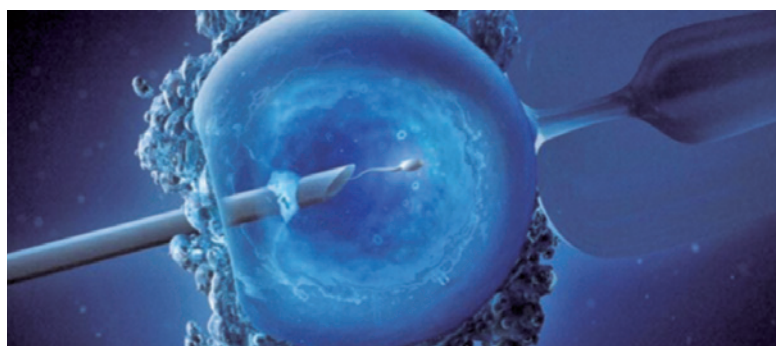
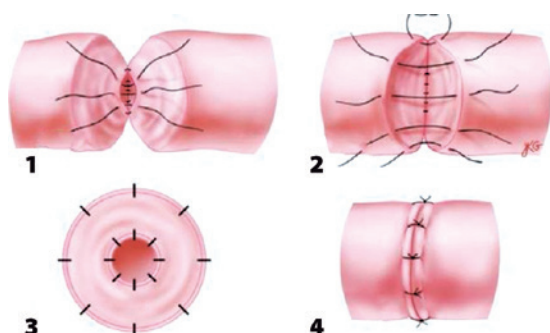




# REVISTA UROABC

volume 7 - número 3 - setembro-dezembro/2017



Reversão de vasectomia x fertilização assistida.

Atualização Pesquisa em urologia

Interface Infecções urinárias de repetição – visão do infectologista

Revisando Conceitos Opções de tratamento para HPB

Up to Date Alternativas de tratamento para bexiga hiperativa refratária à tratamento clínico

Casos Clínicos Disfunção Miccional / Uro-oncologia

Ponto e Contra-Ponto Reversão de vasectomia x Fertilização assistida

Notícias da Disciplina

# Eurofarma, um laboratório que **crece** junto com a **UROLOGIA**.

45 anos de história



Mais de **650 apresentações** disponíveis

Entre as **3 maiores farmacêuticas** brasileiras



Cerca de **6.500 colaboradores**

**2º laboratório mais prescrito\***



Maior força de propaganda médica do Brasil

## América Central e Caribe

Belize  
Costa Rica  
El Salvador  
Guatemala  
Honduras  
Nicarágua  
Panamá  
República Dominicana



1ª multinacional farmacêutica do Brasil



Presente em mais de 20 países



Mais de 140 milhões investidos em inovação



**Complexo Industrial de Itapevi**  
Um dos maiores parques industriais farmacêuticos da América Latina.

## MARCAS PRESCRITAS PELA UROLOGIA\*\*:

**ASTRO**  
azitromicina

**DEJAVÚ**  
citrato de sildenafila

**DUOMO**  
mesilato de doxazosina

**DUOMO HP**  
mesilato de doxazosina +  
finasterida

**FORITUS**  
cloridrato de  
ciprofloxacino

**MELOCOX**  
meloxicam

**MUSCULARE**  
cloridrato de  
ciclobenzaprina

**PACO**  
paracetamol +  
fosfato de codeína

**PONDERA**  
cloridrato de paroxetina

**PROFLAM**  
aceclofenaco

**SINOT-CLAV**  
amoxicilina + clavulanato  
de potássio

**STUB**  
cloridrato de  
tansulosina

**TADA**  
tadalafila

**TADA DIÁRIO**  
tadalafila

**TAMIRAM**  
levofloxacino

**TROK**  
dipropionato de betametasona +  
cetoconazol

**TROK-G**  
dipropionato de betametasona +  
sulfato de gentamicina

**TROK-N**  
dipropionato de betametasona +  
cetoconazol + sulfato de neomicina



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. Andre Luiz Farinhas Tomé

Dr. Caio Cesar Cintra

Prof. Dr. Celso Gromatzki

Dr. Fabio José Nascimento

Dr. Marcello Machado Gava

Prof. Dr. Marcos Tobias Machado

Profa. Dra. Maria Claudia Bicudo

Prof. Dr. Milton Ghirelli Filho

Dr. Paulo Kouiti Sakuramoto

Dr. Roberto Vaz Juliano

## Organizadores

Prof. Dr. Sidney Glina

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

Produção Editorial



Rudolf Serviços Gráficos

Tel.: 11 4421-7490

orcamento\_rudolf@terra.com.br

Revista UROABC  
Volume 7 - Número 3  
Setembro-Dezembro/2017



# 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

### **Chefe de Clínica**

Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra

### **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 Luiz Farinhas 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. Alexandre A. Monteiro Sato  
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 / 2017**

Dr. Rafael Favero Ambar

### **Fellows de Laparoscopia / 2017**

Dr. Eduardo Azevedo de Souza  
Dr. Hermano de Carvalho Cavalcante  
Dr. Rafael R. Tourinho Barbosa  
Dr. Ricardo José Fontes de Bragança

### **Residentes 2017**

Dr. Anis Taha (5º)  
Dr. Cristiano Linck Pazeto (5º)  
Dr. Guilherme Andrade Peixoto (5º)  
Dr. Pedro Henrique Borba Leite (5º)  
Dra. Maira Cristina Silva (4º)  
Dr. Rafael Castilho Borges (4º)  
Dr. Thiago Fernandes N. Lima (4º)  
Dr. Willy Roberto C. Baccaglioni (4º)  
Dr. Felipe Guerreiro Quadros (3º)  
Dr. Frederico Timóteo S. Cunha (3º)  
Dr. Leonardo Monteiro (3º)  
Dr. Rafaela Lima Santos (3º)

### **Coordenadores do Curso do 4º ano**

Dr. Fabio José Nascimento  
Dr. Leonardo Seligra Lopes

### **Coordenador do Internato**

Dr. Gabriel Esteves Gaiato

### **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

## **Disciplina de Urologia do ABC e a Sociedade Brasileira de Urologia**

A trajetória da Urologia da Faculdade de Medicina do ABC tem sido marcante desde seu início. Esta relevância envolve o ensino, a pesquisa, a assistência, entre outras, fato que resultou em atingir o nível de grupo seletivo de instituições que lideram este cenário nacional. Acreditamos que isto seja fruto do trabalho perseverante de gestores que entenderam a importância da atuação coletiva, em equipe, voltada para seus objetivos. Entre as consequências desta atmosfera, chama atenção, entre outros, o destaque obtido por vários componentes do nosso grupo no campo associativo, ocupando cargos administrativos importantes nacional e internacionalmente.

Nas recentes eleições para a presidência da Sociedade Brasileira de Urologia, uma das mais importantes no cenário mundial, fui o eleito - cargo que muito me honra.

Destaco o que julgamos mais significativo: A Uro-ABC elegeu pela 3ª vez o presidente da SBU! Anteriormente já haviam sido eleitos democraticamente os Profs. Eric R. Wroclawski e Sidney Glin. Isto é muito relevante!

Espero cumprir dignamente meu dever e honrar a confiança de nossos colegas.

**Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo**

*Editor da Revista UROABC*

3	EDITORIAL <b>Disciplina de Urologia do ABC e a Sociedade Brasileira de Urologia</b> Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo
5	ATUALIZAÇÃO <b>Cartilha básica para pesquisa em Urologia</b> Milton Ghirelli, Sidney Glina
10	INTERFACE <b>Abordagem atual das ITUs de repetição: visão do infectologista</b> Guilherme Furtado, Ramy Gomes Marino
13	REVISANDO CONCEITOS <b>Opções de tratamento para hiperplasia prostática benigna</b> Carlos Bautzer, Cesar Augusto Juliano
17	UP TO DATE <b>Alternativas de tratamento para bexiga hiperativa refratária à tratamento medicamentoso</b> Caio Cesar Cintra
21	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE CASOS CLÍNICOS <b>Disfunção miccional</b> Rafael Castilho Borges André Farinhas Tomé Carlos Alberto Bezerra
26	<b>Uro-oncologia</b> Eduardo Pedroso
28	PONTO E CONTRA-PONTO <b>Reversão de vasectomia</b> Leonardo Seligra
30	<b>Fertilização assistida</b> Marcello Gava
32	NOTÍCIAS DA DISCIPLINA Guilherme Andrade Peixoto Cristiano Linck Pazeto

**Milton Ghirelli**

Urologista da Disciplina de Urologia da FMABC – Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva

**Sidney Glina**

Prof Titular da Disciplina de Urologia da FMABC

## Cartilha básica para pesquisa em Urologia

Nos tempos atuais, a exigência sobre a qualidade da pesquisa clínica vem aumentando cada vez mais, sendo elevado o nível de cobrança tanto dos meios de divulgação quanto dos leitores sobre a qualidade do material publicado e principalmente sobre os métodos de execução da pesquisa. Atualmente, não basta apenas ao pesquisador ser criativo e ter boa capacidade de escrita, mas também deve ter grande disciplina na montagem e execução dos projetos de pesquisa. Longe de ter a intenção de apresentar um manual de execução de pesquisa clínica, este texto pretende ser uma espécie de check-list para auxiliar o pesquisador iniciante a lembrar conceitos e evitar os erros mais frequentes nas execuções dos projetos de pesquisa.

### Questão do estudo

Toda pesquisa sempre inicia com uma pergunta que o pesquisador deseja responder sobre um determinado assunto. A formulação de uma pergunta adequada é a parte mais importante do estudo, pois a partir dela se desdobram vários aspectos inerentes a pesquisa. No entanto, não é suficiente que a pergunta do estudo seja interessante, mas a obtenção de sua resposta deve ser factível também. A regra mnemônica FINER apresentada abaixo tenta guiar o pesquisador no momento de formular a questão do estudo.

Regra mnemônica FINER:

- **F**actibilidade: número de sujeitos, dificuldades técnicas, tempo e custos envolvidos;
- **I**nteresse da pesquisa para a população;
- **N**ovidade e ineditismo do assunto;
- **É**tica;
- **R**elevância do estudo para o conhecimento científico.

Nunca é demais enfatizar que a pesquisa clínica, especialmente os ensaios clínicos nos quais há intervenção terapêutica, apresenta riscos aos indivíduos participantes. Sendo assim é sempre importante ter em mente que o assunto estudado deve ser sempre que possível inovador, evitando repetição de estudos com resultados já conhecidos que potencialmente trariam riscos desnecessários aos participantes. É claro que em muitas vezes o aspecto de ineditismo pode ser discreto podendo ser, por exemplo, a aplicação de determinado protocolo em uma população diferente ou variações nos critérios de inclusão ou exclusão de pacientes, mas sempre deve ser buscado. A repetição de pesquisa previamente realizada é aceita e recomendada nas situações em que há dúvida sobre os resultados previamente obtidos na pesquisa quando ocorre aplicação na prática clínica de determinada intervenção médica.

### Seleção do desenho do estudo

A seleção do desenho do estudo deve ser um equilíbrio entre factibilidade e o nível de evidência objetivado. Naturalmente as características dos indivi-

duos e da variável a ser analisada farão com que haja uma tendência para um ou outro desenho de estudo, mas via de regra os estudos mais controlados e conseqüentemente mais caros e demorados são os de maior nível de evidência. É importante ter em mente também na escolha do desenho do estudo, o meio de divulgação objetivado, de forma a adequar a metodologia ao fator de impacto desejado na sua publicação.

### Estudos observacionais

Grupo de estudos nos quais não há nenhuma intervenção do pesquisador sobre as populações.

- **Coorte:** estudos nos quais há seguimento no tempo de dois grupos de indivíduos que diferem quanto a uma variável, tendo como principais objetivos descrever a incidência dos desfechos ao longo do tempo e analisar associações entre as variáveis preditoras e estes desfechos. Os estudos de coorte podem ser classificados em:
  - **Prospectivos:** A amostra é definida previamente aos desfechos;
  - **Retrospectivos:** A amostra é definida após os desfechos, permitindo economizar tempo e custos, mas abrindo espaço para viés de seleção.
- **Transversal:** Estrutura semelhante aos estudos de coorte, porém as avaliações das variáveis preditoras e dos desfechos são feitas no mesmo instante, não havendo seguimento temporal. São estudos em geral com custo baixo, porém com capacidade limitada para inferência de relação causal entre as variáveis.
- **Caso-controle:** Estudos nos quais os grupos são selecionados a partir dos desfechos e as variáveis preditoras são comparadas entre os grupos. São estudos muito eficientes para avaliação de doenças raras e para auxiliar na formulação de hipóteses para estudos mais complexos e caros. A fragilidade destes estudos reside principalmente na sua forma de seleção de participantes que está sujeita a diversos vieses.

### Ensaio clínico

Grupo de estudos nos quais o pesquisador seleciona grupos de indivíduos para realizar diferentes tipos de intervenção com finalidade de comparar os desfechos da mesma. São os estudos padrão para análise do resultado dos tratamentos das doenças.

- **Randomização:** Objetiva eliminar o viés de seleção fazendo com que os participantes sejam alocados aleatoriamente nos grupos a serem estudados.
- **Cegamento:** Objetiva eliminar o viés de execução dos estudos, impedindo que tanto o indivíduo estudado

quanto o pesquisador que aplica a pesquisa saibam qual tratamento está sendo dado a um determinado indivíduo. Nos estudos nos quais uma intervenção cirúrgica é realizada, o cegamento é muito difícil. Nestes casos fica óbvio que o duplo cegamento é impossível, uma vez que o cirurgião sabe qual procedimento está realizando, e mesmo o cegamento para o indivíduo objeto de estudo não é ético, uma vez que este deve concordar com os procedimentos a serem aplicados. Sendo assim, o viés de execução nos estudos com intervenções cirúrgicas deve sempre ser considerado na sua interpretação.

### Revisões de literatura

As revisões de literatura são estudos realizados com a finalidade de resumir os resultados de diversas pesquisas realizadas em determinada área do conhecimento. Nestes estudos, cada estudo selecionado é considerado como um indivíduo de um estudo clínico. Vale lembrar que as revisões de literatura não sistemáticas não tem cunho científico e apresentam baixo nível de evidência, uma vez que como não há um método determinado para seleção dos estudos, esta seleção pode apresentar um forte viés no sentido de corroborar uma opinião do autor, caso este tenha intenção de fazê-lo.

**Revisão sistemática:** Estudos nos quais se realiza a revisão sistemática da literatura seguindo critérios de inclusão e exclusão para os estudos como se cada um fosse um indivíduo de um estudo clínico, apresentando-se os estudos obtidos.

**Metanálise:** Estudos nos quais é realizada a revisão sistemática da literatura seguida de análise estatística comparando os resultados de todos os estudos selecionados com a finalidade de avaliar se os resultados dos estudos realizados em populações e locais diferentes apresentam coerência entre si.

### Níveis de evidência

A classificação dos níveis de evidência dos estudos depende do objetivo do estudo. Os estudos podem analisar variáveis terapêuticas, prognósticas, diagnósticas, de prevalência e econômicas, e para cada caso, o tipo de estudo que determina certo nível de evidência varia. Por exemplo, os estudos com análise de variáveis terapêuticas com nível de evidência 1A são os ensaios clínicos randomizados enquanto os estudos com análise de variáveis de prevalência com o mesmo nível de evidência são os grandes estudos de coorte prognósticos.

Abaixo apresentada em resumo a classificação dos níveis de evidência dos estudos com análise de variáveis terapêuticas:



- 1A: Estudos de metanálise, ensaios clínicos randomizados;
- 1B: Estudos individuais randomizados e controlados com estreito intervalo de confiança;
- 1C: Estudos em que todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento;
- 2A: Estudos de metanálise de estudos de coorte;
- 2B: Estudo de coorte individual e estudos randomizados de baixa qualidade (<80% de seguimento);
- 2C: Estudos de desfechos e ecológicos;
- 3A: Estudos de metanálise de estudos de caso-controle;
- 3B: Estudos de caso-controle individuais;
- 4: Séries de casos, estudos de coorte e caso-controle de baixa qualidade;
- 5: Opinião de especialista.

## Seleção dos indivíduos

### CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Devem objetivar a obtenção de população específica para o estudo eliminando ao máximo o viés com o máximo de obtenção de amplitude da população para obtenção de indivíduos candidatos ao estudo. Naturalmente este equilíbrio entre eliminação de viés/especificidade do indivíduo para o estudo e abrangência de candidatos na população não é fácil e é neste sentido que o pesquisador deve determinar seus critérios de inclusão e exclusão com muito cuidado, nunca perdendo de vista a factibilidade do estudo para obtenção do número de indivíduos necessário para atingir o tamanho amostral pré-determinado.

### Métodos de amostragem

Amostragem de conveniência: amostra composta por indivíduos que preenchem os critérios para o estudo e que são de fácil acesso ao investigador. Um tipo de amostragem de conveniência muito usada é a amostragem consecutiva, na qual o pesquisador inclui todos os indivíduos que procurem tratamento para determinada afecção num determinado período de tempo. Este tipo de amostragem apresenta problemas de generalização, uma vez que pode não representar de forma adequada a população.

Amostragem probabilística: é a melhor do ponto de vista de generalização populacional uma vez que a escolha dos participantes é determinada por métodos aleatórios de seleção de indivíduos a partir de uma população maior. Na prática, é de difícil implantação em estudos clínicos nos quais, geralmente, a obtenção de tamanho amostral significativo é um fator limitante muito importante.

## Métodos para randomização dos indivíduos

A randomização é uma estratégia de pesquisa utilizada para aumentar a validade de ensaios clínicos que avaliam o efeito de intervenções (por ex., drogas ou exercício). O processo envolve a alocação aleatória dos participantes em grupo intervenção ou grupo controle e requer que os participantes tenham igual chance de serem alocados em qualquer um dos grupos. Quando implementada adequadamente, a randomização evita o viés de seleção e produz grupos de estudo comparáveis quanto a fatores de risco basais conhecidos e desconhecidos.

Randomização simples: Todos tem chance igual de serem alocados em qualquer grupo, sendo semelhante a seleção através de métodos semelhantes ao lançamento de uma moeda. Tem como desvantagem a possibilidade de criar desigualdades de tamanho entre os grupos.

Randomização em blocos: Neste método a randomização é feita dividindo-se os participantes em blocos de tamanho pré-definido e realizando a randomização dentro de cada bloco. Evita as desigualdades de tamanho entre os grupos.

Randomização em blocos e estratificada: A randomização leva em conta a distribuição mais balanceada de um fator preditor de desfecho entre os grupos.

Randomização pareada ou adaptativa: Realizada através de algoritmos em computador com finalidade de parear o maior número possível de fatores preditores de desfecho entre os grupos.

### Cálculo do tamanho amostral

Baseia-se em estimativas obtidas em estudos prévios ou na falta destes no julgamento do pesquisador quanto à magnitude da diferença entre os grupos a ser detectada pelo estudo. O cálculo deve ser realizado tendo-se em mãos a hipótese do estudo e uma estimativa do resultado que se espera detectar baseada em estudos prévios semelhantes ou na falta destes na magnitude de diferença entre os grupos que o pesquisador espera detectar.

Os aspectos mais importantes a se considerar para o cálculo do tamanho amostral são os seguintes:

Tipo de variáveis envolvidas no estudo:

- Variáveis categóricas ou qualitativas: variáveis não facilmente mensuráveis ou organizadas em categorias:
  - Variáveis ordinais: as categorias não são numéricas, mas apresentam algum tipo de ordenação entre si, como por exemplo, categorias de dor forte, moderada e leve.
  - Variáveis nominais: não há ordem ou hierarquia entre as categorias, como por exemplo, os tipos sanguíneos.
- Variáveis contínuas: variáveis mensuráveis por números:
  - Variáveis discretas: variáveis medidas em números inteiros;

- Variáveis contínuas: variáveis medidas com qualquer número podendo ser números fracionados.

Tipo de teste estatístico: embora cada variável considerada no estudo deva ser classificada por tipo e escolhido o teste estatístico adequado para cada tipo, o cálculo do tamanho amostral deve ser realizado baseando-se no desfecho principal do estudo, uma vez que para cada variável específica haverá um tamanho amostral diferente.

Determinação de erro tipo I (falso-positivo), erro tipo II (falso-negativo) e poder estatístico.

Perdas: No cálculo do tamanho amostral, sempre considerar perdas no arrolamento de indivíduos tanto na seleção como na obtenção de dados e seguimento dos mesmos.

### Comissão de ética

Todos os projetos de pesquisa que de acordo com a Resolução n. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde envolvam seres humanos (direta ou indiretamente) terão que ser submetidos aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), incluindo ensaios clínicos, projetos de monografias de fim de curso (graduação), projetos de Cursos de Especialização (pós-graduação *latu sensu*) ou projetos de pós-graduação (*strictu sensu*) como os cursos de Mestrado e Doutorado. Vale ressaltar que os projetos com dados secundários, pesquisas sociológicas, antropológicas e epidemiológicas também devem ser submetidos aos CEPs.

Todos os projetos submetidos aos CEPs devem ser registrados na Plataforma Brasil previamente à avaliação pelo CEP. Após aprovação do CEP é recomendado que os ensaios clínicos sejam registrados nas plataformas de registro brasileira e opcionalmente em plataformas internacionais.

Projetos envolvendo animais de experimentação também poderão ser submetidos à apreciação da Comissão de Ética no Uso de Animais.

Pesquisas relacionadas com algumas áreas temáticas especiais são enviadas obrigatoriamente para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). As áreas de estudo cujos estudos devem ser encaminhados à CONEP são: genética e reprodução humana, novos equipamentos e dispositivos para saúde, novos procedimentos, pesquisa em população indígena, projetos ligados à biossegurança e com participação estrangeira.

Alguns projetos ficam dispensados de análise pelo CEP.

1. O projeto que tenha por objetivo apenas o monitoramento de um serviço para fins de sua melhoria ou implementação, não vise um conhecimento generalizável, mas apenas conhecimento para ser utilizado para aquele serviço em específico. Por exemplo: Pesquisas de monitoramento de satisfação ou opinião sobre um serviço. Da mesma forma, pesquisas realizadas pelo Poder Público,

para melhor conhecer as características de uma população específica, visando à melhoria das ações em benefício dessa população.

2. As pesquisas envolvendo apenas dados de domínio público que não identifiquem os participante da pesquisa, ou apenas revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos. Incluem-se neste item as revisões sistemáticas de literatura e metanálises. No entanto, vale ressaltar que as metanálises devem ser registradas em plataforma específica.

Registro na Plataforma Brasil: <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>

Registro de ensaios clínicos: <https://clinicaltrials.gov/>

Registro de ensaios clínicos brasileiros: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>

Registro de metanálises: <http://www.prisma-Statement.org/Protocols/Registration.aspx>

Os documentos que compõem o protocolo de pesquisa são: projeto de pesquisa, folha de rosto, Termo de autorização/parceria e compromisso da IES da coparticipante, TCLE, Instrumento de pesquisa e Termo de responsabilidade do pesquisador.

1. Projeto de pesquisa: Deve ser o mais detalhado possível evidenciando claramente o objetivo e motivação do estudo, os indivíduos participantes e o método de seleção dos mesmos, os métodos de coleta dos dados e a proposta para análise dos mesmos. É muito importante anexar ao projeto análise do tamanho amostral objetivado, análise do custo estimado do projeto e suas fontes financiadoras e cronograma do projeto.
2. Folha de rosto: preenchida conforme modelo na Plataforma Brasil.
3. Termo de autorização/parceria e compromisso da IES da coparticipante: quando aplicável.
4. TCLE: É obrigatório em todos os projetos, no entanto, em algumas situações o pesquisador poderá solicitar a dispensa do TCLE e justificar seu pedido. A dispensa pode ser solicitada em circunstâncias nas quais a coleta de dados é retrospectiva e o acesso aos indivíduos para obtenção do TCLE é impossível ou muito difícil.
5. Instrumento de pesquisa: Caso a pesquisa seja feita através de formulários ou questionários.
6. Termo de responsabilidade do pesquisador: Compromisso de iniciar a pesquisa somente após aprovação do CEP.

### TCLE

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deve ser elaborado na forma de convite, deve ser conciso e objetivo, possuir linguagem adequada ao sujeito da pesquisa (na maio-

ria das vezes termos técnicos devem evitados ou ser esclarecidos). O procedimento deve ser descrito detalhadamente, esclarecendo riscos e benefícios dos procedimentos. Além disso, deve garantir confidencialidade e confiabilidade, bem com a informação de que a qualquer momento o participante pode desistir de participar pesquisa sem qualquer prejuízo.

Outro aspecto importante é que devem constar as seguintes informações:

- Dados para contato com pesquisador responsável (orientador do projeto);
- Dados para contato com o CEP;
- Informação de que o TCLE será assinado em duas vias devendo ficar uma delas com o participante e a outra com o pesquisador responsável.

Não há um padrão definido para o TCLE e seu formato pode ser criado pelo pesquisador desde que obedecidos os critérios definidos pelos CEPs. Diversos são os modelos disponíveis para download na internet que podem orientar o pesquisador na confecção do TCLE para seu estudo.

## Financiamento de pesquisa

O financiamento de pesquisa pode ser de origem pública ou privada, esta última realizada principalmente pela indústria farmacêutica e de produtos hospitalares. Os três principais órgãos públicos financiadores de pesquisa no Brasil são:

- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ): Vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC).
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES): Vinculado ao Ministério da Educação, financia bolsas para pesquisadores.
- Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa (FAPS): Vinculadas aos Governos Estaduais

Outras agências realizam financiamento de pesquisa em setores específicos ou em pesquisas ligadas à indústria, não tendo representação significativa junto ao ramo da ciência ligada às ciências da saúde.

## Abordagem atual das ITUs de repetição: visão do infectologista

### Guilherme Furtado

Médico Infectologista.  
Mestre e Doutor em Infectologia pela UNIFESP. Pós-Doutorado no Center for Antiinfective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA.  
Coordenador do Grupo de Discussão de Antimicrobianos em Doentes Críticos, Disciplina de Infectologia, Hospital São Paulo, EPM-UNIFESP

### Ramy Gomes Marino

Farmacêutica. Mestranda do Grupo de Discussão de Antimicrobianos em Doentes Críticos, Hospital São Paulo, Disciplina de Infectologia, EPM-UNIFESP

As infecções urinárias foram documentadas pela primeira vez no Egito em 1550 A.C. e ainda estão entre as infecções bacterianas mais comuns no mundo.<sup>1</sup> Estima-se que 150 milhões de pessoas sejam afetadas por ano, com uma incidência anual de 12,6% em mulheres e 3% em homens.<sup>2,3</sup> A maioria dos estudos sobre infecções urinárias disponíveis na literatura foram realizados em mulheres jovens e também no período pós-menopausa.

Apesar de a maioria das infecções urinárias serem tratadas efetivamente com antibióticos, estas podem ter recidivas ou casos de reinfecções, sendo um problema comum. Infecções urinárias recorrentes são definidas como  $\geq 2$  infecções não complicadas nos últimos seis meses ou  $\geq 3$  culturas positivas no ano anterior.<sup>4</sup>

Considera-se recidiva quando ocorre uma infecção recorrente a despeito da terapia adequada. Reinfecção, por sua vez, é definida como uma infecção recorrente causada por outro patógeno isolado, ou pela mesma bactéria isolada anteriormente após um resultado negativo de cultura ou por um período adequado ( $\geq 2$  semanas) entre as infecções.<sup>5</sup>

As reinfecções são mais comuns que as recidivas, cuja maioria geralmente acontece nos três primeiros meses após o primeiro caso de infecção. Se o patógeno causador da infecção for *Escherichia coli*, há um maior risco de reinfecção nos primeiros seis meses.<sup>6</sup>

Ainda que as infecções urinárias de repetição não ofereçam maiores riscos àqueles a quem acometem, sua alta incidência aumenta significativamente os custos nos sistemas de saúde, além de ter impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.<sup>7</sup>

Os fatores de risco, patogênese e profilaxia das infecções urinárias têm sido investigados desde o início do século passado. No entanto, apenas nos últimos anos as infecções urinárias de repetição têm sido mais estudadas. Em vez de tratar infecções urinárias recorrentes exclusivamente com antibióticos, na recorrência dos sintomas, as diretrizes atuais sugerem manejo que evite fatores de risco ou que institua profilaxia.<sup>7</sup>

Em sua revisão, Jhang e Kuo explicam que há duas vias prováveis na patogênese das infecções urinárias recorrentes: infecções superiores de repetição freqüente e infecção crônica ou persistente na bexiga. Cada via também pode ser resultado de dois mecanismos, sendo estes fatores relacionados à bactéria e/ou às deficiências nas defesas do hospedeiro.<sup>7</sup>

As infecções urinárias podem ser causadas por bactérias gram-negativas ou gram-positivas, sendo que são mais comumente causadas por *Escherichia coli*, cujas cepas especiais têm sido identificadas em infecções urinárias de repetição.<sup>8</sup> Um possível mecanismo estaria relacionado à sobrevivência das bactérias na bexiga, através da progressão de comunidades bacterianas intracelulares, visto que foi demonstrado que a *Escherichia coli* poderia se replicar intrace-

lularmente, formando um conjunto disperso de bactérias e então se disseminar pelo lúmen da bexiga.<sup>9</sup>

No que se refere às deficiências do hospedeiro, sabe-se que pacientes imunocomprometidos são mais susceptíveis às infecções urinárias frequentes, recorrentes e severas. No entanto, pacientes imunocompetentes podem ter infecções urinárias recorrentes causadas por deficiências do sistema imunológico.<sup>7</sup>

Além dos fatores que envolvem as bactérias e as deficiências imunológicas do hospedeiro, os pacientes acometidos por infecções urinárias de repetição devem ter investigados os fatores de risco para o surgimento das mesmas, conforme disposto na tabela a seguir:<sup>7</sup>

**Tabela 1.** Fatores de risco possivelmente relacionados às infecções urinárias de repetição

<b>Imunodeficiência</b>
Diabetes mellitus
Transplante de órgãos
Insuficiência renal crônica
<b>Anormalidades do trato urinário</b>
Cálculo urinário
Obstruções no trato urinário
Refluxo vesico ureteral
<b>Disfunções urinárias</b>
Aumento do volume residual urinário
Redução do fluxo urinário
Aumento da força abdominal na micção
<b>Fatores comportamentais</b>
Relações sexuais
Novo parceiro sexual
Uso de espermicida
Adiamento voluntário para urinar
<b>Outros</b>
Consumo de refrigerantes
Deficiência de estrogênio

Para a Infectologia, os pontos mais importantes no que se refere às infecções recorrentes do trato urinário são tratamento e profilaxia, uma vez que estamos atualmente na era da resistência antimicrobiana.

No que tange à Microbiologia, *Staphylococcus saprophyticus* e Enterobactérias (incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*) são as principais bactérias causadoras de infecções urinárias. Contudo, conforme mencionado acima, a *Escherichia coli* é o patógeno mais prevalente e devido à sua predominância, está frequente-

mente no foco dos estudos epidemiológicos de resistência bacteriana.<sup>10</sup>

Apesar das diretrizes clínicas para tratamentos das infecções, o uso inapropriado dos antimicrobianos continua sendo documentado, tanto para infecções nosocomiais quanto comunitárias.<sup>11,12</sup>

Em um cenário de diversos mecanismos de resistência antimicrobiana, as betalactamases de espectro estendido (ESBL) têm se tornado cada vez mais frequentes, envolvendo principalmente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*<sup>13</sup> sendo pois uma preocupação no tratamento da infecção urinária haja vista a prevalência destes patógenos em episódios de infecção urinária.

A urocultura é o padrão-ouro para confirmação de infecção urinária, a contagem de unidades formadoras de colônia e padrões de resistência também auxiliam para diagnóstico e tratamento.<sup>14</sup>

A profilaxia antimicrobiana para infecções urinárias de repetição por sua vez pode reduzir o risco da recorrência destas infecções, conforme demonstrado em revisão sistemática e metanálise. Esta prevenção, no entanto, ocorre apenas durante o período de uso da profilaxia que, por outro lado, está associado ao aumento do risco de resistência. Desse modo, devido ao potencial de desenvolvimento de resistência, o risco-benefício ao se instituir a profilaxia antimicrobiana deve ser ponderado.<sup>15,16</sup>

Em geral, o manejo de pacientes com infecções urinárias recorrentes é complexo e de difícil abordagem. Devem ser associados esquemas de profilaxia antimicrobiana e não-antimicrobiana, além da prevenção dos fatores de risco, como ingestão hídrica adequada e higiene sexual, por exemplo. A profilaxia não-antimicrobiana pode ser realizada com estrógeno, cranberry, metenamina, probióticos, vitamina C, d-manose, bem como vacina, método preventivo que apresentou moderada eficácia quando comparado com placebo em uma meta-análise de 2009.<sup>17</sup>

Quanto à profilaxia antimicrobiana, uma meta-análise da Cochrane, de 2004, demonstrou redução de incidência de infecção urinária com o uso de profilaxia antimicrobiana.<sup>18</sup> Contudo foi percebido maior incidência de candidíase vaginal e oral no grupo de tratamento. Também não há definição de qual a melhor opção, dose e duração, sendo recomendado pelos guidelines de três a seis meses de utilização. Sulfametoxazol-trimetoprim e nitrofurantoina são os antimicrobianos mais estudados com bons resultados e tolerância. Tem o benefício de serem excretados preferencialmente pelo trato urinário. Sulfametoxazol-trimetoprim é utilizado na dose de 400/80mg ao dia ou 3 vezes por semana. A nitrofurantoina pode apresentar toxicidade hepática, pulmonar e mesmo neuropatia, mas com baixa incidência, com a dose profilática variando de 50 a 100mg ao dia. Uma opção em

pacientes que não podem utilizar sulfas e nitrofurantoína é a cefalexina na dose de 250mg uma vez ao dia. A escolha do antimicrobiano deve ser feita seguindo os padrões de resistência locais e orientações de microbiologistas e infectologistas.<sup>19</sup> No Brasil, enfrentamos taxas de resistência já elevadas para o sulfametoxazol-trimetoprim, em torno de 30%, em três grandes estudos de vigilância epidemiológica de uroculturas.<sup>20-22</sup> A resistência a nitrofurantoína tem se mantido bem mais baixa, sendo uma possível melhor opção em nosso país. A profilaxia pós-coital também deve ser empregada com dose única de antimicrobiano em pacientes com padrão típico de infecção pós-coito. Fosfomicina na dose de 3g a cada 10 dias é outra opção com a vantagem da posologia bem mais cômoda, além disso, a resistência a fosfomicina ainda é baixa no Brasil.<sup>23</sup>

Diante do exposto sobre as infecções urinárias de repetição e tendo em vista o panorama atual de resistência antimicrobiana, compreende-se a necessidade de adequação dos tratamentos e/ou profilaxias dessas infecções, associando quando possível outras medidas para manejo infeccioso e dos fatores de risco, de modo a promover terapia segura e racional aos pacientes.

## Referências

1. Nickel JC. Management of urinary tract infections: Historical perspective and current strategies: Part 1 – Before antibiotics. *J Urol* 2005;173:21-6.
2. Johnson CC. Definitions, classification, and clinical presentation of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991;75:241-52.
3. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: Disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001;183 (Suppl 1):1S-4S.
4. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1082-101.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urinary tract infection in non pregnant women. *ACOG Practice Bulletin. Obstet Gynecol* 2008;11:785-94.
6. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Recurrent Urinary Tract Infection. *SOGC Clinical Practice Guideline. JOGC* 2010;250:1082-90.
7. Jhang JF, Kuo HC. Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention. *Tzu Chi Medical Journal* 2017;29(3):131-37.
8. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13:269-84.
9. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69:4572-9.
10. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):69-76.
11. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection. *Mayo Clin Proc* 2007;82(2):181-5.
12. Kallen AJ, Welch HG, Sirovich BE. Current antibiotic therapy for isolated urinary tract infections in women. *Arch Intern Med* 2006;166(6):635-9.
13. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(1):45-51.
14. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Med Clin N Am* 2013;97:737-57.
15. Ahmed A, Davies F, Francis N, Farewell D, Butler C, Paranjothy S. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2017;7(5):e01-07.
16. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;1-11.
17. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:111-9.
18. Albert X, Huertas I, Pereiró II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001209.
19. Bergamin PA, Kiosoglous AJ. Non-surgical management of recurrent urinary tract infections in women. *Transl Androl Urol* 2017;6 (suppl 2): S142-S152.
20. Kiffer CR, Mendes C, Oplustil CP, Sampaio JL. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. *Int Braz J Urol* 2007; 33:42-49.
21. Rocha JL, Tuon FF, Johnson JR. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. *Braz J Infect Dis* 2012;16:115-121.
22. Miranda EJ, Oliveira GS, Roque FL, Santos SR, Olmos RD, Lotufo PA. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011 in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2014;56:313-324.
23. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial Resistance Epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75.

## Opções de tratamento para hiperplasia prostática benigna

Em relação ao tratamento da hiperplasia prostática benigna, em quais situações tais opções podem ser utilizadas?

### 1) Alfa-bloqueadores

A classe de medicação de alfa-bloqueadores é a primeira opção para tratamento de pacientes com sintomas de LUTS (*lower urinary tract symptoms*) associado à hiperplasia prostática benigna (HPB). Nos pacientes com sintomas de esvaziamento moderados a severos, essa classe de medicação está indicada, devido a sua ação de relaxamento da musculatura do colo vesical, cápsula prostática e uretra prostática, facilitando o componente dinâmico da obstrução infravesical (NE 1A; GR A).<sup>1</sup>

Além disso, apresenta início de ação rápido com boa eficácia, principalmente quando comparados com inibidores da 5-alfa redutase, com taxa de efeitos adversos aceitável.<sup>2</sup> A idade dos pacientes e o tamanho da próstata tem pouca influência na eficácia dessas medicações a curto prazo, apesar de isoladamente não reduzir a chance de retenção urinária aguda.<sup>3</sup>

É importante, porém, ressaltar os efeitos colaterais dessas medicações, que podem influenciar na escolha da medicação para tratamento clínico de HPB. Devido ao seu mecanismo de bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos, observa-se redução da pressão arterial, com sintomas como hipotensão postural, tontura e fraqueza.<sup>4,5</sup> Dentre essas medicações, a tansulozina parece ter o menor efeito hipotensor, devido a sua maior seletividade no bloqueio dos receptores do tipo alfa-1A.<sup>6,7</sup> Dessa maneira, pacientes devem ser orientados a usar estas medicações no momento de se deitar e a monitorar sua pressão ambulatorialmente, eventualmente com a suspensão de outras medicações para controle da hipertensão arterial sistêmica.

O uso combinado dessas medicações com inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 para tratamento de disfunção erétil, que também possuem efeitos hipotensores, pode levar a exacerbação dos sintomas. Assim, aconselha-se que haja um intervalo de 4 horas entre o uso dessas medicações. Entretanto, o uso de tansulozina com sildenafil não levou a grandes alterações pressóricas ou sintomatologia mais importante.<sup>8</sup>

Outro efeito colateral dessas medicações que deve ser ressaltado é a presença de distúrbios ejaculatórios, principalmente a ejaculação retrógrada.<sup>9</sup> Este efeito colateral pode afetar a qualidade de vida sexual de alguns pacientes e, portanto, deve também ser lembrado em pacientes com vida sexual ativa ou que desejem ter filhos.

### 2) Inibidores da 5 alfaredutase

Os inibidores da 5 alfa-redutase levam a redução do volume prostático através da inibição da conversão de testosterona para dihidrotestosterona na

#### Carlos Bautzer

Urologista da Disciplina de Urologia da FMABC – Grupo de Urologia Geral

#### Cesar Augusto Juliano

Urologista da Disciplina de Urologia da FMABC – Grupo de Urologia Geral

próstata, induzindo apoptose dessas células e redução do PSA. Esse efeito, porém, é gradual, sendo necessário o tratamento pelo período de 6 a 12 meses para que ocorra uma melhora mais lenta dos sintomas de LUTS quando em comparação com os alfa-bloqueadores.<sup>3,10</sup> Como exemplos dessa classe de medicações, temos a finasterida e a dutasterida, que tem efeitos semelhantes.<sup>11</sup> Por outro lado, essa classe de medicação foi mais eficiente em prevenir retenção urinária aguda e necessidade de cirurgia prostática quando comparada com alfa-bloqueadores isoladamente (NE 1B, GR A).<sup>1</sup> No estudo PLESS, a finasterida reduziu o risco relativo de retenção urinária aguda em 57% e a necessidade de cirurgia em 55% em quatro anos, comparado com placebo.<sup>12</sup> No estudo MTOPS, uma redução significativa no risco de RUA e cirurgia com o uso de finasterida comparada com placebo também foi reportada (68% e 64%, respectivamente).<sup>13</sup> Assim, a escolha para essa classe de medicações deve ser feita para pacientes com próstatas maiores que 40 ml (NE 1B, GR A),<sup>1</sup> para aqueles que não tolerem os alfa-bloqueadores a médio ou longo prazo e que não tenham sintomas predominantemente irritativos. Além disso, a finasterida se mostrou eficaz também no tratamento da hematúria intermitente relacionada ao HPB.<sup>14</sup>

Os efeitos colaterais também precisam ser levados em consideração na escolha dessas medicações, sendo o principal na vida sexual. São relatados queda de libido e distúrbios de ereção e de ejaculação,<sup>9</sup> associados ao tempo longo necessário para que essas medicações tenham resultado. Além disso, os níveis de PSA são reduzidos com o uso dessas medicações, o que deve ser levado em consideração em pacientes com risco aumentado para câncer de próstata, aqueles com elevação recente do PSA ou para aqueles em *active surveillance*. Dessa maneira, antes do início do uso dessas medicações, é aconselhável a realização de *screening* detalhado para neoplasia prostática. É relatado também que o surgimento de depressão pode acompanhar o uso dessas medicações, o que deve ser considerado no início e no acompanhamento durante o tratamento desses pacientes.<sup>15</sup>

### 3) Combinação das drogas acima

O uso combinado de alfa-bloqueadores e de inibidores da 5 alfa redutase já está consagrado e deve ser indicado em pacientes com LUTS moderado a severo e com risco de progressão de doença (volume prostático aumentado, PSA elevado, idade avançada) (NE 1B; GR A).<sup>1</sup> O uso precoce dessa medicação inclusive parece reduzir o risco de progressão clínica, retenção urinária e de cirurgia prostática quando comparado à introdução tardia dessas medicações.<sup>16</sup> Os dois principais estudos que corroboram essa indicação são o MTOPS<sup>17</sup> e o CombAT,<sup>18</sup> que mostraram a superioridade do

tratamento combinado em relação a monoterapia quanto à sintomatologia e fluxo máximo, além de reduzir o risco de retenção urinária e necessidade de cirurgia. No estudo MTOPS o risco de progressão clínica a longo prazo, medido através do aumento do IPSS, foi reduzido em 66% com a terapia combinada versus placebo e monoterapias (34% com finasterida e 39% com doxazosina).

Por outro lado, a terapia combinada mostrou maior taxa de efeitos adversos. Dessa maneira, esses efeitos já discutidos isoladamente é que nortearão a escolha dessas medicações isoladamente ou em combinação.

### 4) Inibidores da 5 fosfodiesterase

Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 são indicados para pacientes com disfunção erétil, porém também agem reduzindo o tônus da musculatura lisa detrusora, prostática e uretral. Dessa maneira, observa-se que o uso contínuo e diário dessa medicação (tadalafila 5mg foi a única aprovada para esse fim) leva a melhora do IPSS e do fluxo urinário, comparável com a tamsulosina, além de melhorar a função erétil desses pacientes.<sup>19</sup> Em outro estudo, houve significativa redução de LUTS, independentemente da severidade dos sintomas, idade, uso prévio de alfa-bloqueadores ou iPDE5, níveis de testosterona total ou volume prostático.<sup>20</sup> Dessa maneira, a escolha por essa classe de medicação deve ser feita em pacientes que apresentem associação de sintomas de LUTS e disfunção erétil, com a ressalva das contra-indicações típicas para essa classe de medicações, como o uso de nitratos em pacientes coronariopatas.

### 5) Ressecção endoscópica de próstata

A ressecção endoscópica de próstata ainda continua sendo o método de escolha indicado na grande maioria dos casos de tratamento cirúrgico para HPB. Entretanto, variações da modalidade convencional de RTU têm sido desenvolvidas nos últimos anos a fim de tentar diminuir o índice de complicações e melhorar os resultados pós operatórios. Classicamente a RTU convencional está indicada para próstatas de dimensões até 70-80g já que é utilizado fluido não condutor hiposmolar como, por exemplo, manitol, sorbitol e glicina. Sendo assim o tempo limite para ressecção era considerado de 90 minutos para evitar a absorção excessiva destas soluções hiposmolares que pode levar a complicações sérias como hiponatremia dilucional e à Síndrome pós RTU. Com o desenvolvimento dos aparelhos que utilizam energia bipolar pode-se utilizar para irrigação solução salina isosmolar, devido à distância mínima entre o eletrodo ativo e de retorno, assim diminuindo o risco de complicações e possibilitando a ressecção de próstatas de volumes maiores pela possibilidade



de maior tempo de ressecção. Alguns dispositivos utilizando a tecnologia bipolar para ressecção endoscópica da próstata têm sido desenvolvidos, os utilizados atualmente são o Autocon system (Karl Storz Endoscopy, Culver City, CA) e o Plasmakinetic (PK) system (Gyrus-ACMI, Southborough, MA). O limite do tamanho de próstata passou então a ser limitado pela habilidade e preferência do cirurgião, principalmente para próstatas maiores que 80 gramas. A RTU bipolar tem mostrado resultados de eficácia semelhantes aos da monopolar porém com menor taxa de morbidade e complicações pós operatórias.<sup>21</sup>

## 6) Embolização de próstata

O procedimento consiste na embolização seletiva das artérias prostáticas com o objetivo de induzir isquemia e consequentemente necrose e redução volumétrica da próstata, a fim de aliviar os sintomas urinários decorrentes da HPB. Por ser uma técnica de desenvolvimento recente ainda faltam trabalhos de qualidade com *follow up* de longo prazo que suportem o uso e indicações do método assim como segurança ou mesmo a eficácia a médio e longo prazo. Em uma revisão sistemática de 2014 Schreuder e cols.<sup>22</sup> incluíram nove estudos, dos quais oito foram considerados de má qualidade pelos autores. Uma revisão sistemática foi recentemente publicada por Lebda<sup>23</sup> incluindo apenas quatro estudos na análise final. Destes, três foram classificados como nível de evidência 4 (coorte prospectivo) e um, como nível 2b (estudo clínico randomizado). Mais recentemente ainda foi publicada uma meta-análise em 2016 por Uflacker et cols.<sup>24</sup> que mostrou que alguns trabalhos mostraram resultados promissores em relação à técnica com melhora de fatores como IPSS, qualidade de vida e fluxo urinário em *follow up* de 12 meses, mas ainda enfatiza a necessidade de trabalhos de maior qualidade para que se possa ser recomendado como opção de tratamento em *guidelines*. A sociedade brasileira de urologia não recomenda atualmente a embolização seletiva das artérias prostáticas como alternativa terapêutica para sintomas urinários decorrentes da HPB. Sua aplicação deve limitar-se a estudos clínicos para que dados de qualidade sejam produzidos e conclusões definitivas possam ser alcançadas.

## 7) Prostatectomia a céu aberto

A prostatectomia aberta é o tratamento mais antigo utilizado para tratamento da HPB associada a sintomas urinários moderados a severos. A técnica é realizada com incisão abdominal infraumbilical e realiza-se enucleação do adenoma por via transvesical suprapúbica ou por via retropúbica (técnica de Millin). É reservada para próstatas de maiores

que 80 g e é a técnica com melhores resultados a longo prazo nos parâmetros clínicos e no fluxo urinário, além de menor taxa de reintervenção (2%). No entanto, é a forma terapêutica mais invasiva, acompanhando-se frequentemente de transfusões sanguíneas (3 a 5%) e permanência hospitalar prolongada, assim como período de inatividade e de uso de sonda vesical no pós-operatório. Em um recente estudo randomizado realizado em nosso serviço observou-se que as duas técnicas são seguras e efetivas no tratamento da HPB sendo que a técnica retropúbica mostrou uma taxa de melhora dos sintomas urinários maior, porém relacionadas a risco maior de sangramento em casos de próstatas maiores e a técnica suprapúbica mostrando taxas maiores de complicações pós-operatórias em longo prazo concluindo-se que a escolha ainda deve-se basear na experiência e treinamento do cirurgião.<sup>25</sup>

Mesmo sendo mais invasiva e com maiores taxas de complicação ainda é considerada como primeira opção para tratamento de próstatas maiores que 80 gramas juntamente com a enucleação com holmium laser (HoLEP) ou ressecção bipolar.<sup>26</sup> Recentemente, opções consideradas menos invasivas como a laparoscópica e a robóticas tem sido desenvolvidas como alternativas à via aberta com resultados promissores porém ainda associados a maior grau de dificuldade técnica.

## Referências

1. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) - EAU: Update March 2015.
2. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Cochrane Database Syst Rev. 2010.
3. Roehrborn CG, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol, 2010;57(1):123-31.
4. Tamsulosin for the treatment of benign prostatic hypertrophy. Lee M. Ann Pharmacother. 2000;34(2):188.
5. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. BJU Int. 2003;92(3):257.
6. Alpha1-Adrenoceptor subtype selectivity and lower urinary tract symptoms. Schwinn DA, Price DT, Narayan P. Mayo Clin Proc. 2004;79(11):1423.
7. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Djavan B, Marberger M. Eur Urol. 1999; 36(1):1.
8. The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. Nieminen T, Tammela TL, Kööbi T, Kähkönen M. J Urol. 2006; 176(6 Pt 1):2551.
9. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic

- review and meta-analysis. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, Maggi M, Zattoni F, Carini M, Novara G. *J Sex Med.* 2014 Jun;11(6):1554-66. Epub 2014 Apr 7.
10. McConnell JD, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2387-98.
  11. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):388-94. Epub 2011 Jun 1.
  12. Tacklind J, et al. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10).
  13. McConnell JD. The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: results from the MTOPS trial. *J Urol.* 2002;167(4 suppl): 265. Abstract 1042
  14. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. Foley SJ, Solomon LZ, Wedderburn AW, Kashif KM, Summerton D, Basketter V, Holmes SA. *J Urol.* 2000;163(2):496.
  15. Association of Suicidality and Depression With 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors. Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK, Hayward J, Dixon S. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):683.
  16. Clinical progression, acute urinary retention, prostate-related surgeries, and costs in patients with benign prostatic hyperplasia taking early versus delayed combination 5 $\alpha$ -reductase inhibitor therapy and  $\alpha$ -blocker therapy: a retrospective analysis. Morlock R, Goodwin B, Gomez Rey G, Eaddy M. *Clin Ther.* 2013 May;35(5):624-33. Epub 2013 Apr 12.
  17. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol* 2006;175:217-20.
  18. Roehrborn CG, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008. 179(2):616-21; discussion 621.
  19. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):917-25. Epub 2012 Jan 20.
  20. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, Cox D, Watts S, Dey D, Viktrup L. *Urology.* 2013 Sep;82(3):667-73. Epub 2013 Jul 19.
  21. Mamoulakis, C., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol.* 2009. 56: 798. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501>
  22. Schreuder SM, Scholtens AE, Reekers JA, Bipat S. The role of prostatic arterial embolization in patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(5):1198-219.4.
  23. Lebdaï S, Delongchamps NB, Sapoval M, Robert G, Amouyal G, Thiounn N, et al. Early results and complications of prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2016;34(5):625-32. 2. Kaplan SA. Re: The Role of Prostatic Arterial Embolization in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review. *The Journal of urology.* 2016;195(1):138.
  24. Uflacker A, Haskal ZJ, Bilhim T, Patrie J, Huber T, Pisco JM. Meta-Analysis of Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2016 Nov;27(11):1686-1697.e8. doi: 10.1016/j.jvir.2016.08.004. Epub 2016 Oct 12.
  25. A. Carneiro, P. Sakuramoto, M. L. Wroclawski, P. H. Forseto, A. Den Julio, C. R. Bautzer, L. M. Lins, A. Kataguirí, F. B. Yamada, G. K. Teixeira, M. Tobias-Machado and A. C. Pompeo. Open suprapubic versus retropubic prostatectomy in the treatment of benign prostatic hyperplasia during resident's learning curve: a randomized controlled trial. *Int Braz J Urol* 2016;42:284e292. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0517.
  26. EAU guidelines 2016 Management of Non-Neurogenic Male LUTS.

**Caio Cesar Cintra**

Urologista da Disciplina de Urologia da FMABC – Grupo de Disfunção Miccional. Presidente da Associação Brasileira pela Continência BC Stuart.

## Alternativas de tratamento para bexiga hiperativa refratária à tratamento medicamentoso

### Comentários gerais

Hiperatividade detrusora de etiologia não neurológica, em adultos.

A hiperatividade detrusora de etiologia não neurológica em adultos é uma condição bastante prevalente e de caráter usualmente crônico. O seu reconhecimento e manejo adequado são fundamentais para que o objetivo final do tratamento seja alcançado: controle das queixas e melhoria da qualidade de vida, minimizando os efeitos adversos e o sofrimento dos pacientes.<sup>1,2</sup>

Como a Literatura deste tópico está constantemente evoluindo e a expectativa referente ao tratamento é bastante singular e individualizada, a abordagem mais eficaz para um indivíduo deve ser definida por ele e pelo seu médico.<sup>1</sup> Como recomendações gerais, conste que a terapia comportamental, que envolve o treinamento vesical e as estratégias de controle da bexiga, o manejo de líquidos e a fisioterapia pélvica são opções de primeira linha para todos os pacientes<sup>1,2</sup> e que estas estratégias podem (ou devem?) ser combinadas ao tratamento farmacológico, sempre que este for necessário.

Na minha opinião, a abordagem multimodal deve ser sempre oferecida pois, além de somar fatores de resposta, traduz um maior cuidado a esse paciente que, devido às características de sua condição, precisa ser conduzido como um indivíduo portador de doença crônica, com todas as inferências relativas ao termo e à condição.

**Importante salientar que as medicações antimuscarínicas e o beta 3 agonista são opções equivalentes de tratamento dos sintomas, quando a opção de tratamento farmacológico existir e podem ser prescritos com a mesma liberalidade.**<sup>1,2</sup>

Embora os anti colinérgicos sejam habitualmente a primeira escolha de medicação via oral, estudos recentes demonstram eficácia semelhante e melhor tolerabilidade da mirabegrona,<sup>3,4</sup> tornando essa uma ótima escolha, sobretudo nos idosos, nos indivíduos com constipação e/ou naqueles com resíduo pós miccional relevante.

As contra indicações clássicas: glaucoma de ângulo fechado e resíduo elevado precisam ser lembradas, no caso dos anticolinérgicos. Constipação e déficit cognitivo são outras preocupações na hora de se prescrever essas drogas e, embora a mirabegrona não apresente aparente contra indicação de uso nessas situações, precisa ser utilizada com cuidado em indivíduos hipertensos. O idoso frágil precisa ser conduzido com cuidado, independentemente da medicação de escolha.

### Considerações complementares

No entanto, e apesar destas informações não serem necessariamente novas, **observamos que apenas uma pequena parcela dos pacientes com sin-**

**tomas persistentes às primeiras opções de tratamento são encaminhados para tratamento especializado ou a centros de referência;** e essa não é uma particularidade restrita ao nosso meio.

Nesse artigo, muito além de discutir o tratamento por si só da hiperatividade detrusora refratária e entendendo que os Guidelines das diversas Associações de Urologia pelo mundo<sup>1,2</sup> já definem as diferentes linhas de atuação, apontaremos algumas controvérsias e tendências atuais na literatura específica.

Entendemos, dessa forma, que a divulgação da informação é o melhor caminho para que os pacientes possam ser tratados com todas as alternativas disponíveis, aumentando a taxa de sucesso no manejo dessa condição crônica, frequentemente negligenciadas.

### Refratariedade dos sintomas

Em pacientes medicados e conduzidos adequadamente e que já tenham sido submetidos às terapias de primeira e de segunda linha por período adequado de tempo, mas que mantém as queixas e que desejam progredir na escala terapêutica, pode-se discutir como opções disponíveis\*.

a) *A associação medicamentosa de anticolinérgicos com a mirabegrona.* Essa alternativa tem mostrado **bons resultados iniciais no tratamento de sintomas refratários; sendo melhor, inclusive, que a titulação de dose da medicação antimuscarínica**, em algumas análises preliminares.<sup>3,4,5</sup>

Embora essa seja uma opção de alto custo a longo prazo, pode ser uma opção em pacientes selecionados e com boa condição financeira.

b) *Toxina botulínica tipo A* (dose de até 100UI) pode ser oferecida como uma opção para pacientes refratários, selecionados e orientados. Esses indivíduos precisam ser avaliados frequentemente quanto à possibilidade de aumento do resíduo pós miccional e serem capazes de realizar cateterismo intermitente limpo, se necessário.

Em um estudo recente<sup>6</sup> foram avaliados os resultados desse tratamento a longo prazo (3,5 anos) e confirmaram a manutenção dos bons resultados iniciais, mesmo com as reaplicações. Nesse estudo, a taxa de retenção urinária observada foi de 6%, com média de duração de 8 semanas e de ITU, de cerca de 30%.

\* Consideramos aqui pacientes já tratados através de terapias físicas associadas à farmacoterapia com uma classe de droga por um período mínimo de 8 semanas, nos quais orientações gerais a respeito do quadro e das funções do trato urinário já tenha sido feita, e que quadros contributivos como a constipação intestinal e as morbidades associadas como o diabetes melitus, o sedentarismo, a dislipidemia e a obesidade já estejam sendo tratadas, além de efetuado um manejo adequado da polifarmácia.

Dado importante a ser levado em consideração é a perda de aderência com as reaplicações, nesse grupo específico de pacientes. Podendo afetar cerca de 30% dos indivíduos a médio prazo,<sup>6</sup> fica clara a necessidade de se discutir a necessidade de intervenções repetidas, assim que se postular essa forma de abordagem.

Agora, levando-se em consideração especificamente essa perda de aderência, novas maneiras de liberar a toxina botulínica vem sendo avaliadas. Sabe-se que as ações desta droga, ao nível do trato urinário inferior, envolvem a modulação dos mecanismos eferentes e aferentes do reflexo miccional e que esta se deve a ação da droga em diversos neurotransmissores envolvidos no processo a nível do urotélio e não apenas na via eferente da acetil colina.<sup>7</sup>

Também se sabe que a retenção urinária se deve exclusivamente ao efeito nesta via (eferente) e que este depende da aplicação direta da toxina na musculatura detrusora. Dessa forma, vias de administração que evitem a injeção muscular tem sido buscadas.

Como a aplicação da toxina a nível da luz vesical se mostrou ineficaz (diluição da droga, barreira urotelial e ação de proteases), outras formas de entrega das macromoléculas tem sido tentadas.<sup>7</sup>

Existem alguns grandes grupos de linhas de pesquisa, com resultados todos iniciais, mas promissores e que podem trazer novas opções de aplicação, em um futuro não muito distante.<sup>7</sup>

Aumento da permeabilidade urotelial através do uso de solventes (DMSA, protamina) associados à toxina botulínica:

- 1) Liberação de macromoléculas através de domínios proteicos de transcrição;
- 2) Liberação de macromoléculas através de lisossomos;
- 3) Utilização de métodos físicos: LECO, iontoforese;
- 4) Liberação de macromoléculas através de gel termosensível.

Desta forma, existem perspectivas futuras de podermos disponibilizar toxina botulínica de uma forma mais prática e menos invasiva e com menor potencial de retenção urinária o que, sem dúvida alguma, aumenta em muito a atratividade deste tratamento.

c) *Estimulação periférica do nervo tibial posterior* pode ser oferecida, em pacientes selecionados.

Estudo bem conduzido confirma sua eficácia e manutenção dos seus resultados, a longo prazo, além de sua não inferioridade, em relação ao tratamento farmacológico.<sup>8</sup> Deve-se notar que a literatura disponível foca no estímulo percutâneo do nervo tibial posterior e que os dados referentes à estimulação trans cutânea é bastante escassa<sup>9</sup>, embora dados publicados confirmem sua eficácia objetiva.<sup>10</sup>

Do ponto de vista prático, na minha opinião, a fisioterapia com eletroestimulação é uma excelente alternativa

de manejo de pacientes estimulados para o tratamento e que não tem efeitos colaterais significativos, a não ser a falta de eficácia, em alguns indivíduos.

Além disso, ela pode ser associada às outras formas de tratamento já mencionadas, com potencial somatória de efeitos e é muito interessante no manejo de pacientes com déficit de esvaziamento associado aos sintomas de armazenamento, uma vez que não impacta o resíduo pós miccional.<sup>10,11</sup>

- d) A *neuromodulação sacral* (NMS) consta do rol dos procedimentos autorizados pela ANS em nosso meio como uma opção no tratamento da hiperatividade detrusora refratária de etiologia não neurológica, na retenção urinária não obstrutiva idiopática e na síndrome da dor pélvica crônica. A AUA e a EAU corroboram essa opção de tratamento e colocam a NMS como uma opção de terceira linha, nos Guidelines de tratamento da hiperatividade detrusora idiopática em adultos.<sup>1,2</sup>

Ao avaliarmos os trials clínicos conduzidos nos últimos anos, podemos dividir as linhas de pesquisa em NMS em alguns grandes grupos:

### Determinação de fatores preditivos de sucesso e técnicas e estímulo

Embora haja grande corpo de literatura relacionada a essa modalidade de tratamento, a qualidade de boa parte dos dados disponíveis é pobre. Estudo recente avaliou que urologistas indicam mais implantes que ginecologistas, mas estes últimos indicam mais a colocação definitiva de bateria, após a fase de testes. Mulheres tem maior probabilidade de progredirem ao implante da bateria do que os homens.<sup>12</sup>

O estímulo sob demanda dos sintomas foi avaliado em estudo controlado e randomizado, evidenciando melhora dos sintomas no grupo de ativação do neuroestimulador sob demanda, além de potencializar a duração da bateria com essa estratégia de manejo.<sup>13</sup>

### Estudos clínicos comparativos à outras opções de tratamento

#### NMS e anticolinérgicos

Estudo prospectivo e multicêntrico com 147 pacientes evidenciou resultados subjetivos e objetivos superiores da NMS em relação à farmacoterapia oral, nos indivíduos avaliados. Outro estudo avaliou a associação da NMS à farmacoterapia oral, confirmando sua eficácia na melhora dos sintomas urinários e na depressão e ansiedade associadas ao quadro.<sup>14,15</sup>

#### NMS X toxina botulínica

O ROSETTA<sup>16</sup> trial evidenciou melhora dos dados subjetivos e objetivos do tratamento em favor da toxina botulínica, em mulheres com bexiga hiperativa. Porém, a dose de toxina utilizada neste estudo foi a de 200 UI (superior a recomendada clinicamente) e a superioridade estatística evidenciada tem pouca relação com a prática clínica, sendo considerada insignificante.

Talvez o dado mais relevante deste estudo seja a taxa de retenção urinária observada, menor do que a dos estudos clássicos de toxina botulínica nesta indicação (8 e 2% aos 30 dias e aos 6 meses, respectivamente), mesmo com a elevada dose pesquisada.

Esse fato evidencia que, talvez, o aforisma que relaciona retenção à dose injetada possa ser revisto.

No mundo real, são as expectativas do paciente com o tratamento que realmente definem a melhor opção de tratamento para cada caso (botox X NMS).

#### Análise de eficácia dos implantes bilaterais, na perda de resposta a longo prazo

Embora os dados confiáveis sejam escassos, o implante contra lateral após a perda de eficácia inicial parece ser efetiva apenas em alguns casos, não sendo uma opção de rotina.<sup>17,18</sup>

#### Análise de sucesso e de complicações e outras indicações

Análise de complicações efetuada em 272 casos de implante por hiperatividade detrusora idiopática, com 12 meses de seguimento descreveu 30% de complicações associadas ao tratamento. 56% dos problemas ocorreram nos 3 primeiros meses após o implante sendo 7% dor no local implante, 12% mudança de mudanças inadvertidas da estimulação e 3% de infecções. Destes, 13% necessitaram de intervenções cirúrgicas devido à persistência da dor, infecção ou perda de eficácia do implante. Infelizmente, e apesar dos autores defenderem que a maioria das complicações foi tratada conservadoramente, 30% é um número elevado para um tratamento de alto custo e que parece se manter durante os anos, independentemente das evoluções da técnica e do dispositivo. Desta forma, me parece prudente discutir sobre essa questão, ao se abordar os pacientes sobre essa opção de tratamento.<sup>19</sup>

A expansão da indicação dessa modalidade de tratamento para os casos de bexiga neurogênica também tem sido foco de investigação clínica<sup>20</sup>. Sua utilização em crianças e o duplo benefício no manejo das queixas urinárias e intestinais

também é um importante foco de atenção e de indicação desta via, uma vez que o benefício abrange os tratos urinários e intestinal, concomitantemente.<sup>21,22</sup>

## Conclusões

A bexiga hiperativa é uma condição bastante prevalente e de caráter normalmente crônico.

A literatura e as opções de tratamento desta condição estão em constante evolução.

O manejo dos sintomas envolve o tratamento de condições intrínsecas ou potencialmente relacionadas ao trato urinário inferior como constipação, diabetes e polifarmácia, dentre outros.

A determinação da melhor opção para cada quadro depende de uma conversa franca entre médico e paciente e a persistência dos sintomas após tratamento inicial indica a necessidade de encaminhamento a um expert ou a um centro de referência nos casos em que o paciente deseja prosseguir no tratamento.

## Referências

1. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. *J Urol*. 2015 May;193(5):1572-80. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.087. Epub 2015 Jan 23.
2. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A-Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1099-109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038. Epub 2015 Jan 19
3. Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study. Vecchioli Scaldazza C, Morosetti C. *Urol Int*. 2016;97(3):325-329. Epub 2016 Apr 20.
4. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. Wagg A, Nitti VW, Kelleher C, Castro-Diaz D, Siddiqui E, Berner T *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):621-38. doi: 10.1185/03007995.2016.1149806. Epub 2016 Feb 17.
5. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Okitsu A, Hamada T, Kobayashi A, Kuroishi K. *BJU Int*. 2015 Oct;116(4):612-22. doi: 10.1111/bju.13068. Epub 2015 Apr 23.
6. Long-Term Treatment with OnabotulinumtoxinA Results in Consistent, Durable Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Overactive Bladder. Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, Radomski S, Gousse A, Chermansky CJ, Magyar A, Nicandro JP, Nitti VW; 191622-096 investigators *J Urol*. 2017 May 20. pii: S0022-5347(17)11382-1. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.068. [Epub ahead of print]
7. Past, Present and Future of Chemodenervation with Botulinum Toxin in the Treatment of Overactive Bladder. Tyagi P, Kashyap M, Yoshimura N, Chancellor M, Chermansky CJ. *J Urol*. 2017 Apr;197(4):982-990. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.092. Epub 2016 Nov 18.
8. Pelvic floor electrostimulation in women with urinary incontinence and/or overactive bladder syndrome: a systematic review. Jerez-Roig J<sup>1</sup>, Souza DL, Espelt A, Costa-Marín M, Belda-Molina AM. *Actas Urol Esp*. 2013 Jul-Aug; 37(7):429-44. doi: 10.1016/j.acuro.2012.08.003. Epub 2012 Dec 13.
9. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. Amarengo G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, Kerdraon J. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2210-5.
10. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD003193. doi:0.1002/14651858.CD003193.pub4.
11. Neurogenic or idiopathic destrutor overactivity after failed antimuscarinic treatment: clinical value of external temporary electrostimulation. Pannek J, Janek S, Noldus J. *Urologe A*. 2010 Apr;49(4):530-5. doi: 10.1007/s00120-009-2179-x.
12. Predictors of implantable pulse generator placement after sacral neuromodulation: who does better? Anger JT, Cameron AP, Madison R, Saigal C, Clemens JQ; Urologic Diseases in America Project. *Neuromodulation*. 2014 Jun;17(4):381-4; discussion 384. doi: 10.1111/ner.12109. Epub 2013 Sep 18
13. Is on-demand sacral neuromodulation in patients with OAB syndrome a feasible therapy regime? Oerlemans DJ, van Voskuilen AC, Marcelissen T, Weil EH, de Bie RA, Van Kerrebroeck PE. *Neurourol Urodyn*. 2011 Nov;30(8):1493-6. doi: 10.1002/nau.21070. Epub 2011 Aug 8.
14. The Refractory Overactive Bladder: Sacral Neuromodulation vs. Botulinum Toxin Assessment: ROSETTA trial. Amundsen CL, Richter HE, Menefee S, Vasavada S, Rahn DD, Kenton K, Harvie HS, Wallace D, Meikle S *J Urol*. 2017 Apr;197(4):982-990. doi: 0.1016/j.juro.2016.11.092. Epub 2016 Nov Contemp Clin Trials. 2014 Mar;37(2):272-83. doi: 10.1016/j.cct.2014.01.009. Epub 2014 Jan 30.
15. Combination of sacral neuromodulation and tolterodine for treatment of idiopathic overactive bladder in women: a clinical trial. Tang H, Chen J, Wang Y, Yu T, Guo C, Liao X. *Urol J*. 2014 Sep 6;11(4):1800-5.
16. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Oct 4;316(13):1366-1374. doi: 10.1001/jama.2016.14617. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, Gregory WT, Myers DL, Zyczynski HM, Vasavada S, Nolen TL, Wallace D, Meikle SF.
17. The use of bilateral sacral nerve stimulation in patients with loss of unilateral treatment efficacy. Marcelissen TA, Leong RK, Serroyen J, van Kerrebroeck PE, De Wachter SG *J Urol*. 2011 Mar;185(3):976-80. doi: 10.1016/j.juro.2010.10.065. Epub 2011 Jan 19.
18. Unilateral versus bilateral sacral neuromodulation in patients with chronic voiding dysfunction. Scheepens WA, de Bie RA, Weil EH, van Kerrebroeck PE. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):2046-50.
19. Detailed analysis of adverse events and surgical interventions in a large prospective trial of sacral neuromodulation therapy for overactive bladder patients. Noblett K, Benson K, Kreder K. *Neurourol Urodyn*. 2017 Apr; 36(4):1136-1139. doi: 10.1002/nau.23076. Epub 2016 Aug 4.
20. Cycling Versus Continuous Mode In Neuromodulator Programming: A Crossover, Randomized, Controlled Trial. Beer GM, Gurule MM, Komesu YM, Qualls CR, Rogers RG. *Urol Nurs*. 2016 May-Jun;36(3):123-32.
21. Sacral neuromodulation in children with urinary and fecal incontinence: a multicenter, open label, randomized, crossover study. Haddad M<sup>1</sup>, Besson R, Aubert D, Ravasse P, Lemelle J, El Ghoneimi A, Moscovici J, Hameury F, Baumstarck-Barrau K, Hery G, Guys JM. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):696-701. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.054. Epub 2010 Jun 18.
22. A double-blinded randomized multicentre study to investigate the effect of changes in stimulation parameters on sacral nerve stimulation for constipation. Thomas GP, Duelund-Jakobsen J, Dudding TC, Bradshaw E, Nicholls RJ, Alam A, Emmanuel A, Thin N, Knowles CH, Laurberg S, Vaizey CJ. *Colorectal Dis*. 2015 Nov;17(11):990-5. doi: 10.1111/codi.12982.

### **Rafael Castilho Borges**

Residente da Disciplina de Urologia da FMABC

### **André Farinhas Tomé**

Urologista da Disciplina de Urologia da FMABC – Grupo de Disfunções da Micção

### **Carlos Alberto Bezerra**

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

# Disfunção miccional

## História clínica

Apresentamos o caso de uma paciente de 38 anos, sem comorbidades ou uso contínuo de medicações, tabagista, que era acompanhada no ambulatório de ginecologia por mioma uterino e metrorragia (março de 2017). Tal equipe indica tratamento cirúrgico e a paciente é então submetida a histerectomia total e salpingectomia bilateral laparoscópica em junho deste ano. O procedimento transcorre sem intercorrências intra ou pós-operatórias imediatas, de tal maneira que a paciente recebe alta no segundo dia de pós-operatório.

Paciente retorna em consulta ambulatorial pós-operatória com a mesma equipe (15 dias após cirurgia) e queixava-se de perda urinária contínua de grande volume, por via vaginal, que se iniciou 10 dias após a cirurgia, não associada a febre ou hematúria. A equipe opta por cateterização vesical de demora e solicita avaliação urológica por suspeita de fístula vesicovaginal.

## Diagnóstico

No mesmo dia a paciente é avaliada pela equipe da urologia: foi realizado o exame especular ginecológico, que revelava grande quantidade de líquido coletado em fundo de saco vaginal com aumento dessa quantidade às manobras de valsava e era possível a identificação de orifício fistuloso puntiforme em transição de fundo de saco vaginal com parede anterior por onde saía urina. Foi optado pela manutenção de cateter de demora e solicitada uretrrocistografia retrograda e miccional.

Paciente evolui em 20 dias com resolução de perdas vaginais e a uretrrocistografia não evidenciava sinais de fístula. Opta-se pela retirada de sonda e reavaliação em 7 dias mas, na consulta de controle paciente evolui com recidiva de perdas, necessitando do uso de 4 pads ao dia. Indicado então o tratamento cirúrgico de fístula vesicovaginal e o procedimento proposto foi a correção da mesma com confecção de retalho de martius.

## Intervenção

Iniciamos o procedimento pela uretrrocistoscopia, que revelou orifício fistuloso puntiforme de 5mm de diâmetro em assoalho vesical supratrígono. Realizamos a passagem de um fio guia hidrofílico pelo orifício e identificamos sua saída pelo orifício fistuloso externo na parede vaginal anterior e então passamos uma sonda de silicone de 10 fr pelo fio guia e insuflamos seu balão no interior da bexiga com o objetivo de facilitar a dissecação do trajeto de fístula. A seguir procedemos a incisão em forma de “u” da parede vaginal, dissecação do pertuito fistuloso até a parede vesical, seu fechamento com fio de monocryl 4-0 em dois planos perpendiculares entre si e, por fim, confeccionamos o retalho de martius. O procedimento ocorre sem quaisquer intercorrências.

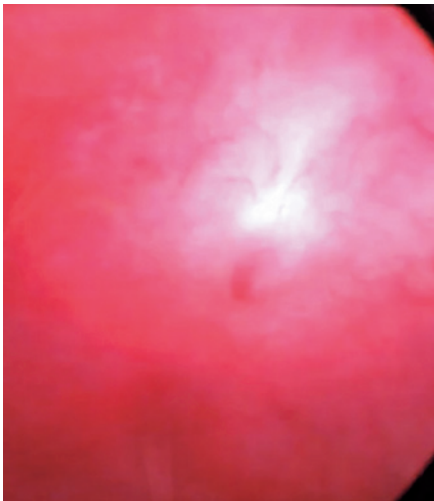
## Acompanhamento

A paciente recebe alta em 48 horas, com ótima evolução durante internação. Retorna em 7 dias em ambulatório, assintomática, sem perdas vaginais, com ferida cirúrgica em ótimo aspecto, sem sinais de infecção.

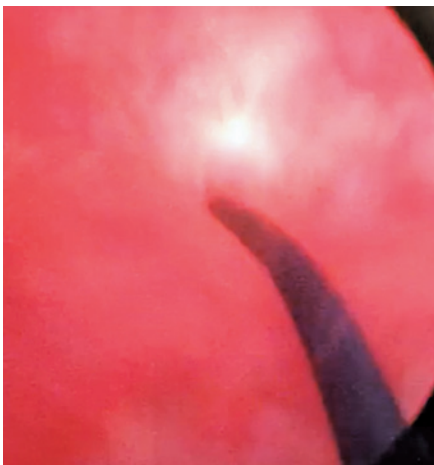
## Discussão

Embora a incidência da fístula vesicovaginal esta diminuindo cada vez mais no mundo industrializado, estimativas sugerem que existem 3 milhões de mulheres com fístulas não reparadas nos países subdesenvolvidos, sendo que

30-130 mil novos casos se desenvolvem a cada ano na África. Enquanto que a principal causa de fístula vesicovaginal (fvv) nos países industrializados (>75%) seja a lesão iatrogênica vesical intra-operatória, 96,5% de 932 FVV detectadas em um único hospital da Nigéria foram associadas a problemas relacionados ao parto (trabalho de parto prolongado e obstruído).<sup>1</sup>



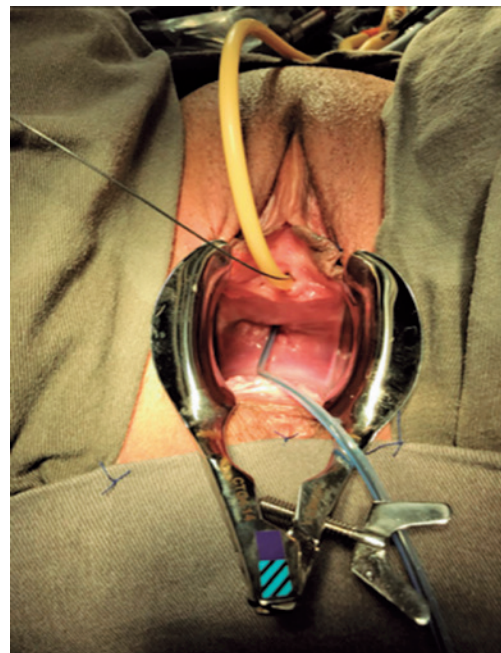
**Figura 1.** Cistoscopia evidenciando orifício fistuloso supratrigonal.



**Figura 2.** Passagem de fio guia hidrofílico pela fístula até saída do mesmo pelo orifício vaginal.



**Figura 3.** Fio guia exteriorizando-se por ambos os orifícios fistulosos (interno e externo).



**Figura 4.** Passagem de sonda de silicone pelo orifício vaginal e insuflação do balão no interior vesical com o intuito de melhor identificação e tração do trajeto fistuloso.



## Classificação

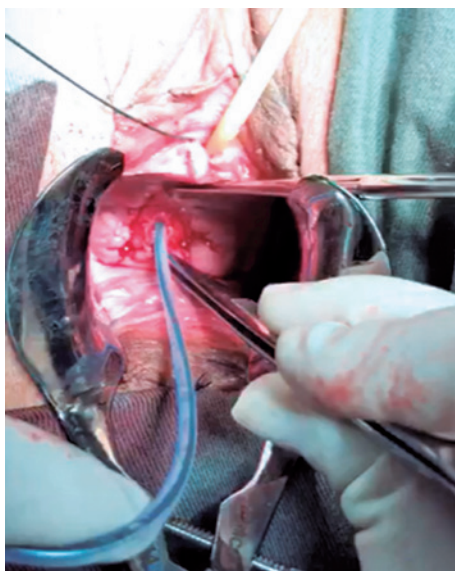
As fistulas vesicovaginais podem ser classificadas como simples (menores que 0,5cm e não associadas a radiação) ou complexas (maiores que 2,5cm, refratárias a tentativa prévia de reparo ou secundárias à radioterapia)

## Etiologia

As fistulas podem ser categorizadas em congênitas ou adquiridas (causas obstétrica, cirúrgica, actínica, oncológica e miscelânea).

A causa mais comum de FVV é o trabalho de parto obstruído, sendo que mais de 90% das FVV no terceiro mundo têm etiologia obstétrica.

Nos países industrializados a causa mais comum é a injúria no momento de uma cirurgia ginecológica, urológica ou pélvica, sendo que, a histerectomia é a cirurgia que mais se relaciona a FVV. A taxa estimada de lesão vesical iatrogênica durante a histerectomia é de 0,5 a 1% e a de fístula após o procedimento de 0,1 a 0,2%. FVV após as histerectomias são resultado de uma lesão não reconhecida próximo ao *cuff* vaginal. Outros mecanismos potenciais são lesão tecidual pelo eletrocautério, sutura envolvendo as paredes vaginal e vesical durante o fechamento do *cuff* vaginal



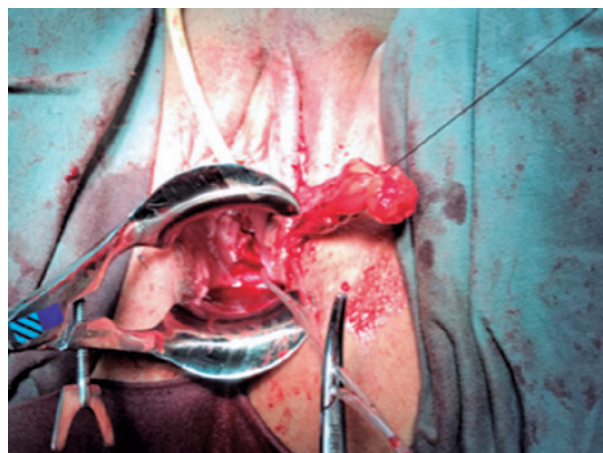
**Figura 5.** Incisão em "u" invertido na parede vaginal anterior.



**Figura 7.** Mobilização do retalho.



**Figura 6.** Incisão labial e dissecação do músculo bulbocavernoso.



**Figura 8.** Criação de túnel abaixo do lábio menor seguida de fixação do retalho no tecido periuretral.

ou ligadura inadvertida da bexiga durante uma tentativa de controle do sangramento pélvico.

## Apresentação clínica

O sinal clínico clássico é a perda urinária contínua pela vagina após uma cirurgia pélvica recente, mas devemos nos lembrar que as fístulas induzidas por radiação podem se manifestar até mesmo 20 anos após o insulto inicial.

## Diagnóstico

Geralmente as fístulas se manifestam entre o sétimo e décimo segundo dia após uma cirurgia ginecológica ou pélvica (em nosso caso a fístula se manifestou 10 dias após a cirurgia ginecológica).

O exame especular sempre deve ser realizado e, mais comumente as FVV após histerectomias estão localizadas ao longo da parede vaginal anterior próximo ao *cuff* vaginal.

O diagnóstico pode ser estabelecido com o teste do tampão, que consiste no enchimento da bexiga com solução de azul de metileno ou indigo carmine seguido de deambulação.

A cistoscopia deve ser realizada em todos os pacientes nos quais se suspeita de FVV: fístulas imaturas podem se apresentar com áreas limitadas de edema bolhoso. Fístulas podem ter bordas lisas com tamanho variável do óstio fistuloso.

A confirmação exata da posição da fístula pode ser feita com a passagem de um fio guia pelo óstio vesical até identificação de sua saída pelo óstio vaginal.

Outros procedimentos diagnósticos consistem na uretrocistografia retrógrada e miccional: exame que pode objetivamente determinar a presença e localização da fístula. Ressaltamos a importância de se realizar a fase miccional, já que as fístulas pequenas podem somente se tornar aparentes com esta fase e um cistograma sem a fase de micção que falha em demonstrar a FVV deve ser considerado como não diagnóstico.

Até 12% das pacientes com FVV pós-cirúrgica têm lesão ureteral associada ou fístula ureterovaginal, daí a importância de se realizar a avaliação do trato urinário superior (TC abdominopélvica ou urografia excretora).

## Tratamento

Em 10% dos casos, a fístula fecha espontaneamente após 2 semanas a 2 meses de cateterização e medicação anticolinérgica, especialmente se a fístula é de pequeno diâmetro, detectada precocemente e não há epitelização de seu trajeto.

Se o diagnóstico é estabelecido tardiamente e houve epitelização da fístula, eletrocoagulação da mucosa com cateterização vesical por 2-4 semanas pode ser suficiente.

O uso de selantes de fibrina têm sido utilizados como medida adjuvante para o tratamento de fístulas maiores, quando há um septo vesicovaginal fino ou inflamação ao redor do trajeto.

FVV que se mantêm abertas por mais de 3 semanas provavelmente não serão resolvidas com a abordagem não-cirúrgica e, infelizmente essas medidas mais conservadoras frequentemente falham e a cirurgia é necessária.

A cirurgia deve ser postergada se tecidos desvitalizados, cistite ou encrustação de tecidos estiverem presentes, sendo a estratégia clássica aguardar-se um período de 3 a 6 meses após o insulto inicial (período geralmente aceito para a FVV resultante do parto obstruído), sendo que até mesmo uma espera de 1 a 2 anos é razoável após o dano actínico. Embora relativamente poucos estudos reportaram os resultados para as abordagens precoce e tardia, os resultados não parecem ser significativamente diferentes, de tal maneira que o entusiasmo pela abordagem precoce das FVV reduziu e, em geral, as FVV pós-procedimentos ginecológicos podem ser reparadas assim que forem identificadas, reduzindo o desconforto à paciente.

Com relação ao tipo de via para a cirurgia: em geral as fístulas simples são tratadas por via vaginal enquanto que as complexas são mais comumente tratadas por via vaginal usando-se um flap mucocutâneo ou por via abdominal. Contraindicações à via vaginal incluem: endurecimento do epitélio vaginal ao redor da fístula, bexiga de baixa capacidade ou complacência, necessidade de reimpante ureteral concomitante, comprometimento de outras estruturas pélvicas ou estenose vaginal.

A cirurgia transabdominal de O'Connor tem sido o método mais aceito para o tratamento das FVV supratrigonais e consiste em acesso suprapúbico, dissecação extraperitoneal da bexiga, bipartição da mesma, seguida de identificação, dissecação e excisão do trajeto fistuloso, além de fechamento em duas camadas após interposição de tecido entre a bexiga e a vagina.

A abordagem abdominal é indicada para: fístulas em vaginas estreitas, fístulas proximais aos meatos ureterais, orifícios fistulosos grandes (>5cm), fístulas múltiplas, fístulas refratárias a abordagens prévias e necessidade de realização de outro procedimento abdominal concomitante. A abordagem transperitoneal é preferida em caso de tentativas prévias mal sucedidas, parede vaginal rígida ou necessidade de interposição de retalho abdominal.

Alguns procedimentos adjuvantes, como a interposição tecidual, podem ser utilizados no reparo cirúrgico das FVV: o retalho fibrogorduroso labial descrito em 1928 por Heinrich Martius é um destes procedimentos e está associado à resolução de 97% das FVV distais após a primeira cirurgia em alguns estudos. Outros tecidos utilizados para interposição são o flap peritoneal (geralmente usado em conjunto com o

reparo de uma FVV alta pós-histerectomia), *flap* de omento, de músculo grácil, reto abdominal ou até mesmo flap sero-muscular intestinal.

O reparo laparoscópico é utilizado no mesmo cenário da via transabdominal: FVV alta, para a qual um reparo vaginal seria desafiador.

## Referências

1. Wall Il. Obstetric vesicovaginal fistula as an international public-health problem. *Lancet*. 2006;368:1201-1209.
2. Wj Lee, Ad Dmith, V Cubelli, et al.: Complications of percutaneous nephrolithotomy. *AJR Am J Roentgenol*.148 (1):177-180 1987
3. Gs Gerber, Hw Schoenberg: female urinary tract fistulae. *J Urol*. 149 (2):229-236 1993.
4. Wc Keettel, Fg sehring, Ca Deprosse, et al.: Surgical management of urethrovaginal and vesicovaginal fistulae. *Am J Obstet Gynecol*. 131 (4):425-431 1978.
5. Wj Harris: early complications of abdominal and vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol Survey*. 50:795-805 1995.
6. Hp Drutz, tc mainprize: unrecognized small vesicovaginal fistula as a cause of persistent urinary incontinence. *Am j obstet gynecol*. 158 (2):237-2401988.
7. We Goodwin, Pt Scardino: vesicovaginal and ureterovaginal fistulae: a summary of 25 years of experience. *J Urol*. 123 (3):370-374 1980
8. Rj Davits, Si miranda: conservative treatment of vesicovaginal fistulae by bladder drainage alone. *Br J Urol*. 68 (2):155-156 1991.
9. Jg Blaivas, Dm Heritz, Lj Romanzi: early versus late repair of vesicovaginal fistulae: vaginal abdominal approaches. *J Urol*. 153 (4):1110-1112 1995
10. Jk Kristensen, G Lose: vesicovaginal fistulae: the transperitoneal repair revisited. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 157:101-105 1994.

**Eduardo Pedroso**

Urologista da Disciplina de Urologia da FMABC – Grupo de Uro-oncologia

## Uro-oncologia

### Neoplasia neuroendócrina da bexiga

Um homem de 57 anos, sem patologias urológicas prévias, apresentou quadro de retenção urinária aguda e infecção do trato urinário, ultra-som de abdome total sem alterações, próstata de 77gr. Foi tratado clinicamente e no seguimento apresentou PSA de 6,65 confirmado. Foi solicitado uma biopsia de próstata que não evidenciou neoplasia, somente hiperplasia prostática benigna. No período de um mês enquanto aguardava a biopsia, aprestou tumoração em região inguinal a D e em região axilar a esquerda. Realizou RNM de abdome total e pelve que mostrou lesão de 9x5cm em região inguinal a direita e espessamento focal em assoalho vesical de 2cm e também RNM de tórax que mostrou lesão de 2 cm em região axilar esquerda. Cintilografia óssea de corpo total era normal.

Foi optado por realizar ressecção de tumoração inguinal à direita e ressecção transuretral de próstata, já que paciente apresentava ainda obstrução urinária em uso de sonda vesical de demora. Neste mesmo procedimento, foi encontrado abaulamento de assoalho vesical de aproximadamente 2cm próximo ao meato ureteral esquerdo sem comprometer o mesmo. Esta lesão também foi ressecada no mesmo ato cirúrgico. Anatomia-patológica revelou hiperplasia prostática benigna em material prostático e as lesões de bexiga e inguinal como carcinoma neuroendócrino de bexiga com KI-67 >90%.

O KI-67 é um marcador de proliferação celular e atividade mitótica, preditor do comportamento biológico dos tumores e da sobrevida dos pacientes.

Estudos sugerem que paciente com neoplasia neuroendócrina de bexiga e com KI-67 elevado podem responder melhor a quimioterapia.<sup>1</sup>

Foi solicitado após o diagnóstico, na intenção de excluir tumores neuroendócrinos de origem mais habitual, colonoscopia e endoscopia digestiva alta que também não mostraram lesões suspeitas.

Alguns hormônios são úteis para auxiliar o diagnóstico de tumores neuroendócrinos, porém nenhum apresentou alteração em suas dosagens neste paciente. O ácido 5-hidroxi-indolacético (5-AHIAA) que é um metabólito da serotonina produzido na síndrome carcinoide, sendo útil no diagnóstico diferencial com tumores neuroendócrinos gastrointestinais. A cromogranina A (CgA) que é produzida por tumores neuroendócrinos pode apresentar valores muitas vezes aumentados: em 1 de cada 3 pacientes com doença localizada e em 2 de cada 3 pacientes com doença metastática. Os níveis desse marcador também podem estar elevados em algumas formas avançadas do câncer de próstata com características neuroendócrinas.

As neoplasias neuroendócrinas primárias da bexiga ou carcinoma de pequenas células da bexiga são extremamente raras ocorrendo em 0,35-0,70% de todos tumores de bexiga,<sup>2</sup> predominância em homens caucasianos, na sexta ou sétima década de vida e principalmente em fumantes.<sup>4</sup>

São de grave prognóstico mesmo após tratamento radical. A maioria dos estudos mostra uma sobrevida média de 10 meses, e 5 meses apenas em tumores metastáticos ao diagnóstico.<sup>3</sup>

Se apresentam principalmente com hematuria macroscópica, disúria, sintomas obstrutivos, emagrecimento, dor abdominal e infecção urinária de repetição.<sup>2</sup>

Estes tumores podem surgir de qualquer tipo de epitélio, porém mais frequentemente de epitélios ricos em células enterocromafins, como trato gastrointestinal, e respiratório. Raras células cromafins são encontradas na bexiga e na próstata o que torna este tipo de tumor extremamente infrequente nestes tecidos.

O diagnóstico diferencia pode ser feito com carcinoma de células grandes da bexiga, tumor carcinóide ou até mesmo com carcinoma urotelial de bexiga de alto grau.

Os dados a respeito do tratamento destes tumores são escassos, não tendo ainda tratamento padronizado. A maioria das opções são extrapoladas do tratamento dos tumores de pequenas células do pulmão e do fígado. Principalmente no que diz respeito à quimioterapia e não ao tratamento cirúrgico.

As opções podem incluir desde a cirurgia radical da bexiga, radioterapia, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante à cirurgia ou quimioterapia isolada.

As orientações do NCCN 2015 recomendam ressecção da lesão e quimioterapia, com ou sem radioterapia para os não localmente avançados, radioterapia e quimioterapia para os localmente avançados e quimioterapia isolada para os metastáticos.<sup>5</sup>

Lynch mostrou em um estudo que a sobrevida média foi de 159 meses para os pacientes com QT neo+cistectomia contra 18 meses nos com cistectomia + QT adjuvante.<sup>6</sup>

Carcinoma de pequenas células puros respondem mais a regimes com cisplatina e etoposide, já os mistos a MVAC (methotrexate, vinblastina, doxorubicina and cisplatina).<sup>7</sup>

Como este paciente já se encontrava ao diagnóstico com doença metastática para região inguinal e para axila e como a ressecção de bexiga foi aparentemente satisfatória macroscopicamente, foi optado por quimioterapia isolada com etoposide e cisplatina como tratamento paliativo.

## Referências

1. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Tabernero J. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Jun;14(2):221-32. Review.
2. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer*. 2005;103(6):1172-1178. [PubMed].
3. Helpap B. Morphologic and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of genitourinary tract. *Cancer* 2002;95:1415-20. [PubMed]
4. Sehgal SS, Wein AJ, Bing Z, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Neuroendocrine tumor of the bladder. *Rev Urol*. 2010;12(4):e197-e201. [PMC free article] [PubMed] [cancer](#). 1989;64:710-714. [PubMed].
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. 2015;V2.
6. Lynch SP, Vu TT, Kamat AM, Grossman HB, Millikan RE, Dinney CP, et al. The impact of neoadjuvant chemotherapy in small cell carcinoma of the bladder: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s., (suppl; abstr 4566).
7. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guillé F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int*. 2005;95:497-502. [PubMed].
8. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordonez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological analysis of 72 cases. *Cancer*. 1991;67:2165-2172. [PubMed].

### Leonardo Seligra

Urologista da Disciplina de  
Urologia da FMABC – Grupo de  
Medicina Sexual e Reprodutiva

Homem de 51 anos, vasectomizado há 10 anos iniciou relacionamento com parceira de 36 anos e desejam gravidez. Relações sexuais frequentes e sem problemas... Casal com anatomia e perfil hormonal normal. Como conduzir este caso? Reversão de vasectomia ou fertilização assistida?

## Reversão de vasectomia

A queixa de infertilidade corresponde a cerca de 15 a 20% dos pacientes que buscam atendimento no consultório do urologista e devemos entender que neste caso tratamos de um casal e não só da questão masculina. Nesse cenário devemos entender que o fator preponderante em relação à fertilidade é a idade materna. A chance de gravidez na população geral está em torno de 20 a 25% em ciclos ovulatórios normais. Se estratificarmos por idade esta taxa cai para cerca de 12% em mulheres acima de 37 anos. Portanto a informação do status anatômico (avaliação por histerosalpingografia e/ou histeroscopia) e fisiológico (avaliação hormonal e ultrassonografia transvaginal pré-ovulatória para contagem de folículos antrais) da mulher é determinante para definirmos a conduta em relação ao tratamento do casal. Após essa avaliação, e considerando normalidade da esposa, estamos diante de um caso de azoospermia pós vasectomia, principal etiologia de azoospermia obstrutiva.

A vasectomia é um procedimento amplamente difundido como método contraceptivo seguro e eficaz e estima-se que sejam realizadas cerca de 200.000 por ano no Brasil. Entretanto, dados dos EUA indicam que de 6 a 8% destes pacientes se arrependem e buscam atendimento médico com intuito de reversão da cirurgia.

As primeiras referências em relação à cirurgia de reversão de vasectomia datam de 1902, mas popularizaram-se com a série de casos com vaso-vaso anastomose microcirúrgica publicado por Silber na década de 70, demonstrando melhores resultados em relação à técnica macroscópica. O princípio básico desta cirurgia configura-se em uma anastomose livre de tensão e sem extravasamento. Não há diferença nos resultados cirúrgicos quando comparadas diferentes técnicas com anastomose em plano único ou dois planos, mas certamente a experiência do cirurgião com uso de microscopia resulta em melhores taxas de patência (permeabilidade da anastomose aos espermatozoides) e gravidez, por isso é de extrema importância o treinamento e habilitação adequada do urologista que se propõe a tratar deste indivíduo, inclusive pela chance de conversão da técnica para vaso-epidídimo anastomose (decisão sempre intra operatória dependente da análise do líquido seminal do coto distal) que exige maior experiência em técnicas microcirúrgicas. Com o advento da fertilização in vitro (FIV) e da evolução da técnica com injeção de espermatozoide intracitoplasmática (ICSI) a partir de 1992 começaram a surgir outras opções para o casal com parceiro vasectomizado.

Se analisarmos somente os pacientes submetidos à reversão de vasectomia, o único fator isolado que pode indicar melhor prognóstico em relação à patência e gravidez é o tempo de intervalo entre a vasectomia e a reversão. O estudo do Vasovasostomy Study Group, maior série publicada com 1.469 pacientes, demonstrou taxas de patência e gestação de 97% e 76% em indivíduos com

menos de 3 anos de obstrução e chegam a 71% e 30% naqueles com mais de 15 anos de intervalo. Entretanto, ainda assim não são mais importantes quando comparados ao prognóstico relacionado à idade materna avançada. Os estudos de Fuchs em 2002 compararam os resultados de reversão de vasectomia e FIV em pacientes com mais de 15 anos de obstrução com taxas semelhantes de gravidez (43% x 40%) para mulheres de até 35 anos, porém conforme a idade da mulher aumenta as chances de gravidez são maiores quando optado pela reversão de vasectomia (14% x 9% acima de 40 anos). A exposição da mulher a sêmen de boa qualidade por mais vezes e por vários ciclos favorece a indicação da cirurgia.

Ainda em comparação direta entre reversão e FIV o principal argumento é o custo. Na Alemanha, um ciclo de FIV com captação cirúrgica de espermatozoides custa em torno de 2 vezes o custo total da cirurgia. Sem contar os chamados custos indiretos, uma vez que a mulher submetida a tratamentos de reprodução assistida está exposta a maior risco de gestações de risco com multiparidade, prematuridade e más formações. O custo por nascido-vivo pode chegar a 3 vezes mais na FIV. Ainda assim também devemos considerar o risco para a esposa em submeter-se ao tratamento de FIV com ICSI com possibilidade de hiperestímulo ovariano, síndrome com elevada morbidade e potencial mortalidade, ain-

da que venha diminuindo sua incidência com a melhora dos protocolos de indução e evolução das medicações utilizadas.

A questão primordial a ser discutida com o casal será em relação à ansiedade e urgência em relação à concepção uma vez que podemos esperar melhora no espermograma e aumento da taxa de gravidez em até dois anos após a reversão em pacientes com maior tempo de obstrução.

Considerando o procedimento de reversão de vasectomia ser de baixa morbidade, com resultados no mínimo equivalentes a FIV com ICSI, menores custos em relação ao procedimento e aos nascidos vivos, e diminuindo os riscos da exposição materna, devemos considerar a reversão de vasectomia sempre como primeira opção para casal com azoospermia obstrutiva pós vasectomia sem fator feminino identificado, desde que o cirurgião tenha experiência em microcirurgia.

## Referências

- Silber SJ. Hum Reprod 1989; 4:318.
- Belker AM et al. J Urol. 1991;145(3):505-11.
- Pavlovich CP and Schlegel PN. Fertil Steril 1997;67:133.
- Fuchs EF and Burt RA. Fertil Steril 2002;77:516.
- Esteves S et al. Clinics 2011;66(8):1463-1477.
- Schwarzer JU et al. Nat Rev Urol 2013;10:195-205.
- Tratado de Reprodução Assistida – SBRH – 3ª edição – 2014.

**Marcello Gava**

Urologista da Disciplina de  
Urologia da FMABC – Grupo de  
Medicina Sexual e Reprodutiva

## Fertilização assistida

Aproximadamente 6-8% dos casais em todo o mundo realizam a vasectomia como método contraceptivo. Estima-se que 42-60 milhões de indivíduos são vasectomizados. Destes, 3-6% desejam ter filhos novamente.

Estes casais inférteis necessitam de tratamento para restaurar a fertilidade ou por Técnicas de Reprodução Assistidas (TRA) com captação de espermatozoide de epidídimo (PESA) ou testículo, ou realizando a reversão de vasectomia. Antes de indicar o tratamento para este casal é necessário a avaliação do potencial fértil da mulher e do homem. Além disso, deve-se analisar os resultados, o custo benefício das opções, e os recursos disponíveis.

Neste caso descrito, a mulher e o homem apresentam anatomia e perfil hormonal normal, portanto, estão com potencial fértil adequado para realização dos dois procedimentos. Importante ressaltar que o objetivo do casal é uma criança saudável.

A esposa apresenta 36 anos e sabe-se que o declínio do potencial fértil das mulheres inicia-se aos 32-35 anos com piora progressiva com os anos. Após 39 anos a chance de sucesso por ciclo de TRA é menor que 5%. Embora não ser clara a relação entre idade do homem e a produção de espermatozoides, existem dados na literatura demonstrando piora do padrão espermático com os anos.

Reversão de vasectomia vem sendo reportada por ter melhor custo benefício em relação a TRA. No entanto, os custos associados a TRA estão superestimados devido aos baixos índices de sucesso e alta frequência de gestações múltiplas. Porém, com a técnica de transferência de embrião único e melhorias da TRA o custo-efetividade vem melhorando significativamente. Com o advento e melhoria da técnica de congelamento de embrião, a opção de conseguir mais de uma gravidez com apenas um ciclo de TRA passa a ser factível em casais que desejam mais de um filho.

Os dois tratamentos demandam procedimento cirúrgico, o tempo cirúrgico e anestésico da reversão de vasectomia são maiores que a da recuperação de espermatozoide. Os pacientes submetidos a PESA retornam as atividades habituais no dia seguinte. Deve-se considerar que é necessário treinamento e habilidade microcirúrgica antes de indicar a reversão de vasectomia.

O sucesso em relação a reversão de vasectomia deve ser apresentada cuidadosamente ao casal. A maioria dos autores relatam inapropriadamente como sucesso a taxa de patencia. Isto significa retorno de espermatozoides no ejaculado, sendo demonstrado na literatura taxas entre 40 a 97%. Deve ser lembrado que o desejo do casal é ter uma criança saudável e não que a obstrução esta desfeita. Informações sobre gravidez e taxa de nascido vivo não são encontradas na maioria das publicações sobre reversão. Os poucos estudos encontrados na literatura mostram taxa de gravidez entre 25 e 35% após três anos de reversão. Enquanto trabalhos recentes sobre FIV com Pesa demonstram taxas de até 44% de gravidez por ciclo, que pode ser repetido a cada 3 meses, apresentando taxa e gravidez acumulada de mais de 90% em 9 meses. Neste caso apresentado, aguardar dois ou três anos após a reversão pode interferir no



potencial fértil da esposa devido a sua idade como demonstrado anteriormente. Propor ao casal TRA antes de dois anos após a reversão influenciara significativamente no custo.

A decisão entre o tratamento deve ser compartilhada com o casal após uma clara exposição dos fatores pros e contras a cada tratamento. O centro de tratamento de infertilidade da Faculdade de Medicina do ABC (Instituto Ideia Fértil) oferece os dois tratamentos com expertise em ambos e com resultados semelhantes a literatura.

## Referências

1. Chiles KA, Schlegel PN. Vasectomy reversal must be the first step for a man who had a vasectomy and wants a children from a new marriage? *Int Braz J Urol.* 2015 Nov-Dec;41(6):1046-8.
2. Viera M. Vasectomy reversal must be the first step for a man who had a vasectomy and wants a children from a new marriage? *Int Braz J Urol.* 2015 Nov-Dec;41(6):1043-5.
3. Ramasamy R, Mata DA, Jain L, Perkins AR, Marks SH, Lipshultz LI. Microscopic visualization of intravasal spermatozoa is positively associated with patency after bilateral microsurgical vasovasostomy. *Andrology.* 2015; 3:532-5.
4. EAU Guidelines on male infertility. Jungwirth, A et.al. <http://uroweb.org/guideline/male-infertility>, 2016.
5. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol.* 1995;154:2070-3.
6. Robb P, Sandlow JL. Cost-effectiveness of vasectomy reversal. *Urol Clin North Am.* 2009;36:391-6.
7. Lee R, Li PS, Schlegel PN, Goldstein M. Reassessing reconstruction in the management of obstructive azoospermia: reconstruction or sperm acquisition? *Urol Clin North Am.* 2008;35:289-301.

# NOTÍCIAS DA DISCIPLINA

## Guilherme Andrade Peixoto

Residente da Disciplina de Urologia da FMABC

## Cristiano Linck Pazeto

Residente da Disciplina de Urologia da FMABC

### Eventos

1. Durante os dias 26-29 de agosto de 2017 ocorreu o **XXXVI Congresso Brasileiro de Urologia** em Fortaleza - CE. O evento que é considerado o terceiro maior congresso de urologia no mundo, contou com as palestras de diversos professores da disciplina de Urologia da FMABC, além de trabalhos apresentados pelos residentes.



2. A chapa MUB composta pelo Prof. Antonio Carlos de Lima Pompeo e Antônio de Moraes Jr. **venceu as eleições para a diretoria da Sociedade Brasileira de Urologia - SBU** (biênio 2020-2021) realizadas durante o Congresso Brasileiro de Urologia em Fortaleza em 2017. O Professor Pompeo será o terceiro professor da Disciplina de Urologia da FMABC a presidir a sociedade.



**3.** Durante o mês de agosto de 2017, o residente Pedro Henrique Borba Leite realizou seu ciclo externo no hospital “**The Royal Children’s Hospital Melbourne**”. O hospital é um grande centro público de tratamento pediátrico. Em relação a especialidade urológica, realizam-se diversos tipos de cirurgias como a de correção de hipospádia, de criptorquidia, de doenças relacionadas a bexiga e ao ureter. A equipe é chefiada pelo Dr. Mike O’Brien.

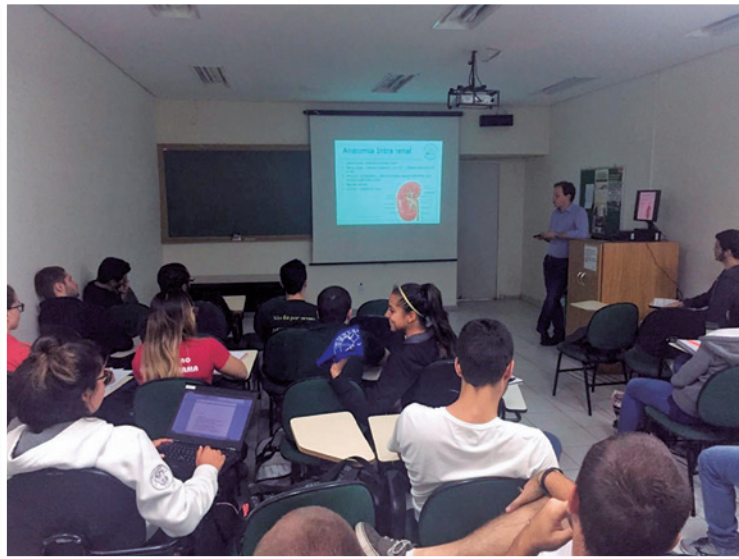


**4.** Durante o mês de setembro de 2017, o residente Cristiano Linck Pazeto realizou um estágio (Observership) no **Institut Mutualiste Montsouris (IMM)** - Paris - FRA. O Hospital é considerado um centro de referência no tratamento de uro-oncologia e é composto por 6 urologistas: Dr. Rafael Sanchez-Salas, Dr. Eric Barret, Dr. François Rozet, Dr. Marc Galiano, Dr. Alexandre Ingles e Prof. Xavier Cathelineau.



## NOTÍCIAS DA DISCIPLINA

5. Nos dias 18 e 19 de setembro de 2017 ocorreu o **“Curso Introdutório da Liga de Urologia”**. O curso foi ministrado para os acadêmicos de medicina pelos doutores Rodrigo Amarante, Luiz Alexandre V. da Costa, Felipe Chicoli, Fabio Nascimento e Prof. Sidney Glina, sob a coordenação do Dr. Leonardo Seligra Lopes.



6. No dia 30 de setembro ocorreu o **“Stone -Treinamento Global de Propagação das Mais Avançadas Técnicas Cirúrgicas em Ureteroscopia”** com a presença do Prof. Wilson Molina - University of Colorado. Trata-se de um curso internacional para desenvolvimento da ureteroscopia digital ao redor do mundo. Coordenado pelo chefe do grupo de litíase e endourologia - Dr Antonio Corrêa Lopes Neto, o curso foi ministrado no Hospital Estadual Mário Covas - FMABC e contou com o auxílio da Boston Scientific® que disponibilizou o dispositivo LithoVue™ para cirurgias ao vivo e para treinamento em simuladores. Drs Mario Mattos, Alexandre Sato e Luiz Alexandre V. da Costa completaram o grupo de professores envolvidos.



**7.** No dia 07 de outubro de 2017 realizou-se o **“Curso de Uroginecologia - Tratamento de Prolapso Vaginal Anterior e Apical”** no Hospital Estadual Mario Covas - FMABC O curso foi patrocinado pela Boston Scientific® e idealizado pelo Prof. Carlos Alberto Bezerra, juntamente com o Prof. Sidney Glina e a Dra. Maria Cláudia Bicudo Furst. O curso também contou com a presença do convidado especial Dr. Luiz Zamagna - Prof. da Faculdade de Medicina Souza Marques - RJ e médico do Hospital Federal de Bom Sucesso - RJ. Durante o curso foram realizados 3 procedimentos cirúrgicos com utilização dos dispositivos Uphold™, Capiro™ e Obtryx™.



**8.** Nos dias 23 e 24 de outubro de 2017 aconteceu no Hospital Estadual Mário Covas - FMABC o **“Curso Hands On de Implante de Esfíncter Urinário Artificial - Treinamento de Residentes”** com o apoio da Bonton Scientific® e com a participação do Prof. Dr. Leroy Jones, San Antonio, TX - EUA.



# NOTÍCIAS DA DISCIPLINA

## Publicações

1. Tobias-Machado M, Pazeto CL, Neves-Neto OC, Nunes-Silva I, Zampolli HC. A Safe teaching protocol of Laparoscopic Radical Prostatectomy. Int Braz J Urol 2017; Aug 30-43.
2. Lopes Neto AC. Which the best way to treat a stone on a flexible ureterorenoscopy ? Opinion: Dusting. Int Braz J 2017;43(5):802.
3. Kaplan SA. Re: Open Suprapubic versus Retropubic Prostatectomy in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia during Resident's Learning Curve: A Randomized Controlled Trial. J Urol 2017;198(5):955-7.

## Comentário editorial publicado no Journal of Urology sobre o trabalho

A. Carneiro, P. Sakuramoto, M. L. Wroclawski, P. H. Forseto, A. Den Julio, C. R. Bautzer, L. M. Lins, A. Kataguirí, F. B. Yamada, G. K. Teixeira, M. Tobias-Machado and A. C. Pompeo. Open Suprapubic versus Retropubic Prostatectomy in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia during Resident's Learning Curve: A Randomized Controlled Trial. Int Braz J Urol 2016;42:284-292.

O curso de pós-graduação em sexologia tem como fundamentos teóricos estudos de pesquisadores que apontam para a necessidade do desenvolvimento de conhecimentos específicos relativos à sexualidade humana. O eixo central deste curso é a informação científica sobre a sexualidade e o desenvolvimento de uma postura educadora e/ou clínica sem ambiguidades ou distorções.

Para tanto, o conhecimento anatomofisiológico da sexualidade (infantil, adolescente, adulta e na velhice), o papel do afeto e da cognição (por meio dos progressos médicos-psicológicos dos últimos 60 anos), os aspectos orgânicos, com possibilidades terapêuticas oferecidas pela farmacologia, cirurgia, nutrição e fisioterapia, interferindo na expressão e manifestação da sexualidade, a visão sociológica, filosófica e antropológica da sexualidade delineiam o caminho a ser percorrido neste curso de pós-graduação.

#### ◆ PÚBLICO ALVO

Profissionais graduados em curso superior reconhecido pelo conselho nacional de educação nas áreas de saúde, educação, comunicação, psicologia, serviço social e outros profissionais interessados no tema.

#### ◆ COORDENAÇÃO PEDAGÓGICA

- ◆ Prof<sup>ª</sup> Dra. Margareth de Mello Ferreira dos Reis
- ◆ Prof<sup>º</sup> Roberto Vaz Juliano

#### ◆ INÍCIO DO CURSO

A partir do início de qualquer um dos módulos, pois são independentes. Faça a sua consulta.

- ◆ **Período do curso:** 24 meses.
- ◆ **Carga horária do curso:** 360 horas.
- ◆ **Horário das aulas:** Um final de semana por mês:  
**sábado** das 8h às 18h e **domingo** das 8h às 13h.

#### INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES

SECRETARIA DA PÓS-GRADUAÇÃO DA FMABC

☎ (11) 4993-7282 / 4993-5496

✉ [posgraduacao@fmabc.br](mailto:posgraduacao@fmabc.br)

🌐 [www.fmabc.br/pos-graduacao/lato-sensu](http://www.fmabc.br/pos-graduacao/lato-sensu)

#### FACULDADE DE MEDICINA DO ABC

Av. Lauro Gomes, 2.000 - B. Sacadura Cabral  
Santo André, SP - CEP 09060-870



## COMUNICADO

### Compareçam as reuniões da **Disciplina de Urologia**

às quartas-feiras das 8:30h às 10:30h.

**Anfiteatro da Disciplina de Urologia “Prof. Dr. Eric Roger Wroclawski”**

Anexo 2 - Campus FMABC

# VITÓRIAS DIÁRIAS

transformam pessoas comuns  
em grandes vencedores!

ISSO É

**High Performance**

Para seu paciente  
superar a HPB<sup>1</sup>

**DUOMOHP**  
doxazosina+finasterida



**TRATAMENTO**  
**HIGH PERFORMANCE**



A combinação da **DOXAZOSINA** e **FINASTERIDA**  
é segura.<sup>2</sup>

Reduz o risco de progressão clínica da HPB, quando  
comparado ao tratamento com drogas isoladas.<sup>3</sup>

Menor incidência de **disfunção erétil** e **ejaculatória**  
quando comparado com a dutasterida.<sup>4</sup>

Duomo HP® (mesilato de doxazosina + finasterida). Indicações: hiperplasia prostática benigna. Contraindicações: hipersensibilidade, mulheres e crianças, gravidez e lactação. Reações adversas: alterações gastrintestinais e de pressão arterial, dor de cabeça, tontura, disfunção urinária, infecção urinária, taquicardia, bronquite, tosse, dispneia, rinite, boca seca, prurido, mialgia, lombalgia, edema periférico. Precauções: realização de toque retal e outros exames para detecção de CA de próstata. Interações medicamentosas: parece não afetar P450. Posologia: 1 cápsula/dia. MS1.0043.1076. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Material destinado exclusivamente aos profissionais habilitados a prescrever medicamentos. euroatende@eurofarma.com.br

Contraindicações: hipersensibilidade. Interações medicamentosas: parece não afetar P450.

1) McConnell JD; Roehrborn CG; Bautista OM; Andriole GL; Dixon CM; Kusek JW; Lepor H; McVary KT; Nyberg LM; Clarke HS; Crawford ED; Diokno A; Foley JP; Foster HE; Jacobs SC; Kaplan SA; Kreder KJ; Lieber MM; Lucia MS; Miller GJ; Menon M; Milam DF; Ramsdell JW; Schenkman NS; Slawin KM; Smith JA. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med; 349(25): 2387-98, 2003 Dec 18 2) Bula do produto Duomo HP 3) Marberger M. The MTOPS Study: New Findings, New Insights, and Clinical Implications for the Management of BPH. European Urology Supplements 2006;5(9):628-33. 4) Kaplan SA; Chung DE; Lee RK; Scofield S; Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in man with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. Int J Clin Pract; 66(11): 1052-5, 2012 Nov.



SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

