retal negativo realizaram US transretal com biópsia dirigida pela ultrassonografia. Foi realizada a PSAD, cujo ponto de corte utilizado foi $> 0,15$. Seu resultado, se tivesse sido utilizado, poderia ter dispensado a realização de 49% das biópsias. Mas a não realização dessas biópsias deixaria de fazer diagnóstico de CaP em 27% dos casos⁴¹(**B**).

Estudo brasileiro comparou a PSAD com %PSALT em pacientes com PSA entre 4 e 10 ng/dl, dos quais 26,2% tinham CaP e 73,8% tinham hipertrofia benigna da próstata. PSAD $> 0,11$ atingiu sensibilidade de 68,4%, especificidade de 78,8%, o que fornece $RV+ = 3,29$ (IC 95% 2,20-4,91). Portanto a PSAD $> 0,11$ aumenta a certeza diagnóstica em homem negro de 9,6% para 27%¹⁴(**B**). As razões de verossimilhanças entre a PSAD e a %PSALT são semelhantes, e diante de certezas diagnósticas semelhantes devem-se evitar procedimentos invasivos necessários na técnica da PSAD⁴²(**B**).





Recomendação

A relação PSA livre/PSA total (%PSALT) aumenta a acurácia diagnóstica de câncer de próstata em relação ao uso isolado de PSA e está inversamente relacionada com o escore de Gleason e dos volumes prostático e tumoral. Considerando-se %PSALT < 10%, a sua RV+ é de 2,36. Colabora para a indicação de biópsias em pacientes com PSA \leq 4,0 ng/dl e melhora o diagnóstico nas rebiópsias. A densidade do PSA (PSAD) está diretamente relacionada com a agressividade tumoral e com a taxa de recorrência após o tratamento. Para definição da PSAD há necessidade de realização da ultrassonografia transretal, um procedimento invasivo que diminui a sua utilização na prática. A PSAD > 0,11 fornece RV+ = 3,29. Na prática clínica não se tem utilizado a velocidade do PSA (PSAV) para diagnóstico de CaP.

4. HÁ BENEFÍCIO DA UTILIZAÇÃO DO ANTÍGENO PROSTÁTICO 3 (PCA3) PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PRÓSTATA (CAP)?

Diante da baixa especificidade da associação do PSA e do exame do toque retal em diagnosticar CaP e prever presença de doença agressiva, iniciaram-se pesquisas de marcadores genéticos na urina, imaginando serem promissores biomarcadores^{43,44}(D).

O antígeno prostático 3 (PCA3) é um biomarcador específico do tecido prostático dosado na urina após a realização de massagem prostática. Até o momento não aumentou a acurácia diagnóstica para CaP⁴⁵⁻⁴⁷(B), mas poderia ser utilizado para selecionar os pacientes cuja biópsia poderia ser desnecessária^{48,32}(B). Apresenta sensibilidade de 66,5%, especificidade de 71,6%, o que fornece RV+ de 2,28 (IC 95% 1,68-3,19)⁴⁸(B) ou RV+ de 2,33 (IC 95% 1,73-3,15)⁴⁷(B). Portanto, a PCA3 \geq 35 aumenta a certeza diagnóstica em japoneses de 9,6% para 20%⁴⁸(B).

Recomendação

A utilização de biomarcador urinário parece ser promissora, mas até o momento não modificou a acurácia diagnóstica do CaP, apresentando RV+ entre 2,28 e 2,33. É usado para determinação da necessidade de rebiópsia em homens com suspeita de CaP e biópsias iniciais negativas.

5. HÁ BENEFÍCIOS COM EXAMES DE IMAGENS PARA DIAGNÓSTICO DE CAP?

Ultrassonografia (US)

As alterações encontradas na ultrassonografia (US) suprapúbica são semelhantes tanto para pacientes com hipertrofia benigna prostática quanto com





CaP, gerando muitos falso-positivos. Tem sensibilidade de 72,7%, especificidade de 72,2%, fornecendo $RV+ = 2,57$ (IC 95% 1,84-3,60); não deve ser utilizada na rotina para confirmação diagnóstica da CaP⁴⁹(**B**).

Já a ultrassonografia transretal (USTR) apresenta sensibilidade de 48% e especificidade de 65% a 81% dos casos, fornecendo $RV+ = 2,53$ (IC 95% 1,61-3,97)¹²(**B**). A USTR realizada em população brasileira apresentou sensibilidade de 63%, especificidade de 73%, $RV+ = 2,33$ (IC 95% 1,64-3,33), aumentando a certeza diagnóstica em homens negros de 9,6% para 28% e em homens brancos de 5,6% para 13%^{50,14}(**B**). A USTR tem baixa sensibilidade de detectar invasão extraprostática, realizando um subestadiamento, e não melhora a acurácia do TR em prever doença órgão confinada⁵¹(**B**).

O resultado da USTR é fator preditivo de detecção de CaP mais significativo que o aumento do PSA no seguimento médio de sete anos em homens com PSA inicialmente < 4 ng/dl. O aumento do volume prostático acima de 28,8 ml está relacionado com CaP com sensibilidade de 61,1% e especificidade de 73,1%, fornecendo $RV+ = 2,26$ (IC 95% 1,58-3,23). Isso aumenta a probabilidade de doença em homens brancos de 5,6% para 13% e em homens negros de 9,6% para 20%⁵²(**B**).

A elastografia transretal (USTRE) é uma modalidade de ultrassonografia que ainda não foi incorporada à prática clínica. Tem sensibilidade de 62% (IC 95% 55-68%), especificidade de 79% (IC 95% 74-84%), fornecendo $RV+ = 2,92$ (2,28-3,74)^{53,54}(**B**).

A US com contraste específico (CE-USTR) ainda não deve ser recomendada como um procedimento de rotina para diagnóstico de CaP, apresentando sensibilidade de 71%, especificidade de 50%, com $RV+ = 1,42$ (IC 95% 1,13-1,79)⁵⁵(**B**).

Ressonância magnética (RM)

A RM é um exame de imagem de custo mais elevado que o da US e não disponível universalmente. Apresenta sensibilidade de 62%, especificidade 77%, fornecendo $RV+ = 2,70$ (IC 95% 1,82-3,98). Isso aumenta a certeza diagnóstica de CaP para 23% em homens negros e 15% em homens brancos⁵⁶(**B**), existindo fraca correlação entre os observadores, o que exige que o exame seja realizado por radiologista com experiência no método⁵⁷(**B**). A RNM com difusão aumenta a sensibilidade e a especificidade diagnóstica para 72% e 81%, respectivamente, fornecendo $RV+ = 3,79$ (IC 95% 2,48-5,78), com certeza diagnóstica em homens negros de 30% e em homens brancos de 19%⁵⁶(**B**), melhorando a correlação entre os observadores⁵⁸(**B**). É uma alternativa que pode ser utilizada diante de pacientes com biópsia dirigida por USTR prévia negativa e com níveis séricos elevados de PSA e/ou PCA3 e que serão acompanhados em vigilância ativa⁴⁷(**B**).

As melhores indicações da RM endorretal, especialmente com análise multiparamétrica, estão na avaliação do estadiamento dos pacientes portadores





de CaP^{59,60}(**D**) e na definição de dose para radioterapia⁶¹(**C**). Sua realização para estadiamento local em pacientes de baixo risco (estágios T1/T2a; Gleason ≤ 6 e/ou PSA < 10 ng/dl) não é mandatória, pois o TR e USTR apresentam maior acurácia diagnóstica nessa população. A chance de acometimento linfonodal é menor que 10% em pacientes assintomáticos e com PSA < 20 ng/dl; dessa forma realiza-se RNM em pacientes de risco intermediário ou alto (estágio $\geq T2b$; Gleason ≥ 7 e/ou PSA > 10 ng/dl)⁶²(**D**).

A tomografia computadorizada não serve para avaliação de estadiamento, pois tem RV+ =1,10 (IC 95% 0,93-1,31)⁶³(**B**), mas pode ser usada para avaliação em pacientes com doença bem avançada⁶⁴(**D**). Até o momento não há nenhum benefício adicional ao se utilizar o PET-scan para diagnóstico de tumores prostáticos (RV+ = 1,40 com IC 95% 114-1,72)⁶⁵(**B**).

Recomendação

A ultrassonografia transretal é utilizada para orientar o local da biópsia e acompanha o aumento do volume prostático, que é fator preditivo de detecção precoce de CaP. A ressonância magnética permite o estadiamento do tumor e seguimento de portadores de CaP de baixo risco encaminhados para vigilância ativa. A ultrassonografia suprapúbica não fornece informações para diagnóstico de CaP. O tratamento não deve ser baseado exclusivamente nos resultados diagnósticos da ultrassonografia transretal e/ou ressonância magnética, pois todos os exames isoladamente apresentam capacidade diagnóstica pequena, sendo importante a associação dos métodos diagnósticos.

6. QUANDO INDICAR A REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA PROSTÁTICA?

Até 1994 utilizava-se o corte de PSA $\geq 4,0$ ng/dl para indicar ou não a realização de biópsia, mas a evolução dessa determinação mostrou que 15,2% dos homens com níveis inferiores a 4 ng/dl e sem suspeita clínica de tumor após avaliação do TR evoluíram para doença de alto grau, o que fez com que o valor de corte para indicar a biópsia fosse revisto e nunca utilizado isoladamente para a definição da biópsia⁶⁶(**A**). O perfil de sensibilidade e especificidade do PSA para selecionar homens para realizar biópsia prostática não é adequado²³(**B**).

O momento ideal para realização da biópsia prostática deve ser definido individualmente, pois é exame invasivo que apresenta risco de complicações. Devem ser avaliados os fatores de risco de CaP como idade, raça, história familiar de CaP, presença de sintomas urinários, além do TR alterado associado ao valor do PSA, assim como a relação PSA livre sobre o total (%PSALT)⁶⁷(**D**), reduzindo-se o número de biópsias desnecessárias, mas detectando os casos de CaP precocemente, inclusive os tumores indolentes⁶⁸(**B**). A avaliação de quase 20 mil pacientes demonstrou que o risco de CaP agressivo e/ou metastático e morte por CaP é previsto pelos resultados encontrados antes da realização da biópsia por meio de TR, PSA, US e história familiar de CaP⁶⁹(**B**).



A idade é fator de risco para CaP, sendo doença rara antes dos 40 anos e tendo $\frac{3}{4}$ dos casos ocorrendo depois dos 65 anos¹(A). A raça negra tem maior prevalência, sugerindo influência genética para aparecimento do tumor⁷⁰(B), maior recorrência bioquímica (RR = 1,25 com IC 95% 1,11-1,41) e maior mortalidade (RR = 1,13 com IC 95% 1,00-1,27)⁷¹(B). Estudo de fatores de risco em população brasileira confirma os dados já descritos⁷²(B). Na Tabela 3 observa-se o risco relativo decorrente da história familiar⁷³(D), lembrando que o tumor familiar tem menor agressividade que os tumores esporádicos⁷⁴(B), em que são comuns patologias do tipo proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) e/ou neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (PIN)⁷⁵(B).

Tabela 3: História familiar e risco de CaP⁷⁴(D)

HISTÓRIA FAMILIAR	RISCO RELATIVO	IC 95%
Ausente	1	1,9-2,49
Pai afetado	2,17	1,9
Irmão afetado	3,37	2,97-3,83
Parente 1º grau com < 65 anos	3,34	2,64-4,23
> 2 parentes de 1º grau	5,08	3,31-7,79
parentes 2ª grau afetados	1,68	1,07-2,64

A primeira biópsia é indicada diante do toque retal (TR) alterado, independentemente do valor encontrado na dosagem do antígeno prostático específico (PSA)¹⁵(B)⁷⁶(D), pois a presença de alteração no TR comumente é associada a **doença agressiva** (Gleason ≥ 7)⁷⁷(B). Também é recomendada em todo homem acima de 65 anos com níveis séricos de PSA ≥ 4 ng/ml⁷⁷(D). Advertindo-se que o valor do PSA nunca seja utilizado como único indicador para realização de biópsia⁷⁸(D), mas, do ponto de vista prático, uma biópsia pode ser realizada em pacientes com PSA > 10 ng/dl sem suspeita de prostatite aguda.

O diagnóstico definitivo do CaP é estabelecido somente pela biópsia, que informa os escores de Gleason^{79,80}(D). A histologia do tumor prostático foi classificada por Donald F. Gleason em 1966, e os escores de Gleason foram atualizados e têm sido utilizados como padrão diagnóstico desde 2005⁷⁹(D). Houve impacto sobre a evolução clínica do CaP após modificações dos escores de Gleason nessa última data. Pacientes clássicos anteriormente classificados por Gleason 6 passaram a ser considerados Gleason 7 em 34% dos casos, após revisão de lâminas. O seguimento de 12 anos demonstrou que a utilização de novos escores aumentou o risco significativo de recorrência bioquímica em 1,60 (IC 95% 1,09-2,35) e 5,02 (IC 95% 1,77-14,2) de aparecimento de metástases⁸¹(B).

Em população brasileira os escores de Gleason da biópsia por agulha prostática concordam com o resultado anatomopatológico cirúrgico em 52% dos casos, mas essa concordância modifica-se de acordo com o valor do PSA. PSA ≥ 10 ng/ml é fator preditor



de discordância entre os escores por agulha e anatomopatológico, sendo semelhantes somente em 23% dos casos. Já os pacientes com PSA < 10 ng/ml têm concordância entre os escores de Gleason pré e pós-operatório em 61% dos casos⁸²(B). Há correlação entre a evolução clínica com o escore de Gleason pré-operatório⁷⁷(B).

A biópsia é feita via transretal e guiada pela USTR preferencialmente⁸³⁻⁸⁶(B). Esses estudos avaliaram quase 20 mil homens, e a realização da primeira biópsia detectou CaP em 21,9%⁸⁴(B) até 41⁸⁵(B)-42% dos pacientes^{83,86}(B). Já a segunda biópsia foi avaliada em mais de 15 mil homens e detectou CaP em 27⁸⁷(B)-30%⁸⁸(B) até 41% dos pacientes⁸⁹(B). Recentemente tem-se utilizado a RNM endorretal para dirigir a realização de biópsias em homens com TR normal e PSA < 10 ng/dl⁹⁰(B).

A probabilidade de diagnóstico de CaP se reduz a partir da segunda biópsia. Homens com duas biópsias anteriores negativas para CaP permanecem com baixa probabilidade de desenvolver doença clinicamente significativa, apesar do aumento de tumores identificados em biópsias de saturação, cuja evolução clínica não é relevante⁹¹(B). A repetição de terceira e/ou quarta biópsias deverá ser realizada somente em pacientes selecionados, com suspeita clínica importante de CaP⁹²(B).

Recomendação

A certeza diagnóstica de CaP ocorre somente após a realização da biópsia por agulha. A primeira biópsia é indicada diante do toque retal (TR) alterado, independentemente do valor encontrado na dosagem do antígeno prostático específico (PSA), e detecta doença entre 22% e 42% dos pacientes; já a segunda biópsia mantém a possibilidade diagnóstica entre 27% e 41% dos pacientes. A biópsia também pode ser realizada em pacientes com PSA > 10 ng/dl na ausência de suspeita de prostatite aguda. Quando os níveis de PSA se encontram entre 2,5 e 4 ng/ml, a biópsia deve ser considerada em pacientes jovens ou pertencentes a grupos de risco, sendo também considerada a velocidade do PSA. Naqueles com PSA entre 4 e 10 ng/ml deve-se considerar a relação entre PSA livre e total: indicada se < 10%. Os homens com duas biópsias anteriores negativas para CaP permanecem com baixa probabilidade de desenvolver doença clinicamente significativa, apesar do aumento de tumores identificados em biópsias de saturação, cuja evolução clínica geralmente não é relevante.

7. QUANDO INDICAR NOVA BIÓPSIA?

O número de fragmentos na biópsia prostática modifica-se após a primeira e segunda biópsias. Nos dois primeiros exames devem ser coletados de oito a 12 fragmentos representativos da próstata, de diferentes regiões da glândula onde há suspeita de alteração segundo a orientação feita pela USTR, uma vez que não há aumento da acurácia na realização em mais que 12 fragmentos⁹³⁻⁹⁵(B). A probabilidade de diagnóstico de CaP se reduz com a realização de biópsias subsequentes. A taxa de detecção diagnóstica em quatro biópsias consecutivas é decrescente, passando de 34% para 19%, 8% e 7%, respectivamente⁹⁶(B). Por esse motivo, após a segunda biópsia realizada, deve-se discutir a utilização da biópsia de saturação.





A técnica de biópsia de saturação retira pelo menos 20 fragmentos da próstata, favorecendo o aumento da detecção de CaP. Pode ser feita via transretal ou transperineal, sem diferenças significativas entre os métodos^{97,98}(B). Utilizando-se a técnica transretal há diagnóstico em 31,4% dos casos, enquanto com a transperineal há diagnóstico em 25,7%, com $p = 0,3^{98}$ (B).

Está indicada em pacientes com suspeita de CaP apesar de biópsias subsequentes negativas ou diante de diagnóstico de tumores menos agressivos. Consideram-se tumores menos agressivos a presença de proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP) ou presença múltipla de neoplasia intraepitelial prostática (PIN). O momento da realização da rebiópsia não é consensual, sendo utilizados tanto intervalos de seis meses quanto de um ano⁹⁹(B).

Tem sido utilizada a dosagem do PCA3 na urina para indicação da necessidade de rebiópsia por meio da saturação, mas o valor de corte para o PCA3 ainda não está estabelecido, pois a capacidade diagnóstica é semelhante entre os cortes ≥ 20 ou 35, como segue na Tabela 4¹⁰⁰(B):

Tabela 4: Valores de corte para o PCA3 e diagnóstico por biópsia de saturação¹⁰⁰(B)

	PCA3 ≥ 20	PCA3 ≥ 35
Sensibilidade	90,6%	71,9%
Especificidade	27,9%	41,8%
RV+ (IC 95%)	1,26 (1,10-1,45)	1,24 (1,01-1,53)
Para brancos	75,6% para 7%	75,6% para 7%
Para negros	79,6% para 12%	79,6% para 12%

Recomendação

A biópsia prostática avalia oito a 12 fragmentos e a rebiópsia de saturação pelo menos 20 fragmentos, sendo ambas utilizadas no diagnóstico de CaP. A primeira apresenta RV+ de 1,06 se PSA $\geq 2,5$ ng/dl e RV+ de 1,31 se PSA $\geq 4,0$ ng/dl, enquanto a rebiópsia de saturação apresenta RV+ entre 1,24 e 1,26, independentemente do valor de PCA3. A rebiópsia de saturação está indicada para homens com suspeita clínica de CaP por alteração do toque retal ou persistência de níveis elevados de PSA e que apresentam biópsias iniciais negativas ou diante de diagnóstico anatomopatológico inicial de tumores menos agressivos.

8. HÁ COMPLICAÇÕES NA REALIZAÇÃO DA BIÓPSIA PROSTÁTICA?

Como em qualquer procedimento invasivo há cuidados necessários para evitar complicações durante a realização da biópsia.

O procedimento necessita de analgesia para controle da dor¹⁰¹(B). O bloqueio bilateral periprostático transretal com combinação de anestésicos de ação curta



e longa é uma técnica útil, eficaz e bem tolerada pelo paciente, suprimindo o desconforto associado ao procedimento da biópsia^{102,103}(**B**). O bloqueio pode ser associado à hipnose e sedação sistêmica para garantir conforto pós-operatório¹⁰⁴(**B**). Apesar desse conhecimento e da segurança desse procedimento, estima-se que somente 87% dos pacientes realizem analgesia durante o procedimento¹⁰⁵(**D**).

O procedimento necessita de antibiótico profilático. Todos os pacientes recebem essa profilaxia, apesar de serem distintos o tipo de antibiótico (bactericida ou bacteriostático) e os seus regimes (dose única ou 3-5 dias)¹⁰⁵(**D**). Observa-se aumento da incidência de complicações de 0,52 infecção por 100 biópsias (2002-2009) para 2,51 infecções por 100 biópsias (2010-2011), habitualmente por *Escherichia coli* (75% dos casos), dos quais 52% resistentes à ciprofloxacina. Contribuem para o aumento do risco de infecção: paciente diabético e/ou portador de doença pulmonar obstrutiva crônica e necessidade de internação hospitalar no mês anterior à biópsia^{106,107}(**B**). O serviço onde a biópsia será realizada tem que conhecer se existe resistência da *E coli* à ciprofloxacina e amoxicilina, para que possam ser utilizados outros antibióticos na profilaxia de biópsia prostática nesses casos^{106,108}(**B**). Observaram-se efeitos colaterais em 40,2% dos 3.000 pacientes que realizaram biópsia de próstata transperineal, dos quais somente 1,3%¹⁰⁹(**B**) - 5%¹⁰⁷(**B**) necessitaram de tratamento hospitalar, geralmente para tratamento de infecção urinária por *E coli* multirresistente¹⁰⁷(**B**). As complicações são significativamente relacionadas com o número de fragmentos retirados: 31,5% para 12 fragmentos, 41,8% para 18 fragmentos e 57,4% se > 24 fragmentos de biópsia retirados. As complicações mais frequentes que necessitaram de internação hospitalar são a infecção do trato urinário e a retenção urinária aguda¹⁰⁹(**B**).

Recomendação

Como qualquer procedimento invasivo, a biópsia prostática necessita de cuidados para evitar efeitos adversos e/ou suas complicações.

9. DIANTE DO DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, COMO REALIZAR O ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA?

Diante do resultado anatomopatológico da biópsia prostática confirmando a presença de adenocarcinoma de próstata, é necessário definir se a doença ainda é localizada ou se é sistêmica. Se o tumor for localizado, há necessidade de definir se o paciente é de baixo risco, risco intermediário ou alto risco. O estadiamento do CaP é realizado pela classificação TNM (tumor, metástase nódulo linfático e metástase a distância) da *Union for International Cancer Control* (UICC). Para melhor acurácia, devem ser conhecidos o PSA e o Gleason.

Estadiamento local T: para avaliação da extensão local é importante a





definição do volume tumoral, sua diferenciação entre tumor intracapsular (T1 e T2) e extraprostático (T3 e T4), além de avaliação de comprometimento do feixe neurovascular.

Para pacientes com doença confinada ao órgão, o toque retal tem acurácia semelhante à da USTR⁵¹(**B**); diante da suspeita clínica de invasão de vesículas seminais e extensão extraprostática em pacientes com risco intermediário e/ou alto, a USTR tende a fazer subestadiamento⁵¹(**B**), sendo indicada a realização de RNM¹¹⁰(**B**). A análise multiparamétrica da RNM depende do observador e altera-se diante de prostatites e/ou hematomas pós biópsia¹¹⁰(**B**).

Estadiamento linfonodal N: a avaliação dos linfonodos pélvicos necessita ser feita por TC ou RNM¹¹¹(**B**). Em pacientes assintomáticos, com histologia favorável e PSA < 20 ng/dl, a probabilidade de acometimento linfonodal é menos que 10%; portanto, reservam-se esses exames de imagens para pacientes com estágio \geq T2c, histologia desfavorável ou PSA > 20 ng/dl, população de risco intermediário ou alto com maior possibilidade de comprometimento metastático linfonodal⁶²(**D**). O padrão ouro para estadiamento definitivo é a realização da linfadenectomia pélvica com inclusão dos linfonodos da fosse obturadora, ilíacos internos e pré-sacrais, mas em pacientes de baixo risco e definidos como N0 a linfadenectomia não é recomendada¹¹²(**C**).

Estadiamento a distância M: na doença metastática, o esqueleto axial é o principal local acometido. A presença de metástases ósseas é fator prognóstico importante na evolução da doença. Histologia desfavorável, níveis elevados de PSA e fosfatase alcalina, além da dor óssea, correlacionam-se com doença metastática. Deve-se realizar cintilografia óssea em pacientes de alto risco com PSA > 20 ng/dl; patologia desfavorável (Gleason > 7), dor óssea e doença localmente avançada¹¹³(**B**).

Metástases viscerais são pouco frequentes e podem ocorrer no pulmão, fígado, cérebro, pele e linfonodos extrapélvicos. A investigação é reservada somente para os casos com sintomas específicos e nos pacientes com doença resistente à castração¹¹⁴(**D**).

Recomendação

Antes de iniciar o tratamento, é necessário definir o estadiamento da doença por meio da classificação TNM.



REFERÊNCIAS

1. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil [eletrônica]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2010. [acessado jul 2013]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa>
2. Romero FR, Romero AW, Almeida RM, Tambara Filho R. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2012;38(4):440-7.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-36.
4. Ben-Shlomo Y, Evans S, Patel B, Anson K, Muir G, Persad R, et al. Differences in the epidemiology and presentation of prostate cancer in Black and White men in England: lessons learnt from the process study. *BJU Int.* 2009;103(6):723-4.
5. Forbat L, Place M, Kelly D, Hubbard G, Boyd K, Howie K, Leung HY. A cohort study reporting clinical risk factors and individual risk perceptions of prostate cancer: implications for PSA testing. *BJU Int.* 2013;111(3):389-95.
6. Fleshner NE, Lawrentschuk N. Risk of developing prostate cancer in the future: overview of prognostic biomarkers. *Urology.* 2009; 73(5 Suppl):S21-7.
7. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1989; 16(4):635-55.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2005; 293(17):2095-101.
9. Ankerst DP, Till C, Boeck A, Goodman P, Tangen CM, Feng Z, et al. The impact of prostate volume, number of biopsy cores and American Urological Association symptom score on the sensitivity of cancer detection using the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator. *J Urol.* 2013; 190(1):70-6.
10. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol.* 1992;23(3):211-22.
11. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(24):3582-8.
12. Devonec M, Chapelon JY, Cathignol D. Comparison of the diagnostic value of sonography and rectal examination in cancer of the prostate. *Eur Urol.* 1988;14(3):189-95.
13. Ortiz Cabria R, Adiazola Semino M, Tejada Bañez E, Alonso Villalba A, García Cobo E, Romero Rodríguez F, et al. Estudio estadístico de probabilidades del tacto rectal, PSA total, densidad del PSA en el cancer de prostata. *Arch Esp Urol.* 2002;55(1):35-40.
14. Gregorio EP, Grando JP, Saqueti EE, Almeida SH, Moreira HA, Rodrigues MA. Comparison between PSA density, free PSA percentage and PSA density in the transition zone in the detection of prostate cancer in patients with serum PSA between 4 and 10 ng/mL. *Int Braz J Urol.* 2007;33(2):151-60.
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of





- prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994; 151(5):1283-90.
16. Palmerola R, Smith P, Elliot V, Reese CT, Mahon FB, Harpster LE, et al. The digital rectal examination (DRE) remains important - outcomes from a contemporary cohort of men undergoing an initial 12-18 core prostate needle biopsy. *Can J Urol.* 2012; 19(6):6542-7.
 17. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007; 70(6):1117-20.
 18. Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, Zhu X, Bul M, Bangma CH, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol.* 2012;61(3):577-83.
 19. Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RC, Wolters T, Schröder FH. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2009;55(1):139-46.
 20. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(2):70-98.
 21. Alcaraz A, Burgos FJ, Cózar JM, Gómez-Veiga F, Morote J, Solsona E, et al. Prostate cancer in Spain: from guidelines to clinical practice. *BJU Int.* 2011; 108(1):61-6.
 22. Placer J, Morote J. Utilidad del antígeno prostático específico (PSA) para el diagnóstico y estadificación de los pacientes con cáncer de próstata. *Arch Esp Urol.* 2011; 64(8):659-80.
 23. Schröder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol.* 2008; 54(2):274-90.
 24. Roobol MJ, Carlsson SV. Risk stratification in prostate cancer screening. *Nat Rev Urol.* 2013;10(1):38-48.
 25. Tang P, Sun L, Uhlman MA, Polascik TJ, Freedland SJ, Moul JW. Baseline PSA as a predictor of prostate cancer-specific mortality over the past 2 decades: Duke University experience. *Cancer.* 2010;116(20):4711-7.
 26. Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination. *Urology.* 2001;57(1):83-90.
 27. Rashid MM, Alam AK, Habib AK, Rahman H, Hossain AK, Salam MA, et al. Efficacy of lower cut off value of serum prostate specific antigen in diagnosis of prostate cancer. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2012; 38(3):90-3.
 28. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993;270(7):860-4.
 29. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med.* 1996;335(5):304-10.
 30. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al. Serum pros-





- tate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol.* 1995;75(3):347-53.
31. Grossklaus DJ, Smith JA Jr, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. The free/total prostate-specific antigen ratio (%fPSA) is the best predictor of tumor involvement in the radical prostatectomy specimen among men with an elevated PSA. *Urol Oncol.* 2002;7(5):195-8.
 32. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol.* 2009;55(3):563-74.
 33. Faria EF, Carvalhal GF, dos Reis RB, Tobias-Machado M, Vieira RA, Reis LO, et al. Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels <4.0 ng/mL. *BJU Int.* 2012; 110(11 Pt B):E653-7.
 34. Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int.* 2012; 109(11):1627-35.
 35. Mungan AG, Erol B, Akduman B, Bozdogan G, Kiran S, Yesilli C, et al. Values for free/total prostate-specific antigen ratio as a function of age: necessity of reference validation in a Turkish population. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(7):912-6.
 36. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology.* 2002; 59(6):889-93; discussion 893-4.
 37. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB. PSA doubling time versus PSA velocity to predict high-risk prostate cancer: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol.* 2008; 54(5):1073-80.
 38. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter BH. The Optimal Application of Prostate-Specific Antigen (PSA) Velocity to Predict High-Risk Disease. *Eur Urol.* 2008; 54(5):978-979.
 39. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):398-403.
 40. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):462-9.
 41. Tarcan T, Ozveri H, Biren T, Türkeri L, Akdas A. Evaluation of prostate specific antigen density and transrectal ultrasonography-guided biopsies in 100 consecutive patients with a negative digital rectal examination and intermediate serum prostate specific antigen levels. *Int J Urol.* 1997; 4(4):362-7.
 42. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology.* 2000;56(2):255-60.
 43. Truong M, Yang B, Jarrard DF. Toward the detection of prostate cancer in urine: a critical analysis. *J Urol.* 2013; 189(2):422-9.



44. Sardana G, Diamandis EP. Biomarkers for the diagnosis of new and recurrent prostate cancer. *Biomark Med.* 2012; 6(5):587-96.
45. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol.* 2013; 190(2):389-98.
46. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, De Luca S, Passera R, Bollito E, et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J Urol.* 2013; 190(2):496-501.
47. Panebianco V, Sciarra A, De Berardinis E, Busetto GM, Lisi D, Buonocore V, et al. PCA3 urinary test versus 1H-MRSI and DCEMR in the detection of prostate cancer foci in patients with biochemical alterations. *Anticancer Res.* 2011; 31(4):1399-405.
48. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S, et al. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int.* 2013; 111(6):928-33.
49. Hennig RC, Wilson SR. Suprapubic sonographic detection of prostate carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 1985; 13(2):101-6.
50. Kökeny GP, Cerri GG, de Oliveira Cerri LM, de Barros N. Correlations among prostatic biopsy results, transrectal ultrasound findings and PSA levels in diagnosing prostate adenocarcinoma. *Eur J Ultrasound.* 2000; 12(2):103-13.
51. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997;157(3):902-6.
52. Kim YM, Park S, Kim J, Park S, Lee JH, Ryu DS, et al. Role of prostate volume in the early detection of prostate cancer in a cohort with slowly increasing prostate specific antigen. *Yonsei Med J.* 2013; 54(5):1202-6.
53. Teng J, Chen M, Gao Y, Yao Y, Chen L, Xu D. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: a meta-analysis. *BJU Int.* 2012; 110(11 Pt B):E614-20.
54. Aboumarzouk OM, Ogston S, Huang Z, Evans A, Melzer A, Stolzenberg JU, et al. Diagnostic accuracy of transrectal elastosonography (TRES) imaging for the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012; 110(10):1414-23; discussion 1423.
55. Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Roosen A, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2011;29(3):295-301.
56. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 199(1):103-10.
57. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2001;87(1):66-9.
58. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical pros-





- tatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005; 237(2):541-9.
59. Kubik-Huch RA, Hailemariam S, Hamm B. CT and MRI of the male genital tract: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol*. 1999;9(1):16-28.
 60. Talab SS, Preston MA, Elmi A, Tabatabaei S. Prostate cancer imaging: what the urologist wants to know. *Radiol Clin North Am*. 2012; 50(6):1015-41.
 61. Yeung AR, Vargas CE, Falchook A, Louis D, Olivier K, Keole S, et al. Dose-volume differences for computed tomography and magnetic resonance imaging segmentation and planning for proton prostate cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1426-33.
 62. Fuchsjaeger M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol*. 2008; 49(1):107-20.
 63. Older RA, Lippert MC, Gay SB, Omary RA, Hillman BJ. Computed tomography appearance of the prostatic fossa following radical prostatectomy. *Acad Radiol*. 1995; 2(6):470-4.
 64. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007; 243(1):28-53.
 65. Van den Bergh L, Koole M, Isebaert S, Joniau S, Deroose CM, Oyen R, et al. Is there an additional value of ¹¹C-choline PET-CT to T2-weighted MRI images in the localization of intraprostatic tumor nodules? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):1486-92.
 66. 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 \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-46.
 67. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, Karakiewicz PI, Scardino PT. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol*. 2009; 5(10):1555-84.
 68. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57(1):79-85.
 69. van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Wolters T, Zhu X, Bul M, Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Critical assessment of prebiopsy parameters for predicting prostate cancer metastasis and mortality. *Can J Urol*. 2011; 18(6):6018-24.
 70. Potts JM, Lutz M, Walker E, Modlin C, Klein E. Trends in PSA, age and prostate cancer detection among black and white men from 1990-2006 at a tertiary care center. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3910-5.
 71. Evans S, Metcalfe C, Ibrahim F, Persad R, Ben-Shlomo Y. Investigating Black-White differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;123(2):430-5.
 72. Romero FR, Romero AW, Almeida RM, Oliveira FC Jr, Tambara Filho R. The significance of biological, environmental, and social risk factors for prostate cancer in a cohort study in Brazil. *Int Braz J Urol*. 2012;38(6):769-78.
 73. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Campbell MF, Walsh PC, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, et al., editors. *Campbell-Wash urology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2007 .p.2854-71.



74. Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D, Catalona WJ. Clinical and pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol*. 1996; 155(6):1841-3.
75. Elshafei A, Moussa AS, Hatem A, Ethan V, Panumatrassamee K, Hernandez AV, et al. Does positive family history of prostate cancer increase the risk of prostate cancer on initial prostate biopsy? *Urology*. 2013; 81(4):826-30.
76. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol Clin North Am*. 1997; 24(2):299-306. Review. PubMed PMID: 9126227.
77. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW Jr, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1987; 138(1):92-8.
78. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2013;189(1 Suppl):S2-S11.
79. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(9):1228-42.
80. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V; et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013; 24(5):1141-62.
81. Dong F, Wang C, Farris AB, Wu S, Lee H, Olumi AF, et al. Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36(6):838-43.
82. de Lima NG, Soares Dde F, Rhoden EL. Importance of prostate-specific antigen (PSA) as a predictive factor for concordance between the Gleason scores of prostate biopsies and RADICAL prostatectomy specimens. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(6):820-4.
83. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2005; 173(6):1930-4.
84. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Feng Z, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(8):529-34.
85. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol*. 2007; 52(2):436-44.
86. Porter CR, Gamito EJ, Crawford ED, Bartsch G, Presti JC Jr, Tewari A, et al. Model to predict prostate biopsy outcome in large screening population with independent validation in referral setting. *Urology*. 2005; 65(5):937-41.
87. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. 1995; 46(2):205-12.



88. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Porter C, Montorsi F, Haese A, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol.* 2007; 177(2):510-5.
89. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol.* 2006; 50(3):498-505.
90. Numao N, Yoshida S, Komai Y, Ishii C, Kagawa M, Kijima T, et al. Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2013; 190(2):502-8.
91. Zaytoun OM, Stephenson AJ, Fareed K, El-Shafei A, Gao T, Levy D, et al. When serial prostate biopsy is recommended: most cancers detected are clinically insignificant. *BJU Int.* 2012; 110(7):987-92.
92. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol.* 2005; 12 Suppl 1:44-8; discussion 99-100.
93. Canto EI, Singh H, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Effects of systematic 12-core biopsy on the performance of percent free prostate specific antigen for prostate cancer detection. *J Urol.* 2004; 172(3):900-4.
94. Belas O, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Mozer P, Bitker MO, et al. Low accuracy of routine ultrasound-guided systematic 12-core biopsies in prostate tumor mapping. *Can J Urol.* 2012; 19(4):6366-72.
95. Irani J, Blanchet P, Salomon L, Coloby P, Hubert J, Malavaud B, et al. Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol.* 2013; 190(1):77-83.
96. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol.* 1994; 151(6):1571-4.
97. Abdollah F, Novara G, Briganti A, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? *Urology.* 2011; 77(4):921-5.
98. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, Li YZ, Yang J, Li YT, Li DM, Wang J, Zeng H. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2012;14(2):310-5.
99. De Nunzio C, Albisinni S, Cicione A, Gacci M, Leonardo C, Esperto F, et al. Widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia on biopsy predicts the risk of prostate cancer: a 12 months analysis after three consecutive prostate biopsies. *Arch Ital Urol Androl.* 2013;85(2):59-64.
100. Pepe P, Fraggetta F, Galia A, Skonieczny G, Aragona F. PCA3 score and prostate cancer diagnosis at repeated saturation biopsy. Which cut-off: 20 or 35? *Int Braz J Urol.* 2012;38(4):489-95.
101. Kravchick S, Peled R, Ben-Dor D, Dorfman D, Kesari D, Cytron S. Comparison of different local anesthesia techniques during TRUS-guided biopsies: a prospective pilot study. *Urology.* 2005;65(1):109-13.
102. Trucchi A, De Nunzio C, Mariani S, Palleschi G, Miano L, Tubaro A. Local anesthesia reduces pain associated with transrectal prostatic biopsy. A prospective randomized study. *Urol Int.*



- 2005;74(3):209-13.
103. Lee-Elliott CE, Dundas D, Patel U. Randomized trial of lidocaine vs lidocaine/bupivacaine peri-prostatic injection on longitudinal pain scores after prostate biopsy. *J Urol*. 2004;171(1):247-50.
104. Barbosa RA, da Silva CD, Torniziello MY, Cerri LM, Carmona MJ, et al. A comparative study among three techniques of general anesthesia for ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60(5):457-65.
105. Carlsson S, Bratt O, Stattin P, Egevad L. Current routines for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a web-based survey by the Swedish Urology Network. *Scand J Urol Nephrol*. 2012; 46(6):405-10.
106. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol*. 2012;62(3):453-9.
107. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int*. 2012; 109(12):1781-5.
108. Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU Int*. 2012; 110(2 Pt 2):E86-91.
109. Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*. 2013; 81(6):1142-6.
110. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology*. 2006; 238(2):597-603.
111. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167(6):1503-7.
112. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Gallina A, Dehò F, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2007;51(1):112-9; discussion 119-20.
113. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48(5):1443-6.
114. Sartor O, Eisenberger M, Kattan MW, Tombal B, Lecouvet F. Unmet needs in the prediction and detection of metastases in prostate cancer. *Oncologist*. 2013;18(5):549-57.

CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO: TRATAMENTO

*Aguinaldo Cesar Nardi
Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José de Ribamar Rodrigues Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Letícia Medeiros
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Wanderley Marques Bernardo*

O CÂNCER DE PRÓSTATA TEM COMPORTAMENTO UNIFORME?

Atualmente o câncer de próstata é diagnosticado cada vez mais frequentemente em pacientes mais jovens e em estágio inicial. Entretanto, 5% a 15% dos casos novos se apresentam com doença localmente avançada¹(B). Caracteriza-se como doença localmente avançada aquela que se estende além dos limites da cápsula prostática, sem evidência de metástases a distância. Estes incluem os tumores com invasão extracapsular (T3a), das vesículas seminais (T3b) e/ou órgãos adjacentes (T4). Existe ainda discussão sobre considerar ou não os tumores com doença linfonodal mínima regional (pélvica) como tumores localmente avançados, desde que não apresentem evidência de metástase a distância^{2,3}(C). O toque retal não define com precisão a extensão tumoral além dos limites da próstata, e os métodos de imagem como ultrassom transretal, ressonância nuclear magnética e outras modalidades acrescentam ao toque limitada informação complementar^{2,3}(C).

A classificação exata desse subgrupo é possível apenas com base no espécime histopatológico da prostatectomia radical (PR), e seu comportamento não é uniforme. Pacientes com doença estágio cT3 podem ser equivocadamente estadiados. Em duas grandes séries, em torno de 25% dos tumores cT3 (toque retal e estudo de imagem) operados eram pT2 (superestadiados). Por outro lado, pacientes cT3 apresentaram metástases linfáticas em 25% a 30% dos casos (subestadiados)^{4,5}(C).

Devido às falhas do estadiamento clínico e ao comportamento variável do câncer de próstata, uma alternativa que contribui para prever os achados patológicos e os resultados oncológicos em longo prazo é a utilização de nomogramas, que associada ao quadro clínico favorece uma melhor seleção terapêutica⁶(C).



Recomendação

O câncer de próstata localmente avançado deve ser considerado como neoplasia de comportamento heterogêneo. Fatores de risco que são associados a maior agressividade biológica se referem à extensão do comprometimento extracapsular neoplásico, infiltração das vesículas seminais e/ou órgãos adjacentes. Dessa forma, a maneira de adequar a indicação terapêutica deve ser baseada na utilização de nomogramas associado ao quadro clínico.

1. QUAIS AS TENDÊNCIAS TERAPÊUTICAS PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO E OS RESULTADOS?

Tendo em vista que se trata de um grupo de tumores de comportamento biológico variável, a abordagem deve ser individualizada. A terapia com intenção curativa, que seria o uso da radioterapia (RDT) (isolada ou em associação com a hormonioterapia) ou da prostatectomia radical (PTR), é mais indicada quando homens têm expectativa de vida adequada e não apresentam comorbidades. Tratamentos conservadores são oferecidos quando os pacientes têm sérias comorbidades ou limitada expectativa de vida.

Assim, a monoterapia geralmente é insuficiente para esses pacientes, sendo, na maioria das vezes, usado o tratamento multimodal. Apresentam-se algumas opções de tratamento:

1) Observação *versus* bloqueio androgênico precoce exclusivo

Uma opção seria manter esses pacientes em observação reservando o bloqueio androgênico para o momento de progressão da doença ou de sintomas. Essa abordagem poderia evitar os efeitos colaterais do bloqueio androgênico (BA) em um primeiro momento. Não existem estudos randomizados comparando tratamento local (RDT e PTR) com tratamento conservador ou tardio. Um estudo prospectivo, randomizado, de fase III (EORTC), comparou o BA imediato com o BA realizado na progressão de doença metastática sintomática, e concluiu que o tratamento hormonal precoce aumenta a sobrevida global, mas não altera a mortalidade câncer específica nem a sobrevida livre de sintomas por presença de metástases⁷(A). Na avaliação da relação entre a cinética do PSA e a mortalidade câncer específica, a mortalidade foi 3,5 vezes maior quando PSA pré-tratamento era > 50 ng/mL comparados aos com PSA < 8,0 ng/mL e foi 7,5 vezes maior naqueles com tempo de duplicação de PSA < 12 meses⁷(A). Um estudo randomizado da *Medical Research Council* mostrou benefícios em sobrevida câncer específica e global para pacientes tratados com BA precoce⁸(A). A conclusão que pode ser tirada desses estudos é que o tratamento tardio para tumores localmente avançados pode ser uma opção em pacientes selecionados, com tumores bem diferenciados e aqueles com expectativa de vida menor que dez anos. A decisão não deve ser tomada somente com base em sobrevida, porém devem-se considerar efeitos colaterais do BA e preferências individuais²(C).



2) Tratamento paliativo dos sintomas

A ressecção transuretral ou a prostatectomia simples podem ser usadas para paliar sintomas obstrutivos urinários baixos, associados ou não a BA, e principalmente naqueles com limitada expectativa de vida e substanciais comorbidades⁹(B).

3) Prostatectomia radical

Para os pacientes com indicação de prostatectomia radical, a abordagem retropúbica aberta é recomendada. No entanto, existe uma utilização crescente da cirurgia robótica e de técnicas minimamente invasivas para a doença T3. A prostatectomia retropúbica aberta tem a vantagem tátil para definição da extensão de ressecção. Embora exista conceito de risco aumentado de ressecção incompleta (margens positivas), micrometástases ocultas (linfonodais ou a distância) e morbidade, a prostatectomia radical promove controle oncológico em mais da metade dos casos, e sobrevida câncer específica, em 15 anos, ao redor de 80%^{4,5}(C). É bastante frequente a necessidade de tratamento multimodal para os pacientes T3, sendo que a grande maioria dos pacientes necessita de radioterapia e/ou hormonioterapia adjuvante ou de resgate em algum momento do seguimento ^{4,5}(C). Isso contamina a avaliação dos resultados da prostatectomia isolada, mas não exclui sua eficácia. Em estudo realizado na *Mayo Clinic*, com mediana de seguimento de dez anos, em torno de 78% realizaram tratamento adjuvante, a sobrevida livre de doença foi de 85%, 73% e 67%, e a sobrevida câncer específica foi de 95%, 90% e 79%, em cinco, dez e 15 anos respectivamente⁴(C). As complicações e morbidade da cirurgia foram semelhantes entre os pacientes com cT2 e cT3. Porém, existe para tal relato que experiência cirúrgica pode ser necessária nesses casos para diminuir a morbidade e manter os resultados funcionais semelhantes aos da cirurgia realizada para doença localizada^{4,5}(C). Os pacientes com poucos linfonodos positivos ou mesmo com invasão microscópica têm menor progressão da doença^{10,11}(B,C). Estudos recentes mostraram uma melhora da sobrevida câncer específica e sobrevida global em favor de PTR realizada em casos com linfonodos positivos. Esses resultados sugerem que a PTR pode ter benefício nos casos de doença linfonodal mínima semelhante àqueles com linfonodos negativos¹²⁻¹⁵(C,B,B,C). Os resultados desses estudos suportam o papel da PTR como um componente de estratégias multimodais em tumores localmente avançados com doença linfonodal mínima.

4) Linfadenectomia

Linfonodos positivos podem ser esperados em torno de 25% a 30% na linfadenectomia pélvica da PTR. O tumor localmente avançado geralmente requer linfadenectomia estendida^{4,5}(C). A linfadenectomia estendida deve conter em média 20 linfonodos para ser representativa¹⁶(C). Essa dissecação, além de ser padrão ouro para estadiamento, pode ser curativa ou benéfica naquele grupo de pacientes com limitada doença metastática linfonodal¹²⁻¹⁵(C,B,B,C). Um estudo mostrou diminuição do risco de morte por câncer de próstata em pacientes que realizaram linfadenectomia¹⁷(C).



5) Hormonioterapia neoadjuvante associada a prostatectomia radical

Estudo mostrou que o BA neoadjuvante para prostatectomia radical pode reduzir o volume tumoral e melhorar o índice de ressecção completa, porém não melhora a sobrevida global nem a sobrevida livre de doença, apenas reduzindo níveis de PSA sérico, diminuindo o índice de margens positivas se a presença de acometimento linfonodal¹⁸(A).

6) Prostatectomia radical + radioterapia

Em uma meta-análise, na avaliação de RDT adjuvante em homens pT3N0, três estudos clínicos randomizados mostraram benefício de redução de mortalidade câncer específica e redução de progressão de metástase em dez anos, porém não foram mostrados em cinco anos. A RDT adjuvante tem mais toxicidade aguda e tardia em relação à RDT de resgate, e deve ser ponderada em relação à de resgate. O uso do tratamento radioterápico em associação com a PTR aumenta risco de estenose uretral e colovesical, e pode aumentar índice de incontinência¹⁹(A).

7) Radioterapia e hormonioterapia versus Radioterapia isolada

Os benefícios de usar RDT em associação com BA para T3 foi demonstrado em meta-análise de estudos randomizados²⁰(A). No maior desses estudos, a sobrevida câncer específica em sete anos foi de 90% vs. 79% em favor do grupo RDT associado à BA. A sobrevida global também foi maior no grupo de terapia combinada, 74% vs. 66%²¹(A). Estudos mostraram que o tratamento com hormonioterapia adjuvante por períodos mais longos reduz recidiva local e a distância, e em análise de regressão mostraram benefício global em relação à recorrência bioquímica, mortalidade câncer específica e sobrevida global^{22,23}(A). No entanto, dois pontos ainda estão em debate: a dose do melhor risco-benefício e o período de hormonioterapia. Com relação à dose, dois estudos mostraram melhora de 30% no controle bioquímico do PSA e leve melhora na sobrevida global com escalonamento de dose acima de 74 Gy no primeiro, e acima de 78 Gy no segundo, em comparação com doses convencionais em torno de 70 Gy^{24,25}(B,A). Em relação ao período de BA, em estudo randomizado foi observado que a combinação de radioterapia associada a seis meses de BA fornece sobrevida inferior quando comparada com a radioterapia associada a três anos de hormonioterapia no tratamento do câncer de próstata localmente avançado²³(A).

8) Radioterapia em 3D

Novas técnicas estão disponíveis para melhorar a eficácia através do aumento da dose, usando-se imagem para realizar correções posicionais em tempo real, poupando tecidos adjacentes. São elas a 3D conformacional e o uso da intensidade modulada²⁶(C).



9) Radioterapia da próstata associada a irradiação pélvica

Com o objetivo de tratar aqueles pacientes com metástases linfonodais ocultas, em dois estudos randomizados comparando RDT da próstata com RDT em toda a pelve não foi vista diferença em resultados oncológicos^{27,28}(A,B).

10) Braquiterapia

Série contemporânea de braquiterapia em altas doses mostrou toxicidade aceitável e promissores índice de controle de doença em curto prazo, porém ainda necessita seguimento maior a longo prazo. A associação de braquiterapia com RDT externa consegue aumentar a dose de radiação que alcança a próstata, e pode ser usada em doença localmente avançada²⁹(C).

11) Quimioterapia

É possível que outras formas de terapia sistêmica, incluindo quimioterapia, tornem-se futuros componentes importantes do tratamento multimodal, ou seja, em associação a RDT, PTR ou BA.

Recomendações

1. O tratamento deve ser individualizado e a recomendação inclui, na maioria das vezes, a multimodalidade terapêutica.
2. Prostatectomia radical como monoterapia inicial deve ser considerada em casos selecionados. A adjuvância com radioterapia é recomendável nos casos com margens significativamente comprometidas, infiltração de vesículas seminais, histologia desfavorável e/ou PSA elevado no pós-operatório.
3. Radioterapia de salvamento pode ser recomendada nos pacientes tratados com prostatectomia radical que apresentaram no seguimento elevação sérica do PSA e/ou sinais clínicos de progressão local da doença. O momento ideal do procedimento deverá ser antes que os níveis do PSA atinjam 0,5 ng/mL (B).
4. A adjuvância com supressão androgênica e indicada em pacientes com infiltração linfonodal.
5. A radioterapia externa com doses escalonadas maior que 74 Gy constitui alternativa a prostatectomia radical, principalmente em pacientes com condições clínicas insatisfatórias e/ou expectativa de vida curta, ou que não aceitem tratamento cirúrgico. A combinação com terapia hormonal por período prolongado (dois a três anos) oferece benefícios quanto ao controle da doença, porém sem apresentar aumento significativo de sobrevida câncer específica.
6. O tratamento hormonal como monoterapia é reservado a pacientes com expectativa de vida muito curta, sem indicação de tratamentos curativos e sintomáticos.
7. Conduta expectante é reservada a pacientes assintomáticos, tumores bem ou moderadamente diferenciados, curta expectativa de vida e não candidatos a tratamento local.
8. O seguimento dos pacientes deverá ser periódico e em curto prazo.
9. A participação do paciente/familiares na decisão terapêutica e mandatária.





REFERÊNCIAS

1. Roach M, 3rd, Weinberg V, Sandler H, Thompson I. Staging for prostate cancer: time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen and Gleason score? *Cancer*. 2007;109(2):213-20.
2. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Optimal treatment of locally advanced prostate cancer. *World J Urol*. 2007;25(2):169-76.
3. Maxwell V, Meng PRC. Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer. In: Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR, Walsh PC, et al, editors. *Campbell- Walsh urology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012. p.2903-20.
4. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU int*. 2005;95(6):751-6.
5. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol*. 1997;32(4):385-90.
6. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer*. 2008;113(11):3075-99.
7. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*. 2008;53(5):941-9.
8. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997;79(2):235-46.
9. Tomlinson RL, Currie DP, Boyce WH. Radical prostatectomy: palliation for stage C carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1977;117(1):85-7.
10. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2009;55(2):261-70.
11. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54(2):344-52.
12. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57(5):754-61.
13. Steuber T, Budaus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int*. 2011;107(11):1755-61.
14. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*. 2001;91(1):66-73.
15. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of pa-



- tients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol*. 2003;169(3):849-54.
16. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol*. 1996;156(6):1969-71.
 17. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006;68(1):121-5.
 18. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):9-17.
 19. Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD007234.
 20. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(7):540-6.
 21. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2104-11.
 22. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M, Nistico C, et al. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer*. 2010;10:675.
 23. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(24):2516-27.
 24. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer J Sci Am*. 1999;5(3):152-8.
 25. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(23):3904-11.
 26. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, Dearnaley DP, Khoo VS, Horwich A. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(6):908-21.
 27. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):646-55.
 28. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5366-73.
 29. Kao J, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Update on prostate brachytherapy: long-term outcomes and treatment-related morbidity. *Curr Urol Reps*. 2011;12(3):237-42.



TUMOR AVANÇADO DA PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO (CPRC)

*Aguinaldo Cesar Nardi
Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José de Ribamar Rodrigues Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Leticia Medeiros
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Wanderley Marques Bernardo*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

1. HÁ LUGAR PARA OUTRAS MANIPULAÇÕES HORMONAIS?

2. QUAL É O MOMENTO E QUAL É O ESQUEMA PREFERENCIAL PARA INSTITUIR O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO/IMUNOTERÁPICO SISTÊMICO?

Estratégia de busca

(prostate cancer OR prostatic cancer OR prostate neoplasm OR prostatic neoplasm) AND castration resistant AND random* = 253

Principais motivos de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE)^{1,2}, artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

Seleção final: 20



Apesar do curso indolente da doença e do potencial de cura nas fases iniciais, um percentual não desprezível (30% a 40%) dos pacientes portadores de câncer de próstata (CaP) apresentará recidiva regional ou sistêmica, envolvendo linfonodos, ossos e eventualmente outros órgãos³(D). Outros pacientes, menos frequentemente que no passado, são diagnosticados já de início com doença metastática. Quando metástases são diagnosticadas, o risco de óbito pelo CaP é superior ao de mortes por outras causas⁴(D). Para estes, o tratamento é realizado com intuito de retardar a progressão da doença, não sendo mais possível a cura. A abordagem de escolha nessa fase envolve a deprivação androgênica (farmacológica ou cirúrgica (orquiectomia)). Como regra, a deprivação androgênica é efetiva em 80% a 90% dos pacientes com doença metastática, e a sobrevida livre de progressão esperada é de 12 a 30 meses⁵(D)⁶(B). Apesar da sensibilidade inicial à hormonioterapia, com a progressão da doença há a evolução para um estágio com progressão da doença apesar da castração, com sobrevida global de oito a 16 meses após seu aparecimento⁵(D)⁶(B)⁷(A). Definindo o estado de castração-resistente, os termos “androgênio-independente” ou “hormônio-refratário” e, mais recentemente, “câncer de próstata resistente à castração” (CPRC) têm sido utilizados para denotar o estado de progressão da doença a despeito dos níveis de castração da testosterona sérica (< 50 ng/dL)⁵(D). Essa ocorrência é justificada por diferentes mecanismos celulares que levam à perpetuação do crescimento celular em ambiente desprovido ou com baixos níveis de testosterona⁵(D). A heterogeneidade desses mecanismos provavelmente resulta em diferentes graus de sensibilidade a terapias hormonais secundárias nesse grupo de pacientes. Mecanismos biológicos mais estudados envolvem alterações dos receptores de androgênio (AR). Em geral, a hiperexpressão do receptor, concentrações intratumorais aumentadas da testosterona, mutações dos AR e aumento de vias alternativas podem explicar o crescimento tumoral em ambiente de castração⁵(D)⁶(B). De modo prático, a progressão da doença pode ser identificada por elevação confirmada dos níveis de PSA (em geral confirmados após oito semanas da retirada do antiandrogênio dos pacientes sob bloqueio androgênico máximo)⁴(D) ou por exames de imagem (tomografia computadorizada ou cintilografia óssea). Após a evidência de progressão, observa-se comumente, em intervalo variável, a progressão clínica caracterizada pelos sintomas ou exames de imagem⁵(D).

Dietilestilbenol (DES)

Estrógeno sintético, utilizado desde a década de 40, com propriedade de supressão androgênica. Seu uso em pacientes com doença castração-resistente não foi bem estudado e não há dados randomizados que justifiquem seu emprego. Apesar de alguns pacientes responderem ao tratamento, sua indicação é limitada pelos índices de toxicidade significativos como retenção líquida, ginecomastia e eventos tromboembólicos^{4,5}(D).



Ketoconazol

Fármaco que pode ser utilizado em doses elevadas (600 a 800 mg), bloqueando a produção adrenal de androgênios. Cerca de 50% a 60% dos pacientes respondem ao tratamento (acompanhado de prednisona), porém as respostas são parciais e de curta duração. Efeitos adversos são frequentes, o que restringe sua indicação, incluindo náuseas/vômitos (15% dos pacientes) e toxicidade hepática identificada por alterações enzimáticas (5%)^{4,5}(D).

Abiraterona

A abiraterona (AA) é um inibidor da síntese de androgênios exercendo sua ação pela inibição do citocromo P450 17 (17 α -hydroxylase-17,20-lyase)⁶(B). Estudos pré-clínicos baseados na evidência de que tumores avançados continuam dependentes de androgênios oriundos da adrenal ou da síntese intratumoral confirmaram a atividade dessa medicação em tumores “castração-resistentes” com respostas entre 40% e 60%⁶(B). Em estudo de fase III (n = 1.196 pacientes), após falha da quimioterapia (COUAA-301), a abiraterona (1.000 mg/dia) associada a prednisona (10 mg) foi comparada a placebo com prednisona. O desfecho primário de ganho de sobrevida foi alcançado com redução do risco de morte de 35% (HR = 0,65; P < 0,0001) e ganho absoluto de quatro meses na sobrevida. Outros *end-points* secundários, incluindo tempo de progressão, redução dos níveis séricos do PSA e dor, também foram alcançados. Os efeitos colaterais em geral foram leves, sendo retenção hídrica, a elevação de enzimas hepáticas e a hipocalcemia os mais comuns⁸(A).

Estudo (n = 1088) em pacientes com doença em progressão e sem quimioterapia prévia (COU-AA-302) apresentou resultados após seguimento mediano de 22 meses, com ganho significativo de sobrevida livre de progressão radiográfica (16,5 meses *vs.* 6,3 meses com prednisona; p < 0,001). Quanto à sobrevida global, os resultados mostraram também uma tendência de aumento no grupo tratado pela AA (p = 0,001). Outras observações importantes foram menor necessidade de opioides para controle da dor, menor velocidade de progressão do PSA e retardo no início de protocolos de quimioterapia⁹(A). Devido aos resultados desse estudo, a abiraterona foi aprovada pelas entidades reguladoras brasileiras para o tratamento do CPRC em pacientes ainda não submetidos à quimioterapia. Esse é o primeiro estudo randomizado demonstrando que bloqueio hormonal androgênico mais eficaz antes da quimioterapia pode levar a ganho de sobrevida em pacientes que progridem após castração.

Novas medicações promissoras estão em desenvolvimento para o tratamento nessa fase da doença, como a enzalutamida (ENZ), um potente inibidor do AR, cuja ação impede o deslocamento nuclear e, conseqüentemente, a transcrição do AR. Estudos iniciais de fase I/II demonstraram atividade em cerca de 56% de 140 pacientes após quimioterapia¹⁰(B). Esses resultados levaram a um estudo randomizado de fase III após quimioterapia comparando a medicação com placebo (n = 800), com sobrevida mediana de 18,4 meses no braço da enzalutanida *vs.* 13,6



meses no placebo (HR 0,63; $p < 0,0001$). Essa resposta significativa orientou a interrupção precoce do estudo, pois não seria aceitável eticamente manter pacientes no braço placebo com resultados muito inferiores. Os eventos mais frequentes foram fadiga (6% ENZ *vs.* 7% placebo) e convulsão (0,6% ENZ *vs.* 0% placebo)¹¹(A). O emprego por via oral facilita sua administração e esse fármaco teve aprovação (FDA) para casos de falha após quimioterapia com indicação potencial na fase pré-quimioterapia, o que foi comprovado em estudo randomizado¹¹(A).

Quimioterapia sistêmica – Docetaxel

Até 2004 todos os programas terapêuticos incluindo a quimioterapia (Qt) não mostravam resultados significativos quanto à sobrevida e objetivavam, basicamente, palição de sintomas¹¹(A)¹²(B)¹³(A). A partir de então, dois estudos compararam regimes com base em docetaxel *vs.* mitoxantrona e prednisona, considerados como tratamento na primeira linha. O primeiro, conduzido pelo Southwest Oncology Group (SWOG 99-16), utilizou a associação de docetaxel, 60 mg/m² (aumentado para 70 mg/m² na ausência de toxicidade grau 3 ou 4), e estramustina, administrados a cada três semanas¹⁴(A). O segundo (TAX 327) utilizou a combinação docetaxel, 75 mg/m², e prednisona, 5 mg duas vezes ao dia, repetidos a cada três semanas, *vs.* docetaxel, 30 mg/m² EV, semanalmente, por cinco semanas, a cada seis semanas, e prednisona, 5 mg duas vezes dia, *vs.* o braço controle de mitoxantrona e prednisona. Foram planejados dez ciclos para cada braço¹⁵(A). O SWOG 99-16 mostrou aumento da taxa de sobrevida global (SG) (17,5 *vs.* 15,6 meses, HR = 0,80; IC de 95%: 0,67-0,97; $p = 0,02$) em favor do braço com docetaxel. O TAX 327 mostrou aumento significativo da taxa de SG somente no braço do docetaxel, a cada três semanas, em comparação com o braço da mitoxantrona (19,2 *vs.* 16,3 meses, HR = 0,79; IC de 95%: 0,67-0,93; $p = 0,004$)¹⁶(B). Esses resultados mudaram o enfoque do CPRC e a Qt com docetaxel tornou-se o tratamento de primeira linha até recentemente, quando novas drogas aprovadas pelo FDA (abiraterona, cabazitaxel, enzalutamida, sipuleucel) passaram também a ser consideradas, na dependência da seleção dos pacientes. Destaque-se que pacientes que receberam docetaxel anteriormente e depois progrediram fora de tratamento podem ser retratados com esse fármaco. Essa estratégia é amparada por estudo prospectivo proveniente de estudo randomizado que comparou docetaxel isolado com docetaxel associado à calcitriol. Nesse estudo, 45,5% dos pacientes retratados com docetaxel apresentaram nova resposta. O tempo mediano de “descanso” do tratamento quimioterápico foi de 18 semanas¹⁷(A).

Cabazitaxel

É um taxano semissintético desenvolvido para superar a resistência ao docetaxel em pacientes com CPRC. A justificativa para sua utilização baseia-se em estudo randomizado com 755 pacientes que comparou cabazitaxel, 25 mg/m² EV, a cada três





semanas, associado a prednisona, 10 mg uma vez ao dia, *vs.* mitoxantrona, 12 mg/m² EV, a cada três semanas, também associada a prednisona. Com seguimento mediano de 13,7 meses, esse estudo mostrou aumento significativo da taxa de SG (15,1 *vs.* 12,7 meses, HR = 0,70; IC de 95%: 0,59-0,83; p < 0,0001) em favor do braço de cabazitaxel. Do mesmo modo, o braço de cabazitaxel foi associado à vantagem na sobrevida livre de progressão (2,8 *vs.* 1,4 mês, HR = 0,74; IC de 95%: 0,64-0,86; p = 0,0002). A taxa de resposta por PSA foi de 39,2% para cabazitaxel e de 17,8% para mitoxantrona (p = 0,0002). Os dois efeitos colaterais mais relevantes foram diarreia (46,6%) e neutropenia febril (7,5%)¹⁸(A). Nos dias atuais seu emprego em casos de escapes ao tratamento com docetaxel deve levar em consideração o advento de novas opções para essa situação (abiraterona, enzalutamida). Ainda não dispomos de estudos comparativos entre esses fármacos que permitam uma normatização. Quando indicado na falha do docetaxel, o regime mais empregado é o referido no estudo.

Radioterapia

A radioterapia tem indicações no câncer metastático da próstata buscando palição sintomática, prevenção de eventos ósseos; e técnicas recentes mostraram, ainda, potencial de aumentar a sobrevida global. Pode ter indicação externa, principalmente em metástases isoladas sintomáticas, em áreas de suporte de peso (coluna, fêmur, tíbia) ou, também, em casos de compressão medular pelo tumor. Sua atuação focal protege a medula dos efeitos da irradiação.

Os radioisótopos têm atuação significativa no controle da dor óssea difusa, embora de curta duração. Os mais empregados na prática clínica são o samário¹⁵³ e o estroncio⁸⁹. Recentemente, foram introduzidos e aprovados pelo FDA os radioisótopos com emissão de partículas alfa (radio²²³ - *alpharadin*), que se mostraram mais efetivos, com menos efeitos tóxicos medulares e, inclusive, demonstraram, pela primeira vez, ganho de sobrevida global (14 *vs.* 11,2 meses; p = 0.01) pós-quimioterapia com docetaxel¹⁹(A).



Recomendações

1. A definição sobre a conduta terapêutica no CPRC deve basear-se na presença dos fatores que de maneira isolada ou concomitante interferem no prognóstico. Destacam-se as condições clínicas, intensidade dos sintomas, presença e local das metástases e emprego prévio de quimioterapia. Também deve ser considerada a disponibilidade de medicamentos/condições laboratoriais.
2. Esses conceitos definem não ser recomendável uma conduta-padrão para todos os casos. A individualização é mandatória.
3. Para pacientes sem quimioterapia prévia, devem-se considerar como opções o docetaxel + prednisona, a abiraterona + prednisona. As condições clínicas e a intensidade dos sintomas favorecem um ou outro regime.
4. Para pacientes com quimioterapia prévia, as opções atuais são: abiraterona + prednisona ou o cabazitaxel; o retratamento com docetaxel pode ser considerado.
5. Para pacientes sem condições clínicas, a recomendação concentra-se em medidas paliativas.
6. Qualquer que seja a medida terapêutica adotada, deve-se manter a deprivação hormonal.

REFERÊNCIAS

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Oxford, UK. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?0=1025>
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
3. Pienta KJ, Smith DC. Advances in prostate cancer chemotherapy: a new era begins. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(5):300-18; quiz 323-5.
4. Diaz M, Patterson SG. Management of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Control.* 2004;11(6):364-73.
5. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, Carducci MA, Higano CS, Hussain MH, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5313-8.
6. Attard G, Reid AH, AHern R, Parker C, Oommen NB, Folkard E, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3742-8.
7. Hussain M, Goldman B, Tangen C, Higano CS, Petrylak DP, Wilding G, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2450-6.
8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92.
9. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in meta-





- static prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
10. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet.* 2010;375(9724):1437-46.
 11. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol.* 2002;20(19):3972-82.
 12. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1232-7.
 13. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res.* 2007;13(21):6396-403.
 14. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513-20.
 15. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
 16. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):242-5.
 17. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel. *Cancer.* 2008;112(2):326-30.
 18. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009;115(16):3670-9.
 19. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.

CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO: TRATAMENTO E COMPLICAÇÕES

Aguinaldo Cesar. Nardi
Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José de Ribamar Rodrigues Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Letícia Medeiros
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Wanderley Marques Bernardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

A diretriz foi elaborada a partir da realização de questões clínicas relevantes e relacionadas ao tratamento e complicações do câncer de próstata metastático. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e *Outcome*), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (MEDLINE/Pubmed, Embase, Lilacs/SciELO, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios: JADAD e GRADE para Ensaio Clínico Randomizados e New Castle Ottawa Scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, eles foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net), incluindo a evidência disponível de maior força.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DA EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.



OBJETIVO

Auxiliar a conduta médica e disseminar as principais recomendações do tratamento e complicações do câncer de próstata metastático.

1. QUAIS SÃO AS OPÇÕES TERAPÊUTICAS DE PRIMEIRA LINHA?

2. O TRATAMENTO INTERMITENTE É VÁLIDO? QUANDO?

Estratégia de busca

(prostate cancer OR prostatic cancer OR prostate neoplasm OR prostatic neoplasm) AND metastatic AND random*= 1.538

Principais motivos de exclusão: estudos não epidemiológicos, estudos não relacionados ao P.I.C.O., força da evidência fraca (Oxford e GRADE), artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

Seleção final: 14

O tratamento do câncer metastático da próstata baseia-se no conhecimento de que a atividade funcional/divisão celular das células prostáticas depende significativamente de um delicado equilíbrio entre os hormônios produzidos pelo hipotálamo, hipófise, testículos e, em menor escala, pelas adrenais. Nesse contexto, a ablação da produção ou, ainda, o bloqueio da ação da testosterona constitui o tratamento-padrão nessa fase da evolução da neoplasia. As respostas iniciais são efetivas com melhora sintomática e laboratorial que inclui a diminuição acentuada dos níveis séricos do PSA em 80% a 90% dos pacientes. Infelizmente, como regra geral, esses resultados são temporários e a maioria dos doentes experimenta progressão da doença, tornando-se refratários à manipulação hormonal em 12 a 24 meses (tumores resistentes à castração) e, nesse ponto, outras opções terapêuticas devem ser consideradas. Múltiplos fatores prognósticos relacionados aos tumores (grau de anaplasia, número/local das metástases etc.) e aos pacientes (condições clínicas, imunológicas etc.) interferem nos resultados¹(B)^{2,3}(D).

ABLAÇÃO ANDROGÊNICA

CASTRAÇÃO CIRÚRGICA OU MEDICAMENTOSA

A monoterapia pela castração química ou cirúrgica e o tratamento de primeira linha para o câncer de próstata metastático¹(D). Orquiectomia bilateral provoca



a supressão rápida e sustentada dos andrógenos testiculares, com os níveis de testosterona circulantes < 50 ng/dL na maioria dos pacientes. Porém esse procedimento tem sido substituído, em grande parte, por castração medicamentosa com agonistas LHRH pela melhor aceitação por pacientes e médicos. Os diferentes agonistas LHRH podem diferir com relação aos níveis e duração da supressão da testosterona. Não existem dados que demonstrem superioridade significativa de um fármaco sobre o outro¹(**B**)²(**D**).

AGONISTAS LHRH

Apresentam como vantagens com relação à orquiectomia possibilitar reversibilidade, permitir emprego intermitente e evitar os efeitos psicológicos da castração cirúrgica, com resultados oncológicos equivalentes. Deve-se considerar, por outro lado, a necessidade da aderência dos pacientes ao programa terapêutico, além da disponibilidade e custos da medicação. No início da terapêutica deve-se associar com antiandrogênios visando ao bloqueio da testosterona, que se eleva nessa fase (*flare*). Os controles do efeito terapêutico incluem avaliações clínica e laboratorial com ênfase nas dosagens séricas do PSA e da testosterona, que devem atingir níveis de castração¹(**B**)^{2,3}(**D**).

ANTIANDROGÊNIOS ESTEROIDAIIS

Bloqueiam a elaboração e a ação periférica da testosterona. Em relação à castração química/cirúrgica, seus resultados de sobrevida global são inferiores e não devem ser usados como monoterapia. Os efeitos colaterais cardiocirculatórios devem ser considerados¹(**B**)^{2,3}(**D**).

ANTIANDROGÊNIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Competem apenas com a ação periférica da testosterona sem interferir no seu nível sérico. Bicalutamida, nilutamida e flutamida são os antiandrogênios mais empregados e têm resultados menos expressivos que o tratamento convencional¹(**B**)^{2,3}(**D**). Há três estudos prospectivos randomizados comparando bicalutamida 150 mg com castração em câncer de próstata localmente avançado e metastático. Vantagem na sobrevida foi observada nos pacientes com doença metastática submetidos à castração. Tyrrell et al. relataram o efeito de doses mais elevadas de bicalutamida (300, 450 e 600 mg) em relação à tolerância, farmacocinética e eficácia clínica em pacientes M0 e M1. Embora a sobrevida tenha sido comparável com a de homens que recebem castração, esses dados necessitam de confirmação em estudos bem desenhados e com maiores casuísticas¹(**B**)^{2,3}(**D**). A indicação desses fármacos como monoterapia é limitada a situações especiais, notadamente quando níveis de normalidade androgênica são indispensáveis como a osteoporose severa ou o desejo dos pacientes de manter atividade sexual satisfatória.





ANTAGONISTAS LHRH

Seu principal mecanismo de ação é ocupação competitiva no receptor LHRH. Diferentemente dos agonistas LHRH, causam supressão imediata da secreção dos hormônios luteinizante e folículo estimulante e, em seguida, da testosterona⁽⁴⁾. Dispensam o emprego concomitante dos antiandrogênicos nas fases iniciais, pois não ocorre pico inicial elevado da testosterona. Dois antagonistas LHRH estão disponíveis: Abarelix e Degarelix. Um estudo fase III demonstrou níveis de castração de testosterona mais rapidamente alcançados do que com leuprolide. Degarelix foi testado contra leuprolide em um estudo de fase III (estudo CS21), envolvendo 610 homens com câncer de próstata, com doses de 240/80 ou 240/160 mg ou leuprolide mensal (7,5 mg). O objetivo primário de não inferioridade do Degarelix em alcançar e manter testosterona 0,5 ng/dL por um ano foi atingido. Além do declínio da testosterona e do PSA, que ocorreu mais cedo com Degarelix ($p < 0,001$), os efeitos colaterais foram semelhantes em ambos os braços⁴⁻⁶(A)⁷(C). Em estudo recente de eficácia e segurança com Degarelix x Leuprolida com cruzamento de esquema terapêutico (seguimento mediano de 27,5 meses), foram encontrados níveis de PSA e testosterona similares nos pacientes que após um ano mantiveram Degarelix ou trocaram para Leuprolida. A sobrevida livre de progressão de PSA foi menor quando se trocou Leuprolida por Degarelix. Esses resultados foram vistos também no grupo com PSA > 20ng/mL e os efeitos adversos semelhantes nos dois grupos. Esses achados sugerem que o Degarelix pode ser uma alternativa de tratamento de primeira linha aos análogos LHRH⁴⁻⁶(A)⁷(C).

BLOQUEIO ANDROGÊNICO MÁXIMO (BAM) OU COMPLETO OU TERAPIA COMBINADA

Em câncer de próstata avançado ou metastático a castração médica ou cirúrgica tem sido muitas vezes combinada com um antiandrogênio. Apesar de estudos controlados randomizados comparando bloqueio androgênico completo com monoterapia, o papel do BAM ainda é controverso. Uma meta-análise demonstrou que o BAM reduziu o risco de morte em apenas 2% (8% quando excluídos estudos com acetato de ciproterona; $p = 0,005$), o que constitui argumento contrário ao seu uso rotineiro. Também houve prejuízo na qualidade de vida, sexualidade, função cognitiva e termorregulação, além do acréscimo de custo. Quando os agonistas LHRH são administrados isoladamente, o aumento sérico da testosterona na primeira semana pode exacerbar dor em pacientes com alto volume de doença óssea sintomática (4%-10% dos pacientes metastáticos). Isso pode ser contornado com o emprego de um antiandrogênio não esteroide oral administrado uma semana antes e depois do início do agonista LHRH⁸(D).

BLOQUEIO ANDROGÊNICO INTERMITENTE

Os objetivos do bloqueio intermitente são a melhoria na qualidade de vida, preven-



ção de complicações relacionadas à privação androgênica de longo prazo, e retardo do estado de resistência à castração⁹(A). Melhorias na qualidade de vida têm sido avaliadas e mostram vantagem limitada quanto à função sexual. Estudos clínicos randomizados não têm fornecido informações definitivas em relação à eficácia dessa abordagem devido a questões metodológicas relacionadas a estudos com pequenas casuísticas (baixo nível de significância) e a esquemas terapêuticos não uniformes. Um estudo fase III mostrou não inferioridade do bloqueio intermitente em doença metastática ou com recorrência bioquímica^{9,10}(A). Outro estudo fase III com 100 pacientes com progressão de PSA após tratamento local mostrou menor taxa de hormônio resistência ($p = 0,03$) e maior mortalidade câncer específica com o programa de intermitência ($p = 0,04$)¹¹(A). Estudo prospectivo randomizado com 478 pacientes metastáticos (40% M1) ou N(+) com seguimento médio de 50,5 meses não mostrou diferença na sobrevida livre de progressão (16,6 x 15,5 meses). Os resultados do *South European Urooncological Group Trial* com 766 pacientes (seguimento médio de 55 meses) não mostraram alterações significativas na sobrevida nem benefícios na qualidade de vida¹²(A).

O momento de interromper ou de reiniciar o tratamento intermitente e empírico, no entanto, deve-se observar⁹⁻¹²(A):

1. O tratamento é baseado em castração intermitente, logo, só drogas que levam à castração devem ser consideradas.
2. O ciclo de indução (inicial) deve durar de seis a nove meses e ser interrompido quando a resposta dos níveis séricos do PSA for expressiva (empiricamente definido PSA < 4 ng/mL em doença metastática ou 0,5 ng/mL para recidiva).
3. O tratamento deve ser retomado se houver progressão clínica ou PSA acima do limiar empiricamente definido (4 ng/mL para não metastáticos e > 10-15 ng/mL para metastáticos).
4. Essa conduta deve repetir novo ciclo de indução entre seis e nove meses (dependendo do tempo necessário para atingir nadir de PSA) com acompanhamento rigoroso.

O estudo PR7 do Instituto Nacional de Câncer do Canadá randomizou 1.386 pacientes para terapia hormonal contínua x intermitente. No braço da intermitência o tratamento foi mantido por oito meses e a reintrodução quando o PSA atingiu níveis > 10 ng/mL. Em termos de sobrevida global, o estudo resultou em não inferioridade do bloqueio hormonal intermitente (HR: 1,02; IC 95%, 0,86-1,21; $p = 0,009$) em comparação ao tratamento contínuo. O tempo para atingir resistência à castração foi maior no braço da privação androgênica intermitente (HR: 0,80; 95% CI, 0,67-0,98, $p = 0,024$) e não houve diferença quanto a efeitos adversos, incluindo eventos do miocárdio ou fraturas osteoporóticas^{3,8}(D)^{4-6,9}(A)⁷(C). No congresso da ASCO (2012) foram apresentados os resultados do *South West Oncology Group Trial 9346* (INT-0162) demonstrando que no grupo submetido a bloqueio androgênico contínuo a mortalidade por câncer de próstata foi de 56% contra 64% do grupo submetido





a bloqueio intermitente na doença metastática mínima. Na doença extensa esse esquema se mostrou “não inferior” ao bloqueio contínuo. Atualmente o conceito terapêutico da intermitência pode ser empregado em várias situações clínicas e não deve ser mais considerado “experimental”.

COMPARAÇÃO: ESTROGENOTERAPIA X ANÁLOGO LHRH OU ORQUIECTOMIA

Uma revisão sistemática da literatura encontrou dois estudos randomizados comparando diretamente o uso de dietilestilbestrol (DES) com a orquiectomia. Dados derivados desses estudos não mostraram diferença na sobrevida global, porém a taxa de abandono foi de 14% a 18% no grupo tratado com estrógenos *versus* 4% nos pacientes tratados com análogo LHRH. Estudos demonstram, ainda, aumento da taxa de eventos cardiovasculares com o uso do DES, contribuindo para a sua pouca utilização e a não aprovação nos Estados Unidos como tratamento de primeira linha, apesar do baixo custo¹³(A).

BLOQUEIO ANDROGÊNICO PRECOCE *VERSUS* TARDIO

O momento ideal para iniciar a hormonioterapia ainda gera controvérsias. O estudo EORTC 30891 utilizou terapia de deprivação androgênica imediata em homens não passíveis de tratamento local e mostrou impacto positivo na sobrevida livre de progressão, porém não influenciou favoravelmente a sobrevida câncer específica e a qualidade de vida¹³(A). Uma subanálise dos pacientes com PSA inicial > 50 ng/mL e/ou tempo de duplicação do PSA < 12 meses, portanto, com alto risco de morte por câncer, sugere que nessas condições esses são candidatos à hormonioterapia imediata para evitar/retardar complicações da doença. Mostrou também sobrevida significativamente maior para o grupo de pacientes com início precoce da terapia em relação àqueles com início do tratamento quando apresentam sintomas¹³(A). Uma revisão Cochrane com ensaios clínicos randomizados incluindo pacientes com câncer de próstata avançado e HT precoce X tardia mostrou que a HT precoce reduz significativamente a evolução da doença e as complicações decorrentes da progressão, porém sem melhora da sobrevida câncer específica e com benefícios pouco expressivos na sobrevida global (redução do risco de 5,5%) evidente apenas após dez anos¹⁴(A).

INDICAÇÕES DE HORMONIOTERAPIA NA DOENÇA METASTÁTICA

Em pacientes sintomáticos com doença metastática a hormonioterapia está indicada para palição dos sintomas e redução de sequelas graves relacionadas à doença avançada (compressão medular, fraturas patológicas, metástases extraósseas e obstrução infravesical). Nessas condições a hormonioterapia é considerada



consensualmente como tratamento-padrão. Nos pacientes assintomáticos a hormonioterapia imediata tem indicação para evitar progressão para doença sintomática e prevenir complicações relacionadas à evolução. O regime de observação vigilante pode ser considerado em casos selecionados de pacientes motivados e informados quanto à história natural da doença. Em pacientes com doença metastática linfonodal é recomendável a castração imediata buscando melhora da sobrevida livre de progressão e global. Essa conduta pode ser questionada em casos de metástase única após prostatectomia radical e linfadenectomia estendida que têm potencial de erradicar a doença¹(**B**)^{2,3}(**D**).

Recomendações

1. No câncer metastático da próstata o tratamento hormonal com deprivação androgênica constitui a terapêutica de primeira linha.
2. A castração cirúrgica, o emprego de agonistas ou antagonistas do LHRH têm eficácia equivalente e a escolha deve ser individualizada.
3. O início da terapêutica deve ser imediato ao diagnóstico, levando-se em consideração a disponibilidade dos medicamentos, custos e condições clínicas do paciente.
4. Bloqueio androgênico máximo inicial (BAM) com adição de antiandrogênios não esteroides é recomendável em casos selecionados. Tem recomendação, ainda, em situações de falha da monoterapia.
5. Monoterapia com antiandrogênios não esteroides constitui alternativa à castração em casos individualizados (osteoporose severa, manutenção da função sexual).
6. O bloqueio androgênico intermitente é uma alternativa válida em situações de resposta clínica e laboratorial rápida e significativa do tratamento hormonal.
7. O seguimento (clínico e laboratorial) dos pacientes objetivando o controle evolutivo e eventual troca terapêutica é mandatório. A periodicidade e os exames complementares a ser realizados devem ser individualizados.
8. A participação do doente e/ou familiares na decisão do tratamento é mandatória.
9. O emprego de medicamentos recentemente aprovados e que têm como base a ação terapêutica hormonal, como exemplo a abiraterona e a enzalutamida, ainda não é recomendável como terapia de primeira linha, sendo reservado para situações de tumores resistentes à castração.



REFERÊNCIAS

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, et al. Guideline on Prostate Cancer. Arnhem, NE: European Association of Urology; 2013. [acesso out 2013]. Disponível em http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf.
2. Sociedade Brasileira de Urologia. Cancer de prostata metastático: tratamento e complicações. Rio de Janeiro; 2006. (Projeto Diretrizes). [acesso out 2013]. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/06-Cancertrat.pdf.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. PartII: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *EurUrol*. 2011;59(4):572-83.
4. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008;102(11):1531-8.
5. Iversen P, Karup C, van der Meulen E, Tanko LB, Huhtaniemi I. Hot flushes in prostate cancer patients during androgen-deprivation therapy with monthly dose of degarelix or leuprolide. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(2):184-90.
6. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol*. 2011;186(3):889-97.
7. Raddin RS, Walko CM, Whang YE. Response to degarelix after resistance to luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for metastatic prostate cancer. *Anticancer Drugs*. 2011;22(3):299-302.
8. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009;115(15):3376-8.
9. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2010;57(1):49-59.
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.
11. Yu EY, Gulati R, Telesca D, Jiang P, Tam S, Russell KJ, et al. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2668-73.
12. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol*. 2009;55(6):1269-77.
13. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1868-76.



14. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003506.
15. Tsai HT, Penson DF, Makambi KH, Lynch JH, Van Den Eeden SK, et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology.* 2013;82(2):327-33.
16. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):2029-36.
17. Klotz L. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2013;14(3):159-67.
18. Silva FC, Silva FM, Gonçalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, et al. Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer Treated with Intermittent Androgen Monotherapy or Maximal Androgen Blockade: Results from a Randomised Phase 3 Study by the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2013 Apr 4. pii: S0302-2838(13)00342-4



CARCINOMA DE PÊNIS I

*Aguinaldo Cesar Nardi
Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José de Ribamar Rodrigues Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Nathalia Carvalho de Andrada
Wanderley Marques Bernardo*

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Disseminar as principais recomendações quanto ao diagnóstico, estadiamento e tratamento do carcinoma de pênis.

INTRODUÇÃO

A neoplasia de pênis é uma doença rara, sendo mais frequente nos países em desenvolvimento. Representa 0,4% dos tumores malignos dos homens nos EUA e 2,1% no Brasil, sendo mais prevalente nas regiões Norte e Nordeste¹(D). O carcinoma epidermoide representa aproximadamente 95% das neoplasias do pênis; as restantes decorrem de metástases originadas em tumores de outros órgãos, os sarcomas e, muito raramente, melanomas. A ocorrência do carcinoma epidermoide está ligada à presença de fimose, higiene inadequada e infecções virais^{2,3}(D).



Estratégia de busca para os P.I.C.O.s 1, 2, 3

(Neoplasms, Penis OR Penis Neoplasms OR Neoplasm, Penis OR Penis Neoplasm OR Neoplasms, Penile OR Neoplasm, Penile OR Penile Neoplasm OR Cancer of Penis OR Penis Cancers OR Cancer of the Penis OR Penis Cancer OR Cancer, Penis OR Cancers, Penis OR Penile Cancer OR Cancer, Penile OR Cancers, Penile OR Penile Cancers) AND (diagnosis* OR cohort)

1ª seleção: 1.710

Principais fatores de exclusão: estudos não relacionados ao P.I.C.O., artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 15

1. QUAL A MELHOR MANEIRA DE REALIZAR O DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE PÊNIS?

Pacientes com carcinoma epidermoide apresentam, caracteristicamente, lesão ulcerada ou vegetante rebelde ao tratamento local, que acomete inicialmente glândula e/ou prepúcio, e, com frequência, tardam até por mais de um ano a procurar assistência médica³(D). A única maneira de confirmar o diagnóstico do tumor primário é por meio da biópsia. Na presença de fimose, é necessária incisão dorsal do prepúcio para melhor exposição da lesão⁴(C). Recomenda-se que a biópsia seja feita preferencialmente na porção periférica da lesão, evitando-se regiões centrais com necrose tumoral⁵(C)⁶(D). Quanto à histologia, o carcinoma epidermoide é classificado, segundo o critério de Broders, em três categorias⁷(D): bem diferenciado – 70% a 80% dos casos; moderadamente diferenciado; e indiferenciado.

2. COMO É FEITA A AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO DO CÂNCER DE PÊNIS?

Avaliação da extensão local

Exame físico: apresenta elevado valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade, sendo o principal método para avaliação da extensão local⁶(C).

Imagem: a ressonância magnética pode ser utilizada, excepcionalmente, para avaliar tumores cuja extensão local não pôde ser determinada adequadamente pelo exame físico. A ultrassonografia também pode ser utilizada com essa finalidade, porém apresenta sensibilidade menor que a ressonância magnética⁶(C).

Avaliação dos linfonodos regionais

O método ideal de avaliação dos linfonodos regionais nos pacientes com carcinoma epidermoide é ainda controverso. É difícil a diferenciação entre linfadenomegalia



inflamatória reacional e metastática apenas pelo exame físico. Alguns especialistas recomendam o uso de antibiótico por quatro a seis semanas após o tratamento da lesão primária, com o intuito de tratar lesões inflamatórias, seguido de reavaliação⁷(D).

Exame físico: aproximadamente 50% dos linfonodos palpáveis não apresentam comprometimento neoplásico e, por outro lado, cerca de 20% dos pacientes sem acometimento linfonodal detectável à palpação apresentam metástases⁸(C).

Aspiração por agulha: biópsia por aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia pode ser empregada para melhor avaliação de micrometástases em pacientes sem linfonodos palpáveis, porém apresenta baixa sensibilidade (39%), apesar da especificidade de 100%⁹(C).

Biópsia do linfonodo sentinela: Cabanas (1977) propôs o conceito de linfonodo sentinela, em que um ou mais linfonodos localizados no quadrante superomedial da junção entre a veia safena e a veia femoral seria o primeiro sítio de metástase do carcinoma epidermoide¹⁰(C). Estudos subsequentes não mostraram os mesmos resultados, pois alguns pacientes apresentavam metástases iniciais em outros locais¹¹(C). Por essa razão, esse procedimento não tem sido recomendado como rotina⁷(D).

Linfocintilografia: consiste na injeção de radiocoloide ao redor da lesão peniana e posterior avaliação da região inguinal com um detector de raios gama. Para ser usado com o objetivo de diminuir o número de linfadenectomias, o método necessita, ainda, de melhor padronização para a sua validação¹²(C). Devido à baixa sensibilidade desses métodos, o único processo confiável de avaliação dos linfonodos regionais é a linfadenectomia regional, que pode, além de estabelecer o estadiamento, eventualmente curar lesões mínimas.

Avaliação de metástases a distância

Pode ser realizada por meio de radiografia de tórax, tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve⁷(D). A tomografia por emissão de *pósitron* (PET), acoplada ou não à tomografia computadorizada (PET-TC), é um método promissor, porém ainda em avaliação¹³(C).

3. Qual o estadiamento utilizado na classificação do carcinoma de pênis?

Em 1966, Jackson propôs um sistema de classificação baseado em critérios anatômicos, ganhando destaque entre as demais classificações pela sua praticidade¹⁴(C). Atualmente, o sistema de estadiamento mais usado é o TNM revisado em 2010 (UICC)¹⁵(D). Na nova classificação, o tumor primário é estadiado de acordo com as características histológicas e com uma descrição mais precisa da estrutura anatômica envolvida.

Classificação de Jackson

I - tumor limitado à glândula e/ou prepúcio

II - tumor invadindo os corpos cavernosos

III - tumor com metástases para linfonodos inguinais

IV - tumor invadindo estruturas adjacentes ou com linfonodos inoperáveis, ou metástases a distância





Sistema de classificação -TNM – 2010

T – Tumor primário

Tx – tumor primário não avaliado

T0 – sem evidência de tumor

Tis – carcinoma *in situ*

Ta – tumor verrucoso não invasivo

T1a – tumor invade tecido conectivo subepitelial; ausência de invasão angiolinfática; tumores de histologia bem diferenciada (i.e. graus 1 e 2)

T1b - tumor invade tecido conectivo subepitelial; presença de invasão angiolinfática; tumores de histologia indiferenciada (i.e. graus 3 e 4)

T2 – tumor invade corpo cavernoso ou esponjoso

T3 – tumor invade uretra

T4 – tumor invade estruturas adjacentes

N – Linfonodos regionais

Nx – linfonodos não avaliados

N0 – sem metástases em linfonodos

N1 – metástase única em linfonodo inguinal

N2 – metástases múltiplas ou bilaterais em linfonodos inguinais

N3 – metástase em linfonodos pélvicos uni ou bilaterais, ou extravasamento capsular de metástase linfonodal

M – Metástases a distância

Mx – metástases não avaliadas

M0 – sem metástases a distância

M1 – metástases a distância

Estratégia de busca para os P.I.C.O.s 4 a 11

(Neoplasms, Penis OR Penis Neoplasms OR Neoplasm, Penis OR Penis Neoplasm OR Neoplasms, Penile OR Neoplasm, Penile OR Penile Neoplasm OR Cancer of Penis OR Penis Cancers OR Cancer of the Penis OR Penis Cancer OR Cancer, Penis OR Cancers, Penis OR Penile Cancer OR Cancer, Penile OR Cancers, Penile OR Penile Cancers) AND (therapy/narrow OR random*)

1ª seleção: 163

Principais fatores de exclusão: estudos não relacionados ao P.I.C.O., artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 41





4. QUAIS OS TRATAMENTOS MAIS ADEQUADOS PARA A LESÃO PRIMÁRIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS?

O tratamento mais indicado para a lesão primária do carcinoma epidermoide é a amputação parcial ou total. Entretanto, devido ao seu caráter de mutilação, esforços têm sido realizados para encontrar alternativas que substituam o tratamento cirúrgico convencional, exemplificando – a cirurgia micrográfica proposta por Mohs, a radioterapia, o tratamento com laser e a criocirurgia. O fundamento mais importante quando utilizamos esses recursos é a completa excisão ou destruição do tumor primário.

Tratamento cirúrgico

Embora a amputação parcial com margem de segurança de 2 cm seja tradicionalmente utilizada, Argrawal et al., após estudar os limites cirúrgicos em 64 pacientes, recomendam margens negativas de 1 cm para tumores graus I e II e de 1,5 cm para tumores grau III. Quando possível, devemos utilizar a biópsia de congelação para detecção de margens cirúrgicas livres de doença¹⁶(C). Pacientes com carcinoma verrucoso (Ta), carcinoma *in situ* (Tis) ou tumor epidermoide invasivo T1 no prepúcio podem ser submetidos à excisão da lesão ou à postectomia. Quando o tumor é estágio T1 na glândula ou T2 de localização favorável, o paciente é submetido à amputação parcial do pênis. Tumores T3 requerem amputação parcial ou total e tumores T4, amputação total com ressecção de todas as estruturas envolvidas. A amputação total, quando necessária, evita a permanência de cotos com riscos de recidiva e sem função sexual adequada, sendo sempre realizada avaliação histológica das margens cirúrgicas e uretostomia perineal¹⁶(C). Técnicas cirúrgicas conservadoras em pacientes altamente selecionados podem apresentar resultados semelhantes aos da cirurgia convencional em séries isoladas¹⁷(C). A cirurgia micrográfica Mohs, embora preserve tecido peniano, apresenta índices de recorrência local entre 20% e 30%¹⁸(D). A criocirurgia é outro tratamento ablativo que também pode ser utilizado em casos com pequenas lesões, principalmente o carcinoma verrucoso¹⁹(C). Cirurgias complexas, como desarticulações ou hemipelvectomias, devem ser avaliadas muito cuidadosamente, com a seleção criteriosa dos pacientes⁷(D).

Radioterapia

Os tratamentos radioterápicos abrangem várias modalidades como radioterapia externa, intersticial e radiação por emissão de elétrons. O sucesso desse método nas lesões primárias é difícil de ser avaliado, pois são utilizados diferentes esquemas terapêuticos que variam do tipo de radiação ao tempo de exposição. Pelo menos 16% das lesões assim tratadas persistirão ou apresentarão recorrência²⁰(B). Os melhores resultados são obtidos em pacientes portadores de lesões superficiais. É pouco eficaz no carcinoma epidermoide invasivo, pois a dosagem de radiação necessária para surtir algum efeito é alta, o que provoca complicações como fístulas,



estenoses de uretra, fibrose e necrose penianas, edema e danos testiculares. A radioterapia é mais bem indicada para pacientes com carcinoma *in situ*, após a falha na utilização tópica de 5-fluorouracil, em pacientes que não querem realizar a cirurgia-padrão ou naqueles com tumores avançados e que não querem realizar amputação e em pacientes jovens com pequenos tumores superficiais exofíticos de localização distal. Deve-se realizar circuncisão antes do tratamento radioterápico, com a finalidade de melhor exposição da lesão e evitar edemas de prepúcio⁷(D).

Laser

Tem sua aplicação no tratamento das lesões benignas, pré-malignas e malignas nos estádios Tis, Ta, T1 e, eventualmente, T2. Apresenta vantagens, pois promove a destruição da lesão com preservação da função e da anatomia. Não deve ser utilizado em lesões grandes. Diferentes tipos de laser poderão ser empregados, cada um com características inerentes ao material usado para a emissão da radiação: **laser de CO2**: promove vaporização tecidual com liberação de calor, não podendo ser utilizado em meio líquido; Nd:YAG laser: pode ser utilizado em meio subaquático; laser de argônio: apresenta absorção máxima em tecidos pigmentados com melanina e hemoglobina, podendo ser utilizado em meio líquido. O risco de recidiva local está relacionado com a categoria do T, com 10% de recorrências locais em tumores no estágio T1 e 32% em doença mais avançada²¹(C). A combinação dos lasers de CO2 e Yag para tratamento da lesão primária do câncer de pênis apresenta taxa de recorrência de 19%²²(C). Em conclusão, o tratamento com laser para as lesões primárias do pênis deve ser criterioso, pois só serão beneficiados pacientes com tumores no estágio inicial⁷(D).

5. QUANDO INDICAR A LINFADENECTOMIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS?

A linfadenectomia inguinal bilateral está indicada nos pacientes com carcinoma epidermoide em uma das seguintes condições: linfonodos inguinais palpáveis; tumores de alto grau (grau histopatológico II ou III); estadiamento local avançado (T2 ou superior). Nas outras situações, não existe indicação precisa de linfadenectomia e os pacientes devem ser acompanhados regularmente⁷(D). Pacientes com carcinoma verrucoso (Ta) não necessitam de linfadenectomia, uma vez que não evoluem com metástases regionais²³(C).

Outras opções terapêuticas, de menor eficácia, podem ser propostas para pacientes em más condições clínicas ou que recusem a linfadenectomia.

Abordagem das áreas de disseminação metastática

Existem controvérsias quanto à técnica, à extensão e ao momento da



linfadenectomia inguinal após o tratamento da lesão primária. A maioria dos autores recomenda a abordagem bilateral das regiões inguinais, uma vez que os linfáticos do pênis drenam para ambas as regiões por intercomunicações dos canais linfáticos do prepúcio, da glândula e do corpo do pênis. Quanto à extensão da linfadenectomia, há muita divergência. A tendência é a linfadenectomia inguinal superficial. Havendo possibilidade de exame histopatológico de congelação, este deve ser realizado e, nos casos de infiltração neoplásica local, procede-se à linfadenectomia profunda. A linfadenectomia ilíaca deve ser indicada com critério, pois seu benefício terapêutico é discutível, uma vez que pacientes com acometimento dessa região apresentam prognóstico reservado^{7(D)}. A biópsia de linfonodo sentinela, pelo número elevado de falso-negativos, não é efetiva^{10(C)}, como corroborado por dados do Instituto Nacional de Câncer^{24(C)}. O mesmo pode-se dizer da biópsia de linfonodo com auxílio da linfocintilografia com injeção intradérmica peritumoral de tecnécio^{99²⁵(C)}. A linfadenectomia convencional não é isenta de morbidade^{26(C)}, apesar de séries contemporâneas apresentarem índices aceitáveis de complicações^{27(C)}. Para pacientes com linfonodos clinicamente negativos ou pouco aumentados, uma opção é a linfadenectomia limitada proposta por Catalana^{28(C)}, cuja principal vantagem em relação à técnica de Cabanas é remover todos os linfonodos potencialmente comprometidos. Apresenta como atrativo a redução de morbidade cirúrgica em comparação com a linfadenectomia clássica. Porém, como também tem uma abrangência limitada, seus resultados são questionáveis^{24(C)}. O momento da linfadenectomia também é motivo de debate. Sua realização precoce tem melhores taxas de sobrevida no caso de linfonodos comprometidos após cinco anos^{29(C)}. Esses dados não nos permitem esperar para indicar a linfadenectomia bilateral nos casos de risco, pois a simples vigilância clínica não é capaz de detectar metástases a tempo de influenciar a sobrevida. A maioria dos autores preconiza intervalo de quatro a seis semanas sob antibioticoterapia, após o tratamento da lesão primária, para a realização de linfadenectomia, período necessário para que haja regressão de eventuais reações inflamatórias nos linfonodos inguinais^{7(D)}. Por outro lado, devemos considerar que, ao submetemos todos os pacientes sob risco à linfadenectomia, um número significativo de casos não terá benefício terapêutico pela inexistência de comprometimento neoplásico^{7(D)}.

6. QUANDO INDICAR A CIRURGIA PALIATIVA HIGIÊNICA NO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS?

A cirurgia paliativa é realizada em pacientes com carcinoma epidermoide avançado que apresentam metástases para a região inguinal ou a distância. Esses pacientes apresentam linfonodos fixos ou ulcerados, uni ou bilateralmente, que devem ser ressecados juntamente com a pele a eles aderida, resultando, muitas





vezes, em grandes defeitos cutâneos que dificultam o fechamento da incisão operatória. Nessas condições, podem ser empregados retalhos miocutâneos do tensor do fáscia lata, que se caracteriza por conter tecido com boa mobilidade, cujo pedículo é constante, o que facilita sua implantação na zona receptora. Podem ser empregados também retalhos abdominais e retalhos livres de pele⁷(D). A dissecação inguinal paliativa nos pacientes que apresentam extensas metástases regionais tem merecido pouca atenção na literatura médica. Ocasionalmente, o desbridamento cirúrgico aliado a técnicas de reconstrução promove alguma palição para pacientes com doença locorregional avançada³⁰(C).

7. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES DA REALIZAÇÃO DE RADIOTERAPIA DE REGIÃO INGUINAL NO CARCINOMA DE PÊNIS?

De maneira geral, a região inguinal tolera mal os efeitos decorrentes de doses recomendadas de radioterapia, com riscos de linfedema, ulcerações e necrose local.

Os resultados da literatura sugerem que a radioterapia profilática inguinal não altera o curso da doença³¹(C). Além disso, a avaliação clínica da região inguinal após a radioterapia torna-se mais difícil, assim como aumentam as complicações cirúrgicas se o paciente tiver que ser submetido à linfadenectomia subsequente³²(C). Utilizada com intenção curativa em pacientes com metástases linfonodais, a radioterapia apresenta resultados inferiores aos da linfadenectomia. Seu uso adjuvante ou neoadjuvante tem sido proposto por alguns autores, mas o pequeno número de séries, bem como a morbidade decorrente da irradiação, não permite conclusões definitivas^{33,34}(C). A radioterapia da região inguinal pode ser considerada, raramente, como tratamento paliativo em pacientes com linfonodos inoperáveis, objetivando aumentar o intervalo livre de complicações locais das metástases inguinais^{7,35}(D).

8. QUANDO REALIZAR TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO SISTÊMICO PARA CARCINOMA DE PÊNIS?

Diversos esquemas de quimioterapia têm sido propostos com resultados variados, em diferentes indicações como doença metastática e/ou doença locorregional no pré ou no pós-operatório⁷(D). Não há, porém, tratamento quimioterápico padrão para o carcinoma de pênis, de acordo com as diretrizes internacionais, sendo essa modalidade terapêutica considerada como em avaliação³⁶(D), podendo ser tentada em alguns casos selecionados³⁷(D). Os pacientes com doença avançada podem ser divididos em três grupos: com doença metastática a distância (menos de 5% dos casos); com doença locorregional inabordável cirurgicamente; e com recidiva após tratamento





primário. É importante a avaliação dos pacientes quanto ao estado geral, risco potencial para o desenvolvimento de eventos adversos e expectativas em relação ao tratamento. Aqueles em situação clínica mais precária podem beneficiar-se de cuidados de suporte clínico (nutricional, antibioticoterapia e analgesia) ou radioterapia localizada⁷(D).

Doença metastática a distância: pacientes em estágio TNM (14) T0-4 N0-3 M1.

Doença locorregional avançada: pacientes com estágio T4 N0-3 M0 ou T0-4 N3 M0.

Os medicamentos citotóxicos avaliados até o momento, utilizados de forma isolada (monoquimioterapia), têm eficácia em 10% a 15% dos casos e benefícios de curta duração (três a quatro meses), com toxicidade proporcional às doses utilizadas³⁸⁻⁴⁰(C). Esses estudos são de pequena amostra e não permitem uma avaliação adequada dos efeitos da quimioterapia em longo prazo. O uso sequencial de agentes quimioterápicos isolados foi avaliado em um pequeno estudo⁴¹(C). Os resultados desse sugerem que essa abordagem pode produzir respostas de 21% a 61%, parecendo não haver resistência cruzada entre metotrexate, cisplatina e bleomicina⁴¹(C). Não existem dados conclusivos que sugiram a superioridade das combinações sobre o uso convencional de bleomicina, cisplatina, 5-fluorouracil, metotrexate e mitomicina C. Entre as novas medicações, o docetaxel parece ser a mais promissora, mas estudos ainda estão em andamento e não há resultados conclusivos. Relatos de casos isolados sugerem que a associação de radioterapia e quimioterapia, principalmente bleomicina, pode produzir resultados semelhantes aos da cirurgia em pacientes com grandes massas linfonodais inguinais⁴²(C) ou promover palição mais adequada do que a radioterapia utilizada isoladamente⁴³⁻⁴⁵(C).

9. QUAL O TRATAMENTO PROPOSTO PARA O CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS RECIDIVADO APÓS TRATAMENTO PRIMÁRIO?

Os pacientes com recidiva sistêmica e com bom estado geral podem ser considerados para quimioterapia paliativa. Não há dados de literatura que justifiquem a ressecção de metástases. Deve-se considerar o tratamento cirúrgico radical associado a tratamento complementar com quimioterapia, nos casos de recidiva locorregional não operados anteriormente. A radioterapia adjuvante ao tratamento cirúrgico comumente se associa a grandes linfedemas de membros inferiores e sua indicação, nesses casos, é muito limitada. A toxicidade desses esquemas quimioterápicos deve ser sempre considerada em relação ao benefício terapêutico. Em algumas séries, eventos adversos graves podem ocorrer em mais de 30% dos casos, inclusive com óbitos⁴⁶(D).





10. QUANDO INDICAR TRATAMENTO SISTÊMICO PRÉ-OPERATÓRIO (NEOAJUVANTE) NO CARCINOMA DE PÊNIS?

Tem sido estudada a indicação para a quimioterapia pré-operatória para pacientes com bom estado geral e que apresentam linfonodos inguinais fixos ou tumor estágio T4³⁶(D). A análise combinada de pequenos estudos com quimioterapia pré-operatória revela que mais de 70% dos pacientes apresentam resposta clínica e 65% têm regressão tumoral suficiente para permitir a excisão cirúrgica radical subsequente⁴⁷(C). Os esquemas mais estudados são os que combinam cisplatina e fluorouracil⁴⁸⁻⁵⁰(C), cisplatina, bleomicina e metotrexate⁵¹(C) ou cisplatina, metotrexate, mitomicina C e bleomicina⁴⁰(C). Quimioterapia neoadjuvante intraarterial também pode ser uma opção de tratamento, porém são necessários estudos mais amplos para comprovação de seus efeitos quando combinada à cirurgia^{52,53}(C).

11. QUANDO INDICAR O TRATAMENTO SISTÊMICO PÓS-OPERATÓRIO (ADJUVANTE) NO CARCINOMA DE PÊNIS?

O subgrupo de pacientes com mau prognóstico, caracterizado por comprometimento linfonodal bilateral, disseminação extracapsular nos linfonodos, linfonodos > 2 cm de diâmetro, envolvimento de linfonodos pélvicos ou mais de dois linfonodos comprometidos pode beneficiar-se de tratamento quimioterápico pós-operatório⁵⁴(C)⁵⁵(D).

O quadro a seguir resume os principais esquemas quimioterápicos utilizados no carcinoma epidermoide invasivo de pênis.

Esquemas quimioterápicos utilizados em carcinoma epidermoide	
Quimioterapia remissiva – 1ª linha^{48,50}(C)	
FU-DDP:	
Cisplatina 100 mg/m ² , EV (em 4 horas). Dia 1	
5-Fluorouracil 1.000 mg/m ² /dia, EV (em 24 horas). Dias 1 a 4	
Repetido a cada 3 ou 4 semanas	
PBM^{47,51}(C)	
Cisplatina 75 mg/m ² , EV. Dia 1	
Bleomicina 10 mg/m ² , EV. Dias 1 e 8	
Metotrexate 25 mg/m ² , EV. Dias 1 e 8	
Repetido a cada 4 semanas	



PAMB⁴⁰(C)
Cisplatina 20 mg/m ² , EV. Dias 1 a 5
Metotrexate (Ametopterin) 25 mg/m ² , EV. Dia 1
Mitomicina C 5 mg/m ² , EV. Dia 5
Bleomicina 5 mg/m ² , EV. Dias 1 a 5
Repetido a cada 4 semanas
VBM⁵⁵(D)
Vincristina 1 mg (dose total), EV. Dia 1
Bleomicina 15 mg (dose total), EV. 6 e 12 horas após a vincristina. Dia 1
Metotrexate 30 mg (dose total), EV. Dia 3
Repetido a cada 21 ou 28 dias

Recomendações

1. O tratamento mais indicado para a lesão primária do carcinoma epidermoide é a amputação parcial ou total.
2. Em casos selecionados (Tis, Ta, T1G1 no prepúcio), a lesão primária pode ser tratada por métodos mais conservadores.
3. Linfadenectomia inguinal bilateral está indicada nos casos de linfonodos palpáveis, clinicamente suspeitos.
4. Nos pacientes com linfonodos impalpáveis, a linfadenectomia inguinal bilateral está indicada nos casos de alto risco de comprometimento linfonodal (T1G2, T1G3, T2, T3, T4).
5. Pacientes com carcinoma verrucoso (Ta) não necessitam de linfadenectomia.
6. Existe indicação de radioterapia nas regiões inguinais com finalidade paliativa em casos de tumores inoperáveis.
7. Quimioterapia pode ser utilizada na doença metastática ou locorregional avançada, associada ou não ao tratamento cirúrgico para pacientes selecionados.
8. Em casos de neoplasia incurável, a associação de modalidades terapêuticas pode ser indicada com finalidade paliativa ou higiênica.



REFERÊNCIAS

1. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):359-65.
2. Brunini R. Câncer do Brasil: dados histopatológicos 1976-80: resultados. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 1982. p.118.
3. Gursel EO, Georgountzos C, Uson AC, Melicow MM, Veenema RJ. Penile cancer. *Urology.* 1973;1(6):569-78.
4. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol.* 1996;156(5):1637-42.
5. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int.* 2003;91(6):493-5.
6. Pompeo ACL, Billis A. Carcinoma epidermóide do pênis. *International Braz J Urol* 2003;29(1):44-50.
7. Lynch BF, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. eds. *Campbell's urology.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.2945-82.
8. Barros FD. Linfadenectomia inguinal no câncer de pênis: análise retrospectiva de 34 pacientes tratados no Hospital de Câncer de Pernambuco. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.
9. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int.* 2005;95(4):517-21.
10. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456-66.
11. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. *J Urol.* 1980;124(5):734-5.
12. Lima MVA, Tavares JM, Silveira RA, Tomás Filho ME, Silva FA, Silva LFG. Intra operative use of gama probe for identification of sentinel node in penile cancer. *Int Braz J Urol.* 2002;28(2):123-9.
13. Ravizzini GC, Wagner M, Borges-Neto S. Positron emission tomography detection of metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* 2001;165(5):1633-4.
14. Jackson SM. The treatment of carcinoma of the penis. *Br J Surg.* 1966;53(1):33-5.
15. Edge S, Byrd D, Compton C, editors. *Penis.* In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010. p.447-55.
16. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan 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(3):299-301.
17. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF, Hanash KA. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J Urol.* 2003;169(2):500-2.
18. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Invasive penile carcinoma: a review. *Dermatol Surg.* 2004;30(2 Pt 2):311-20.
19. Michelman FA, Filho AC, Moraes AM. Verrucous carcinoma of the penis treated with cryosurgery. *J Urol.* 2002;168(3):1096-7.
20. Rozan R, Albuissou E, Giraud B, Donnariex D, Delannes M, Pigneux J, et al. Interstitial



- brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol.* 1995;36(2):83-93.
21. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Boon TA, Moonen LM, Lustig V. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol.* 1992;147(6):1533-8.
 22. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol.* 2003;169(6):2118-21.
 23. Seixas AL, Ornellas AA, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Verrucous carcinoma of the penis: retrospective analysis of 32 cases. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 1):1476-8; discussion 1478-9.
 24. Ornellas AA, Correia Seixas AL, Wisnescky A, Campos F, Rangel de Moraes J. Interet des biopsies des ganglions inguinaux chez les patients atteints d'un carcinome epidermoide de verge. *Prog Urol.* 1995;5(4):544-7.
 25. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol.* 2000;163(1):100-4.
 26. Ornellas AA, Seixas AL, de Moraes JR. Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. *J Urol.* 1991;146(2):330-2.
 27. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA Jr, Chang SS. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. *J Urol.* 2004;172(2):494-7.
 28. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol.* 1988;140(2):306-10.
 29. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol.* 1994;151(5):1244-9.
 30. Tabatabaei S, McDougal WS. Primary skin closure of large groin defects after inguinal lymphadenectomy for penile cancer using an abdominal cutaneous advancement flap. *J Urol.* 2003;169(1):118-20.
 31. Ekstrom T, Edsmyr F. Cancer of the penis; a clinical study of 229 cases. *Acta Chir Scand.* 1958 May 23;115(1-2):25-45.
 32. Murrell DS, Williams JL. radiotherapy in the treatment of carcinoma of the Penis. *Br J Urol.* 1965;37:211-22.
 33. Ravi R. Prophylactic lymphadenectomy vs observation vs inguinal biopsy in node-negative patients with invasive carcinoma of the penis. *Jpn J Clin Oncol.* 1993;23(1):53-8.
 34. Chen MF, Chen WC, Wu CT, Chuang CK, Ng KF, Chang JT. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol.* 2004;22(1):60-6.
 35. Staubitz WJ, Lent MH, Oberkircher OJ. Carcinoma of the penis. *Cancer.* 1955;8(2):371-8.
 36. United States. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Penile cancer treatment (PDQ®). [acesso dez 2013]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/HealthProfessional/page1>.
 37. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona E, Tana S, Van Der Poel H, Watkin N, et al. Guidelines on penile câncer. Arnhem, NE: European Association of Urology; 2013 [cited 2014 Jan].





38. Sklaroff RB, Yagoda A. Methotrexate in the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1980;45(2):214-6.
39. Gagliano RG, Blumenstein BA, Crawford ED, Stephens RL, Coltman CA Jr, Costanzi JJ. cis-Diamminedichloroplatinum in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 1989;141(1):66-7.
40. Ahmed T, Sklaroff R, Yagoda A. An appraisal of the efficacy of bleomycin in epidermoid carcinoma of the penis. *Anticancer Res*. 1984;4(4-5):289-92.
41. Ahmed T, Sklaroff R, Yagoda A. Sequential trials of methotrexate, cisplatin and bleomycin for penile cancer. *J Urol*. 1984;132(3):465-8.
42. Joerger M, Warzinek T, Klaeser B, Kluckert JT, Schmid HP, Gillessen S. Major tumor regression after paclitaxel and carboplatin polychemotherapy in a patient with advanced penile cancer. *Urology*. 2004;63(4):778-80.
43. Pedrick TJ, Wheeler W, Riemenschneider H. Combined modality therapy for locally advanced penile squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(6):501-5.
44. Palmieri G, Gridelli C, Vitale A, Bianco AR. Contemporary chemotherapy and radiotherapy for inguinal metastases of carcinoma of the penis: a case report. *Tumori*. 1988;74(5):585-6.
45. Modig H, Duchek M, Sjödin JG. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol*. 1993;32(6):653-5.
46. Edsmyr F, Andersson L, Esposti PL. Combined bleomycin and radiation therapy in carcinoma of the penis. *Cancer*. 1985;56(6):1257-63.
47. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol*. 1999;161(6):1823-5.
48. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol*. 1992;147(3):630-2.
49. Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL, Wibault P, Haie-Meder C. Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology*. 1993;42(5):559-62.
50. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer*. 1990;65(3):433-8.
51. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, Striegel A. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol*. 1991;146(5):1284-7.
52. Roth AD, Berney CR, Rohner S, Allal AS, Morel P, Marti MC, et al. Intra-arterial chemotherapy in locally advanced or recurrent carcinomas of the penis and anal canal: an active treatment modality with curative potential. *Br J Cancer*. 2000;83(12):1637-42.
53. Huang XY, Kubota Y, Nakada T, Sasagawa I, Suzuki H, Ishigooka M. Intra-arterial infusion chemotherapy for penile carcinoma with deep inguinal lymph node metastasis. *Urol Int*. 1999;62(4):245-8.
54. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol*. 1988;27(6b):823-4.
55. Syed S, Eng TY, Thomas CR, Thompson IM, Weiss GR. Current issues in the management of advanced squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Oncol*. 2003;21(6):431-8.



CARCINOMA DE PÊNIS II

*Aguinaldo Cesar Nardi
Antonio Carlos Lima Pompeo
Eliney Ferreira Faria
Gustavo Cardoso Guimarães
José de Ribamar Rodrigues Calixto
José Ricardo Tuma da Ponte
Lucas Mendes N. Nogueira
Marcos Lima de Oliveira Leal
Milton Berger
Nathalia Carvalho de Andrada
Wanderley Marques Bernardo*

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Destacar as melhores evidências disponíveis relacionadas ao prognóstico e ao seguimento dos pacientes com carcinoma do pênis.

Estratégia de busca

(Neoplasms, Penis OR Penis Neoplasms OR Neoplasm, Penis OR Penis Neoplasm OR Neoplasms, Penile OR Neoplasm, Penile OR Penile Neoplasm OR Cancer of Penis OR Penis Cancers OR Cancer of the Penis OR Penis Cancer OR Cancer, Penis OR Cancers, Penis OR Penile Cancer OR Cancer, Penile OR Cancers, Penile OR Penile Cancers) AND prognosis*

1ª seleção: 560

Principais fatores de exclusão: estudos não relacionados ao PICO, artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

2ª seleção: 18

COMO OCORRE A PROGRESSÃO DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS?

A evolução do carcinoma epidermoide de pênis é insidiosa, com progressão



locorregional previsível. Esses tumores originam-se na glândula em 80% dos casos, no prepúcio em 15% e no sulco coronal em 5%¹(D). Quando a localização é glandular e superficial, a tendência é invadir o córion e, progressivamente, o corpo cavernoso e a uretra. Os de origem prepucial infiltram a lâmina própria, dartos e pele e, por serem em geral superficiais e mais diferenciados, tendem a ser menos agressivos²(D). A disseminação do carcinoma epidermoide de pênis se faz, preferencialmente, por via linfática aos linfonodos inguinais, inicialmente superficiais e, a seguir, profundos. Disseminação para linfonodos pélvicos e a distância sem comprometimento inicial das regiões inguinais é excepcional, assim como metástases originadas de disseminação hematogênica³(C). A extensão e a localização desses tumores no pênis e, principalmente, o comprometimento dos linfonodos inguinais e/ou ilíacos têm relação significativa com o prognóstico e a sobrevivência dos pacientes⁴(C).

QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS FATORES PROGNÓSTICOS DESTE CÂNCER?

Os principais fatores prognósticos conhecidos do carcinoma epidermoide de pênis são:

1. Condições clínicas

O estado geral do paciente e comorbidades influenciam na indicação terapêutica, resposta imunológica e, portanto, na evolução clínica. Pacientes em mau estado geral têm pouca tolerância a tratamentos invasivos e a quimioterapia sistêmica⁵(C).

2. Estadiamento

O comprometimento dos linfonodos regionais constitui o fator independente mais importante no prognóstico desses tumores, o que define a importância da sua avaliação criteriosa⁴(C). Pacientes com moléstia metastática a distância têm mau prognóstico e, raramente, sobrevivência > 1 ano. A maioria dos pacientes tem, inicialmente, doença restrita ao pênis (70%-80%), linfonodos inguinais infiltrados em 20% e menos de 5% têm doença sistêmica e metástases a distância. Se tratados precocemente, os pacientes com doença localizada têm bom prognóstico³(C). Um estudo envolvendo 13 pacientes com metástases linfonodais ilíacas, reconhecidamente fator de mau prognóstico, submetidos a linfadenectomias, verificou melhor evolução naqueles que apresentavam apenas um linfonodo comprometido⁵(C). Esse fato demonstra que o número de linfonodos comprometidos interfere na evolução da doença.

Critérios anatomopatológicos: os tumores de pênis, de acordo com suas características histopatológicas e formas de apresentação, são classificados em: a) carcinoma epidermoide (mais comum), b) carcinoma basaloide, c) carcinoma verrucoso, d) carcinoma sarcomatoso, e) carcinoma epidermoide da variante verrucosa e f) carcinoma papilar⁶(C).



Em relação às metástases regionais e sobrevida, foram identificados três grupos:

Bom prognóstico: verrucosos que, caracteristicamente, não apresentam metástases e as variedades papilares e epidermoides da variante verrucosa, que raramente as apresentam;

Prognóstico intermediário: carcinoma epidermoide;

Mau prognóstico: carcinomas basaloides e sarcomatoides, em geral, são invasivos e de alto grau, com incidência elevada de metástases e mortalidade. Esses últimos são muito raros (1% a 2%) e acometem pacientes mais jovens⁶(C).

O grau histológico é preditivo para envolvimento linfonodal. Segundo McDougal, pacientes com tumor grau I, em 45% dos casos não apresentaram metástases, enquanto a quase totalidade dos pacientes com tumores grau II ou III evoluiu para invasão linfonodal. Esse autor, estudando 76 pacientes com carcinoma epidermoide de pênis, verificou que 43 pacientes com tumores indiferenciados ou invasivos apresentaram metástases inguinais, contra apenas um dos portadores de tumores bem ou moderadamente diferenciados⁷(C). Pompeo, estudando prospectivamente 50 pacientes com carcinoma epidermoide de pênis, encontrou relação estatisticamente significativa entre maior graduação histológica e incidência de metástases. Detectou, concomitantemente, relação entre estágio cirúrgico mais avançado e invasão da lesão, bem como piora do prognóstico relacionada a maior número de linfonodos inguinais comprometidos. Pacientes com mais de três linfonodos comprometidos tratados cirurgicamente apresentaram 57,14% de progressão da doença contra nenhum com menos de três³(C).

Há correlação entre o padrão morfológico de crescimento e a evolução do carcinoma epidermoide de pênis com quatro padrões principais⁷(C):

Crescimento superficial: tumor plano, de padrão epidermoide bem diferenciado, invadindo a lâmina própria superficialmente. Corresponde a 1/3 dos casos e tem baixa incidência de metástases inguinais. Nos casos mais avançados, pode apresentar nodulação com invasão de corpo cavernoso, aumentando o risco de disseminação tumoral;

Crescimento vertical: grande lesão ulcerada com padrão de crescimento sólido, ocorrendo em 20% dos pacientes. Habitualmente, são tumores invasivos no corpo cavernoso, com alto índice de metastatização;

Verrucoso: cerca de 20% a 30% dos tumores de pênis são exofíticos com crescimento lento, com três padrões histológicos: verrucoso propriamente dito, papilar e condilomatoso. Apresentam baixo índice de metástases;

Multicêntrico: definido como duas ou mais lesões separadas por tecido benigno. São tumores raros, sendo mais comuns no prepúcio, e podem estar associados a líquen



escleroso. Costumam recidivar localmente após ressecção da lesão primária, porém o índice de metástases é baixo. Emerson et al. estudaram 22 pacientes com carcinoma epidermoide de pênis, tratados de 1989 a 1998, analisando a profundidade da lesão a partir da lâmina basal e a embolização vascular. A média de profundidade dos tumores metastáticos foi de 9,8 mm (dez pacientes), e verificaram, ainda, que tumores com espessura > 6 mm desenvolviam metástases na maioria dos casos, seis/sete pacientes⁸(C). A dimensão do tumor primário, como fator independente, tem importância pouco definida do ponto de vista prognóstico. Esse fato pode ser exemplificado pelo baixo índice de metástases em tumores verrucosos de grande tamanho⁹(C). Os carcinomas verrucosos, quando comparados ao carcinoma epidermoide de pênis, apresentam menos embolização linfática, metástase linfonodal e infiltração do corpo cavernoso¹⁰(C).

3. Biomarcadores

A proteína p53 é fator importante no prognóstico dos pacientes com carcinoma epidermoide de pênis, pois, quanto maior o número de núcleos corados para a proteína (p53+), maior a ocorrência de óbito¹¹(C). O estudo da associação do carcinoma epidermoide de pênis com infecção viral é importante para a determinação da prevalência dessa combinação (vírus e tumor) e da possível influência desse genoma viral na apresentação clínica e características anatomopatológicas dessas neoplasias. Esses tumores podem ter apresentação mais anaplásica quando associados à infecção viral, como demonstrado por alguns autores, que encontraram maior prevalência de tumores indiferenciados nos casos positivos para o HPV16¹²(D). Esses dados são conflitantes: o estudo de 29 pacientes com carcinoma epidermoide de pênis invasivo encontrou positividade para a presença do HPV em 31%, não sendo observada diferença estatisticamente significativa quanto à graduação histológica ou à presença de metástases¹³(D). Os diversos tipos patológicos de carcinoma epidermoide de pênis apresentam diferenças na prevalência de HPV. Assim, em displasias de alto grau, ocorrem em até 90% e em 42% do carcinoma epidermoide de pênis (maioria tipos basaloide ou condilomatoso)^{14,15}(C). Os carcinomas condilomatosos apresentaram HPV em 45,5% dos casos, contra 26,7% nos pacientes com carcinoma epidermoide de pênis clássico¹⁰(C). Por outro lado, os tumores sarcomatosos de pênis não mostram associação com o HPV¹⁶(C). Gil et al. observaram que a presença do HPV16 nos tumores influenciou negativamente o prognóstico, pois, de nove pacientes positivos para o tipo 16, cinco morreram devido ao tumor, em seguimento médio de 31,6 meses, o que corresponde a 41,67% do total de óbitos, valores esses com significância estatística¹⁷(C). Lopes et al. estudaram 82 pacientes submetidos a penectomia e linfadenectomia inguinal bilateral, considerando os seguintes fatores prognósticos: positividade para a proteína p53, presença do HPV, espessura do tumor, graduação histológica e embolização linfática. Concluíram que a presença de embolização linfática ou venosa, a positividade e o grau de reatividade para a proteína p53 constituíram fatores independentes para a presença de linfonodos metastáticos. Positividade para o HPV e p53 se relacionou a pior prognóstico¹⁸(C).





COMO É REALIZADO O SEGUIMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS?

O regime de seguimento dos pacientes portadores de carcinoma epidermoide de pênis não é padrão e deve ser adaptado às características tumorais. Destaque-se que, em geral, a aderência dos pacientes é difícil, pois a maioria deles se origina de regiões distantes e tem baixo nível socioeconômico. Assim, portadores de tumores verrucosos podem ser seguidos a intervalos longos, enquanto aqueles com neoplasias com histologia desfavorável e/ou estádios avançados devem ser avaliados com maior periodicidade, buscando detecção precoce de recidivas e, conseqüentemente, tratamento complementar. O quadro a seguir mostra o seguimento preconizado para a maioria dos carcinomas epidermóides de pênis. Na atualidade, o tratamento do carcinoma epidermoide de pênis busca não apenas a cura da neoplasia, mas também a qualidade de vida. Com esse objetivo, a reconstrução peniana no seguimento tardio dos pacientes considerados curados é aventada empregando-se retalhos ou enxertos cutâneos. Objetiva-se o restabelecimento da imagem corpórea e também funcional, pois o emprego de próteses em pênis neoformados pode permitir, inclusive, o relacionamento sexual próximo ao convencional.

Recomendações

Constituem fatores prognósticos relacionados ao carcinoma epidermoide de pênis: estágio, tipo histológico, graduação histológica, nível de invasão do tumor primário, embolização vascular e linfática, espessura do tumor primário, expressão do p53.

Para seguimento:

Δt	2 anos	2-5 anos	> 5 anos
Propedêutica	4/4 meses	6/6 meses	anual
Radiografia de tórax	+ semestral	+ anual	+ anual
US/TC abdome + pelve*	anual	anual	+ anual
Cintilografia óssea	se dores ósseas	se dores ósseas	se dores ósseas
Exame físico hematológico	+	+	+

*Se disponível ou US suspeita.



REFERÊNCIAS

1. Droller MJ. Carcinoma of the penis; an overview. *Urol Clin North Am.* 1980;7(3):783-84. PubMed PMID: 7456186.
2. Young RH, editor. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 2000. (Atlas of tumor pathology, Third series, fasc. 28).
3. Pompeo ACL. Linfadenectomia inguinal estadiada em câncer do pênis: avaliação prospectiva de 50 pacientes [Tese de Livre Docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1993. 124p.
4. Horenblas S, van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol.* 1994;151(5):1239-43.
5. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int.* 2000;86(6):690-3.
6. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol.* 2001;9(2):111-20.
7. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol.* 1995;154(4):1364-6.
8. Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol.* 2001;14(10):963-8.
9. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol.* 1996;156(5):1637-42.
10. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(5):673-8.
11. Gil AO, Pompeo ACL, Sarkis AS, Matsuo M, Motta THBV da, Arap S. Avaliação da influência da proteína p53 no câncer de pênis. *Braz J Urol.* 2002; 28(1):33-9.
12. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, Haas GP, Lancaster WD. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(22):1705-9.
13. Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA, Yu L, Liu ET, Walther PJ. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous-cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer.* 1992;50(5):694-701.
14. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(6):755-61.
15. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001;159(4):1211-8.
16. Lont AP, Gallee MP, Snijders P, Horenblas S. Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the penis: a clinical and pathological study of 5 cases. *J Urol.* 2004;172(3):932-5.
17. Gil AO, Pompeo ACL, Goldstein PJ, Saldanha LB, Mesquita JLB, Arap S. Analysis of the association between human papillomavirus with penile carcinoma. *Braz J Urol* 2001;27(5):461-8.
18. Lopes A, Bezerra AL, Pinto CA, Serrano SV, de Mello CA, Villa LL. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol.* 2002;168(1):81-6.

