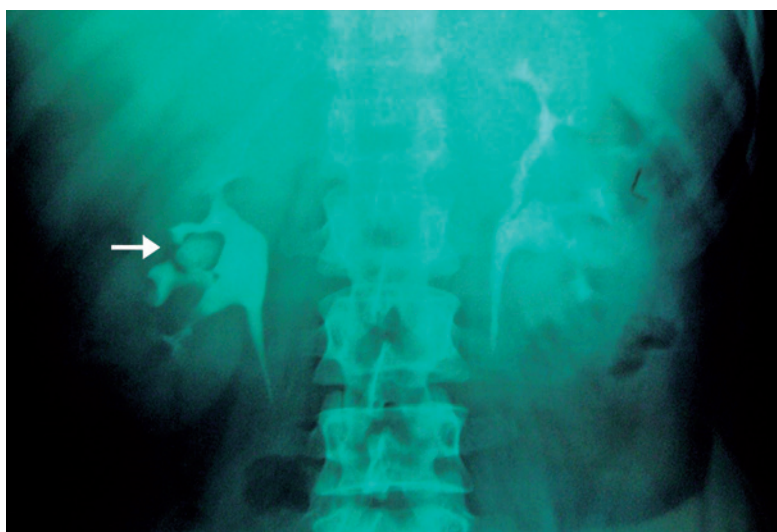




REVISTA UROABC

volume 6 - número 3 - setembro-dezembro/2016



Litíase em divertículo calicinal à direita.

Atualização Tratamento local do câncer de próstata metastático

Interface Prevenção de TEV em cirurgia urológica

Revisando Conceitos 1) Nódulos na adrenal

2) Mirabegrona para bexiga hiperativa

Casos Clínicos 1) Divertículo calicinal


2) Refluxo vésico-ureteral

Outras Seções Atualização da Literatura | Notícias da Disciplina

CHEGOU MYRBETRIC™

O primeiro e único agonista beta-3 aprovado para o tratamento da Bexiga Hiperativa.^{1,2}

 Eficaz e seguro³

 Melhora a qualidade de vida⁴

▶ POSOLOGIA

UMA VEZ AO DIA.²



REFERÊNCIAS: 1. Takasu T, Ukai M, Sato S, Matsui T, Nagase I, Maruyama T, Sasamata M, Miyata K, Uchida H, Yamaguchi O. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl] acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 May; 321(2): 642-7. Epub 2007 Feb 9. 2. Bula Myrbetric™. 3. Modificado de Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004 Feb 19; 350(8): 786-99. Review. 4. Khullar V, Amarengo C, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrieger P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a (3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013 Feb; 63(2): 283-95.

INDICAÇÕES: MYRBETRIC™ é um agonista dos receptores adrenérgicos do tipo beta-3 indicado para o tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e incontinência de urgência em adultos com síndrome da bexiga hiperativa (BH). **CONTRAINDICAÇÕES:** Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes. Este medicamento é contraindicado para uso por crianças ou adolescentes. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** **Comprometimento renal:** Mirabegrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal e, portanto, seu uso não é recomendado nesta população de pacientes. Para pacientes com insuficiência renal grave (TFG 15-29 mL/min/1,73 m²), recomenda-se redução da dose para 25 mg uma vez que os dados disponíveis são limitados nesta população. Mirabegrona não é recomendada para uso nesta população caso estejam recebendo concomitantemente inibidores fortes da CYP3A. **Comprometimento hepático:** Mirabegrona não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) e, portanto, seu uso não é recomendado nesta população de pacientes. Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) que concomitantemente usam inibidores fortes da CYP3A, o uso de mirabegrona não é recomendado. **Hipertensão e aumento da pressão arterial:** Mirabegrona não foi avaliada em pacientes hipertensos graves não controlados (pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg) e, portanto, seu uso não é recomendado nesta população de pacientes. Para pacientes com hipertensão de estágio 2 (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg), os dados são limitados. O monitoramento da pressão arterial deve ocorrer periodicamente, especialmente em pacientes hipertensos. Nos estudos clínicos de Fase 3, a mirabegrona 50 mg levou a um aumento médio da pressão arterial de 0,4 a 0,6 mmHg, sem relevância clínica ou hipertensão clinicamente significante quando comparado ao placebo. **Pacientes com prolongamento do intervalo QT congênito ou adquirido:** Mirabegrona em doses terapêuticas não demonstrou prolongamento do intervalo QT clinicamente relevante em estudos clínicos. No entanto, uma vez que pacientes com história conhecida de prolongamento do intervalo QT ou que estavam fazendo uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT não foram incluídos nesses estudos, os efeitos da mirabegrona nesses pacientes são desconhecidos. Deve-se ter cautela ao administrar mirabegrona a esses pacientes. **Pacientes com obstrução infravesical e pacientes que tomam medicamentos antimuscarínicos para BH:** Um estudo clínico de segurança controlado em pacientes com OIV não demonstrou aumento da retenção urinária em pacientes tratados com mirabegrona; no entanto, mirabegrona deve ser administrada com cautela em pacientes com OIV clinicamente significativa, pois retenção urinária em pacientes com obstrução infravesical (OIV) tomando medicamentos antimuscarínicos para o tratamento da BH foi relatada na experiência pós-comercialização. **Pacientes em uso de medicamentos metabolizados pelo CYP2D6:** Mirabegrona é um inibidor moderado do CYP2D6. A monitorização apropriada é recomendada e o ajuste de dose pode ser necessário para substratos do CYP2D6 com índice terapêutico estreito. **Angioedema:** Angioedema da face, lábios, língua e/ou laringe foi relatado com MYRBETRIC™. Em alguns casos, o angioedema ocorreu após a primeira dose. Casos de angioedema foram relatados horas após a primeira dose ou após doses múltiplas. Angioedema associado a edema das vias aéreas superiores pode ser fatal. Se ocorrer envolvimento da língua, hipofaringe ou laringe, deve-se descontinuar imediatamente MYRBETRIC™ e iniciar tratamento e/ou medidas apropriadas necessárias para assegurar a desobstrução das vias aéreas. **Gravidez:** O uso de mirabegrona não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. **Aleitamento:** Mirabegrona não deve ser administrada durante o aleitamento. **Fertilidade:** O efeito de mirabegrona sobre a fertilidade humana não foi estabelecido. **Efeitos sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas:** Mirabegrona tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** **Polimorfismo de CYP2D6:** Não é necessário ajuste de dose para mirabegrona quando administrada com inibidores de CYP2D6 ou a pacientes que são metabolizadores fracos de CYP2D6. **Outras interações:** Nenhuma interação clinicamente relevante foi observada quando mirabegrona foi coadministrada com doses terapêuticas de solifenacina, tansulosina, varfarina, metformina ou um contraceptivo oral combinado contendo etinilestradiol e levonorgestrel. Não se recomenda ajuste de dose. **POSOLOGIA: USO ORAL. Adultos (incluindo idosos):** A dose recomendada de MYRBETRIC™ é de 50 mg. **Comprometimento hepático e renal:** Recomenda-se um ajuste da dose para 25 mg em pacientes com insuficiência renal grave (TFG 15-29 mL/min/1,73 m²) ou insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B); ou insuficiência renal leve (TFG 60-89 mL/min/1,73 m²) ou Moderada (TFG 30-59 mL/min/1,73 m²) ou insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) que estejam recebendo concomitantemente fortes inibidores de CYP3A. Mirabegrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal (TFG < 15 mL/min/1,73 m²) ou pacientes que necessitam de hemodiálise) ou insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes. **REAÇÕES ADVERSAS:** Infecção do trato urinário, taquicardia, náusea, constipação, diarreia, tontura, dor de cabeça, infecção vaginal, cistite, palpitação, fibrilação atrial, aumento da pressão arterial, dispepsia, gastrite, urticária, erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, prurido, inchaço das articulações, prurido vulvovaginal, elevação de GGT, elevação de AST, elevação de ALT, edema palpebral, edema de lábio, vasculite leucocitoclástica, púrpura, angioedema, glaucoma, distensão abdominal, sinusite, aumento da LDH, litíase renal, dor na bexiga. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. Registro MS-1.7717.0009.** Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. DoC - Documentação Científica: docbr@astellas.com.

CONTRAINDICAÇÕES: Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** **Polimorfismo de CYP2D6:** Não é necessário ajuste de dose para mirabegrona quando administrada com inibidores de CYP2D6 ou a pacientes que são metabolizadores fracos de CYP2D6.

 **Myrbetric™**
mirabegrona

Único em sua categoria¹



REVISTA

UROABC

expediente

Editor-chefe

Prof. Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo

Coeditores

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra

Prof. Dr. Sidney Glina

Conselho Editorial

Dr. Alexandre Gomes Sibanto Simões

Dr. Caio Cesar Cintra

Prof. Dr. Celso Gromatzky

Dr. Fabio José Nascimento

Dr. Marcello Machado Gava

Prof. Dr. Marcos Tobias Machado

Dra. Maria Claudia Bicudo Fürst

Prof. Dr. Milton Ghirelli Filho

Dr. Paulo Kouiti Sakuramoto

Dr. Roberto Vaz Juliano

Psic. Dr. Rodrigo Fernando Pereira

Organizadores

Prof. Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

Psic. Dr. Rodrigo Fernando Pereira

Produção Editorial



Rudolf Serviços Gráficos

Tel.: 11 4421-7490

orcamento_rudolf@terra.com.br

Revista UROABC
Volume 6 - Número 3
Setembro-Dezembro/2016



Faculdade de Medicina do ABC

Diretor

Prof. Dr. Adilson Casemiro Pires

DISCIPLINA DE UROLOGIA DA FMABC

Professor Titular da Disciplina de Urologia

Prof. Dr. Sidney Glina

Grupo de Urologia Geral

Dr. Paulo Kouiti Sakuramoto (Responsável)
Dr. Alexandre Gomes S. Simões
Dr. Carlos Ricardo Doi Bautzer
Dr. Cesar Augusto Braz Juliano
Dr. Fabio Ferro Rodrigues
Dr. Felipe Ambrosio Chicoli
Dr. Gabriel Esteves Gaiato
Dr. José F. da Rocha Grohmann
Dr. Pedro Herminio Forseto Jr.
Dr. Rodrigo Dal Moro Amarante

Grupo de Disfunções da Micção

Dr. Carlos Alberto Bezerra (Responsável)
Dr. Alexandre Oliveira Rodrigues
Dr. André Tomé
Dr. Caio Cesar Cintra
Dra. Maria Claudia Bicudo Furst
Dr. Odair Gomes Paiva

Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva

Dr. Roberto Vaz Juliano (Responsável)
Dr. Caio Eduardo Valada Pane
Dr. Celso Gromatzky
Dr. Cesar Milton Marinelli
Dr. Eduardo A. Corrêa Bastos
Dr. Leonardo Seligra Lopes
Dr. Marcello Machado Gava
Dr. Milton Ghirelli Filho
Dr. Sidney Glina

Grupo de Litíase Urinária e Endourologia

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto (Responsável)
Dr. Luiz Alexandre V. da Costa
Dr. Mario Henrique Elias de Mattos

Grupo de Uro-Oncologia

Dr. Marcos Tobias Machado (responsável)
Dr. Alexandre Pompeo
Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo
Dr. Eduardo Pedroso
Dr. Oséas de Castro Neves
Dr. Pedro Hermínio Forseto Jr.

Grupo de Uro-Pediatria

Dr. Fabio José Nascimento (Responsável)
Psic. Dr. Rodrigo Fernando Pereira

Grupo de DST

Dr. Edmir Choukri Cherit

Fellow de Medicina Sexual e Reprodutiva / 2016

Dr. Valdir Martins Lampa Jr.

Fellow de Litíase e Endourologia / 2016

Dr. Alexandre A. Monteiro Sato

Fellow de Disfunções da Micção / 2016

Dr. Victor Miyakuchi

Fellow de Laparoscopia / 2016

Dr. Jonatas Luiz Pereira

Residentes 2016

Dr. Jonathan Doyun Cha (5º)
Dr. Marcio Covas Moschovas (5º)
Dr. Rafael R. Tourinho Barbosa (5º)
Dr. Rodrigo Ungari Juc (5º)
Dr. Anis Taha (4º)
Dr. Cristiano Linck Pazeto (4º)
Dr. Guilherme Andrade Peixoto (4º)
Dr. Pedro Henrique Borba Leite (4º)
Dra. Maira Cristina Silva (3º)
Dr. Rafael Castilho Borges (3º)
Dr. Thiago Fernandes N. Lima (3º)
Dr. Willy Roberto C. Baccaglioni (3º)

Preceptores dos residentes

Dr. Carlos Eduardo B. Oliveira
Dr. Gabriel Kushiya Teixeira

Coordenador do Curso do 4º ano

Dr. Fabio José Nascimento

Coordenadores do Internato

Dr. Gabriel Esteves Gaiato
Dr. Leonardo Seligra Lopes

Coordenador do Programa de Residência Médica

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

Psicólogos

Psic. Izilda Suzete Bozzo
Psic. Dra. Margareth dos Reis
Psic. Dr. Rodrigo Fernando Pereira

Secretária

Vanda Lourenço Schmidt

Novembro Azul...

Bem-vindo o movimento com a participação efetiva da Sociedade Brasileira de Urologia e Associação Médica Brasileira denominado "Novembro Azul" dedicado à divulgação pública sobre os vários aspectos do câncer da próstata, a neoplasia maligna mais prevalente entre os homens (>50 anos) excluídos os tumores da pele e a 2ª causa de óbito por câncer no idoso. A ação inclui uma série de realizações como palestras, cursos e publicidade sobre o tema na imprensa leiga...

Esta conscientização é relevante e busca atualizar os homens sobre os problemas relacionados ao tema, notadamente sobre medidas que possam diminuir os riscos (estilo de vida, correção de desvios metabólicos, alimentação...), sobre a importância do diagnóstico/tratamento precoce de doença biologicamente agressiva objetivando o aumento da expectativa e qualidade de vida. Nós urologistas, temos clara a "catástrofe" que representa a evolução de um tumor com essa característica, quando não tratado. Este efeito se faz sentir não apenas no paciente, mas em todo o contexto familiar e social. Desnecessário destacar as dificuldades e os custos inerentes à terapia, principalmente em um país como o nosso, muito carente na assistência médica... Na campanha procuraremos, entre outros, enfatizar o ponto de vista conhecido da SBU - favorável ao rastreamento populacional - tema que apresenta controvérsias, mas que deve ser individualizado nas diferentes regiões/continentes. Divulgar a não necessidade de avaliação prostática em homens assintomáticos e apenas quando apresentar sinais/sintomas da doença é um tremendo desserviço em um país como o nosso, com formação cultural muito heterogênea. É voltar ao passado, à era pré-PSA, onde homens buscavam atendimento médico com queixas urinárias, queda do estado geral, dor óssea, ou seja, tumor quase sempre avançado e com poucas chances de cura. Convocamos todos os urologistas brasileiros para participar efetivamente deste movimento que não deve limitar-se apenas ao período do "Novembro Azul".

Antonio Carlos Lima Pompeo

Editor da Revista UROABC

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Uro-Oncologia

Coordenador - Departamento de Uro-Oncologia/Sociedade Brasileira de Urologia (2016/2017)

- 3** EDITORIAL
Novembro Azul...
Antonio Carlos Lima Pompeo
- 5** ATUALIZAÇÃO EM TEMAS DE DESTAQUE E CONTROVERSOS
Qual a evidência para a indicação do tratamento do tumor primário nos pacientes portadores de câncer de próstata metastático (M1) sensível a hormonioterapia?
Antonio Carlos Lima Pompeo, Alexandre Saad Feres Lima Pompeo, Rafael R. Tourinho Barbosa
- 8** INTERFACE
Prevenção de TEV em cirurgia urológica: quando e como?
Rafael Fürst, Afonso César Polimanti
- 12** REVISANDO CONCEITOS
Investigação e tratamento de nódulos na adrenal
José F. da Rocha Grohmann
- 17** **Uso dos beta-3 agonistas no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa**
Cristiano Linck Pazeto, André Luiz Farinhas Tomé, Carlos Alberto Bezerra
- 20** APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS
Abordagem de cálculos em divertículo calicinal: relato de caso e revisão de literatura
Luiz Alexandre V. da Costa
Cristiano Linck Pazeto
Gabriel Kushiya Teixeira
- 23** **Refluxo vésico-ureteral**
Guilherme Andrade Peixoto
Fabio José Nascimento
- 27** ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA EM POUCAS FRASES
Carlos Ricardo Doi Bautzer
Caio Cesar Cintra
- 30** NOTÍCIAS DA DISCIPLINA
Gabriel K. Teixeira
Carlos Eduardo B. Oliveira
Antonio Corrêa Lopes Neto

**Antonio Carlos Lima
Pompeo**

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Uro-Oncologia

Coordenador - Departamento de Uro-Oncologia / Sociedade Brasileira de Urologia (2016-2017)

**Alexandre Saad Feres
Lima Pompeo**

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Uro-Oncologia

Rafael R. Tourinho Barbosa

Residente da Disciplina de Urologia da FMABC

Qual a evidência para a indicação do tratamento do tumor primário nos pacientes portadores de câncer de próstata metastático (M1) sensível a hormonioterapia?

Avanços no tratamento do câncer metastático da próstata (CaPm) foram significativos nos últimos anos, principalmente pelo advento de novos fármacos e do conceito crescente sobre a importância das associações terapêuticas (multimodalidade). Neste contexto o tratamento da lesão primária não tem sido considerado nos *guidelines*, salvo como terapia paliativa como os procedimentos endoscópicos visando desobstrução urinária ou controle de hematuria. Os argumentos apontados baseavam-se no princípio que tumores metastáticos já apresentam espectro sistêmico e o tratamento local (cirúrgico/radioterápico) além do potencial de eventos adversos tem resultados oncológicos indefinidos. Contudo, dados recentes da literatura sugerem que a exérese da lesão primária, por mecanismos não bem definidos, pode oferecer melhor controle da neoplasia e aumento de sobrevida.^{1,2}

Algumas publicações destacam evidências que o tratamento do tumor primário pode apresentar melhores resultados oncológicos como ocorre em outras neoplasias como os tumores renais, ovarianos e gastro-intestinais.^{1,2}

Estudos experimentais mostraram que ratos da linhagem Copenhague que tiveram implantes de CaP subcutâneo desenvolvem metástases pulmonares frequentes. Fato relevante foi a evolução comparativa de dois grupos de animais divididos para condutas diferentes: **a)** exérese da lesão primária + tratamento sistêmico (quimioterapia) vs. **b)** tratamento sistêmico. No primeiro grupo houve maior sobrevida e redução das metástases demonstrando a influência do tratamento local.³

Em humanos Qin et al.⁴ relataram que portadores de CaPm sob hormonioterapia (Htx) e ressecção transuretral (RTU) desobstrutiva apresentam nadir do PSA com níveis mais baixos e menor incidência de CaP refratário sem contudo interferir na sobrevida global (SG) e câncer-específica (SCE).

Outro argumento que relaciona tratamento local e CaPm baseia-se nos melhores resultados obtidos em pacientes com infiltração linfonodal pélvica tratados com prostatectomia radical (PR) + Htx quando comparados a Htx isolada.¹

Alguns estudos retrospectivos analisaram os efeitos da terapia primária no CaPm. Culp et al.,⁵ utilizando dados da *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER, 2004-2010; n=8185) compararam a evolução dos pacientes com CaPm que haviam recebido ou não tratamento local anterior (PR/radioterapia) e que desenvolveram tardiamente doença metastática tratada com Htx. Observaram que os pacientes submetidos a PR (n=241) ou radioterapia

pia (Rtx, n=129) tiveram melhor evolução (5 anos). O grupo submetido à PR teve SG de 67,4% e SCE de 75%; o grupo da radioterapia SG de 52,6% e SCE de 61,3% vs. 22,5% e 48,7% para os pacientes sem tratamento anterior ($p < 0,001$). Fatores associados com diminuição da SCE nos pacientes tratados incluíram estágio T4, histologia tumoral de alto grau, PSA ≥ 20 ng/ml, infiltração linfonodal pélvica e idade > 70 anos. Destaque-se que o caráter retrospectivo, a seleção não uniforme dos pacientes e do tratamento instituído limitam as evidências.

Em outro estudo retrospectivo Gratzke et al.⁶ analisaram dados do *Munich Cancer Center* relativos à participação da PR no tratamento da CaPm. Pacientes submetidos a PR (n=1538) apresentaram 55% de sobrevida global comparados a 21% dos não tratados com PR ($p < 0,01$). Limitações desse trabalho são significativas por falta de informações quanto a comorbidades, duração/dosagem da terapia hormonal e do volume/localização tumoral.

Fossati et al.⁷ analisando também a base de dados SEER (n=8.197) destacam que os pacientes que mais se beneficiaram do tratamento da neoplasia primária associado a Htx (n=628, 8%) foram aqueles que tinham risco de morte câncer-específica $< 40\%$ (análise multivariada).

Quanto ao tratamento do câncer primário (PR vs. Rdt) trabalho retrospectivo de Swanson et al.⁸ demonstraram que a PR prévia apresentou resultados mais expressivos de SCE que os dos pacientes com irradiação prévia (2,67 vs. 1,16 anos; $p = 0,04$). Concluem por estes resultados que o tratamento cirúrgico é mais efetivo.

Heidenreich et al.⁹ em estudo caso-controle avaliaram a evolução de pacientes submetidos a PR+Htx por 2 anos (n=23) vs. Htx (n=38) em portadores de CaPm de baixo volume definido como ≤ 3 metástases ósseas, ausência de infiltração linfonodal pélvica maciça ou metástases viscerais e doença estável (PSA < 1 ng/ml) após 6 meses de Htx. Os resultados mostraram para o primeiro grupo 21,7% de recorrência (FU: 34,5 meses) vs. 28% no segundo grupo (FU: 37 meses), SCE 96% vs. 84%.

Um estudo retrospectivo multi-institucional (2007-2014) analisou resultados peri-operatórios de 106 pacientes submetidos a PR em CaP M1a. Encontraram margens (+) em 53,8%, linfocele em 8,5% e infecção de parede em 4,7%. Relatam ainda em seguimento de 22,8 meses que 94/106 (88,7%) dos pacientes estavam vivos. Concluem que a PR em pacientes com tumores localmente "ressecáveis" (casos selecionados) é procedimento seguro quando realizado por cirurgiões experientes.¹⁰

Como visto, a experiência do tratamento da lesão primária do CaPm baseia-se em relatos retrospectivos. Nos últimos anos o tema tem despertado muito interesse e motivou alguns estudos prospectivos de alto nível de evidência em

desenvolvimento em vários centros mundiais. A destacar os estudos STAMPEDE¹¹ (Htx + Rt local vs. Htx), o HORRAD¹² (Holanda) com desenho semelhante, o TROMBONE¹⁰ (UK), que inclui a prostatectomia radical (*endpoint*: SG 5 anos) e alguns outros na América do Norte.

Conclusões

Até o momento não há estudos com alto nível evidência com subsídios para indicação rotineira do tratamento da lesão primária no câncer metastático da próstata.

Constituem fatores que limitam a indicação, mesmo em casos selecionados, pacientes com moléstia em progressão, PSA > 20 ng/ml, estágio local T4, moléstia visceral, infiltração linfonodal maciça e idade > 70 anos.

Os melhores candidatos são aqueles com moléstia estável após hormonioterapia, PSA < 1 ng/ml, baixo volume tumoral e boas condições clínicas.

O ato operatório (PR) apresenta maiores dificuldades, acompanha-se de mais frequentemente de complicações e deve ser realizado por equipe cirúrgica com grande experiência.

Havendo indicação, a prostatectomia radical tem potencial de melhores resultados oncológicos que a radioterapia.

Aguardam-se os resultados de trabalhos com alto nível de evidência para definição do valor do tratamento local em câncer metastático.

Referências

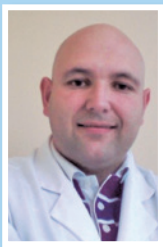
1. Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, Gleave ME, Graefen M, Montorsi F, Novara G, Smaledone MC, Sooriakumaran P, Wiklund PN, Chapin BF. Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Urol.* 2016 May; 69(5):775-87. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.036.
2. Tosco L, Van Poppel H. Prostate cancer: The role of local therapy for metastatic prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2014 Mar;11(3):134-5. doi: 10.1038/nrurol.2014.33.
3. Kadmon D, Heston WD, Fair WR. Treatment of a metastatic prostate derived tumor with surgery and chemotherapy. *J Urol.* 1982 Jun; 127(6):1238-42.
4. Qin XJ, Ma CG, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, Shen YJ, Zhu Y, Zhu YP, Shi GH, Xiao WJ, Lin GW, Swanson GP. Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation--a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012 Mar-Apr;30(2):145-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.02.010.
5. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1058-66. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.012.
6. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol.* 2014 Sep;66(3):602-3. doi: 10.1016/j.eururo.2014.04.009
7. Fossati N, Trinh QD, Sammon J, Sood A, Larcher A, Sun M, Karakiewicz

- P, Guazzoni G, Montorsi F, Briganti A, Menon M, Abdollah F. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol.* 2015 Jan;67(1):3-6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.056.
8. Swanson G, Thompson I, Basler J, Crawford ED. Metastatic prostate cancer-does treatment of the primary tumor matter? *J Urol.* 2006 Oct; 176(4 Pt 1):1292-8.
 9. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol.* 2015 Mar;193(3):832-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089.
 10. Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, Copsey B, Montorsi F, Hammerer P, Beyer B, Moschini M, Gratzke C, Steuber T, Suardi N, Briganti A, Manka L, Nyberg T, Dutton SJ, Wiklund P, Graefen M. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *Eur Urol.* 2016 May;69(5):788-94. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.023.
 11. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, Hetherington J, Hoskin PJ, Jones RJ, Laing R, Lester JF, McLaren D, Parker CC, Parmar MK, Ritchie AW, Russell JM, Strebler RT, Thalmann GN, Mason MD, Sydes MR. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1028-38. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.032.
 12. Onze Lieve Vrouwe Gasthuis. ISRCTN06890529. A randomised study about the effect on survival of hormonal therapy plus local external radiation therapy in patients with primary diagnosed metastasized (M+) prostate cancer. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN06890529>



Rafael Fürst

Professor Colaborador e
Coordenador da Residência Médica
de Cirurgia Vascular da Faculdade de
Medicina do ABC



Afonso César Polimanti

Professor Colaborador da Disciplina
de Cirurgia Vascular da Faculdade de
Medicina do ABC

Prevenção de TEV em cirurgia urológica: quando e como?

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma afecção bastante frequente, multifatorial e pode ser decorrente de complicações de outras doenças. Pode se manifestar de diversas formas, trombose venosa profunda (TVP), tromboflebite ou embolia pulmonar (EP), que é ainda hoje a principal causa evitável de morte intra-hospitalar.^{1,2} A EP é responsável por 150000 a 200000 óbitos por ano nos Estados Unidos.^{3,4} No Brasil, estima-se uma incidência de 0,6 caso por 1000 habitantes ao ano.⁵ Por tratar-se de uma doença com potencial fatal, a realização de métodos profiláticos torna-se indispensável.

Como o TEV tem origem multifatorial a maior dificuldade é a identificação e estratificação de todos os fatores de riscos que levam a gênese do trombo. Neste sentido, inúmeros foram os trabalhos e protocolos que estudaram as diversas variáveis relacionadas à sua fisiopatologia.⁶⁻⁸

A estratificação dos riscos individuais de cada paciente associado ao tipo de tratamento ao qual será submetido é fundamental para determinarmos a melhor forma de profilaxia para cada paciente.⁶⁻⁸

Estes protocolos são periodicamente reavaliados através de consensos pautados na literatura mais recente, estipulando recomendações baseadas em níveis de evidência. Estes determinam as diretrizes dos métodos preventivos, padronizando-se a profilaxia.⁶⁻⁸

Fatores de risco

O risco de TEV perioperatório varia de acordo com o procedimento a ser realizado,^{10,11} bem como de fatores relacionados com a condição clínica e antecedentes do paciente, tais como idade, antecedente pessoal ou familiar de TEV, trombofilia ativa, câncer ativo, obesidade, entre outros.

O consenso de 2012 da American College of Chest Physicians (ACCP),⁸ atualizado em 2016,⁸ estratifica todos os pacientes cirúrgicos em risco muito baixo, baixo, moderado e alto.⁸ Isto é realizado através de sistemas de pontos, desta forma, quanto maior o número de fatores positivos, maior a necessidade de cuidados profiláticos para TEV.

O sistema de estratificação de risco mais aceito atualmente é o proposto por Caprini,⁶ modificado no consenso de 2012 e descrito na tabela 1.⁸ Este sistema de pontuação, foi desenhado para um grupo amplo de pacientes e com uma grande variedade de doenças, não foi desenvolvido especificamente para pacientes urológicos,⁸ contudo, presta-se muito bem para este fim.

Os pacientes considerados como de muito baixo risco são aqueles com programação de cirurgia abdominal ou pélvica, com pontuação de Caprini de zero. Acredita-se que seu risco para TEV sem profilaxia seja abaixo de 0,5%.

Este grupo não tem recomendações específicas, apenas orientação de deambulação precoce.^{6,8}

Os grupos de baixo risco engloba a grande maioria dos pacientes com programação de cirurgias abdominais de menor porte. Tratam-se de casos com programação de cirurgia abdominal ou pélvica com pontuação de Caprini entre 1 e 2. Este grupo tem recomendação de uso de métodos físicos para profilaxia de TEV, tais como meias elásticas antitrombo, com pressão de 18 a 23mmHg. Estas meias são confeccionadas de material que não impede a eletrocoagulação intraoperatória.^{6,8}

O risco moderado compreende os pacientes com pontuação entre 3 e 4 com programação de cirurgia abdominal ou pélvica. O risco estimado de TEV deste grupo é de 3%. Neste grupo se enquadra a maior parte dos procedimentos urológicos.^{6,8,12}

O alto risco inclui os pacientes com pontuação de Caprini acima de 5 com programação de cirurgia abdominal ou

pélvica. O risco de TEV nestes casos é de cerca de 6% sem o uso de profilaxia. O paciente que se enquadra neste grupo geralmente tem programação de cirurgias de grande porte e cirurgias oncológicas.¹²

A relação dos fatores de risco encontra-se resumida na tabela 1.

Profilaxia

A profilaxia de TEV inclui métodos físicos como a utilização de meias elásticas, compressão pneumática, deambulação precoce e o emprego de anticoagulantes. A escolha do melhor método não deve ser baseada apenas na estratificação do risco de TEV, deve levar em consideração os riscos e benefícios que cada método traz ao paciente.

Exemplificando: pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos com alto risco de sangramento s deverão receber a profilaxia com anticoagulantes quando o risco hemorr-

Tabela 1. Sistema de pontuação de Caprini

Cada fator de risco abaixo tem valor de 1 ponto	Cada fator de risco abaixo tem valor de 2 pontos
<ul style="list-style-type: none"> Idade entre 41-60 anos Edema de membros inferiores Vasos varicosos Obesidade (IMC acima de 25) Cirurgia de pequeno porte Sepsis há menos de 1 ms Doença pulmonar há menos de 1 ms Uso de Anticoncepcionais Orais Antecedente de cirurgia de grande porte há menos de 1 ms Doença Pulmonar Obstrutiva Crnica 	<ul style="list-style-type: none"> Gestação ou pós parto há menos de 1 ms História de aborto espontâneo recorrente, parto prematuro ou filho com baixo peso Infarto Agudo do Miocárdio Insuficiência Cardíaca Congestiva há menos de 1 ms Antecedente de doença inflamatória intestinal
	<ul style="list-style-type: none"> Idade entre 61 e 74 anos Cirurgia Artroscpica Doença Maligna ativa ou prévia Cirurgia Laparoscópica (duração acima de 45 minutos) Paciente imobilizado por mais de 72 horas
	<ul style="list-style-type: none"> Acesso venoso central Cirurgia com duração acima de 45 minutos Imobilização de membro (até 1 mês)
	<p>Cada fator de risco abaixo tem valor de 3 pontos</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Idade acima de 75 anos História de TVP / EP Fator V de Leiden positivo Hiperhomocisteinemia Trombocitopenia induzida por heparina (Não utilizar nenhuma heparina nestes casos) Aumento de anticorpos anticardiolipina
	<ul style="list-style-type: none"> Trombofilia congnita ou adquirida Antecedente familiar de trombose Mutação da protrombina (G20210A) Anticoagulante lúdico positivo
<p>Cada fator de risco abaixo tem valor de 5 pontos</p>	<p>Fatores associados com maior sangramento</p>
<ul style="list-style-type: none"> Acidente Vascular Cerebral há menos de 1 ms Artroplastia maior em membro inferior eletiva Fratura de quadril, pelve ou membro inferior há menos de 1 ms Lesão medular aguda (paralisia) há menos de 1 ms Trauma múltiplo há menos de 1 ms 	<ul style="list-style-type: none"> Paciente pode não ser candidato a terapia anticoagulante, considerar uso exclusivo de sistemas de compressão intermitente Sangramento ativo, Ingesta de anticoagulante oral, Uso de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa, História de trombocitopenia induzida por heparina
<p>Considerações clínicas para uso de sistemas de compressão sequencial (SCS)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Paciente pode não ser candidato a SCS, devendo considerar alternativas Pacientes com Isquemia Crnica de Membros inferiores, Tromboflebite aguda ativa, Trombose Venosa Profunda 	<p>Pontuação Total de Risco: _____</p>

gico estiver afastado e a hemostasia bem estabelecida. Até então deverão receber apenas profilaxia mecânica ou ainda pacientes portadores de insuficiência arterial periférica crônica não devem receber compressão pneumática e desde forma, cada caso deve ser avaliado individualmente.

Os pacientes estratificados como muito baixo risco tem recomendação isolada de deambulação precoce, não apresentando benefício com uso de método profilático físico adicional ou profilaxia medicamentosa (nível de recomendação 1B).¹²

Os pacientes estratificados como baixo risco têm necessidade de uso de meias elásticas anti trombo, com compressão entre 18 e 23mmHg associado ou não com compressão pneumática intermitente no intra e pós operatório, não apresentando benefício com o uso de profilaxia medicamentosa (nível de recomendação 2C).¹²

Os pacientes estratificados como risco moderado têm além da necessidade de uso de métodos físicos profiláticos, da profilaxia medicamentosa, podendo ser utilizada a heparina não fracionada, via subcutânea, na dose de 5000UI a cada 12h, a enoxaparina via subcutânea, em dose única diária de 20mg, dalteparina subcutânea em dose única diária de 2500UI por dia, nadroparina subcutânea em dose única diária de 1900 a 3800UI por dia, ou Fondaparinux via subcutânea em dose única diária de 2,5mg, a ser mantido

por período de 7 a 10 dias, independente de deambulação do paciente ou alta hospitalar.¹²

Os pacientes estratificados como alto risco têm necessidade de uso de doses profiláticas mais elevadas de anticoagulantes, além dos métodos físicos de prevenção de TEV. Na profilaxia medicamentosa destes pacientes, pode ser utilizada a heparina não fracionada, via subcutânea, na dose de 5000UI a cada 8h, a enoxaparina via subcutânea, em dose única diária de 40mg, dalteparina subcutânea em dose única diária de 5000UI por dia, nadroparina subcutânea em dose única diária de 2850 a 5700UI por dia, ou Fondaparinux via subcutânea em dose única diária de 2,5mg. Estes pacientes, especialmente os casos oncológicos, apresentam maior benefício quando esta profilaxia é mantida por tempo mais prolongado, de até 4 semanas.¹²

A estratificação método profilático segundo o risco de TEV encontra-se resumida na tabela 2.

“Novos” anticoagulantes orais

Nos últimos anos novos anticoagulantes orais vem chegando ao mercado internacional. Estas medicações apresentam grande apelo na sua indicação pela facilidade no uso, em comparação com as heparinas, devido a sua administração oral, e a não necessidade de controle laboratorial.

Tabela 2. Esquema de Profilaxia segundo risco de TEV

Pontuação de Caprini	Risco	Esquema de Profilaxia
0	Muito baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Deambulação precoce
1-2	Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Deambulação precoce • Meias Elásticas antitrombo (18-23mmHg) • Compressão pneumática intermitente
3-4	Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Deambulação precoce • Meias Elásticas antitrombo (18-23mmHg) • Compressão pneumática intermitente • Profilaxia Medicamentosa por 7 a 10 dias <ul style="list-style-type: none"> ○ Heparina não Fracionada - 5000UI SC 12/12h ○ Enoxaparina - 20mg SC 1xdia ○ Dalteparina - 2500UI SC 1x/dia ○ Nadroparina - 1900 a 3800UI SC 1x/dia ○ Fondaparinux - 2,5mg SC 1xdia
5 ou mais	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Deambulação precoce • Meias Elásticas antitrombo (18-23mmHg) • Compressão pneumática intermitente • Profilaxia Medicamentosa por até 4 semanas <ul style="list-style-type: none"> ○ Heparina não Fracionada - 5000UI SC 8/8h ○ Enoxaparina - 40mg SC 1xdia ○ Dalteparina - 5000UI SC 1x/dia ○ Nadroparina - 2850 a 5700UI SC 1x/dia ○ Fondaparinux - 2,5mg SC 1xdia

A rivaroxabana (Xarelto®) e a apixabana (Eliquis®), inibidores diretos do fator Xa, e a dabigatrana (Pradaxa®), inibidor direto do fator IIa, já foram aprovados para o tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e para a profilaxia de TEV em artroplastias de joelho e quadril. Contudo, ainda não existem estudos que comprovem a sua eficácia na profilaxia de eventos tromboembolicos em pacientes com qualquer outra afecção que não as mencionadas. Portanto, seu uso em profilaxia de TEV em qualquer outra situação é considerada “off label”, e não é recomendada até o momento.^{12,13}

Conclusão

Os pacientes urológicos devem sempre ser estratificados em relação ao risco de TEV antes de serem submetidos a qualquer procedimento cirúrgico. O tipo de profilaxia e a duração variam segundo a estratificação de risco, as características individuais de cada caso e a relação risco-benefício que cada tratamento traz ao paciente.

Referências

1. Stein P, Henry J. - Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and. D - 0231335. (- 0012-3692 (Print)):- 978-81.
2. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. Br J Surg. 1991;78(7):849-52.
3. SE D, EH W. - Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized. D - 7501160. (- 0098-7484 (Print)):- 2039-42.
4. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med. 2003;163(14):1711-7.
5. Diogo-Filho A, Maia CP, Diogo DM, Fedrigo LdSP, Diogo PM, Vasconcelos PM. Estudo de vigilância epidemiológica da profilaxia do tromboembolismo venoso em especialidades cirúrgicas de um hospital universitário de nível terciário. Arquivos de Gastroenterologia. 2009;46(1).
6. JA C, JI A, JJ R. - Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous. D - 0404514. (- 0037-1963 (Print)):- 12-9.
7. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. Br J Haematol. 2008; 141(5):587-97.
8. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e227S-77S.
9. Tikkinen KA, Agarwal A, Craigie S, Cartwright R, Gould MK, Haukka J, et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. Syst Rev. 2014;3:150.
10. DJ S, KJ B, L W, LR G, RR Q, RJ L, et al. - Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured. D - 0376373. (- 0022-5282 (Print)):- 727-31; discussion 31-3.
11. Nokes TJ, Keenan J. Thromboprophylaxis in patients with lower limb immobilisation - review of current status. Br J Haematol. 2009;146(4):361-8.
12. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
13. SA J, PM Y, RS R, MJ L. - Prescribing patterns of target-specific oral anticoagulants: an academic hospital. D - 9102551. (- 1473-5733 (Electronic)):- 767-71.

José F. da Rocha Grohmann

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Urologia Geral

Investigação e tratamento de nódulos na adrenal

A glândula adrenal

No século XVI, Bartolomeu Eustáquio (1520-1574), italiano e um dos fundadores da anatomia moderna, descreveu pela primeira vez as glândulas adrenais.¹ Em 1855, Thomas Addison, revolucionou o entendimento deste órgão, caracterizando-o anatomicamente através de estudo minucioso de autópsias que expôs em sua série de casos de insuficiência adrenal.^{2,3}

Os hormônios do córtex são produzidos em três zonas distintas - zona glomerular (ZG), fascicular (ZF) e reticular (ZR) - a partir de esteróides derivados do colesterol que são convertidos em pregnenolona.⁴ A ZG, mais externa, produz mineralocorticoides (aldosterona e deoxicorticosterona), a ZR, mais profunda, produz andrógenos (androstenediona, DHEA, S-DHEA), e a ZF, interposta pelas duas anteriores, produz cortisol e corticosterona. E o ACTH, sintetizado na hipófise, é responsável por estimular a esteroidogênese cortical da adrenal, na qual participam várias enzimas.⁵

A medula adrenal, parte central da glândula, com um volume aproximado de 10% do total, sintetiza catecolaminas a partir de suas células adrenomedulares (cromafínicas ou feocromócitos).⁶ Parte das células cromafínicas migra, durante o período embrionário, para os gânglios paraórticos e se acumulam principalmente ao redor da artéria mesentérica inferior, de modo a formar o órgão de Zuckerkandl (maior fonte de catecolaminas no período fetal e no primeiro ano de vida extrauterina).^{2,6}

Definição e prevalência de nódulos adrenais

O incidentaloma é a lesão cujo diâmetro é maior que um centímetro, que se caracteriza como achado de estudo de imagem, tais como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM).

A prevalência desta lesão é em torno de 0,4 a 4,4% na população geral, e até 10% em idosos.⁷ Predomina em mulheres, idosos, pacientes com síndrome metabólica e em pacientes com doença maligna.^{2,3} O aumento na indicação de exames de imagem abdominal do tipo ultrassom e tomografia aliado a melhoria na qualidade desses métodos têm aumentado o número de diagnóstico de incidentalomas adrenais.^{4,6}

Avaliação hormonal

A maioria dos tumores adrenais (85-90%) são não funcionantes - destaque para os adenomas corticais que, quando menores de 4cm, necessitam apenas de acompanhamento.⁹ Todos os pacientes com tumores adrenais, inclusive lesões císticas, devem ser submetidos à avaliação hormonal, conforme descrito na tabela abaixo, podendo ser excluídos apenas os pacientes com diagnóstico

Tabela 1. Avaliação hormonal dos incidentalomas funcionantes de glândulas adrenais

Avaliação hormonal	
Patologia	Exames laboratoriais
Síndrome de Cushing	Cortisol urinário em 24 horas e teste de supressão com baixa dose de dexametasona (principais exames); ACTH e cortisol plasmáticos (diferenciar hipercortisolismo ACTH dependente de independente); e cortisol salivar (tornando-se popular recentemente)
Síndrome de Conn	Concentração plasmática matinal de aldosterona e atividade de renina plasmática (testes de rastreio em pacientes suspeitos); dosagem sérica de potássio e sódio, ph sérico (exames para manejo clínico); teste da sobrecarga de sódio associada  fludrocortisona (teste confirmatório)
Feocromocitoma	Catecolaminas (norepinefrina, epinefrina, dopamina) urinária e sérica; metanefrinas urinária e sérica; ácido vanil-mandélico (VMA) urinário; teste de supressão com a clonidina (resultados limítrofes dos testes anteriores)

por imagem inequívoca de mielolipoma. Patologias hipersecretoras predominam em jovens, enquanto que as lesões malignas em idosos.

Avaliação radiológica

A avaliação radiológica dos nódulos adrenais tem por objetivo principal diferenciar lesões benignas de malignas, onde seu tamanho é o principal fator sugestivo de malignidade. O *cut-off* para diferenciar essas lesões ainda mais aceito  4cm.^{10-12,14-16} Esta avaliação normalmente é realizada a partir de TC ou RNM.

Difilmente estes estudos de imagem são capazes de diferenciar o tipo de patologia adrenal, porém algumas características podem auxiliar neste contexto. Feocromocitomas são lesões com rica vascularização e baixo conteúdo lipídico, cuja atenuação, normalmente, encontra-se acima de 10UH na TC

com contraste (média de 35UH), de modo a permitir sua diferenciação de outras lesões ricas em gordura (adenomas).¹³⁻¹⁵

A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) compõe a avaliação dos feocromocitomas extra-adrenais, metastáticos ou recorrentes. Em alguns casos, é utilizada para localizar lesões em pacientes com evidência bioquímica, mas estudo de imagem negativo. Apesar de não existir consenso em sua indicação, alguns autores a indicam em feocromocitomas grandes (>5cm) na tentativa de surpreender lesões metastáticas previamente à cirurgia.¹⁶

Patologias

Não é nosso objetivo neste capítulo esgotar a discussão a respeito das endocrinopatias causadas por tumores adrenais. Resumiremos nosso conteúdo ao manejo prático de incidentalomas adrenais. Evidentemente, todo paciente com quaisquer dos seguintes diagnósticos deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar composta de endocrinologistas e urologistas especializados em cirurgias de adrenal.

Síndrome de Cushing

Fisiopatologia: hipercortisolismo que neste caso nos restringiremos a discutir aqueles oriundos da produção a partir de tumores adrenais, os quais representam cerca de 10% das causas da síndrome de Cushing.¹⁷

Apresentação clínica: síndrome de Cushing.

Desafio no manejo: principal objetivo do tratamento da Síndrome de Cushing é a precisa localização da fonte produtora excessiva dos glicocorticoides, adenomas adrenais e principalmente os carcinomas adrenais hipersecretres que são de tratamento cirúrgico. Em casos de tumores não ressecáveis uma alternativa é a adrenalectomia bilateral com reposição de corticoides por toda a vida.^{17,18}



Figura 1. Tomografia computadorizada demonstrando lesão em glândula supra renal esquerda.

Síndrome de Conn

Fisiopatologia: hiperaldosteronismo primário, cuja etiologia é um adenoma adrenal em até 35% dos casos (Campbell).

Apresentação clínica: é a segunda causa de hipertensão secundária, afetando cerca de 10% dos hipertensos e normalmente pacientes jovens (<20 anos). Em torno de 60% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do adenoma da adrenal deixam de ser hipertensos.¹⁹

Desafio no manejo: em todos pacientes com adenoma adrenal produtor de aldosterona deve-se considerar a ressecção cirúrgica deste. No contexto amplo das causas de hiperaldosteronismo, o tratamento clínico é reservado aos pacientes com hiperplasia adrenal bilateral, hiperaldosteronismo familiar tipo I e II, sendo a espironolactona a principal droga utilizada.¹⁹

Feocromocitoma

Fisiopatologia: liberação de catecolaminas, principalmente durante a manipulação cirúrgica que pode atingir níveis superiores a mil vezes o limite normal. A produção pode ser extra-adrenal através de para-gangliomas em até 25% dos casos (Scott 1990). A definição de malignidade só é possível na presença de lesões metastáticas.²⁰

Apresentação clínica: hipertensão paroxística é o sintoma mais comum do feocromocitoma, e associação de cefaleia episódios paroxísticos de transpiração e taquicardia compõe sua tríade clássica. As lesões não hereditárias surgem entre a quarta ou quinta década de vida, e as hereditárias, normalmente, em pacientes mais jovens.^{20,21}

Desafio no manejo

Pré-operatório

- Alfa-bloqueio iniciado com Fenoxibenzamina 10mg, duas vezes ao dia, 7-10 dias antes da cirurgia, aumentos

diários titulados de 10-20mg com pressão arterial (PA) alvo em ortostase entre 120/80 e 130/80mmHg, sendo aceitável hipotensão postural com PA sistólica acima de 80mmHg.

- Beta-bloqueio com atenolol ou metoprolol (B1-seletivos) apenas após apropriado alfa-bloqueio, com intuito de minimizar os riscos de taquicardia e arritmias no intra-operatório.
- Bloqueio da síntese de catecolaminas com alfa-metiltirosina (não é rotina, sendo restrita a casos de refratariedade ao alfa-bloqueio ou na presença de metástases).
- Manejo do volume intravascular: estimular o paciente a aumentar a ingestão de água e de sal após seu adequado bloqueio adrenérgico no pré-operatório, além da administração intravenosa de solução cristalóide na véspera da cirurgia com intuito de evitar hipotensão pós-ressecção da lesão no intra-operatório e nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Seguimento: deve-se verificar normalização dos metabólitos da medula adrenal através de avaliação laboratorial duas semanas após a cirurgia. Além de longo seguimento pelo risco de doença recorrente (até 16%).^{20,21}

Tratamento

Tratamento conservador

Nas lesões menores que 4,0cm e sem sinais de malignidade, o tratamento conservador é possível desde que não haja hipersecreção. Em caso de nódulos não funcionantes maiores que 3cm, impõe-se uma avaliação hormonal anual ao longo de 5 anos, enquanto que nos menores que 3cm a cada 1 a 2 anos.²²

A biópsia geralmente não traz qualquer benefício em lesões não funcionantes. E o adenoma adrenal que cresce 1cm em um período de um ano, o mesmo deverá ser ressecado.²³

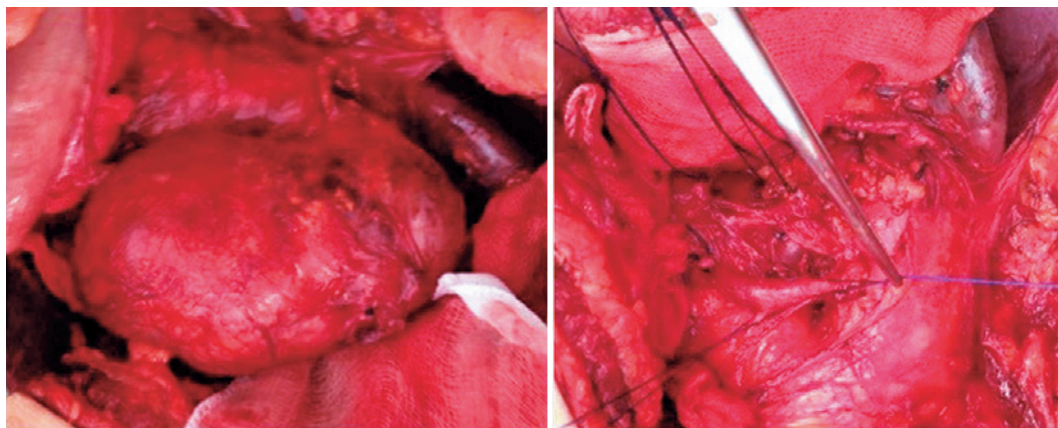


Figura 2. Aspecto intra-operatório adrenalectomia esquerda.

Tratamento cirúrgico

Os princípios da terapia cirúrgica da glândula adrenal são: ligadura da veia adrenal principal antes da abordagem direta da glândula ou do tumor, menor manipulação possível deste, retirada de todo o tecido adiposo que envolve a neoplasia (Figura 2).

Na última década, a técnica aberta perdeu espaço para a adrenalectomia videolaparoscópica, cuja contraindicação se encontra em casos específicos, tais como na recorrência local com evidência de invasão de órgãos vizinhos ou doença cardiopulmonar severa. O tamanho do tumor é considerado contraindicação relativa para a cirurgia minimamente invasiva (10 a 12cm),²⁴ além de se associar ao aumento das taxas de conversão para cirurgia aberta.

Outra característica relevante é a presença de carcinoma infiltrativo da glândula adrenal.²⁵ A taxa de complicações em adrenalectomia videolaparoscópica varia de 6 a 10%, podendo estar relacionadas ao procedimento cirúrgico ou gravidade da doença preexistente.²⁶

Nos casos de carcinoma de adrenal a excisão completa é essencial para adequado manejo cirúrgico da terapia multimodal. Apesar de sua ressecção completa, este é associado a altas taxas de recorrência (60 a 80%).²⁷ Lesões metastáticas de tumores adrenais podem ser ressecadas na presença de lesões únicas e de bom prognóstico. Eventualmente, pode-se ressecar uma lesão metastática em adrenal para diagnóstico anatomopatológico (melanomas, tumores pulmonares, renais e mama).

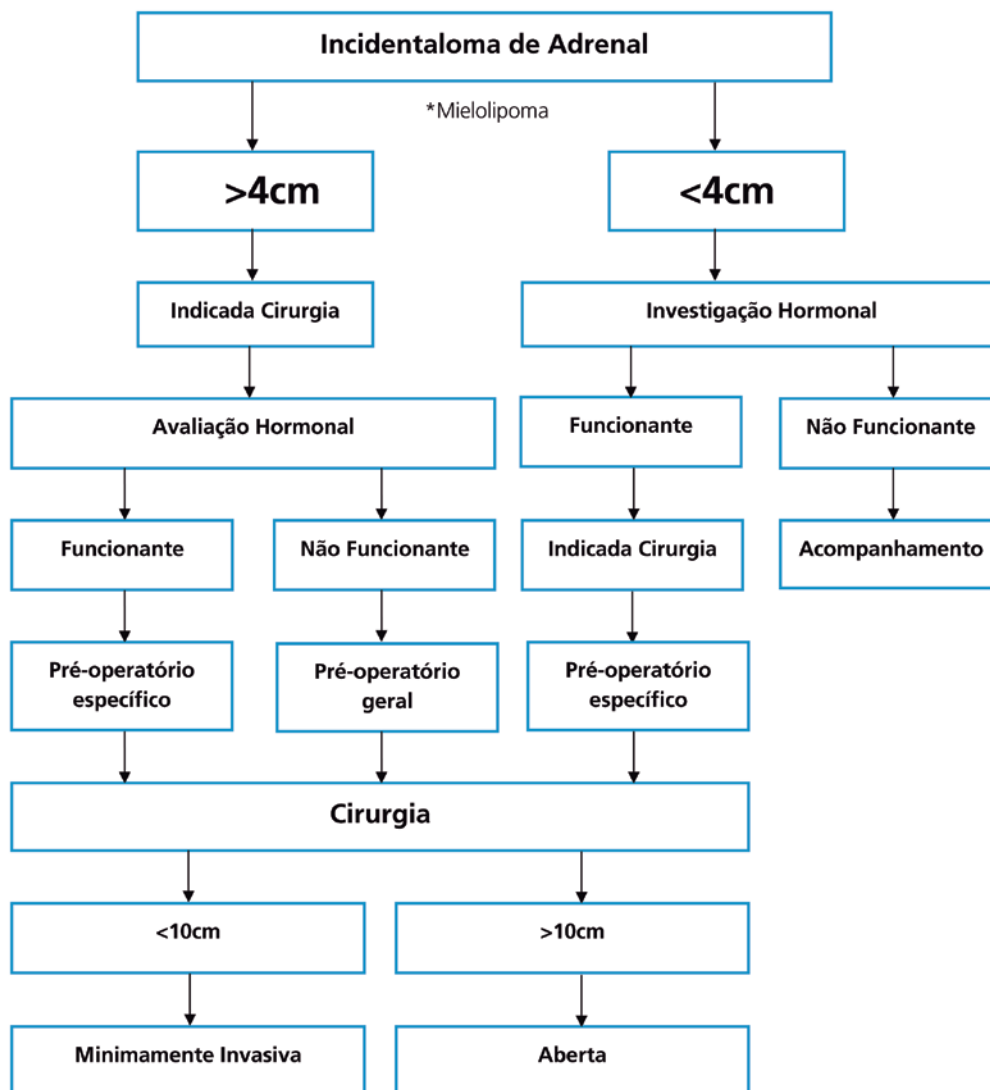


Figura 3. Fluxograma - manejo clínico do incidentaloma de adrenal.

Referências

1. Vaughan ED Jr, Blumenfeld JD, Pizzo JD et al. The adrenals. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. *Campbell's urology*. Philadelphia: Saunders.; 2002. p.3507-69.
2. Kutikov A, Crispin P, Uzzo R. Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed 2012. p. 1685-736.
3. Vaughan Jr. E, Blumenfeld J. Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed 2007. p. 1821-88.
4. Stewart P, Krone N. The adrenal cortex. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PRM, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult*. Elsevier Health Sciences; 2011. p. 479-544.
5. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr. Rev.* jun 1996;17(3):221-44.
6. Young Jr. W. Endocrine Hypertension. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PRM, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult*. Elsevier Health Sciences; 2011. p. 545-77.
7. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149(4):273-85.
8. Gibbons GH, Dzau VJ, Farhi ER, Barger AC. Interaction of signals influencing renin release. *Annu. Rev. Physiol.* 1984;46:291-308.
9. Nigawara T, Kageyama K, Sakihara S, Takayasu S, Kawahara M, Imai A, et al. A male case of nonclassical 21-hydroxylase deficiency first manifested in his sixties with adrenocortical incidentaloma. *Endocr.J.* May 2008;55(2):291-7.
10. Kane C. Distúrbios das glândulas supra-renais. Tanagho EA, McAninch JW. *Smith's General Urology*. 17th ed 2008. p. 490-505.
11. Lal G, Clark O. Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. Brunnicardi FC et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 2010.
12. Fitzgerald P. *Endocrine Disorders*. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 52nd ed 2013.
13. Bujawansa S, Bowen-Jones D. Low investigation rate for adrenal incidentalomas. *Endocrine*. Aug 2011;40(1):134-6.
14. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract.* Aug 2010;16(4):577-87.
15. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. Mar 2002;222(3):629-33.
16. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative 123I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocr. Relat. Cancer*. Feb 2012;19(1):83-93.
17. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Sep 2009;94(9):3121-31.
18. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Aug 2005; 90(8):4955-62.
19. Fitzgerald P. *Endocrine Disorders*. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 52nd ed 2013.
20. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Mortality Associated with Pheochromocytoma. *Hormone and Metabolic Research*. Jan 5th 2013;45(02):154-8.
21. Scargill JJ, Reed P, Kane J. Consideration of the degree of increase in urine metadrenalines provides superior specificity in the diagnosis of pheochromocytoma than additional urine catecholamine measurement. *Ann. Clin. Biochem.* Jan 2013;50(Pt 1):73-5.
22. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):2004-15.
23. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-10.
24. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, et al. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg* 2002;26:1043.;Zografos GN, Farfaras A, Vasiliadis G, et al. Laparoscopic resection of large adrenal tumors. *JLS* 2010;14:364-8.
25. MacGillivray DC, Whalen GF, Malchoff CD, et al. Laparoscopic resection of large adrenal tumors. *Ann Surg Oncol* 2002;9:480-5.
26. Castilho LN, Mitre AI, Arap S. Laparoscopic adrenal surgery in a Brazilian Center. *Castilho LN, Mitre AI, Arap S. J Endourol.* 2003 Feb;17(1):11-8.
27. Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(4): 444-9.

Uso dos beta-3 agonistas no tratamento da síndrome da bexiga hiperativa

Cristiano Linck Pazeto

Residente da Disciplina de Urologia da FMABC

André Luiz Farinhas Tomé

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Difunções da Micção

Carlos Alberto Bezerra

Responsável pelo grupo de Difunções da Micção da Disciplina de Urologia da FMABC

A prevalência estimada da síndrome da bexiga hiperativa (BH) é de cerca de 17% da população adulta e as taxas de urge-incontinência aumentam com a idade, principalmente após os 44 anos.^{1,2} O aumento da frequência tende a ser o sintoma mais comumente relatado (85%), seguido de urgência (54%) e incontinência de urgência (36%).²

Há mais de duas décadas os agentes anticolinérgicos (antimuscarínicos) são usados como a primeira linha de tratamento medicamentoso dessa síndrome, combinados com intervenções no estilo de vida, reabilitação do assoalho pélvico e treinamento vesical. Sua ação farmacológica se dá principalmente sobre os receptores muscarínicos M2 e M3 interferindo na ação da acetilcolina nas contrações do músculo liso detrusor da bexiga e no urotélio, com poucos efeitos na fase de esvaziamento vesical.^{2,3} Apesar dos diversos medicamentos existentes nessa classe, a principal diferença observada entre eles é em relação aos efeitos adversos associados, pois apresentam eficácia clínica similar.² Esses efeitos, por vezes intoleráveis, são a principal causa de descontinuidade do tratamento que pode chegar a 80% em um ano de seguimento.^{2,3,4} Na prática, parte significativa dos pacientes tratados com anticolinérgicos não atinge um controle satisfatório dos sintomas, com resposta insuficiente ao tratamento, principalmente da incontinência - sintoma com maior impacto negativo na qualidade de vida, produtividade e vida social.^{3,4,5}

Nesse contexto, considerando que o aumento da dosagem dessas medicações pode aumentar as taxas de efeitos colaterais, os beta-3 agonistas surgem como uma nova opção de tratamento alternativa para pacientes que não conseguem alcançar o equilíbrio apropriado entre eficácia e tolerabilidade com a terapia antimuscarínica atualmente disponível para BH.

Estudos mostram que mais de 95% dos receptores beta na bexiga são do tipo beta-3 e que a sua ativação promove o relaxamento do músculo liso detrusor durante a fase de armazenamento, aumentando a capacidade vesical sem interferir na contração ou no volume urinário residual.^{6,7,8} A mirabegrona é o primeiro agonista potente e seletivo dos receptores beta-3 disponível para uso clínico e foi aprovado para o tratamento da BH no Japão desde 2011 e Europa e Estados Unidos desde 2012.⁸ Atualmente foi aprovado pela ANVISA no Brasil. Esse fármaco mostrou maior afinidade pelos receptores beta-3 do que pelos receptores beta-1 e beta-2, sendo cerca de 105 vezes maior quando comparado ao receptor beta-1 e 33 vezes maior em relação ao receptor beta-2.^{7,8} Por ativar em outra via a estimulação dos receptores beta-3 não parece interferir com o processo de esvaziamento.^{7,8}

A mirabegrona está disponível em comprimidos de 25 e 50mg para administração oral em uma formulação de liberação prolongada, sendo a dose recomendada inicial de 50mg uma vez ao dia, pela manhã. Um ajuste da dose para 25mg deve ser realizado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada ou in-

suficiência hepática leve. A mirabegrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal ou naqueles que necessitam de hemodiálise, bem como com insuficiência hepática moderada a grave e hipertensão não controlada grave (PAS >180 ou PAD >110mmHg). Portanto, seu uso não é recomendado nestas populações de pacientes. O seu uso por crianças, adolescentes e gestantes é contraindicado até o momento, por falta de estudos que estabeleceram segurança e eficácia nesses grupos de pacientes.^{7,8}

A mirabegrona demonstrou superioridade em relação ao placebo com as doses de 25, 50 e 100mg, na redução dos sintomas de incontinência de urgência, urgência miccional e frequência em revisões sistemáticas.^{9,10} Quando se comparou as doses de 50/100mg de mirabegrona com a tolterodina ER 4mg, as taxas de resolução da incontinência urinária foram semelhantes (43%, 45% e 45% respectivamente aos 12 meses)¹⁰. Nesse mesmo estudo, a aderência entre os grupos também foi semelhante, porém houve maior incidência de boca seca no grupo dos antimuscarínicos.¹⁰

Mais recentemente, um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico comparou a eficácia dos beta-3 agonistas (50mg/dia) com a imidafenacina (droga associada a menores graus de severidade e duração de boca seca que a solifenacina) em mulheres sem qualquer tratamento prévio. Os pacientes do estudo utilizaram as medicações por um período de 8 semanas, pararam entre a 8ª e 10ª semanas (*washout*) e reiniciaram a monoterapia com inversão das medicações (*crossover*) por mais 8 semanas. Os resultados quanto à eficácia foram semelhantes, porém a incidência de boca seca, borramento visual e constipação foram maiores no grupo dos antimuscarínicos.¹¹ Esses resultados foram similares às investigações com outros anticolinérgicos, que constataram eficácia e segurança semelhantes entre mirabegrona, tolterodina e solifenacina, porém com menores incidências de boca seca nos pacientes em uso dos beta-3 agonistas.^{12,13}

Em outra análise, Nitti e colegas avaliaram os efeitos urodinâmicos da medicação no esvaziamento vesical de homens com LUTS relacionado ao HPB. Nas doses de 50mg e 100mg não houve redução do fluxo urinário e da pressão de micção (PdetQmax) quando comparados ao placebo.¹⁴

Em casos de obstrução infravesical (OIV) e pacientes que tomam medicamentos antimuscarínicos para BH, um estudo clínico de segurança controlado não demonstrou aumento da retenção urinária em pacientes tratados com mirabegrona.¹⁵ No entanto, mirabegrona deve ser administrada com cautela em pacientes com OIV clinicamente significativa, pois retenção urinária em pacientes com OIV tomando medicamentos antimuscarínicos para o tratamento da BH foi relatado na experiência pós-comercialização.¹⁵

Verificou-se também que, em receptores teciduais de ratos, a mirabegrona apresenta afinidade pelos receptores alfa-1 (adrenoreceptores) nos quais exerce atividade antago-

nista. Porém, devido a diferenças nas concentrações da droga utilizadas nesse estudo e as obtidas no plasma após a ingestão da medicação, é difícil determinar qual a contribuição dessa atividade nos efeitos clínicos da medicação.¹⁶

Em relação à combinação dos antimuscarínicos com esses novos agentes, um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego fase 3B (BESIDE) separou em 3 grupos (solifenacina 5mg, solifenacina 10mg e combinação solifenacina e mirabegron) em pacientes com BH sintomáticos - apesar do uso prévio de solifenacina 5mg/dia. Um total de 2174 pacientes foram incluídos, sendo constatada melhora da incontinência e sintomatologia (nº de episódios em 24 horas e frequência urinária) estatisticamente significativa da associação quando comparada à monoterapia com 5mg. Quando comparada com a monoterapia com 10mg, a combinação demonstrou uma não inferioridade para os parâmetros avaliados e foi superior na diminuição da frequência urinária com uma razão de chances 28% maior de eliminar os episódios de incontinência. Quanto à tolerabilidade, a dose maior de solifenacina (10mg) foi a que mais se associou a efeitos colaterais (39,4%), seguida da combinação (35,9%) e monoterapia (33,1%).¹⁷

Nenhuma interação clinicamente relevante foi observada quando mirabegrona foi coadministrada com doses terapêuticas de solifenacina, tansulosina, varfarina, metformina ou um contraceptivo oral combinado. No entanto, deve ser utilizada com cautela quando em associação com desipramina e metoprolol. A sua dose inicial deve ser titulada quando associada à digoxina.¹⁸

O monitoramento da pressão arterial deve ocorrer periodicamente, especialmente em pacientes hipertensos. Nos estudos clínicos de fase 3, a mirabegrona 50mg levou a um aumento médio da pressão arterial de 0,4 a 0,6mmHg, sem relevância clínica ou hipertensão clinicamente significativa quando comparado ao placebo.¹⁹ Mirabegrona em doses terapêuticas não demonstrou prolongamento do intervalo QT clinicamente relevante em estudos clínicos. No entanto, uma vez que pacientes com história conhecida de prolongamento do intervalo QT ou que estavam fazendo uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT não foram incluídos nesses estudos, os efeitos da mirabegrona nesses pacientes são desconhecidos. Deve-se ter cautela ao administrar a mirabegrona a esses pacientes. Quanto às alterações no intervalo QT, o prolongamento só foi observado com a dose de 200mg.¹⁹

Taquicardia e infecção do trato urinário (ITU) foram as reações adversas mais comuns com mirabegrona 50mg durante estudos de fase 3, duplo-cego, controlados por placebo de 12 semanas (taquicardia em 1,2% com descontinuidade em 0,1% dos pacientes e ITU em 2,9% sem descontinuidade do tratamento). Reações adversas sérias incluíram fibrilação atrial em 0,2%.¹⁸

Um estudo de fase 1b randomizado (1:1), duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo de 8 semanas, avaliou o efeito da mirabegrona 100mg na pressão intraocular (PIO), com o objetivo de estabelecer sua segurança ocular em uma situação clínica controlada. O estudo incluiu voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino com idade ≤ 18 anos, com ou sem sintomas de BH, que tinha PIO normal (10-21mmHg) nos dois olhos (n=321).²⁰ Os sujeitos foram randomizados para receber mirabegrona 100mg uma vez ao dia por 56 dias. As principais conclusões foram que a mirabegrona 100mg não foi inferior ao placebo com relação ao efeito na PIO, além de não aumentar ou diminuir a PIO com o tratamento crônico. Aumentos clinicamente significativos desde o período basal na PIO foram raros e ocorreram apenas no grupo com placebo. Os dados de acuidade visual e biomicroscopia não apresentaram nada digno de nota e nenhum evento adverso emergente do tratamento de glaucoma foi relatado.²⁰

O *guideline* europeu (EAU-2015) recomenda oferecer a mirabegrona aos pacientes com urge-incontinência, mas orienta que devemos alertá-los que os efeitos colaterais tardios permanecem incertos (Grau B).²¹ As diretrizes de diagnóstico e tratamento de BH não neurogênica em adultos da Associação Americana de Urologia (AUA) e da Sociedade de Urodinâmica, Medicina Pélvica Feminina e Reconstrução Urogenital (SUFU) indicam a terapia medicamentosa com antimuscarínicos orais ou com agonista beta-3 adrenérgicos com o mesmo grau de evidência.²²

Dessa forma, ao analisarmos os dados disponíveis até o momento, a mirabegrona aparece como uma possível alternativa ao uso dos antimuscarínicos, na forma de monoterapia ou associação. Parece que ao combinarmos agentes que tem um efeito comum na bexiga a partir de mecanismos de ação diferentes, estamos otimizando a terapia, sem, contudo, exacerbar os efeitos colaterais. Apesar das evidências, os efeitos a longo-prazo dessa medicação ainda são desconhecidos.

Referências

1. Steward WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20:327-36.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. 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.
3. Truzzi JC, Gomes CM, Bezerra CA, et al. Overactive bladder - 18 years - Part II. *Int Braz J Urol.* 2016;42:199-214.
4. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol.* 2006;175(3 Pt2):S5-10.
5. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol.* 2011;59(3):387-400.
6. Saks EK, Arya LA. Pharmacologic management of urinary incontinence, voiding dysfunction and overactive bladder. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36:493-507. Erratum in: *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010; 37: 135.
7. Chapple CR. β 3-agonist therapy: a new advance in the management of overactive bladder? *Eur Urol.* 2012;62:841-2.
8. Chapple CR, et al. Mirabegron in overactive bladder: A review of efficacy, safety, and tolerability. *NeuroUrol Urodyn.* 2014;33(1):17-30.
9. Cui Y, et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: A systematic review and metaanalysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(1):275-84.
10. Chapple C, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296-305.
11. Torimoto K, Matsushita C, Yamada A, et al. Clinical efficacy and safety of mirabegron and imidafenacin in women with overactive bladder: A randomized crossover study (The MICRO study). *NeuroUrol Urodyn.* 2016 Jun 6. doi:10.1002/nau.23050. [Epub ahead of print]
12. Maman K, Aballea S, Nazir J, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol.* 2014;65:755-65.
13. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2014;113:951.
14. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, et al. Urodynamic scans safety of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2013;190:1320-7.
15. Someya A, Ukai M, Yanai H, et al. Mirabegron (YM178), a novel β 3-adrenoceptor (AR) agonist, increased functional bladder capacity and decreased micturition frequency in conscious water-loaded cynomolgus monkeys. Abstract 266.
16. Alexandre EC, Kiguti LR, Clmasini FB, et al. Mirabegron relaxes urethral smooth muscle by a dual mechanism involving β 3-adrenoceptor activation and α 1-adrenoceptor blockade. *Br J Pharmacol.* 2016, 173:921-926.
17. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomized double-blind multicenter phase 3B study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016;70(1):136-45.
18. MYRBETRIC™: mirabegrona. Astellas Farma Brasil. Bula do medicamento destinada aos profissionais de saúde. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>.
19. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:696-706.
20. Martin NE, Lewis RA, Vogel R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in normotensive IOP research subjects. Poster presented at the 28th Annual European Association of Urology Meeting. 24-28 February 2012. Paris. France. Poster 686.
21. European Association of Urology Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology Web site: <<https://www.uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>>.
22. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol.* 2015May;193(5):1572-80.

Abordagem de cálculos em divertículo calicinal: relato de caso e revisão de literatura

Luiz Alexandre V. da Costa

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Litíase Urinária e Endourologia
Coordenador do Setor de Urologia
Hospital Mario Covas - Santo André

Cristiano Linck Pazeto

Residente da Disciplina de Urologia da FMABC

Gabriel Kushiyama Teixeira

Preceptor dos Residentes da Disciplina de Urologia da FMABC

Introdução

Divertículos calicinais renais são achados incomuns do trato urinário superior, com provável etiologia congênita. Devido à presença de cavitações císticas, com fina camada de camada de urotélio e infundíbulo estreito, geralmente ocorre estase de urina nestes divertículos, podendo ocorrer maior predisposição à formação de cálculos.¹ Cerca de 10-50% dos divertículos caliciais podem apresentar litíase associada.^{2,3} É um achado incomum, podendo ser achado incidentalmente em 0,21-0,45% dos pacientes submetidos à exames de imagem (urografia ou tomografia computadorizada).^{1,4} As indicações para tratamento desta entidade são dor lombar, infecção do trato urinário e piúria.

Relato de caso

CRB, 36 anos, feminina.

Paciente com antecedente de nefrolitíase há cerca de 1 ano. Foi submetida a tentativa de Nefrolitotripsia Percutânea à direita em outro serviço há 6 meses, cujo procedimento foi interrompido por sangramento (SIC). Optado por LECO (5 sessões) com boa tolerância ao procedimento, porém sem eliminação de fragmentos. Mantém quadro de dor lombar à direita e ITUs de repetição (6 tratamentos de ITU não complicadas e 1 episódio de Pielonefrite a D).

Trazia Rx de abdome que evidenciava massa calcarea de cerca de 15x14mm em topografia renal direita (Figura 1).



Figura 1.

Tal achado foi confirmado por USG confirmando calculo em grupo calicial superior de Rim direito. Solicitado TC de abdome sem contraste (Figuras 2 e 3) que mostrou Rim direito com parênquima normal, ausência de hidronefrose e cálculo renal de 15mm em grupo calicial superior (1134UH).

Principal hipótese diagnóstica foi de calculo dentro de divertículo calicial, sendo assim solicitado urografia excretora para elucidação da topografia do cálculo (Figuras 4 e 5).

Optado por Nefrolitotripsia percutânea, com paciente em decúbito dorsal (posição de Valdivia) e punção diretamente sobre o divertículo. Procedimento ocorreu sem intercorrências, fragmentação e retirada de todo cálculo. Após resolução do cálculo realizamos a fulguração da parede e colo do divertículo com fibra de laser calibrado com 1000mJ e 8Hz. Derivação urinária com nefrostomia. Alta no 2 PO.

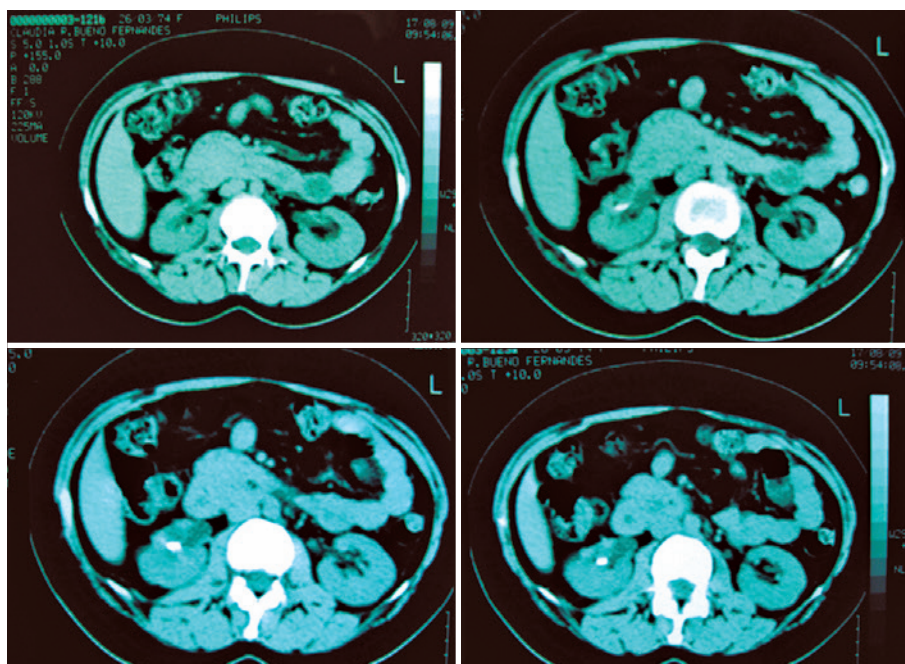


Figura 2.

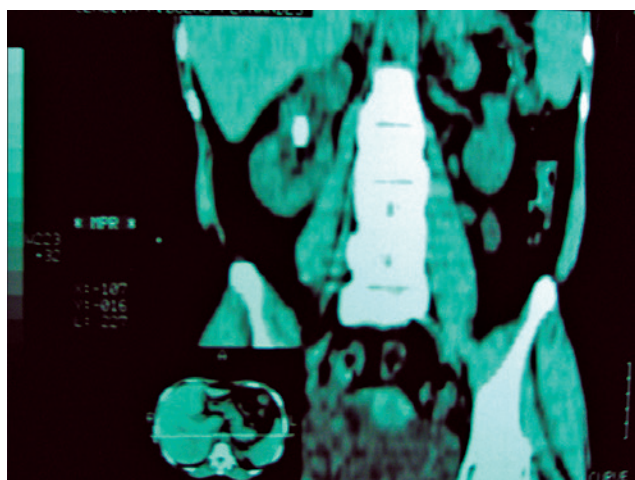


Figura 3.



Figura 4.

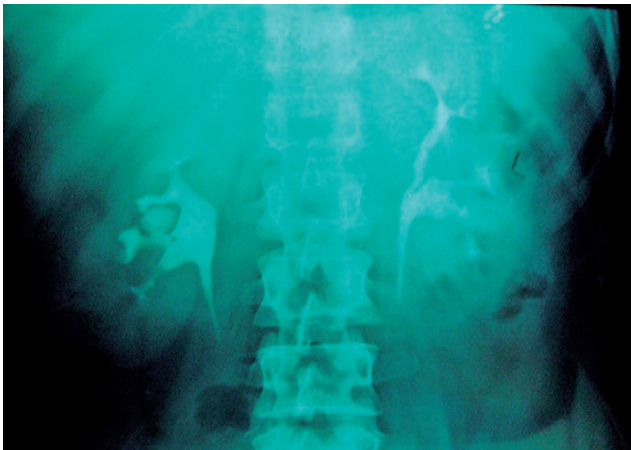


Figura 5.

Discussão

Na era de cirurgias minimamente invasivas, alguns procedimentos são descritos para tratamento desta comorbidade, como nefrolitotripsia percutânea (NLPC), litotripsia extracorpórea (LECO), uretererrenolitotripsia (URS) e videolaparoscopia (VL).

O objetivo do tratamento do cálculo em divertículo calicinal (CDC) é a completa remoção do cálculo associada à obliteração do divertículo.

Dentre todas as opções terapêuticas, a NLPC possui as maiores taxas stone free e de alívio dos sintomas.^{5,6,7,8,9}

Em artigo publicado em 2007, Turna et al.¹⁰ apresentaram uma revisão de pacientes com seguimento a longo termo (15 anos), comparando a NLPC com LECO. Concluíram que a NLPC foi um tratamento durável e efetivo para CDC, sem importar o tamanho do cálculo ou a localização do divertículo (taxa stone free LECO 21% x 83% NLPC).

Jones et al. apresenta resultados semelhantes, com preferência à NLPC em relação a LECO (taxa stone free 4% x 92,85% respectivamente).⁷

Em 2010, centro indiano publicou uma análise retrospectiva de 10 anos de experiência de NLPC em CDC.¹¹ De 44 pacientes avaliados, 90,9% foram stone free, e realizada fulguração de divertículo em 20,5% dos pacientes.

Outra alternativa ao tratamento é a URS, menos invasiva do que a NLPC, porém com relatos de taxas de sucesso inferiores (stone free 20-55% apenas).^{6,8}

Palmero et al. conduziu estudo avaliando a utilização de URS flexível para tratamento de CDC com taxa de sucesso de 73% (ausência de cálculos e sintomas).

Em estudo comparativo, foi demonstrada superioridade da NLPC x URS com taxas stone free 78 x 19% respectivamente e ausência de sintomas 86% x 35%, respectivamente.

Conclusões

Divertículo calicinal é uma rara condição do sistema coletor com origem congênita, e em aproximadamente 50% dos casos apresenta cálculos associados. A indicação de tratamento geralmente ocorre devido dor crônica, ITU, hematúria ou piúria.

A LECO é uma opção para tratamento, porém com resultados menos satisfatórios.

Apesar dos avanços com técnicas minimamente invasivas (URS), a NLPC continua sendo o tratamento de escolha, com os melhores resultados e baixa morbidade quando realizada em centros de referencia (6-8-20%).¹³

Referências

1. Amjad Alwaal, Raed A. Azhar, and Sero Andonian, "Percutaneous Holmium Laser Fulguration of Calyceal Diverticula", *Case Reports in Urology*, vol. 2012, Article ID 716786, 4 pages, 2012. doi:10.1155/2012/716786.
2. A. W. Middleton Jr. and R. C. Pfister, "Stone containing pyelocaliceal diverticulum: embryogenic, anatomic, radiologic and clinical characteristics", *Journal of Urology*, vol. 111, no. 1, pp. 2-6, 1974.
3. M. A. Wulfsohn, "Pyelocaliceal diverticula", *Journal of Urology*, vol. 123, no. 1, pp. 1-8, 1980.
4. J. W. Timmons Jr., R. S. Malek, R. R. Hattery, and J. H. Deweerdt, "Caliceal diverticulum", *Journal of Urology*, vol. 114, no. 1, pp. 6-9, 1975.
5. Krambeck AE, Lingeman JE. Percutaneous management of caliceal diverticuli. *J Endourol*. 2009;23:1723-9.
6. Auge BK, Munver R, Kourambas J, Newman GE, Preminger GM. Endoscopic management of symptomatic caliceal diverticula: A retrospective comparison of percutaneous nephrolithotripsy and ureteroscopy. *J Endourol*. 2002;16:557-63.
7. Jones JA, Lingeman JE, Steidle CP. The roles of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy in the management of pyelocaliceal diverticula. *J Urol*. 1991;146:724-7.
8. Sejny M, Al-Qahtani S, Elhaous A, Molimard B, Traxer O. Efficacy of flexible ureterorenoscopy with holmium laser in the management of stone-bearing caliceal diverticula. *J Endourol*. 2010;24:961-7.
9. Batter SJ, Dretler SP. Ureterorenoscopic approach to the symptomatic caliceal diverticulum. *J Urol*. 1997;158(3 Pt 1):709-13.
10. Turna B, Raza A, Moussa S, Smith G, Tolley DA. Management of calyceal diverticular stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: long-term outcome. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):151-6.
11. Srivastava A, Chipde SS, Mandhani A, Kapoor R, Ansari MS. Percutaneous management of renal caliceal diverticular stones: Ten-year experience of a tertiary care center with different techniques to deal with diverticula after stone extraction. *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*. 2013;29(4):273-276. doi:10.4103/0970-1591.120091.
12. Palmero JL, Miralles J, Garau C, Nuño de la Rosa I, Amoros A, Benedicto A. Retrograde intrarenal surgery (RIRS) in the treatment of calyceal diverticulum with lithiasis. *Arch Esp Urol*. 2014 May;67(4):331-6.
13. Nikhil Waingankar, MD, Samih Hayek, MD, Arthur D Smith, MD, and Zeph Okeke, MD. Calyceal Diverticula: A Comprehensive Review. *Rev Urol*. 2014;16(1):29-43.

Guilherme Andrade Peixoto

Residente da Disciplina de Urologia da FMABC

Fabio José Nascimento

Responsável pelo Grupo de Uro-Pediatria da Disciplina de Urologia da FMABC

Coordenador do Setor de Urologia Hospital Anchieta - São Bernardo do Campo

Refluxo vésico-ureteral

Paciente do sexo feminino, 17 anos, apresentando quadro de sepse de foco urinário com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. Referia história progressiva de infecções urinárias de repetição (cistites) tratadas com antibioticoterapia, não sendo investigada a causa nas ocasiões. Ao exame físico, apresentava regular estado geral, pressão arterial 110x80mmHg, pulsos periféricos presentes, frequência cardíaca de 110bpm. Abdome flácido, doloroso a punho percussão em topografia renal direita. Temperatura axilar de 38,5°C sinais de bacteremia. Urocultura revelou *Klebsiella pneumoniae* sensível à ceftriaxona.

Exames laboratoriais:

Hb 13,5g/dl, Ht 34,5%, Leucócitos 21.100cels/ml, Plaquetas 230mil/uL Ureia 27mg/dl, Creatinina 0,9 mg/dl.

Tomografia computadorizada de abdome e pelve (Figura 1)

Exame realizado com infusão de contraste iodado endovenoso, mostrava duplicação do sistema pielocalicoureteral à direita, porém sem esclarecimento sobre existência ou não de duplicidade completa.

Paciente recebeu alta no 14º dia de internação, assintomática, após tratamento com Ceftriaxona 2g/dia endovenoso, sendo encaminhada ao ambulatório de Urologia para melhor acompanhamento do caso.



Figura 1. Tomografia computadorizada revelando duplicidade à direita.

Exames subsidiários solicitados ambulatorialmente Uretrocistografia miccional (Figura 2)

Exame revelava refluxo vesico-ureteral passivo, grau I, à direita, não sendo observada duplicidade ureteral.



Figura 2. Uretrocistografia miccional sem evidência de duplicidade.

Cintilografia renal com DMSA (Figura 3)

Função tubular relativa 53% (RE), 47% (RD).

Ausência de cicatrizes renais provenientes de pielonefrite ou de dilatações peiocaliciais.

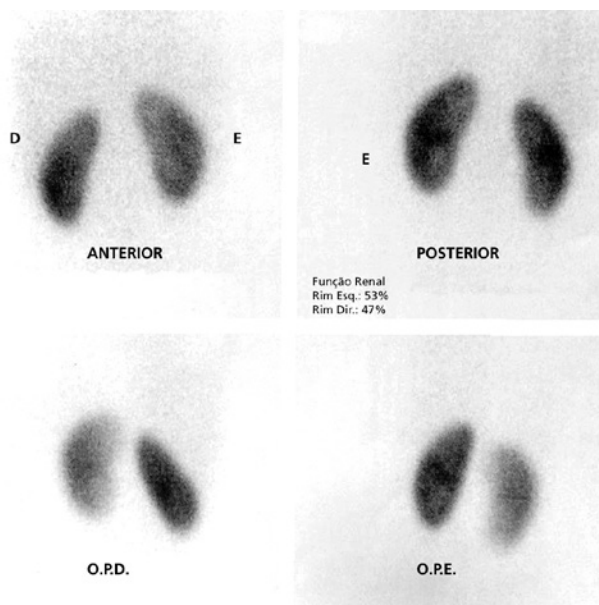


Figura 3. Cintilografia renal com DMSA.

Urografia excretora (Figura 4)

Exame realizado com o intuito de complementar a tomografia computadorizada. Evidenciou duplicidade renal completa a direita.



Figura 4. Urografia excretora.

Conduta

Discutido possibilidades terapêuticas com a paciente, sendo optado pelo tratamento endoscópico. A paciente foi submetida a procedimento de cistoscopia rígida de 22 French (Fr) de dupla via, com ótica de 30°, sob anestesia geral, com identificação de duplicidade completa a direita e meatos ureterais paralelos (Figura 5 A).

Optado por cateterização da unidade inferior, afim de confirmar a posição exata do ureter em questão, com fio guia hidrofílico sob auxílio de scopia (Figura 5 B). Em seguida, realizada punção periureteral utilizando a técnica de STING (Subureteral Teflon Injection) às 6 horas da unidade inferior com injeção de 1,5ml do hidrogel do copolímero de Poliacrílico Poliálcool (Vantris®) (Figura 5 C).

A infusão do composto se deve até a total oclusão do meato ureteral inferior por suspensão da submucosa, sendo a agulha mantida em posição por 30 segundos após a finalização do procedimento (Figura 5 D). O material injetado também promoveu efeito de volume no meato ureteral da unidade superior.

Paciente recebeu alta no primeiro pós-operatório, sem queixas. Retorna ao 7º pós-operatório com queixa de dor hipogástrica em moderada intensidade, refratária ao uso de analgésicos, associada a disúria intensa. Solicitados exames de acompanhamento: Urocultura não revelou infecção.

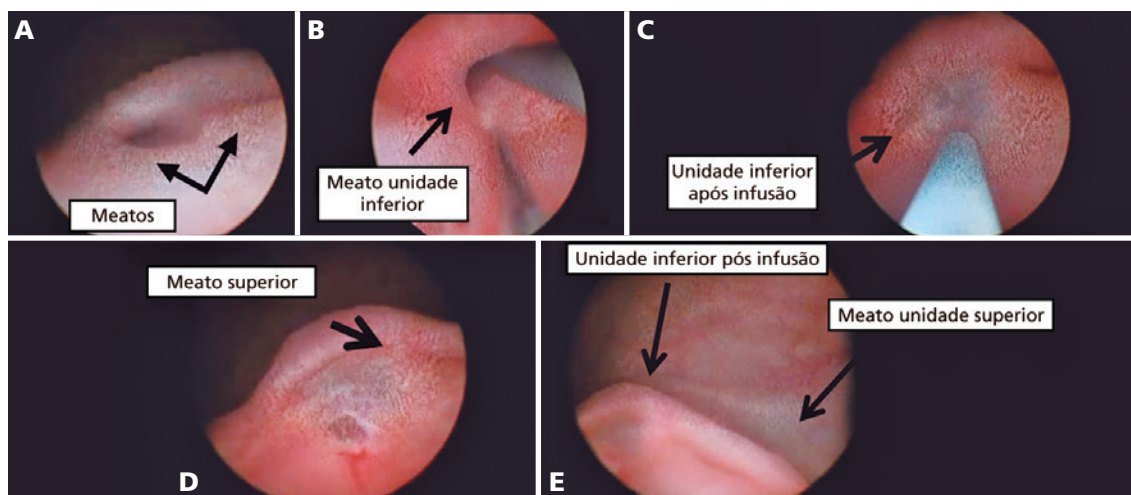


Figura 5. A) Imagem cistoscopia - dois meatos ureterais. B) Cateterização do meato inferior. C) Infusão do hidrogel às 6 horas do meato inferior. D) Oclusão total do meato inferior após aplicação. E) Efeito de volume no meato superior.

Ultrassonografia

Exame sem sinais de hidronefrose ou de dilatações. Presença de espessamento da parede ao nível da junção ureterovesical medindo 1,0cm em uma extensão de aproximadamente 3,0x3,0cm, sem evidências de cálculos ou vegetações em seu interior (Figura 6).



Figura 6. Espessamento parede vesical ao nível uretero vesical direita após infusão do hidrogel.

Provável processo inflamatório reacional ao produto injetado. Optado por seguimento ambulatorial. No retorno do 30º pós-operatório, mantinha sintomas de desconforto em hipogastro associado a disúria, sendo receitado Betametasona (Diprosan®). No 60º pós-operatório ainda apresenta-

va padrão urinário com disúria e desconforto, sem outras queixas pertinentes. Apresenta três exames de Urina I subsequentes com hematúria microscópica e leucocitúria, além de uroculturas sem crescimento bacteriano.

Indicada cistoscopia diagnóstica com identificação de lesão bolhosa de aspecto inflamatório intenso perimeatal direito (Figuras 7 A e B), sem possibilidade de identificação dos meatos. Realizada biópsia da lesão com o auxílio de pinça semirrígida.

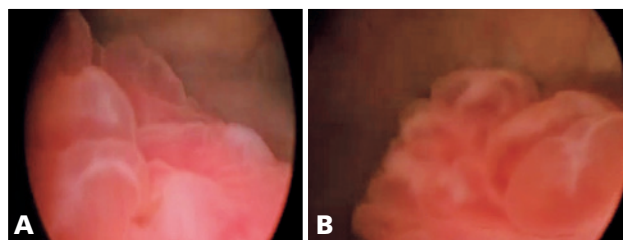


Figura 7. A e B) Realizada biópsia de lesão de aspecto bolhoso perimeatal direito.

Exame de anatomia patológica identificou processo inflamatório crônico inespecífico, sem sinais de neoplasia. Retorna ao 4º mês de pós-operatório com melhora importante dos sintomas, não necessitando mais do uso de analgésicos. Solicitado, então, UCM para acompanhamento da evolução do caso.

Uretrocistografia miccional (UCM)

Exame com duplicidade pielocalicial completa e refluxo vesicoureteral ativo para as duas unidades (inferior e superior),

demonstrando insucesso na correção endoscópica do RVU e de uma possível evolução negativa, com surgimento de refluxo também para a unidade superior. (Figura 8).



Figura 8. Refluxo evidenciado em duplicidade ureteral direita.

Seguimento após 8 meses de tratamento mostra um insucesso radiológico, porém com melhora dos sintomas, sem queixas da paciente no momento da consulta e história de um episódio de cistite relacionado a relação sexual. Não fazia mais uso de antibioticoterapia profilática.

Discussão

O refluxo vésico-ureteral (RVU) tem por definição ser a passagem retrógrada de urina da bexiga para o trato urinário superior, estando presente em aproximadamente 1% dos nascidos vivos.¹ Quando correlacionada com a duplicidade completa do ureter, se torna mais prevalente ainda (Privett et al., 1976), facilitando as infecções ao trato e predispondo a cicatrizes renais que podem evoluir com insuficiência renal crônica ou hipertensão arterial.

A origem embriológica do ureter duplicado apoia a observação de que o refluxo ocorre mais comumente no polo inferior (Meyer-1946), que documentou a inserção mais lateral e proximal do ureter de polo inferior associada a um ureter intramural mais curto na junção ureterovesical (JUV).

Embora a incidência do RVU chegue a 70% em pacientes que tenham tido história prévia de infecção do trato urinário (ITU) com menos de 1 ano, esse valor não ultrapassa

o valor de 5,2% em pacientes acima de 12 anos, tornando nosso caso incomum devido a idade da paciente.^{1,2,3}

O tratamento cirúrgico do refluxo em pacientes adultos ou adolescentes é uma indicação clássica, por não se esperar a cura espontânea depois de completo processo de desenvolvimento do sistema urinário. Essa necessidade cirúrgica fica mais evidentes em mulheres devido a maior incidência de infecções que evoluem com complicações, mesmo que sendo em RVU de baixo grau (Husmann e Allen, 1991), e a gestação, período que o RVU tende a piorar.⁴

De acordo com o caso exposto, a paciente apresentava RVU com episódios de infecção urinária de repetição refratárias ao tratamento clínico com antibioticoterapia profilática e as medidas de higiênico-dietéticas, sendo indicado tratamento cirúrgico.

O tratamento proposto foi a aplicação do copolímero de Poliácido Poliálcool (Vantris®) perimeatal para correção da válvula anti refluxo vesico-ureteral.

O segmento pós-operatório inicial mostrou sintomas refratários que cessaram após ao longo do 4º mês, porém com evidência de insucesso da técnica usada comprovado por exames radiológicos. Além disso, o RVU que, a princípio, se mostrava apenas em um dos ureteres duplicados, mostrou, então, progressão para os dois (Figura 8).

Em uma meta-análise,⁵ incluindo 5527 pacientes, a taxa de resolução do refluxo após tratamento endoscópico foi de 78,5% para os graus I e II, 72% para o grau III, 63% para a classe IV, e 51% por grau V. Se a primeira injeção foi mal sucedida, o segundo tratamento tinha uma taxa de sucesso de 68%, e o terceiro tratamento de 34%. A taxa de sucesso total com uma ou mais injeções foi de 85% e a taxa de sucesso era significativamente menor para os sistemas duplicados (50%), em comparação com os sistemas individuais (73%).

Referências

1. Greenbaum LA, Mesrobian H-GO. Vesicoureteral re-ux. *Pediatr clin North America* 2006;53(3):413-27.
2. King, L.R. The development of the management of vesicoureteric reflux in the USA. *BJU Int.* 2003;92:4-6.
3. From Baker R, Maxted W, Maylath J, et al. Relation of age, sex, and infection to re ux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966;95:27.
4. De Jesus, LE, Anderson AM. Tratamento e Complicações do Refluxo Vesicoureteral Persistente além da Adolescência. *J Bras Nefrol* 2008; 30(2):157-64.
5. JS Elder, M. Diaz, AA Caldamone, et al. A terapia endoscópica para o refluxo vesico-ureteral: uma meta-análise, I: refluxo resolução e infecção do trato urinário. *J Urol.* 2006;175:716-722.

Dr. Carlos Ricardo Doi Bautzer

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Urologia Geral

Dr. Caio Cesar Cintra

Médico Assistente da Disciplina de Urologia da FMABC - Grupo de Disfunções da Micção

Leow JJ, Heah NH, Chang SL, Chong YL, Png KS. Outcomes of Robotic versus Laparoscopic Partial Nephrectomy: an Updated Meta-Analysis of 4,919 Patients. J Urol. 2016 Nov; 196(5):1371-1377

Foi realizada metanálise com avaliação de 4919 pacientes de 25 estudos comparando nefrectomia parcial laparoscópica e robótica. Não houve diferença entre idade, sexo, lateralidade ou resultado final de patologia nos dois grupos. Pacientes submetidos a nefrectomia parcial robótica apresentaram tumores maiores e com RENAL score mais elevados, menor taxa de conversão para laparoscopia ou cirurgia aberta, complicações, margens positivas e menor tempo de isquemia em 4,3 minutos. Tempo de cirurgia, sangramento e alteração da taxa de filtração glomerular foram semelhantes. Desta maneira, a conclusão é que a nefrectomia parcial robótica confere menor morbidade, com nível de evidência 2b, porém ainda sem estudos randomizados para conferir nível 1 de evidência para qualquer uma das duas técnicas.

Auffenberg GB, Linsell S, Dhir A, Myers SN, Rosenberg B, Miller DC. Comparison of Pathological Outcomes for Men with Low Risk Prostate Cancer from Diverse Practice Settings: Similar Results from Immediate Prostatectomy or Initial Surveillance with Delayed Prostatectomy. J Urol. 2016 Nov;196 (5):1415-1421.

Pacientes designados para regime de vigilância ativa que foram submetidos à prostatectomia radical durante seu acompanhamento tem tendência a apresentar Gleason 7 ou mais em comparação àqueles submetidos a prostatectomia imediata. Porém, não apresentaram mais margens positivas, doença extraprostática, invasão de vesículas seminais ou metástases linfonodais. Desta maneira, apesar de apresentar aumento patológico da doença, parece não haver perda da janela de curabilidade destes pacientes.

Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, Amarasekara HS, Chow LC, Cockrell DC, Hanyok BT, et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. Urology. 2016 Oct; 96:171-176

Análise retrospectiva de 458 pacientes com neoplasia de próstata não metastática. 56% apresentaram metástases, sendo que a sobrevivência livre de metástases foi de 79%, 65%, 52%, 47% e 41% em 1, 2, 3, 4, e 5 anos após o diagnóstico de Ca de próstata, respectivamente. Em análise multivariada, o escore de Gleason mais elevado, ter ou não recebido tratamento primário localizado, PSA mais elevado ao diagnóstico e tempo de duplicação menor ou igual a 6 meses foram associados com menor tempo para aparecimento de metástases. Em contrapartida, a raça, idade, tempo de neoplasia e tempo de início de deprivação androgênica não foram fatores independentes para surgimento mais rápido de metástases.

Blackwell RH, Barton GJ, Kothari AN, Zapf MAC, Flanigan RC, Kuo PC, Gupta GN. Early Intervention during Acute Stone Admissions:

Revealing “The Weekend Effect” in Urological Practice. J Urol. 2016 July;196(1):124-130.

Foram avaliados retrospectivamente nos Estados Unidos, especificamente nos estados da Florida e Califórnia, 10301 pacientes no período de 2007 a 2011 com quadro de nefrolitíase e indicação de descompressão, definida como a presença de infecção urinária, insuficiência renal e/ou sepse. As intervenções imediatas foram definidas como aquelas que aconteceram dentro das primeiras 48 horas. Nestes pacientes houve redução da mortalidade em comparação às intervenções tardias. Os fatores identificados que mais influenciaram o atraso para a intervenção foram a admissão durante o final de semana, raças não-caucasianas e seguros não privados, que são fatores não médicos e que prevaleceram sobre os fatores médicos de urgência na intervenção.

Mussi TC, Garcia RG, Queiroz MRG, Lemos GC, Baroni RH. Prostate cancer detection using multiparametric 3 - tesla MRI and fusion biopsy: preliminary results. Int Braz Journal. 2016 Sep-Oct. 42(5):897-905.

Este estudo preliminar mostra a experiência inicial em nosso meio do uso da fusão de imagem da ultrassonografia transretal e da ressonância magnética multiparamétrica de 3 Tesla, com aumento da eficácia diagnóstica da biópsia próstática. Utilizando uma escala de 1 a 5, o achado de Ca de próstata clinicamente significativo foi de 0%, 17,6%, 23,5%, 53,4% e 84,4%, respectivamente. Tais números são superiores aos encontrados em biópsias guiadas por ultrassonografia somente.

Os artigos abaixo avaliam questões específicas, referentes a dúvidas atuais e pertinentes, no tratamento da bexiga hiperativa refratária, de diferentes etiologias.

- a) O primeiro conjunto analisou os resultados, a manutenção da eficácia e os efeitos colaterais do uso crônico da toxina botulínica em pacientes com hiperatividade detrusora refratária de etiologia neurológica ou não, seguidos por um longo período de tempo. São os primeiros dados publicados com esse tempo de seguimento, para ambos os grupos.
- b) O segundo conjunto de publicações avalia os efeitos da combinação dos anticolinérgicos e da mirabegrone, no tratamento da bexiga hiperativa refratária. Embora o custo de tal associação seja elevado em nosso meio, essa parece ser uma promissora alternativa no manejo dos sintomas refratários antes de opções invasivas de manejo (toxina botulínica e neuromodulação), em pacientes refratários à monoterapia medicamentosa.

Rovner E, Kohan A, Chartier-Kastler E, Jünemann KP, Del Popolo G, Herschorn S, Joshi M, Magyar

A, Nitti V. Long-Term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Who Completed 4 Years of Treatment. J Urol. 2016 Sep;196(3):801-8. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.046. Epub 2016 Jun 2.

227 pacientes portadores de bexiga neurogênica, submetidos a tratamento crônico com toxina botulínica e seguimento de 4 anos. Os indivíduos deste estudo receberam uma média de 1,4 a 1,5 tratamentos por ano, com uma média de aplicação a cada 9 meses ou mais, sendo que 26% deles mantiveram os resultados por mais de 12 meses. Observou-se uma diminuição média de 3,4 à 3,9 episódios de perda por dia e impacto significativo na melhora da qualidade de vida, em todos os anos de seguimento; até 57,4% dos pacientes ficaram 100% continentemente após as aplicações e com manutenção dos resultados, a longo prazo.

Embora 3 pacientes tenham apresentados títulos positivos para anti corpos para a toxina botulínica, esse fato não teve impacto na manutenção dos bons resultados observados, durante a duração do estudo em questão.

Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, Sussman D, Radomski S, Sand P, De Ridder D, Jenkins B, Magyar A, Chapple C; 191622-096 Investigators. Collaborators: (131) Keppenne V, Schapman S, DeRidder D, Everaert K, Kimpe B, Quackels T, Vossaert P, Wyndaele JJ, Egerdie R, Eiley D, Herschorn S, Pommerville P, Radomski S, Steinhoff G, Navrátil P, Sincl M, Student V, Vseticka J, Heracek J, Janda V, Mecl J, Schraml J, Grosse J, Hessdoerfer E, Kirschner-Hermanns R, Sievert KD, Carl S, Kaufmann A, Loertzer H, Peschers U, Grochala L, Kmiecik R, Radziszewski P, Rechberger T, Jablonska Z, Al-Shukri S, Darenkov S, Krivoborodov G, Uchvatkin G, Apolikhin O, Gorelov A, Gorelov S, Pushkar D, Teodorovich O, Drake M, Granitsiotis V, Lucas M, Chapple C, Khullar V, Granitsiotis P, Parsons M, Speakman M, Antoci J, Archer-Goode C, Auerbach S, Bailen J, Beam T, Becker J, Berger Y, Biester R, Blick S, Bradford R, Burzon D, Chermansky C, Cline K, Comiter C, Dmochowski R, Efros M, Fialkov J, Freedman S, Gaylis F, Ginsberg D, Glazier D, Goldfischer E, Gousse A, Green L, Gruenefelder J, Hale D, Hertzman B, Huff N, Dumbadze I, Jacoby K, Jalkut M, Kalota S, Kaminetsky J, Kane R, Kaplan M, Karlin G, King C, Leng W, King-Menzner D, Klimberg I, Klutke C, Kohan A, Krejci K, Leach G, Lipsitz D, Lumerman J, MacDiarmid S, Margolis E, Maxwell K, McCammon K, Mitchell G, Moore R, Moseley W, Murdock MI, Mutchnik S, Nitti V, Oselinsky D, Park G,

Peters-Gee J, Pettit P, Platt M, Pollifrone D, Roberts B, Samowitz H, Sand P, Shenot P, Siami P, Siegel S, Simmons G, Small J, Smith C, Snyder J, Sobol J, Michaels J, Steidle C, Tietjen D, Viselli A, Williams T, Wurzel R.

Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. *J Urol.* 2016 Sep;196(3):791-800. doi: 10.1016/j.juro.2016.03.146. Epub 2016 Mar 30.

Esse segundo artigo analisou os resultados de pacientes com síndrome de bexiga hiperativa refratária submetidos até a 6ª aplicação de botox (100UI) e descreveu uma diminuição média de 3,1 à 3,8 episódios de perdas/dia. Os resultados obtidos foram mantidos durante o tempo de seguimento de 3,5 anos, com uma média de duração de cerca de 7,6 meses, entre as re aplicações.

Os efeitos colaterais mais comumente observados, em ambos os estudos, foram as infecções urinárias. A taxa de retenção urinária, com necessidade de cateterismo limpo, foi de 4% após o primeiro tratamento e de 0,6 à 1,7%, nos tratamentos subsequentes e geralmente de duração limitada. Os autores reconhecem que essa taxa foi menor do que a observada, em estudos anteriores, embora não saibam especificar a razão. De particular interesse, é o fato de as retenções se confirmarem como fatos excepcionais e de curta duração, o que, certamente, tem impacto direto na orientação dos pacientes no momento da escolha sobre o tratamento proposto.

Os seguintes estudos avaliam

- a) a hipótese experimental de sinergia de ação entre anticolinérgicos e a mirabegrona, no controle da hiperatividade detrusora, em ratos.
- b) a eficácia e a segurança de associação das drogas, em pacientes idosos, quando comparada à monoterapia com solifenacina.
- c) os efeitos comparativos entre a titulação de dose de uma medicação anticolinérgica superseletiva x combinação de drogas, no manejo dos sintomas refratários.

Imamura T, Ogawa T, Minagawa T, Nagai T, Suzuki T, Saito T, Yokoyama H, Nakazawa M, Ishizuka O. **Combined treatment with a β_3 -adrenergic receptor**

agonist and a muscarinic receptor antagonist inhibits detrusor overactivity induced by cold stress in spontaneously hypertensive rats. *NeuroUrol Urodyn.* 2016 Jul 1. doi: 10.1002/nau.23061.

Griebling TL. **A Randomized, Controlled Trial of Effectiveness and Safety of Management of OAB Symptoms in Elderly Men and Women with Standard-Dosed Combination of Solifenacin and Mirabegron.** *J Urol.* 2016 Jun;195(6):1834. doi: 10.1016/j.juro.2016.03.044. Epub 2016 Mar 17.

Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, Herschorn S, Saleem T, Huang M, Siddiqui E, Stölzel M, Herholdt C, MacDiarmid S. **Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE).** *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):136-45. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.030. Epub 2016 Mar 8

Finalmente, esses artigos confirmam a hipótese teórica de sinergia de ação, em um modelo experimental em animais e sua contrapartida clínica, com a melhora dos resultados obtidos com o tratamento combinado, em uma população específica e de interesse prático, quando comparado à monoterapia com 5mg de solifenacina.

Por fim, a última referência compara as diferenças entre o tratamento combinado e a titulação de dose da solifenacina no manejo de pacientes refratários à dose inicial de 5mg. Os resultados deste estudo mostram superioridade do tratamento combinado à monoterapia com 5mg no controle das perdas, na frequência miccional e no diário miccional. Quando comparado à titulação de dose para 10mg, o tratamento combinado mostrou-se não inferior à dose máxima da solifenacina no controle da frequência miccional e no diário miccional, mas se mostrou superior no controle da frequência miccional.

Portanto, essas referências em conjunto apontam para a possibilidade real de a associação de medicações ser uma opção promissora no manejo dos sintomas refratários, em portadores de bexiga hiperativa. Inclusive e ao se confirmarem os resultados do último estudo, com impacto maior do que a titulação de dose dos anticolinérgicos.

NOTÍCIAS DA DISCIPLINA

Dr. Gabriel K. Teixeira

Preceptor de Ensino da Disciplina de Urologia da FMABC

Dr. Carlos Eduardo B. Oliveira

Preceptor de Ensino da Disciplina de Urologia da FMABC

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

Responsável pelo grupo de Litíase Urinária e Endourologia da Disciplina de Urologia da FMABC
Prof Afiliado - Disciplina de Urologia FMABC

- 1) Prof. Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo mais uma vez fortaleceu e levou o nome da Urologia ABC em diversas participações internacionais. Dentre essas participações, podemos destacar:
 - AUA 2016 - San Diego, EUA, de 6-10 de maio de 2016 onde ministrou a palestra Penile Cancer Treatment - State of the Art.
 - European Society of Medical Oncology (ESMO-2016) em Copenhagen, Dinamarca, de 7-11 de outubro de 2016, onde apresentou trabalho: Global treatment patterns for late-stage prostate câncer: updated results from ASPIRE-PCa.
 - 36th Congress of the SIU, Buenos Aires, 20-23 de outubro de 2016, como palestrante em duas ocasiões:
 - Open Surgical Partial Nephrectomy - difficult cases.
 - Does adverse events affect decision making in ADT?
- 2) Outra equipe que marcou presença em evento internacional foi composto pelo Dr. Marcos Tobias Machado e os residentes Marcio Covas Moschovas e Willy Baccaglioni. Com participação na CAU 2016 - Panamá, de 4-8 outubro de 2016, colaboraram com a programação científica com aulas ministradas e apresentação de diversos trabalhos científicos.



- 3) Dr. Leonardo Seligra Lopes participou do 27 Congresso Brasileiro de Reprodução Humana, 3-5 novembro de 2016 em São Paulo, apresentando dois trabalhos:
- Avaliação dos desfechos de patência e gravidez em reconstrução microcirúrgica pós vasectomia com vasovasostomia bilateral em plano único.
 - Existe diferença em relação aos desfechos em reprodução assistida de acordo com a etiologia da azoospermia obstrutiva?



- 4) Durante o Congresso Paulista de Urologia 2016, em São Paulo, o Dr. Edmir Cherit participou como organizador e palestrante do curso paralelo de DST.
- 5) No mês de setembro deste ano, o Dr. Rodrigo Ungari Juc - residente do último de Urologia deste serviço - teve a oportunidade de realizar um *research fellow* em Denver - Colorado no prestigiado Denver Health Medical Center, ligado à *University of Colorado Health*. Com *staff* chefiado pelo Dr. Fernando Kim, foi possível acompanhar diversas cirurgias eletivas e de urgência, ambulatórios, reuniões científicas e visitas clínicas. Referência em endourologia, setor chefiado por Dr. Wilson Molina, este serviço de excelência em Denver dispõe do que há de mais moderno para tratamento urológico.



NOTÍCIAS DA DISCIPLINA

Publicações de membros da disciplina:

Plasma and urine DNA levels are related to microscopic hematuria in patients with bladder urothelial carcinoma.

de Almeida EF¹, Abdalla TE¹, Arrym TP¹, de Oliveira Delgado P², Wroclawski ML¹, da Costa Aguiar Alves B², de S Gehrke F², Azzalis LA³, Alves S³, Tobias-Machado M¹, de Lima Pompeo AC¹, Fonseca FL⁴.
Clin Biochem. 2016 Nov;49(16-17):1274-1277. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.08.021. Epub 2016 Sep 4.

Impact of local treatment on overall survival of patients with metastatic prostate cancer: systematic review and meta-analysis.

Carneiro A^{1,2}, Baccaglini W², Glina FP³, Kayano PP¹, Nunes VM⁴, Smaletz O⁵, Bernardo WM⁴, Carvalho IT⁶, Lemos GC¹.
Int Braz J Urol. 2016 Nov 2. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0483.

Disciplina de Urologia tem novo prof titular

No dia 09 de novembro de 2016 foi realizado no anfiteatro David Everson Uip, no campus da Faculdade de Medicina do ABC, o concurso para Prof Titular da Disciplina de Urologia.

O prof Sidney Glina fez apresentação de aula expositiva sobre disfunção erétil, seguido de arguição de seu memorial realizado pela banca examinadora, composta pelos Profs Adilson Casemiro Pires (diretor da Faculdade de Medicina do ABC), Prof Willian Nahas (Prof Titular da Disciplina de Urologia da FMUSP), Prof Caio Parente Barbosa (prof Titular de saúde sexual reprodutiva e genética da FMABC), Prof Waldemar Ortiz (Ex-Prof. Titular da Disciplina de Urologia da UNIFESP) e Prof Antonio Carlos Lima Pompeo, que coordenou os trabalhos durante o concurso.

Após mais de 3 horas de sessão, o Prof Sidney foi aprovado com nota 10 e passou a ser o novo titular de Urologia da FMABC, seguindo os Profs Milton Borrelli, Prof Eric Wroclawski e Prof Antonio Carlos Lima Pompeo.







VESOMNI®:
solifenacina
e tansulosina OCAS
associados em um
único comprimido
para tratar pacientes
com LUTS/HPB.

VESOMNI® atua na bexiga e próstata aliviando os sintomas de armazenamento e esvaziamento dos homens com **LUTS** mistos que representam 48,6% dos pacientes.¹

VESOMNI® (succinato de solifenacina / cloridrato de tansulosina): INDICAÇÕES: Tratamento de sintomas moderados a graves de armazenamento (urgência, frequência de micção aumentada) e sintomas de esvaziamento associados à hiperplasia prostática benigna (HPB) em homens que não responderam adequadamente ao tratamento com monoterapia. **CONTRAINDICAÇÕES:** Vesomni® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a quaisquer das substâncias ativas ou a quaisquer dos excipientes; pacientes submetidos à hemodiálise; pacientes com insuficiência hepática grave; pacientes com insuficiência renal grave, que também estão sendo tratados com um inibidor forte de citocromo (CYP) P450 3A4; pacientes com insuficiência hepática moderada, que também estão sendo tratados com um inibidor forte de CYP3A4; pacientes com condições gastrointestinais graves (incluindo megacólon tóxico), miastenia gravis ou glaucoma de ângulo estreito e pacientes sob risco destas condições; pacientes com histórico de hipotensão ortostática. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Vesomni® deve ser usado com cautela em pacientes com: insuficiência renal grave, risco de retenção urinária, transtornos gastrointestinais obstrutivos, risco de motilidade gastrointestinal diminuída, refluxo gastroesofágico/hérnia de hiato e/ou que estão tomando simultaneamente medicamentos (como os bisfosfonatos) que possam causar ou agravar a esofagite, neuropatia autonômica. Outras causas de micção frequente (insuficiência cardíaca ou doença renal) devem ser avaliadas antes de iniciado o tratamento com Vesomni®. Se houver uma infecção urinária, a terapia antibacteriana adequada deve ser iniciada. Em pacientes que desenvolverem reações anafiláticas, Vesomni® deve ser descontinuado e adotadas terapias e/ou medidas adequadas. Tal como outros antagonistas de receptores adrenérgicos alfa-1, pode ocorrer diminuição da pressão arterial em casos individuais durante o tratamento com tansulosina, resultando em síncope. A Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS, uma variante da Síndrome da Pupila Pequena) foi observada durante a cirurgia de catarata e glaucoma em alguns pacientes usando ou previamente tratados com cloridrato de tansulosina. A IFIS pode aumentar o risco de complicações oculares durante e após a cirurgia. A interrupção do tratamento com Vesomni® uma a duas semanas antes da cirurgia de catarata ou glaucoma é considerada útil, conforme relatos de casos, mas o benefício da suspensão do tratamento não foi estabelecido. Vesomni® deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores fortes e moderados do CYP3A4 e não deve ser usado em combinação com inibidores fortes do CYP3A4 em pacientes que têm o fenótipo metabolizador pobre do CYP2D6 ou que estejam usando inibidores fortes do CYP2D6. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas:** Os pacientes devem ser informados sobre a possível ocorrência de tonturas, visão turva, fadiga e, raramente, sonolência que podem afetar negativamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Vesomni® não é indicado para uso em mulheres. Vesomni® não é recomendado para uso em crianças e adolescentes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Vesomni® deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores fortes de CYP3A4. Vesomni® deve ser usado com cuidado em combinação com inibidores moderados de CYP3A4. Vesomni® pode ser usado com inibidores fracos de CYP3A4. Vesomni® pode ser usado com inibidores de CYP2D6. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Um comprimido de Vesomni® uma vez ao dia tomado por via oral, com ou sem alimentos. A dose máxima diária é de um comprimido de Vesomni®. O comprimido deve ser engolido inteiro, intacto, sem morder ou mastigar. Pacientes com insuficiência renal: Vesomni® pode ser usado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina \geq 30 mL/min). Pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina \leq 30 mL/min) devem ser tratados com cuidado e a dose diária máxima, nestes pacientes, é um comprimido de Vesomni®. Pacientes com insuficiência hepática: Vesomni® pode ser usado em pacientes com insuficiência hepática leve (score de Child-Pugh \leq 7). Pacientes com insuficiência hepática moderada (score de Child-Pugh 7-9) devem ser tratados com cautela e a dose máxima diária nesses pacientes é um comprimido de Vesomni®. Em pacientes com insuficiência hepática grave (score de Child-Pugh $>$ 9), o uso de Vesomni® é contraindicado. Inibidores moderados e fortes do citocromo P450 3A4: A dose máxima diária de Vesomni® deve ser limitada a um comprimido (6mg/0,4mg). Vesomni® deve ser usado com cautela em pacientes tratados simultaneamente com inibidores moderados ou fortes de CYP3A4. **População pediátrica:** Não há nenhuma indicação relevante para o uso de Vesomni® em crianças e adolescentes. **REAÇÕES ADVERSAS:** Vesomni® pode causar efeitos anticolinérgicos indesejáveis, em geral, de gravidade leve a moderada. As reações adversas mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos realizados para o desenvolvimento de Vesomni® foram boca seca (9,5%), seguida por constipação (3,2%) e dispepsia (incluindo dor abdominal; 2,4%). Outros efeitos indesejáveis comuns são tonturas (incluindo vertigens; 1,4%), visão turva (1,2%), fadiga (1,2%) e transtorno de ejaculação (incluindo a ejaculação retrógrada; 1,5%). Retenção urinária aguda (0,3%, incomum) foi a reação adversa mais grave observada em estudos clínicos durante o tratamento com Vesomni®. Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Registro MS - 1.7717.0005. DoC - Documentação Científica: docbr@astellas.com. Referência: 1. Sexton CC et al. EpiLUTS Team. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. BJU Int. 2009 Apr;103 Suppl 3:12-23.**

CONTRAINDICAÇÕES: EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE A QUAISQUER DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS OU A QUAISQUER DOS EXCIPIENTES.
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: DEVE SER USADO COM CUIDADO EM COMBINAÇÃO COM INIBIDORES FRACOS DE CYP3A4.

 **Vesomni®**
succinato de solifenacina
cloridrato de tansulosina

 **astellas**
Compromisso com a Urologia