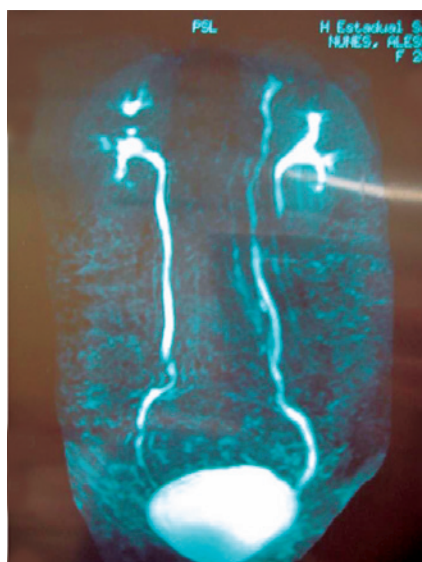




REVISTA UROABC

volume 9 - número 3 - setembro-dezembro/2019



Revisão

Tadalafila pós prostatectomia radical

Atualização

Doenças inflamatórias intestinais e litíase urinária

Ponto de Vista

Tratamento combinado para LUTS
Bexiga hiperativa refratária ao tratamento clínico

Artigos Comentados

Uro-oncologia/Uro-pediatria

Casos Clínicos

Uro-oncologia/Urologia geral

Momento de pesquisa

Evidência em revisões sistemáticas

Interconsulta

Fisioterapia na disfunção miccional em crianças

TADA... tadalafila DIÁRIO

**MENOS
PREOCUPAÇÃO.
MAIS
ESPONTANEIDADE.***



Terapia de 1ª linha para o tratamento da disfunção erétil¹



Uso diário²



Efeito contínuo²



Tratamento da DE e sintomas da HPB²



*Refere-se ao efeito prolongado de 36hs e a liberdade temporal proporcionada para início da relação sexual.

REFERÊNCIAS: 1) Hatzimouratidis H, Giuliano F, Moncada I. EUA Guidelines. Male sexual dysfunction. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3> Acessado em 18/03/2019. 2) Bula do produto. TADA DIÁRIO (tadalafila). Indicações: disfunção erétil e sinais e sintomas da HPB. Contraindicações: hipersensibilidade, nitratos orgânicos, múltiplas gestantes. Reações adversas: dor lombar, dispepsia, rubor facial, mialgia, congestão nasal, cefaleia, mialgia, dor nas extremidades e refluxo gastroesofágico, neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica. Precauções: insuficiência renal e hepática, doença cardiovascular, deformação no pênis, úlceras no TGI, crianças ou recém-nascidos, gravidez, lactação, tumor da próstata, síndrome de hiperplasia prostática, distúrbio metabólicos. Interações medicamentosas: inibidor de CYP3A4, inibidores da PDE5, alfa-bloqueadores, estimuladores da guanilato ciclase, inibidores de protease do HIV, indutor do CYP3A4, anti-hipertensivos, doxazosina. Posologia: 5 mg/dia. CONTRAINDICAÇÃO: ALERGIA À TADALAFILA OU A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DO COMPRIMIDO. MS.J.0043.1112. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. euroatende@eurofarma.com.br

CONTRAINDICAÇÃO: ALERGIA À TADALAFILA OU A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DO COMPRIMIDO. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO DEVE SER ADMINISTRADO COM PROPATILNITRATO, ISOSSORBIDA, NITROGLICERINA E ISOSSORBITOL.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



REVISTA

UROABC

expediente

Editor-chefe

Prof. Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo

Coeditores

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto
Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra (*in memorian*)
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. Leonardo Seligra Lopes
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

Impressão

ipsis

gráfica e editora

Ipsis Gráfica e Editora S.A.

Tel.: 11 2172-0511
contato@ipsis.com.br

Revista UROABC
Volume 9 - Número 3
Setembro-Dezembro/2019



CENTRO UNIVERSITÁRIO SAÚDE ABC

Reitor

Prof. Dr. David Everson Uip

DISCIPLINA DE UROLOGIA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SAÚDE ABC/FMABC

Professor Titular da Disciplina de Urologia

Prof. Dr. Sidney Glina

Chefe de Clínica

Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra (*in memoriam*)

Grupo de Urologia Geral

Dr. Paulo Kouiti Sakuramoto (Responsável)
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Alexandre Gomes S. Simões
Centro Hospitalar Santo André

Dr. Carlos Ricardo Doi Bautzer
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Fabio Ferro Rodrigues
Centro Hospitalar Santo André

Dr. Felipe Ambrosio Chicoli
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Gabriel Esteves Gaiato
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Gabriel Kushiyama Teixeira
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Guilherme Peixoto
Centro Hospitalar Santo André

Dr. José F. da Rocha Grohmann
Complexo Hospitalar Maria Braido

Dr. José Henrique Dall'Acqua Santiago
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. João Roberto Paladino Jr.
Centro Hospitalar Santo André

Dr. Leonardo Monte Marques Lins
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS

Dr. Pedro Herminio Forseto Jr.
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Rodrigo Dal Moro Amarante
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS

Grupo de Disfunções da Micção

Dra. Maria Claudia Bicudo Furst (Responsável)
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Alexandre Oliveira Rodrigues
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. André Luiz Farinhas Tomé
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Caio Cesar Cintra
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Odair Gomes Paiva
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Victor Miyakuchi
Campus da Fundação ABC

Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva

Dr. Roberto Vaz Juliano (Responsável)
Campus da Fundação ABC

Dr. Caio Eduardo Valada Pane
Campus da Fundação ABC

Dr. Celso Gromatzky
Campus da Fundação ABC

Dr. Cesar Milton Marinelli
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Eduardo A. Corrêa Barros
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Leonardo Seligra Lopes
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Marcello Machado Gava
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS

Dr. Milton Ghirelli Filho
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS

Prof. Sidney Glina
Campus da Fundação ABC

Grupo de Litíase Urinária e Endourologia

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto (Responsável)
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Alexandre A. Monteiro Sato (Voluntário)
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Luiz Alexandre V. da Costa
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Mario Henrique Elias de Mattos
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Grupo de Uro-Oncologia

Dr. Fernando Korkes (Responsável)
Campus da Fundação ABC

Dr. Alexandre Saad Feres Pompeo
Campus da Fundação ABC

Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo
Campus da Fundação ABC

Dr. Eduardo F. Pedrosa de Almeida
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Marcel Aranha da Silveira
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Marcos Tobias Machado
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Oséas de Castro Neves
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Pedro Herminio Forseto Jr.
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Grupo de Uro-Pediatria

Dr. Fabio José Nascimento (Responsável)
Campus da Fundação ABC

Dra. Estefania Nicoletti Gabriotti
Hospital de Clínicas - SBC

Grupo de DST

Dr. Edmir Choukri Cherit
Campus da Fundação ABC

Fellow de Medicina Sexual e Reprodutiva/2019

Dr. Bruno Von Muhlen

Fellow de Laparoscopia/2019

Dr. Anis Taha

Dr. Fernando Lorenzetti da Cunha

Dr. Rafael Castilho Borges

Fellow de Litíase Urinária e Endourologia/2019

Dr. Vinicius Dall'Aqua

Fellow Estrangeiro de Laparoscopia/2019

Dr. William Enrique Pertuz Genes

Residentes 2019

Dr. Felipe Guerreiro Quadros (5ª)

Dr. Frederico Timóteo S. Cunha (5ª)

Dr. Leonardo Monteiro (5ª)

Dr. Rafaela Lima Santos (5ª)

Dr. Antonio Flavio Silva Rodrigues (4ª)

Dr. Artur da Silva Farias (4ª)

Dr. Caio Dal Moro Alves (4ª)

Dr. Paulo Roberto dos Anjos Cabral (4ª)

Dr. Andre Marantes Masciarelli Pinto (3ª)

Dr. Arthur Cardoso Del Papa (3ª)

Dr. Eduardo Fernandes da Costa (3ª)

Dr. Victor Pires Stufaldi (3ª)

Preceptores de Ensino 2019

Dra. Maira Cristina Silva

Coordenador do Curso do 4º ano de Medicina

Dr. Fabio José Nascimento

Coordenador do Internato

Dr. Gabriel Esteves Gaiato

Coordenador do Programa de Residência Médica

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

Coordenador do Programa de Fellowship e Estagiários

Dr. Marcello Machado Gava

Psicólogos

Psic. Dra. Margareth dos Reis

Psic. Dra. Marilisa Pollone

Fisioterapeuta

Dra. Mariane Castiglione

Secretária

Vanda Lourenço Schmidt

Medicina de precisão - novo paradigma?

A Urologia, como toda Medicina tem evoluído rapidamente em setores relacionados às novas tecnologias, avaliações sofisticadas, terapias não convencionais, entre outros... Particularizando a Uro-Oncologia, estudos comprovaram que o tratamento ideal deve ser específico para cada paciente, cuja neoplasia deve ser bem caracterizada. Esta orientação resultou em melhores desfechos e redução de efeitos colaterais.

Com as novas tecnologias conseguimos analisar os tumores de maneira mais precisa identificando-se alterações moleculares e genéticas, não se limitando às “aparências” e aos exames convencionais que têm limitações quanto às características comportamentais das neoplasias. Estas alterações nos permitem entender melhor a ocorrência do câncer, o desenvolvimento de novas terapias e o emprego destas de forma individualizada. Já dispomos de medicamentos específicos dirigidos à correção dessas alterações com resultados promissores - o que convencionou-se chamar “terapia de alvo”.

No passado recente, desconhecendo-se estes fatos, a tendência era o emprego de tratamentos convencionais sem alvo definido, ou seja, semelhantes para neoplasias não bem caracterizadas. A medicina de precisão inclui esta nova era de individualização terapêutica. Com o desenvolvimento de exames específicos, alguns já disponíveis nos grandes centros, conseguimos distinguir neoplasias aparentemente iguais, porém com agressividade distinta, além de compreendê-las sob o ponto de vista molecular. Um exemplo prático é o estudo em tumores da expressão da proteína PDL-1 que inibe a ação de linfócitos, guardiões da imunidade. Este conceito já é empregado em várias neoplasias, entre as quais os tumores vesicais. Nestes, a imunoterapia em casos de hiperexpressão de PDL-1 apresentam resultados significativos. Outro exame com potencial de selecionar tratamento em casos de CaP metastático resistente à castração é a quantificação de receptores androgênicos alterados (ARV-7) em células tumorais circulantes, que mostra a ineficácia dos novos tratamentos hormonais e, assim, direciona a conduta para a quimioterapia. Neste mesmo tumor, que normalmente expressa a proteína PSMA em sua membrana, o uso ainda em fase experimental, do fármaco radioativo lutécio-177 ligado imunologicamente a esta proteína apresenta taxa de resultados significativos em pacientes com neoplasias avançadas que não responderam às outras terapias.

Uma área em grande evolução é a Oncogenética que envolve o mapeamento genético familiar com foco em tumores que podem ter origem hereditária como é o caso de neoplasias prostáticas e renais, entre outras. Exames genéticos colaboram na prevenção e detecção precoces desses tumores.

Vivemos uma era emergente que é a Medicina de Precisão, merecendo destaque que o paciente não deve se adaptar ao tratamento... ao contrário, a terapia deve se ajustar a ele. É claro que a utilização em nosso meio é difícil pelas características do país, mas a expectativa é que seu conhecimento e emprego sejam crescentes.

Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo

Editor da Revista UROABC

- EDITORIAL
- 3** **Medicina de precisão - novo paradigma?**
Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo
- REVISÃO DA LITERATURA
- 5** **Uso da Tadalafila diária em pacientes pós prostatectomia radical**
Eduardo A. Corrêa Barros
- ATUALIZAÇÃO
- 8** **Existe correlação entre litíase urinária e doença inflamatória intestinal?**
Vinicius Dall'Aqua, Antonio Corrêa Lopes Neto
- PONTO DE VISTA
- 10** **Existe lugar para a terapia farmacológica combinada no tratamento do LUTS?**
Caio Cesar Cintra
- 15** **Qual sua preferência para tratamento de bexiga hiperativa refratária ao tratamento clínico?**
Davidson Bezerra da Silva, Fernando Gonçalves de Almeida
- ARTIGO COMENTADO
- 19** **Papel da associação dos novos anti-andrógenos ao bloqueio androgênico convencional no câncer da próstata sensível a castração**
Marcus Vinicius Sadi
- 21** **Disfunção miccional por mielomeningocele**
Marcela Leal da Cruz, Antonio Macedo Jr.
- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO CASOS CLÍNICOS
- 23** **Ureter ectópico**
Fabio Ferro Rodrigues
- 25** **Fístula retrouretral pós-tratamento radioterápico para câncer de próstata**
Willy Baccaglioni, Enanyeli Rangel/Rene Sotelo
- MOMENTO PESQUISA
- 28** **Evidência baseada em revisões sistemáticas**
Wanderley Marques Bernardo
- INTERCONSULTA
- 31** **Importância da fisioterapia no tratamento das disfunções miccionais na infância**
Mariane Castiglione, Rita Pavione

Eduardo A. Corrêa Barros

Urologista da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saúde ABC/FMABC – Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva. Coordenador do ambulatório de saúde sexual masculina.

Uso da Tadalafila diária em pacientes pós prostatectomia radical

O uso de drogas pró eréteis concomitantemente a realização da Prostatectomia Radical é uma importante medida no processo de recuperação da função sexual pós cirúrgica. Diversas séries científicas já evidenciaram melhora dos parâmetros de ereção em pacientes que recebiam os Inibidores de Fosfodiesterase tipo 5 (I5PDE), seja de forma terapêutica ou profilática. O seu uso precoce quando comparado ao seu emprego tardio mostrou-se efetivo no tempo de recuperação natural do mecanismo de ereção, apesar de ainda não existir literatura substancial que determine qual o melhor regime terapêutico para a reabilitação peniana¹.

Com o advento dos I5PDEs, revolucionou-se o manejo da disfunção erétil determinada pela Prostatectomia Radical, devido a sua boa eficácia, facilidade de uso, boa tolerabilidade, segurança e impacto positivo na qualidade de vida.

Apesar de saber-se que pacientes com disfunção erétil pós prostatectomia são “maus respondedores” aos I5PDEs, estes ainda são considerados a primeira linha de tratamento em pacientes submetidos a procedimento com preservação nervosa (nerve-sparing)^{2,3}.

Diversos parâmetros clínicos devem ser analisados para prever a resposta dos pacientes aos I5PDE, sendo os principais a idade do paciente, a presença de disfunção erétil prévia ao procedimento e a qualidade técnica da preservação nervosa^{2,3,4}.

Para que os efeitos dos I5PDE sejam ao máximo otimizados é necessário que o homem seja submetido a um bom estímulo sexual, ou seja, a droga não tem um efeito instantâneo e depende da vontade e do grau de relaxamento do paciente para acionamento do mecanismo de liberação do Óxido Nítrico; evitar a ingestão excessiva de alimentos gordurosos, o que pode atrapalhar a absorção da droga; o ajuste de sua dosagem de acordo com o grau de comprometimento da função sexual do paciente e a repetição de tentativas com a mesma droga por pelo menos 9 a 10 vezes para avaliar sua real eficácia⁹. Medidas como controle nos níveis glicêmicos, lipídicos e reposição da testosterona, quando em baixa concentração, são essenciais e mostraram-se eficazes na melhor resposta dos pacientes a medicação¹⁰, além de diminuir os riscos de ocorrência de outros eventos cardiológicos.

Pacientes usuários de I5PDEs devem ser informados sobre os cuidados a serem tomados com tais medicamentos. Sua segurança cardiovascular já está comprovada, não aumentando o risco de infarto agudo do miocárdio ou de morte¹¹. No entanto, existem pacientes com contraindicações relativas e absolutas para o seu uso. Dentre as relativas temos: estenose aórtica, disfunção de ventrículo esquerdo, hipotensão e hipovolemia, portanto pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral ou Arritmia Descompensada há menos de 6 meses não devem fazer uso¹². Como única contraindicação absoluta temos o uso concomitante de nitratos, devido ao alto risco de hipotensão severa e diminuição do fluxo sanguíneo em órgãos nobres (coração e cérebro)¹³.

Dentre os efeitos colaterais dos I5PDE temos: cefaléia (7-16%), dispepsia (4-10%), rash cutâneo (4-10%), mialgia (0-3%), congestão nasal (3-4%) e distúrbios visuais (0-3%). Estudos controlados e randomizados mostraram que rash cutâneo e distúrbios visuais são mais comuns ao uso de Sildenafil e Vardenafila, enquanto que mialgia acomete mais os pacientes em uso de Tadalafila. Esses eventos tendem a ser suaves e diminuem ou se extinguem a medida que o paciente faz seu uso de forma rotineira, o que leva a apenas uma pequena parcela dos pacientes a descontinuar o tratamento¹⁴.

A eficácia da Tadalafila sob demanda vem sendo estudada para o tratamento de homens com disfunção erétil decorrente da prostatectomia radical. Um grande estudo envolvendo instituições da Europa e dos Estados Unidos mostrou o efeito da Tadalafila em pacientes submetidos a Prostatectomia Radical com preservação nervosa bilateral. A melhora de ereção ocorreu em 71% dos pacientes em uso de Tadalafila 20mg sob demanda enquanto essa melhora atingiu apenas 26% dos pacientes em uso de placebo⁵.

O seu uso diário, em menores concentrações, é possível pelo fato de a Tadalafila possuir uma meia-vida de eliminação do organismo maior do que as outras drogas disponíveis no mercado (Sildenafil e Vardenafila), durando em torno de 17,5 horas enquanto as demais atingem um máximo de 5 horas. Com a dose diária de Tadalafila obtêm-se uma concentração estável da droga em 5 dias de tratamento, estimando-se que a cada administração após esse período equivale a 1,6 vezes a dose inicial. Esse fato proporciona uma janela terapêutica mais longa transformando-a em uma droga mais conveniente, visto que o paciente está sempre com alguma concentração da mesma no organismo, portanto pronto para uma relação sexual.

Embora ainda não seja estabelecida uma correlação direta entre a concentração plasmática da Tadalafila e sua eficácia, acredita-se que quando ela está próxima a 55 ng/ml ocorre uma inibição de cerca de 90% da Fosfodiesterase tipo 5 da musculatura lisa do tecido erétil *in vitro*, que é considerada uma boa resposta farmacodinâmica da droga e é capaz de gerar repercussões clínicas, no caso, a melhora da ereção¹⁶. Essa concentração pode ser atingida e mantida por meio da administração da Tadalafila em sua dose de 5 mg pelo período de 24 horas (Figura 1).

A Tadalafila 2,5 e 5 mg (Estudo LVFP)¹⁷ e Tadalafila 5 e 10 mg (Estudo LVCV)¹⁸ foram administrados diariamente a pacientes com disfunção erétil em estudos randomizados, duplo-cegos placebo-controlados, afim de avaliar a segurança e eficácia desses regimes de aplicação. Ambos os estudos mostraram melhora na função erétil dos pacientes, comprovando a eficácia desse método de administração da droga. A manutenção desse efeito a longo prazo pode ser confirmado com a administração da Tadalafila 5 mg x Placebo pelo período de 1 (Estudo LVCV) e 2 anos (Estudo LVFP)¹⁹.

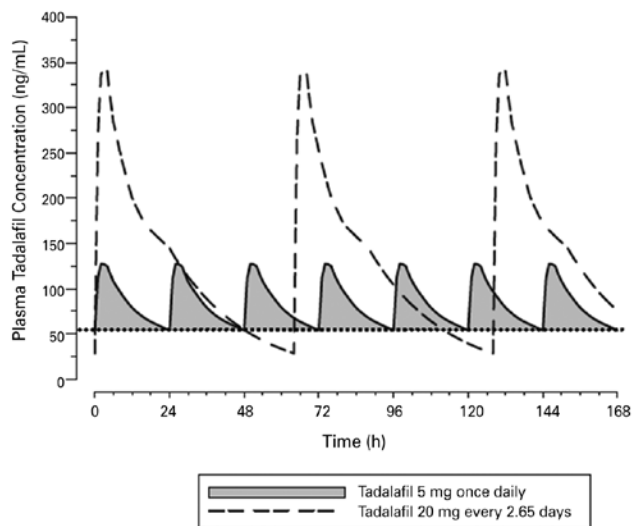


Figura 1. Concentração Plasmática de Tadalafila x Tempo ao uso de 5 mg e 20 mg da droga. A base pontilhada representa a concentração de Tadalafila responsável por 90% de inibição da 5PDE.

O trial REACTT duplo-cego, randomizado envolvendo 50 centros de referência da Europa e do Canadá, avaliou 422 homens com idade menor que 68 anos, função erétil preservada pré procedimento cirúrgico e submetidos a técnica de preservação nervosa, dividindo-os em 3 grupos (1:1:1): o primeiro grupo fez uso de Tadalafila 5 mg diária, o segundo Tadalafila 20 mg sob demanda e o terceiro placebo. Mostrou-se um efeito benéfico do emprego precoce da Tadalafila diária principalmente no tempo de recuperação da ereção e na manutenção do comprimento peniano. Tal tratamento não melhorou a ocorrência de ereções involuntárias, porém melhorou a qualidade de vida pós operatória desses pacientes^{6,7,8}.

Um estudo retrospectivo, avaliou 95 pacientes submetidos a Prostatectomia Radical Robótica com preservação nervosa, que foram divididos em 3 grupos: Tadalafila 5 mg diária por 2 anos, Tadalafila diária por 1 ano e sem uso de medicação. Foi evidenciado uma melhora significativamente importante em todos os índices interrogados no *International Index of Erectile Function* (IIEF-5) no grupo que fez uso de Tadalafila diária por 2 anos¹⁵.

Conclusão

Dadas as suas propriedades farmacocinéticas exclusivas, a Tadalafila deve ser considerada uma ótima alternativa para o tratamento de pacientes com disfunção erétil decorrente da prostatectomia radical, uma vez que promove a manutenção dos níveis séricos da droga e mantém o relaxamento da musculatura lisa dos vasos cavernosos permitindo sua

constante oxigenação e facilitando o mecanismo de ereção. Assim, deve ser estimulado o seu emprego de forma precoce afim de diminuir os índices de disfunção erétil refratária a medidas farmacológicas.

Referências

- Salonia, A., et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2017.14:297.
- Salonia, A., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol*, 2012.62:273.
- Salonia, A., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol*, 2012.62:261.
- Montorsi, F., et al. Exploratory Decision-Tree Modeling of Data from the Randomized REACTT Trial of Tadalafil Versus Placebo to Predict Recovery of Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016.70:529.
- Montorsi, F., et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2004.172:1036.
- Montorsi, F., et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol*, 2014.65:587.
- Moncada, I., et al. Effects of tadalafil once daily or on demand versus placebo on time to recovery of erectile function in patients after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *World J Urol*, 2015.33(7):1031.
- Patel, H.R., et al. Effects of tadalafil treatment after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: quality of life, psychosocial outcomes, and treatment satisfaction results from a randomized, placebo-controlled phase IV study. *BMC Urol*, 2015.15:31.
- McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002;60(2 Suppl. 2):28-38.
- Sadovsky R, Brock GB, Gutkin SW, et al. Toward a new "EPOCH": optimizing treatment outcomes with phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2009;63:1214-30.
- Jackson G, Montorsi P, Cheitlin MD. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective. *Urology* 2006a;68(3 Suppl.): 47-60.
- Morganroth J, Ilson BE, Shaddinger BC, et al. Evaluation of vardenafil and sildenafil on cardiac repolarization. *Am J Cardiol* 2004;93:1378-83, A6.
- Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-82.
- Porst H, Burnett A, Brock G, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:130-71.
- Kim S, Sung GT. Efficacy and Safety of Tadalafil 5 mg Once Daily for the Treatment of Erectile Dysfunction After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A 2-Year Follow-Up. *J Sex Med* 2018;6:108 - 114
- Angulo J, Gadau M, Fernandez A, et al. IC351 enhances nitric oxidemediated relaxation of human arterial and trabecular penile smooth muscle. *Diabetologia* 2001;44:A295.
- Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, Fitch WP 3rd, Zhao Y, Yu A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot* 2007;19:95-103.
- Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-daily dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006;50:351-9.
- Porst H, Rajfer J, Casabé A, et al. Longterm safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5:2160-9.

Vinicius Dall'Aqua

Fellow da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saúde ABC/ FMABC – Grupo de Litíase Urinária e Endourologia

Antonio Corrêa Lopes Neto

Urologista da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saúde ABC/ FMABC – Responsável pelo grupo de Litíase Urinária e Endourologia

Existe correlação entre litíase urinária e doença inflamatória intestinal?

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), compostas basicamente pela Colite Ulcerativa e Doença de Chron (DC), são patologias crônicas de etiologia complexa e pouco esclarecida, provenientes da interação de fatores genéticos e ambientais. A prevalência predomina em países desenvolvidos e sua cura ainda não é possível. O tratamento clínico melhorou a qualidade de vida dos portadores destas enfermidades, muito embora parte destes ainda vivam com sintomas consideráveis. Estima-se em 0,3% a prevalência de doenças inflamatórias intestinais nos EUA, Oceania e vários países da Europa, sendo cerca de 320 portadores de DC a cada 100 000 habitantes na Alemanha e Canadá, enquanto a Colite Ulcerativa apresenta prevalência estimada em 286 e 505 portadores a cada 100000 habitantes nos EUA e Noruega, respectivamente. A partir de 1990, a incidência deste grupo de doenças elevou-se nos países em desenvolvimento, na África, Ásia e América do Sul, em especial no Brasil.

Pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais apresentam maior incidência de litíase urinária, pois apresentam diversos fatores que podem atuar como favorecedores da litogênese, como diminuição da absorção ou aumento da perda de água através da diarreia (sintoma frequente), redução na absorção de solutos, como citrato, potássio, magnésio e bicarbonato, ou aumento na reabsorção de oxalato. O resultado desta combinação é a gênese de urina supersaturada, fator predisponente para a formação dos cristais e precipitação destes originando os cálculos urinários.

Apesar da correlação bastante lógica, a teoria em relação ao tema ainda é pouco explorada, com escassos e pequenos estudos publicados nos últimos anos. McConnell et al coletaram amostras de urina 24 horas e sangue de pacientes portadores de DC e colite ulcerativa, comparando seus resultados a controles normais. Cálculos urinários foram encontrados em 2/25 pacientes com DC e em nenhum portador de Colite Ulcerativa. Foi observada hiperoxalúria em 36% dos pacientes portadores de DC, enquanto os portadores de colite ulcerativa apresentaram níveis compatíveis com os controles. A dosagem de citrato também estava alterada em pacientes portadores de DC, enquanto não foi observada a alteração em pacientes com Colite Ulcerativa. Outro dado importante encontrado neste estudo foi a menor concentração de magnésio na urina dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais, fato que pode ser fator de risco para maior incidência de litíase nessa população. Nos túbulos renais, a formação de citrato de magnésio impede a reabsorção de citrato para a circulação, aumentando a sua excreção urinária. Em estados de hipomagnesiúria, a ligação não acontece e o citrato termina por ser reabsorvido, diminuindo a disponibilidade urinária deste composto, fato que leva à diminuição do pH urinário e interfere na litogênese por predispor a precipitação de sais de oxalato e cálcio. Porém, apesar desses achados serem relevantes para o entendimento da fisiopatologia nesta população, devido ao pequeno número de pacientes incluídos no estudo, não foi possível estabelecer correla-

ção significativa entre as alterações bioquímicas descritas e aumento da formação de cálculos nos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal, principalmente a DC.

Os dados descritos por McConnell demonstram haver, possivelmente, mecanismos distintos de formação de cálculo urinário entre pacientes portadores de DC e Colite Ulcerativa. Naquele estudo, o ácido úrico urinário dos pacientes do primeiro grupo demonstrou diferença em relação ao grupo controle, enquanto nos portadores de colite ulcerativa essa dosagem foi equivalente ao controle. Em estudo retrospectivo, Zhu et al. demonstrou que em pacientes com DC os níveis séricos de ácido úrico estão elevados, fato que não ocorre em pacientes portadores de Colite Ulcerativa. Além disso, pacientes que apresentam doença com positividade para o anticorpo contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA positivo) e DC predominantemente atingindo o cólon, apresentam razão de ácido úrico sérico/creatinina sérico elevada. Nestes últimos grupos, existe relação entre a razão descrita e a atividade de doença, reforçando a participação do ácido úrico na fisiopatologia da doença inflamatória intestinal. Níveis séricos de ácido úrico tendem a elevar os níveis do metabólito na urina, favorecendo a formação de cálculos urinários radiolúcentes.

A hiperoxalúria, conforme comentado anteriormente, está presente em maior frequência nos pacientes com DC, principalmente naqueles com atividade de doença no íleo. A litogênese nesse caso decorre do aumento da disponibilidade luminal do oxalato para reabsorção entérica secundária à não ligação deste com o cálcio, o qual acaba se ligando com os ácidos graxos disponíveis no lúmen intestinal devido a má absorção de gorduras causadas pela inflamação intestinal. Torio et al. descreve a experiência em caso único de um garoto de 9 anos de idade portador de Doença Inflamatória Indeterminada (quando não é possível distinguir entre DC e Colite ulcerativa) que melhorou da hiperoxalúria após tratamento sistêmico com anti-TNF (Infliximab), mostrando que esta é uma alteração metabólica característica da doença inflamatória intestinal em atividade.

O volume urinário encontra-se reduzido em uma parcela significativa de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal, principalmente naqueles com DC ileocolônica e os submetidos a ressecções intestinais com derivação intestinal por ileostomia. A diarreia crônica e a perda de conteúdo ileal (fezes líquidas) promovem importante perda de líquidos, sais e bicarbonato, originando urina mais concentrada pela não reabsorção de água e mais ácida devido a perda de bases. Resulta em supersaturação urinária e acidificação da mesma, tornando-se campo fértil para precipitação de cristais de oxalato de cálcio, ácido úrico e outros sais.

Tendo em vista o acima exposto, pode-se afirmar que as Doenças Inflamatórias Intestinais apresentam grande correlação com a litíase urinária, haja vista que as alterações

metabólicas secundárias à doença de base, (hiperoxalúria, hiperuricosúria, hipomagnesemia, hipocitraturia, acidificação e supersaturação urinárias) favorecem a precipitação de cristais devido ao desequilíbrio entre fatores promotores e inibidores da cristalização. Por conseguinte, o tratamento clínico da doença de base se faz imperativo para melhora do controle das condições litogênicas, uma vez que, conforme demonstrado, o uso de drogas imunobiológicas, por exemplo, pode alterar significativamente a composição urinária nestes pacientes.

Visando compreender ainda mais as correlações entre os processos litogênicos no contexto das Doenças Inflamatórias Intestinais, criamos na Faculdade de Medicina do ABC o **ALUDII** - Ambulatório de Litíase Urinária em Doenças Inflamatórias Intestinais. As atividades deste ambulatório compreendem a assistência urológica a estes pacientes que apresentam maior prevalência de cálculos urinários, com o enfoque preventivo, incentivando mudanças no estilo de vida e dietéticas aos portadores desta patologia crônica. O ALUDII, gerenciado pelo grupo de litíase urinária e endourologia da UROABC, sob supervisão do Dr. Antonio Correa Lopes Neto, em seis meses de atividades prestou assistência a cerca de 60 pacientes provenientes do ambulatório de gastroenterologia da FMABC e está aberto ao público em geral para encaminhamentos, que deverão entrar em contato com a Secretaria da Disciplina de Urologia da FMABC para agendamento. Esperamos, com esse projeto, colaborar ativamente para o conhecimento científico desta interação pouco explorada, a fim de impactar positivamente a história natural da doença e promover melhorias na qualidade de vida de seus portadores.

Referências

1. Ng S C, Shi H Y, Hamidi N, Underwood F E, Tang W, Benchimol E I, Panaccione R, Ghosh S, Wu J C Y, Chan F K L, Sung J J Y, Kaplan G G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390:2769-78.
2. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int.* 2003;63(1):255-265.
3. McConnell N, Campbell S, Gillanders I et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU Int.* 2002;89:835-41.
4. Cury D B, Moss A C, Schor N. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the Community. *Int J Nephrology and Renovascular Disease.* 2013;6:139-142.
5. Zhu F, Feng D, Zhang T, Gu L, Zhu W, Gou Z, Li Y, Lu N, Gong J, Li N. Altered uric acid metabolism in isolated colonic Crohn's disease but not ulcerative colitis. *J Gast Hep.* 2019;34:154-161.
6. Torio M, Ishimura M, Ohga S, Doi T, Utsonomiya R, Ohkubo K, Suga N, Tatsugami K, Matsumoto T, Takada H, Hara T. Nephrolithiasis as an extra-intestinal presentation of pediatric inflammatory bowel disease unclassified. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:674-678.

Caio Cesar Cintra

Urologista da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saúde ABC/FMABC – Grupo de Disfunções da Micção

Existe lugar para a terapia farmacológica combinada no tratamento do LUTS?

Introdução e racional

O ato miccional é um processo biológico comportamental. As manifestações clínicas finais e, conseqüentemente, as potenciais queixas urinárias apresentadas por indivíduos de ambos os gêneros e de todas as idades é o resultado final de uma complexa interação entre as funções neurológicas, o status cognitivo-comportamental e a capacidade do trato urinário inferior desempenhar adequada e completamente suas funções básicas: armazenamento e esvaziamento, de forma plena.

Dessa forma, diferentes interações podem sobrevir, com resultados clínicos variáveis. Além disso, influências orgânicas diversas também tem o potencial de influenciar os sintomas, a progressão e a resposta ao tratamento de diferentes condições urológicas (e.g diabetes melitus, síndrome metabólica)^{1,2}. Os sintomas urinários, sobre este contexto abandonam, portanto, a antiga esfera simplista do prostatismo e passam a fazer parte de um contexto muito mais amplo e complexo.

Sob esse prisma, portanto, parece lógica a estratégia de um tratamento individualizado e multifacetado, com abordagens direcionadas às diferentes causas e manifestações clínicas apresentadas individualizando-se, dessa forma, o tratamento que, durante muito tempo baseou-se exclusivamente na prescrição de medicações alfa bloqueadoras. É nesse contexto que a terapia medicamentosa combinada começa a se desenhar como um movimento natural da evolução do tratamento farmacológico das queixas miccionais³.

No entanto, e apesar desse ser um caminho bastante provável, não devemos nos abster de sermos críticos construtivos de todo o qualquer movimento de mudança, a fim de garantir os reais interesses daqueles dos quais cuidamos e que depositam em nós a confiança de realmente estarmos fazendo o melhor.

Obviamente, a análise de custos, dos riscos e benefícios clínicos reais e a necessidade de tratamentos potencialmente prolongados também precisam ser escrutinizados, individualmente.

A terapia combinada e os sintomas urinários

Provavelmente, a terapia combinada mais conhecida e utilizada na urologia no tratamento do LUTS é a associação de alfa bloqueadores e de inibidores de 5 α -redutase, no manuseio do LUTS masculino.

Estudos clínicos com longo seguimento evidenciaram benefícios na sua utilização em indivíduos com risco de progressão da HPB. Esses benefícios abrangeriam uma menor progressão dos sintomas, uma menor taxa de retenção urinária e menor necessidade de tratamento cirúrgico^{4,5}.

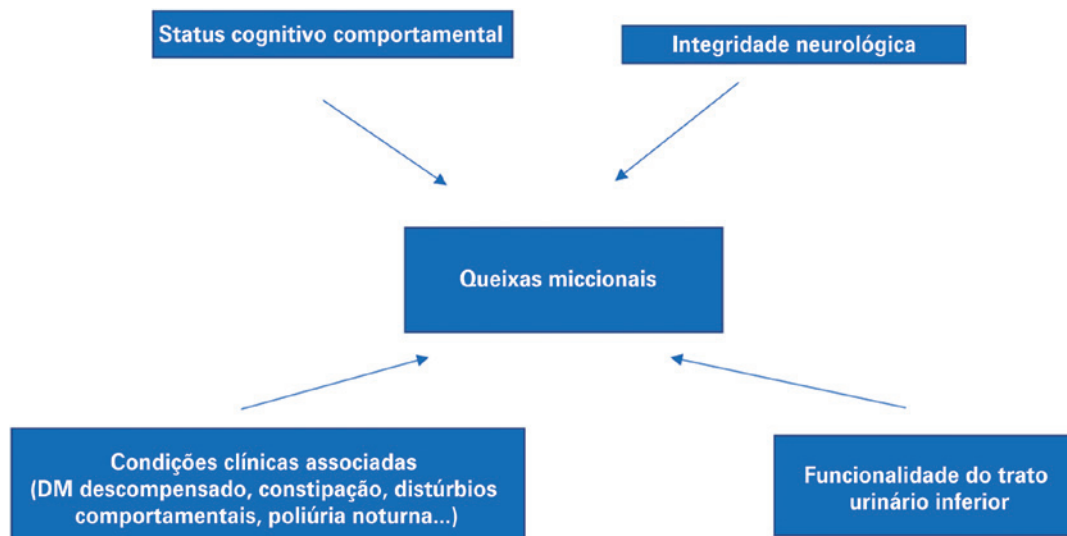


Gráfico 1. Multifatorialidade causal das queixas clínicas apresentadas pelos pacientes com distúrbios miccionais.

Em um segundo momento, a utilização de alfa bloqueadores e antimuscarínicos passou a ser avaliada em indivíduos com sintomas mistos e LUTS refratários à monoterapia inicial; apesar do temor histórico em relação ao potencial de retenção urinária em pacientes portadores de OIV e uso de anticolinérgicos, vários estudos comprovaram a eficácia desse tratamento (e sua segurança), em indivíduos com resíduo pós miccional inferior a 150 ml.

Paralela e mais recentemente, a terapia combinada também passou a ser avaliada no tratamento da bexiga hiperativa refratária. A associação anticolinérgicos e mirabegrona, num contexto de sinergia de ação por mecanismos distintos e potencialmente complementares, vem sendo estudada com o intuito de resgatar indivíduos com taxas de resposta inicialmente desfavoráveis com a monoterapia.

Por fim, a associação habitual de LUTS e DSE também levou à investigação do uso de inibidores de PDE-5 no tratamento dos sintomas miccionais, abrindo-se potencial para um outro tipo de associação, envolvendo também essa classe de medicamentos.

Pelo exposto, natural imaginar uma possibilidade infinita de combinações adaptadas às necessidades de cada indivíduo, eventualmente utilizando mais de duas drogas no manejo dos sintomas em determinado contexto. Os Guidelines da EAU e da AUA tem incorporado, inclusive, algumas dessas possibilidades em seus textos^{6,7}.

Análise crítica

Antes de avaliar as respostas clínicas reais das diferentes combinações potenciais, importante discutir o conceito de tolerabilidade clínica, sobretudo em um cenário provável de

tratamento medicamentoso de longo prazo. Este importante conceito relaciona a aderência ao tratamento, sua eficácia e a tolerabilidade do indivíduo à prescrição⁸.

Contextualizando-se esses parâmetros às queixas miccionais importante ressaltar, também, que a percepção de eficácia depende da não só da eficácia real, objetiva da medicação, mas também da percepção do paciente de sua condição, de suas expectativas em relação ao tratamento e consequente impacto do mesmo na sua Qualidade de Vida; **e é essa complexa equação que determinará o real resultado do tratamento para o indivíduo**, potencializando sua aderência, em equilíbrio com os efeitos colaterais observados.

Fundamentalmente, a experiência clínica nos demonstra que, de fato, alguns indivíduos se beneficiam enormemente das diferentes estratégias farmacológicas já discutidas. No entanto, a mesma experiência também reforça que nem todos são claramente beneficiados, fortalecendo a necessidade de individualização extrema da prescrição.

Resultados dos estudos clínicos

Indiscutivelmente, o desenvolvimento da medicina baseada em evidências tem grande impacto em como os estudos clínicos e seus resultados influenciam na prática médica. No entanto, uma análise crítica fundamental deve permear a interpretação entre diferença estatística e impacto clínico real para cada paciente, sobretudo no contexto de queixas relacionadas à Qualidade de Vida, na busca maior efetividade clínica possível.

De uma maneira geral, os grandes estudos envolvendo o uso de terapia combinada no tratamento dos sintomas miccionais (todos patrocinados) tem evidenciado ganho com as diferentes estratégias de associação, nos mais diversos contextos clínicos.

Importante ressaltar, no entanto, que em todas as análises a taxa de efeitos colaterais da associação medicamentosa (qualquer que seja) também se mostra superior às das diferentes monoterapias.

Iniciemos com a avaliação dos estudos MTOPS e COMBAT, amplamente citados e replicados sobre a associação de alfa bloqueadores. Embora utilizem inibidores de 5 @ redutase distintos, seus resultados são bastante parecidos. De forma simplista, pode -se a agregar seus benefícios da seguinte forma^{4,5}:

- Melhora da progressão sintomas: 9-11%
- Diminuição da taxa de retenção urinária: 2-4,6%
- Diminuição da incidência de intervenções cirúrgicas: 4-5,4%

No entanto, estudos menos discutidos e divulgados sobre o impacto da sua associação na função sexual e no status mental também relatam impacto significativo desta estratégia de tratamento; metanálise publicada por Favalli e col evidenciou risco 1,81 maior de disfunção erétil e 1,58 maior de alteração de libido no grupo tratado, quando comparado ao placebo⁹. Outras publicações também têm chamado a atenção para um potencial aumento nos casos de depressão^{10,11}.

Dessa forma, e longe de negar que alguns indivíduos realmente se beneficiam da associação, não deixo de pensar na legião de indivíduos medicados em quem os benefícios não serão observados, apesar dos efeitos colaterais agregados. Entendo que um abrangente estudo de custo-benefício envolvendo a eficácia aclamada X eventos adversos conhecidos seja de extremo interesse científico, nesse contexto.

Na mesma linha de raciocínio, e após avaliar os resultados estatísticos dos estudos sobre associação alfa bloqueador/antimuscarínicos, também me pergunto o efeito clínico real de uma diminuição de para a grande maioria de indivíduos, em uso dessa estratégia. Metanálise recente a respeito

desse tópico evidencia uma melhora de 0,6 pontos no IPSS, diminuição em 0,7 micções/24 horas e queda de 0,43 episódios de perda/24 horas¹². Mais uma vez, discute-se aqui o tratamento de uma condição onde o tratamento, ou a percepção de melhora, envolve muitas questões individuais e não apenas a melhora objetiva.

Dessa forma, reforço o ponto de vista de que os dados estatísticos são uma ferramenta que nos abre novas perspectivas de tratamento e nos dá segurança de conduta, mas que precisa ser analisada de forma individualizada a fim de otimizar a efetividade clínica e a percepção de desfecho de quem está sendo tratado.

Por fim, ao analisarmos os estudos disponíveis a respeito da terapia combinada de antimuscarínicos e mirabegrona, no manejo da bexiga hiperativa refratária, a questão da eficácia clínica real também vem à tona¹³. Quando os números mostram uma diminuição de 0,2 ou 0,23 episódios de perda em 24 horas quando comparado à cada uma das drogas em monoterapia ou uma diminuição de 0,39 à 0,56 idas ao banheiro em 24 horas (também em relação às monoterapias)^{11,12}, me parece clara a necessidade absoluta, mais uma vez, de se individualizar a prescrição e a análise de eficácia para cada paciente.

Taxas de aderência a longo prazo

Verificando-se as taxas de aderência disponíveis (de qualquer estratégia de terapia farmacológica combinada a médio e longo prazo), fica claro que a aderência ao tratamento ainda é um importante questão a ser avaliada- e melhorada.

O quanto desses números se deve à perda de eficácia, ao desenvolvimento de efeitos colaterais, à melhora dos sintomas ou à falta de orientação no momento da prescrição (condição clínica/duração prolongada do tratamento), ainda é uma questão em aberto.

Porém, sem dúvida nenhuma, quando a manutenção da efetividade clínica é o foco do tratamento, fica evidente a necessidade de tentarmos melhorar os pontos que nos cabem, sobretudo o alinhamento de expectativas com os resultados e as orientações a respeito da duração do tratamento.

Tabela 1. Indicações e combinações farmacológicas eventuais, segundo o contexto clínico

| LUTS alto risco de progressão | LUTS misto refratário | LUTS misto refratário com alto risco progressão | LUTS e DSE |
|---------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| Alfa bloqueador + inibidor 5@redutase | 1. Alfa bloqueador + antimuscarínicos 2. Alfa bloqueador + mirabegrona 3. Alfa bloqueador + antimuscarínicos + mirabegrona | Anteriores + inibidor de 5@ redutase | @bloqueador + inibidor de PDE-5 |

Cindolo e colaboradores¹⁵ descreveram taxas de aderência da ordem de 9% após 1 ano e de 3% após cinco anos de acompanhamento em paciente com indicação de terapia combinada de alfa bloqueadores e inibidores de 5 @reductase. Em um estudo holandês, apenas 51% dos pacientes mantinham a aderência à associação de alfa bloqueadores e antimuscarínicos, após o primeiro ano de tratamento¹⁶.

Efeitos colaterais associados, anti colinérgic burden e custos

O custo do tratamento, em nosso meio, sem dúvida nenhuma é um grande fator limitante na manutenção de uso de algumas das estratégias farmacológicas discutidas, por períodos prolongados.

Independentemente da terapia combinada proposta, a associação de drogas, apesar de apresentar efeitos clínicos satisfatórios, também potencializa o desenvolvimento de efeitos colaterais.

Conforme discutido previamente, o impacto na função erétil e na libido pode ser um importante fator limitante na prescrição e na aderência, a longo prazo, do inibidores de 5 @reductase, assim como o desenvolvimento de estados depressivos^{18,19}.

Grande atenção tem sido dada, e devemos ficar atentos, para o impacto potencial do uso de medicações anticolinérgicas, uma vez que evidências tem surgido e ganhado robustez científica na associação entre o uso de tais fármacos e um risco elevado e significativo de desenvolvimento de demência e mal de Alzheimer; e esse me parece um ponto fundamental que deve ser associado às já conhecidas limitações conhecidas relacionadas ao uso dessas medicações em indivíduos com constipação intestinal, queixas de boca seca e antecedente de glaucoma de ângulo fechado²⁰.

Conclusões

A terapia combinada individualizada é uma evolução real e com potencial de benefício significativo em contextos clínicos reais de LUTS em ambos os gêneros e em condições clínicas variáveis. Ela abre expectativas de resgate em quadros refratários à monoterapia inicial, além de poder influenciar a história natural de determinadas condições.

No entanto, o impacto clínico individualizado do tratamento deve ser considerado levando-se em consideração a resposta clínica, os custos e, principalmente, os potenciais efeitos colaterais a médio e a longo prazo.

É fundamental que a abordagem e o tratamento dos sintomas miccionais seja multifatorial a fim de otimizar a efetividade clínica do tratamento, lembrando que a terapia farmacológica é apenas um dos aspectos desse tratamento;

e que, **independentemente da terapia farmacológica combinada proposta, a associação de drogas (apesar de apresentar efeitos clínicos satisfatórios), também potencializa o desenvolvimento de efeitos colaterais.**

Apenas após a discussão de todas essas variáveis é que podemos definir com nossos clientes qual o melhor caminho a seguir, pois nem sempre o indivíduo real se encaixa no Guideline ou no último trial clínico. As diretrizes e os estudos são feitos em benefício das pessoas reais- e não o contrário.

Referências

1. Zhao S, Chen C, Chen Z, Xia M, Tang J, Shao S, Yan Y. Relationship between Metabolic Syndrome and Predictors for Clinical Benign Prostatic Hyperplasia Progression and International Prostate Symptom Score in Patients with Moderate to Severe Lower Urinary Tract Symptoms. *Urol J*. 2016 Jun 28;13(3):2717-26.
2. Yin Z, Yang JR, Rao JM, Song W, Zhou KQ. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index, and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J Androl*. 2015 Sep-Oct;17(5):826-30. doi: 10.4103/1008-682X.148081.
3. Serati M, Andersson KE, Dmochowski R, Agrò EF, Heesakkers J, Iacovelli V, Novara G, Khullar V, Chapple C. Systematic Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):129-168. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.029. Epub 2018 Oct 4.
4. De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Combination therapies for improved management of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Barc)*. 2016 Sep;52(9):501-517.
5. Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, Meehan AG, Suryanawanshi S, Lee JY, Rotonda J, Kusek JW, Nyberg LM Jr; Medical Therapy of Prostatic Symptoms Research Group. Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):1030-2; discussion 1032-3. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.004. Epub 2008 Jul 17.
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. 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 Jan;57(1):123-31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035. Epub 2009 Sep 19. Erratum in: *Eur Urol*. 2010 Nov;58(5):801.
7. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1099-1109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038. Epub 2015 Jan 19. Review.
8. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER (Non-Neurogenic) IN ADULTS: AUA/SUFU GUIDELINE amendment. *J Urol*. 2015 May;193(5):1572-80. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.087. Epub April, 2019.
9. Coyne K, Revicki D, Hunt T. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Quality of Life Research* 2002;11:563.

10. Favilla V, Russo GI, Privitera S, Castelli T, Giardina R, Calogero AE, Condorelli RA, La Vignera S, Cimino S, Morgia G. Impact of combination therapy 5-alpha reductase inhibitors (5-ARI) plus alpha-blockers (AB) on erectile dysfunction and decrease of libido in patients with LUTS/BPH: a systematic review with meta-analysis. *Aging Male*. 2016 Sep;19(3): 175-181. Epub 2016 Jun 16
11. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD006015. doi: 10.1002/14651858.CD006015.pub3.
12. Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK, Hayward J, Dixon S. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1;177(5):683-691. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0089.
13. Gong M, Dong W, Huang G, Gong Z, Deng D, Qiu S, Yuan R. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1781-92. doi: 10.1185/03007995.2015.1074067. Epub 2015 Aug 20.
14. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronerio J, Mitcheson D, Herschorn S, Saleem T, Huang M, Siddiqui E, Stölzel M, Herholdt C, MacDiarmid S; BESIDE study investigators. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):136-145. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.030. Epub 2016 Mar 8.
15. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, Ridder A, Stoelzel M, Pairedy A, Yoon SJ, Al-Shukri S, Rechberger T, Mueller ER. Long-term Safety and Efficacy of Mirabegron and Solifenacin in Combination Compared with Monotherapy in Patients with Overactive Bladder: A Randomised, Multicentre Phase 3 Study (SYNERGY II). *Eur Urol*. 2018 Oct;74(4):501-509. doi:10.1016/j.eururo.2018.05.005. Epub 2018 Jun 1.
16. Cindolo L, Pirozzi L, Sountoulides P, Fanizza C, Romero M, Castellan P, Antonelli A, Simeone C, Tubaro A, de Nunzio C, Schips L. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? *BMC Urol*. 2015 Sep 21;15:96. doi: 10.1186/s12894-015-0090-x
17. Drake MJ, Bowditch S, Arbe E, Hakimi Z, Guelfucci F, Amri I, Nazir J. A retrospective study of treatment persistence and adherence to α -blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. *BMC Urol*. 2017 May 22;17(1):36. doi: 10.1186/s12894-017-0226-2.
18. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD006015. doi: 10.1002/14651858.CD006015.pub3.
19. Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK, Hayward J, Dixon S. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1;177(5):683-691. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0089.
20. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):401-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.

Davidson Bezerra da Silva

Assistente doutor Disciplina de Urologia Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Fernando Gonçalves de Almeida

Doutor em Urologia pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Qual sua preferência para tratamento de bexiga hiperativa refratária ao tratamento clínico?

A *International Continence Society* (ICS) define a incontinência urinária de urgência (IUU) como a perda urinária de urina associada a urgência miccional, sendo um dos subtipos mais severos de incontinência urinária (IU)¹. A urgência miccional é definida como sendo um desejo súbito de urinar associado à dificuldade de conter a urina¹.

A IUU, sintoma comum na Bexiga Hiperativa (BH), é uma condição crônica que afeta substancialmente a qualidade de vida de milhões de pacientes^{2,3}. Estudos que avaliaram pacientes com IUU refratária, através de questionários validados, demonstraram importante impacto desta condição na qualidade de vida de suas portadoras⁴. Aspectos psicológicos, ocupacionais, sociais, domésticos, físicos e sexuais podem ser intensamente afetados².

A BH é uma síndrome caracterizada pela presença de urgência urinária, com ou sem a presença de IU, geralmente associada ao aumento da frequência miccional (polaciúria) e noctúria na ausência de patologias locais¹. É provável que, a etiologia da BH, seja multifatorial, em que mudanças anatômicas e na composição corporal, bem como fatores relacionados ao estilo de vida e comorbidades possam ter graus variados de implicação⁵.

A BH é uma condição que tem alta prevalência e afeta, aproximadamente, 12 a 17% da população adulta e sua prevalência aumenta com a idade^{5,6}. Nos EUA, a IUU afeta 17% das mulheres acima de 45 anos e 27% das mulheres acima de 75 anos de idade⁴.

Uma revisão sistemática americana, que avaliou o impacto econômico da IUU em pacientes com idade superior a 25 anos e portadores de BH, bem como IUU, estima um gasto anual de 82,6 milhões de dólares em 2020⁷. Fraldas e PADS foram os grandes responsáveis pelos custos elevados dos cuidados com os portadores de IUU (70%), sendo que custos com casa de repouso (14%), tratamento (9%), complicações (6%) e diagnóstico (1%) também foram considerados⁷. Sendo assim, baseado na contribuição relativa dos custos dos PADS e estadia em casa de repouso comparado com os custos do tratamento, sugeriu-se que o tratamento eficaz da IUU e suas complicações podem diminuir o impacto econômico da IUU e, por consequência, resultando em redução dos custos para os serviços de saúde⁷.

O manejo inicial da BH pode compreender a combinação de mudanças no estilo de vida, através de medidas comportamentais, tais como a reabilitação do assoalho pélvico, treinamento vesical e controle da ingesta hídrica, também conhecidos como tratamento de primeira linha, com a utilização de medicamentos por via oral, como os anticolinérgicos que constituem, juntamente com os beta-3 agonistas, as terapias de segunda linha^{5,6,8}. Entretanto, as medidas comportamentais requerem uma contínua aderência e os efeitos colaterais dos anticolinérgicos, bem como sua baixa eficácia, são os principais responsáveis pela descontinuidade do tratamento^{5,6}. Embora alguns estudos tenham de-

monstrado que, a médio prazo, a mirabegrona, um beta-3 agonista, tenha resultados semelhantes aos anticolinérgicos, a eficácia e a tolerabilidade a longo prazo desta droga ainda precisam ser melhor avaliadas⁵.

A *American Urological Association* (AUA) estabelece a aplicação intradetrusora de toxina botulínica do tipo A (BonT-A), a neuromodulação sacral (NMS) e a estimulação periférica do nervo tibial posterior como tratamentos de terceira linha para pacientes com diagnóstico de Síndrome da BH, refratários aos tratamentos de primeira e segunda linhas^{5,8}. O *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o neuromodulador sacral (InterStim[®]) como opção de tratamento da BH refratária em 1997^{3,9}. Desde então, seu uso vem progressivamente aumentando em todo o mundo^{3,10}. A aprovação para o uso de BonT-A no tratamento da BH idiopática ocorreu em 2014⁵.

A NMS destina-se a fornecer estimulação elétrica contínua através da implantação de eletrodos nas raízes do nervo sacral⁶. O primeiro estágio do procedimento, consiste na colocação de eletrodos via forame sacral, usualmente S-3, o qual será acoplado a um gerador externo provisório^{4,6}. A fase de teste (provisória) tem a duração de 1-2 semanas. Caso a estimulação seja bem sucedida, um gerador de pulso definitivo é implantado^{4,6}. Acredita-se que o mecanismo de ação do neuromodulador ocorra por meio das vias aferentes, proporcionando reorganização dos reflexos espinhais e regulação da atividade cortical⁶.

A aplicação intradetrusora de BonT-A é um tratamento minimamente invasivo que pode ser usado tanto para pacientes com BH de origem idiopática ou neurogênica⁶. A sua aplicação ocorre por visão direta através de cistoscopia⁶. A ação da BonT-A ocorre na placa motora, mais especificamente na terminação nervosa pré-sináptica¹¹. O uso clínico da BonT-A é baseado justamente em sua habilidade de provocar um bloqueio neuromuscular altamente específico, através da interrupção da liberação da acetilcolina, nos terminais nervosos pré-sinápticos somáticos e autonômicos^{6,12}.

Apesar da NMS ser uma terapia minimamente invasiva efetiva, efeitos adversos podem ocorrer após a implantação⁵. O efeito adverso mais comum, relacionado ao aparelho, é a mudança indesejável da estimulação, bem como dor no local e migração do implante⁵. Alguns pacientes necessitam que seu dispositivo seja reprogramado durante o seguimento devido à diminuição do efeito terapêutico⁵. Outras possíveis desvantagens incluem a troca da bateria de 5 a 8 anos após o implante e a sua incompatibilidade com os aparelhos de ressonância nuclear magnética (RNM)⁵. Logo, pacientes que necessitam ser submetidos rotineiramente a exames de RNM (p. ex., portadores de doença neurogênica ou hérnia de disco) são menos candidatos a NMS⁵.

Os efeitos adversos mais comuns após a aplicação intravesical de BonT-A são o resíduo pós miccional aumentado com necessidade de cateterismo intermitente limpo (CIL) e o aumento das infecções do trato urinário inferior (ITUs)^{5,9}. Os efeitos da BonT-A tendem a desaparecer após 6-12 meses da sua aplicação e, dessa feita, após estes períodos, reações são necessárias com o intuito de manter o controle da sintomatologia⁵.

Tanto a BonT-A quanto a NMS são consideradas excelentes alternativas de terceira linha no tratamento da IUU refratária, porém não há um consenso de superioridade entre elas². Um adequado algoritmo que sugira uma sequência para o uso destas terapias ainda não foi estabelecido, apesar da existência de diversos *guidelines* que as recomende⁵. Múltiplos fatores podem influenciar na escolha: preferência do paciente, experiência do cirurgião, recursos disponíveis e considerações financeiras⁵.

Niu et al², em uma metanálise, afirmaram que a BonT-A é mais efetiva na redução dos episódios de IUU por dia em um período de 6 meses quando comparado a NMS, entretanto, essa diferença não é observada após 12 e 24 meses². Amundsen et al³ obtiveram resultados semelhantes após 24 meses de seguimento, ou seja, não observaram diferença na diminuição nos episódios de IUU durante o dia promovidos por ambas as terapias³.

O estudo ROSETTA demonstrou que as injeções intradetrusoras de BonT-A (200 U) quando comparadas a NMS, resultaram em maior redução na média diária de episódios de IUU e maior satisfação, embora com um aumento do risco de ITUs e necessidade de CIL transitório⁴. Sendo assim, pacientes com infecção urinária de repetição, a aplicação de BonT-A pode não ser a primeira opção devido ao risco do aumento do RPM após o procedimento⁵.

Khan et al¹³, em um estudo coorte prospectivo não randomizado encontraram uma taxa 43% de cateterismo intermitente limpo (CIL) após aplicação de 200U BonT-A¹³. Entretanto, em um estudo multicêntrico publicado em 2018 em que se utilizou a dosagem de 200U para tratamento de pacientes com BH idiopática refratária, não foram observados casos de retenção urinária, corroborando as baixas taxas observadas em estudos prévios³. Neste mesmo estudo, apesar das baixas taxas de ITU encontradas, em comparação ao comumente relatado na literatura, elas eram mais elevadas, em comparação ao grupo que foi submetido ao implante do neuromodulador sacral³.

O risco potencial de retenção urinária pode limitar a viabilidade da terapia em pacientes idosos, os quais podem não ter habilidade para a realização de CIL⁵. Outro fator limitante nessa faixa etária seria a necessidade de reações, o que poderia por em risco pacientes fragilizados⁵. Amundsen et al afirmaram que mulheres idosas com múltiplas comorbidades

e importante comprometimento da qualidade de vida tiveram uma menor resposta e satisfação ao tratamento com BonT-A que a NMS⁷.

Desta forma, o avançar da idade e a presença de importantes comorbidades poderiam aumentar o risco de complicações a depender da terapia de terceira linha empregada⁵. Uma cognição inadequada, bem como uma mobilidade reduzida, poderia impactar de forma negativa a eficácia e adesão aos tratamentos⁵.

Peters et al¹⁴ avaliaram o impacto da idade na resposta ao tratamento com NMS. Eles demonstraram que a NMS é igualmente efetiva no tratamento da BH em diversas faixas etárias¹⁴. Smits et al¹⁵ reportaram o implante de neuromodulador sacral em 20 pacientes, os quais previamente haviam sido tratados com BonT-A. A maioria desses pacientes (n=17) descontinuaram a aplicação da neurotoxina devido a eficácia, porém alguns buscavam uma solução mais permanente e com resultados satisfatórios (n=3)¹⁵.

Desordens funcionais do trato urinário inferior frequentemente coexistem com desordens fecais, dor pélvica e disfunções sexuais⁵. Comparado a BonT-A, a NMS apresenta vantagem, á medida que pode tratar concomitantemente a micção e defecação⁵. Balchandra et al, em um estudo em que comparou a eficácia da NMS a aplicação de BonT-A, afirmaram que, aproximadamente, 23% das pacientes que optaram pelo implante do neuromodulador, o fizeram devido a existência concomitante de sintomas intestinais⁶.

A NMS tem um custo inicial maior quando comparado a aplicação intra-detrusora de BonT-A, porém a longo prazo, seus custos diminuem e sua eficácia aumenta^{10,16}. Á medida que a BH é uma condição crônica e que requer tratamento ao longo de muitos anos, a duração prolongada dos efeitos da NMS é um fator que poderia justificar o seu uso em detrimento a outras terapias de terceira linha¹⁰. Um estudo canadense afirma que a NMS tem um custo-efetividade maior em comparação a BonT-A após 5 anos¹⁷. Outro estudo, este realizado na Itália, afirmou que após 3 anos já é possível observar uma maior custo-efetividade da NMS em relação a aplicação de BonT-A¹⁸.

No entanto, a preferência do paciente é um fator importante para o processo de decisão e sempre deve ser levado em conta⁵. Bons conselhos são importantes e os prós e contras dos tratamentos devem ser exaustivamente discutidos⁵.

Conclusão

No manejo da BH refratária, múltiplos tratamentos invasivos estão disponíveis, porém, até o momento, nenhum deles mostra evidente superioridade sobre o outro. Caso não se obtenha resultados satisfatórios com uma terapia de terceira linha, pode ser tentada outra. A seleção e aconselha-

mento adequado contribuem para o processo de tomada de decisão, sendo fundamental para gerenciar as expectativas e obter um bom resultado no tratamento do paciente com BH refratária.

Pacientes que optam pela aplicação de BonT-A precisam estar cientes do risco de retenção urinária bem como de ITU pós procedimento. Desta forma, eles precisam estar mental e fisicamente preparados para a realização de CIL. A escolha do tratamento é dependente de vários fatores, incluindo idade, comorbidades, preferência do paciente, experiência cirúrgica e preocupações financeiras, os quais devem ser levados em conta antes do início do tratamento.

Referências

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A, Standardization Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-Committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
2. Niu HL, Ma YH, Zhang CJ. Comparison of OnabotulinumtoxinA versus sacral neuromodulation for refractory urinary urge incontinence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2018 Dec;60:141-48.
3. Amundsen CL, Komesu YM, Chermansky C, Gregory WT, Myers DL, Honeycutt EF, Vasavada SP, Nguyen JN, Wilson TS, Harvie HS, Wallace D. Two-Year outcomes of sacral neuromodulation versus OnabotulinumtoxinA for refractory urgency urinary incontinence: a randomized trial. *Eur. Urol*. 2018 Jul;74(1):66-73.
4. Amundsen CL, Richter HE, Menefee S, Vasavada S, Rahn SS, Kenton K, Harvie HS, Wallace D, Melkie S. The Refractory Overactive Bladder: Sacral Neuromodulation vs. Botulinum Toxin Assessment: ROSETTA trial. *Contemp Clin Trials*. 2014 Mar;37(2):272-83
5. Marcelissen T, Cornu JN, Antunes-Lopes T, Geavlete B, Delongchamps NB, Rashid T, Rieken M, Rahnema'i MS. Management of Idiopathic Overactive Bladder Syndrome: What Is the Optimal Strategy After Failure of Conservative Treatment? *Eur Urol Focus*. 2018 Sep;4(5):760-67.
6. Balchandra P, Rogerson L. Women's perspective: intra-detrusor botox versus sacral neuromodulation for overactive bladder symptoms after unsuccessful anticholinergic treatment. *Int Urogynecol J* 2014 Aug; 25(8):1059-64.
7. Coyne KS, Wein A, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Milsom I. Economic Burden of Urgency Urinary Incontinence in the United States: A Systematic Review. *J Manag Care Pharm* 2014 Feb;20(2):130-40.
8. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada VP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol* 2019 Sep;202(3):558-63
9. Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, Comiter C, Culkin D, Bennett J, Zylstra S, Berg KC, Kan F, Irwin CP. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2015 Mar;34(3):224-30.
10. Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, Comiter C, Culkin D, Bennett J, Zylstra S, Kan F, Thiery E. Three-year

- follow up results of a prospective, multicenter study in overactive bladder subjects treated with sacral neuromodulation. *Urology* 2016 Aug;94:57-63.
11. O'Brien CF. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain*. 2002 Nov-Dec;18:(6 Suppl):S182-S190. Review
 12. Montecucco C, Molgo J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol* 2005 Jun;5(3):274-9.
 13. [Khan S, Kessler TM, Apostolidis A, Kalsi V, Panicker J, Roosen A, Gonzales G, Haslam C, Elneil S, Fowler CJ, Dasgupta P. What a patient with refractory idiopathic detrusor overactivity should know about botulinum neurotoxin type a injection. *J Urol* 2009 Apr;181(4):1773-78
 14. Peters KM, Killinger KA, Gilleran J, Boura JA. Does patient age impact outcomes of neuromodulation? *Neurourol Urodyn* 2013 Jan;32(1):30-6.
 15. [15] Smits MA, Oerlemans D, Marcelissen TA, Van Kerrebroeck PE, De Wachter SG. Sacral neuromodulation in patients with idiopathic overactive bladder after initial botulinum toxin therapy. *J Urol* 2013 Dec;190(6):2148-52.
 16. Arlandis S, Castro D, Errando C, Fernández E, Jiménez M, González P, Crespo C, Staeuble F, Rodríguez JM, Brosa M. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation compared to botulinum neurotoxin a or continued medical management in refractory overactive bladder. *Value Health* 2011 Mar-Apr;14(2):219-28
 17. Hassouna MM, Sadri H. Economic evaluation of sacral neuromodulation in overactive bladder: a Canadian perspective. *Can Urol Assoc J*. 2015 Jul-Aug;9(7-8):242-47.
 18. Bertapelle MP, Vottero M, Popolo GD, Mencarini M, Ostardo E, Spinelli M, Giannantoni A, D'Áusilio A. Sacral neuromodulation and Botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a cost-utility analysis in the perspective of Italian Healthcare System. *World J Urol*. 2015 Aug; 33(8):1109-17.

Marcus Vinicius Sadi

Prof. Adjunto e livre-docente de Urologia. Coordenador do setor de Uro-Oncologia da Unifesp

Papel da associação dos novos anti-andrógenos ao bloqueio androgênico convencional no câncer da próstata sensível a castração

Nos idos de 1980 um endocrinologista de Quebec, Canadá, F. Labrie propôs que a adição de flutamida, um bloqueador puro do receptor androgênico, associado ao bloqueio androgênico convencional realizado com análogo do LHRH (LHRH-A) ou com a orquiectomia bilateral (denominado bloqueio androgênico completo ou máximo), promoveria ganho de sobrevida quando comparado com o uso do bloqueio hormonal simples (**Labrie F et al. *Hormone Research* 1983, 18:18**). Entretanto, uma meta-análise realizada mais de uma década depois com cerca de 8000 pacientes mostrou que o ganho de sobrevida não foi significativo (**Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet* 2000, 355: 1491**) e esse conceito terapêutico ficou relativamente abandonado pelos urologistas.

Após a confirmação que o uso de docetaxel (D) apresentava resultados favoráveis para os pacientes com câncer da próstata metastático (**Tannock IF et al. *N Engl J Med* 2014,15:1502**) houve um interesse na investigação da associação dessa droga com o LHRH-A.

Três estudos importantes apresentaram resultados distintos ao randomizarem pacientes para D+LHRH-A versus somente LHRH-A. O estudo GETUG-15 não demonstrou diferença de sobrevida mediana com um *Hazard ratio* (HR)=1.0 (**Gravis G et al. *Lancet Oncology* 2013, 14; 149**) enquanto que os estudos CHAARTED (**Sweeney et al. *N Engl J Med* 2015: 373:737**) e STAMPEDE (**James ND et al. *Lancet* 2016, 19:387**) mostraram benefício da associação (HR=0.61; HR=0.78, respectivamente).

Com o desenvolvimento de novas drogas hormonais como a abiraterona e de novos bloqueadores do receptor androgênico como a enzalutamida e a apalutamida, mais modernos e potentes, o conceito de bloqueio androgênico máximo foi recentemente revisitado.

Dois estudos pivotais são aqui analisados, cujos resultados principais estão detalhados na tabela 1.

Estudo ENZAMET

Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31.

Estudo Titan

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.

Em ambos os estudos o bloqueio androgênico convencional (maioria com LHRH-A) foi introduzido antes da randomização com os novos bloqueadores do receptor androgênico.

Tabela 1. Características principais dos estudos TITAN e ENZAMET.

| Câncer da próstata metastático sensível à castração (mCPSC) | Estudo Titan, 2019 (apalutamida - APA) | Estudo Enzamet, 2019 (enzalutamida - ENZA) |
|--|---|--|
| Patrocinador | Janssen Research and Development | Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP), University of Sydney |
| ECOG (1-5) | 0-1 | 0-2 |
| Critérios de inclusão | mCPSC: 100% ósseas 11% viscerais Docetaxel: aceito (11%) Anti-andrôgenos: não | mCPSC: 100% ósseas 11% viscerais Docetaxel: pré-planejado (16%) |
| Tratamento local prévio: Prostatectomia ou radioterapia | 16% | 42% |
| Alto volume de doença (critérios CHAARTED) | 63% | 52% |
| Randomização | 1:1 240 mg APA vs. Placebo | 1:1 160 mg ENZA vs anti-andrôgenos 1ª geração (AA) flutamida, nilutamida ou bicalutamida) |
| Objetivos primários (Endpoints)* | Sobrevida livre de progressão radiológica Sobrevida global | Sobrevida global Secundário: Progressão clínica |
| Número de pacientes | 1052 | 1125 |
| Idade mediana (anos) | 68 | 69 |
| Tempo mediano de seguimento | 24 meses | 34 meses |
| Pacientes ainda no estudo | 87% APA 46% Placebo | 62% ENZA 34% AA |
| Tempo mediano de sobrevivida livre de progressão radiológica) | Não atingido para APA 22 meses Placebo (HR 0.48) | ND |
| Sobrevida livre de progressão clínica ou radiológica | Com 24 meses 68% APA 47% Placebo (HR 0.48) | Com 34 meses 68% ENZA 41% AA (HR 0.40) |
| Sem progressão bioquímica (PSA) | Com 24 meses 75% APA 36% Placebo (HR=0,26) | Com 34 meses 67% ENZA 37% AA (HR=0,39) |
| Sobrevida global | Mediana não atingida com 24 meses: 82% vivos APA 73% vivos Placebo (HR 0.67) | Mediana não atingida com 34 meses: 80% vivos ENZA 72% vivos AA (HR 0.67) |
| Necessidade de introdução de novas terapias durante o seguimento | QT: HR 0.39 a favor da APA Eventos esqueléticos: HR 0.8 a favor da APA Sintomas locais: HR 1.2 | 29% ENZA 57% AA |
| Efeitos adversos levando a suspensão do estudo | 8% APA 5% Placebo | 16% ENZA 3% AA |

ND: não disponível.

Critérios do PWG-2: Prostate working group 2.

É interessante notar que os dois estudos apresentam conclusões similares, embora tenham critérios de seleção, desenho e parâmetros primários distintos. Em ambos ficou demonstrado que existe ganho no tempo de progressão clínica/radiológica da doença e de sobrevivida quando essas drogas são associadas ao bloqueio androgênico clássico. Houve melhora em praticamente todos os *endpoints* secundários estudados como tempo para introdução de novas terapias, tempo para aparecimento de dor e tempo de progressão bioquímica.

Isso significa que está sendo criado um novo padrão de tratamento para os casos câncer da próstata metastático sensível a castração, caracterizado por um retorno ao conceito do bloqueio androgênico máximo. Porém dois pontos são importantes ainda precisam de maior análise. Não me

parece claro quais as respostas dos pacientes que estavam nos grupos placebo e que eventualmente acabaram por receber a droga (*crossover*). Essa informação é importante pois se as respostas de longo prazo forem similares a implicação é óbvia, uma vez que esses pacientes têm sobrevivida mediana de muitos anos e com isso evitar-se-ia os custos e os efeitos colaterais dessa associação terapêutica logo no início do diagnóstico. O segundo ponto refere-se a qual droga usar primeiro? Não sabemos se os custos, disponibilidade de acesso ou efeitos adversos de cada uma delas será o determinante para sua indicação. E por fim a superioridade da combinação não foi bem documentada para pacientes com idade superior a 70 ou 75 anos e nem para aqueles que desenvolveram doença metastática após o tratamento radical local.

Disfunção miccional por mielomeningocele

Marcela Leal da Cruz

Professora da Pós-Graduação UNIFESP

Antonio Macedo Jr.

Departamento de Urologia NUPEP e AACD. Professor da Pós-Graduação

Selecionamos para esta análise dois artigos publicados pelo nosso grupo que são relevantes no capítulo das bexigas neurogênicas por mielomeningocele, especificamente no aspecto dos resultados urológicos da cirurgia fetal e como isto pode influenciar no padrão da bexiga neurogênica.

Este assunto veio à tona a partir do trabalho MOMS, que comparou de forma randomizada pacientes com mielomeningocele operado *in utero* e após o nascimento na forma tradicional nas primeiras horas de vida. Os resultados foram favoráveis à cirurgia fetal por reduzir de forma significativa o uso de DVP (derivação ventrículo peritoneal) e melhor função motora e de MMII. Entretanto, mesmo tendo este estudo na sua parte urológica sido publicado posteriormente por Brock e cols e os resultados sugerirem algum benefício da cirurgia fetal, eram visíveis as limitações metodológicas, uma vez que os doentes foram seguidos em diversos centros espalhados nos EUA sem padronização de estudo urodinâmico o que limita o poder dos dados apresentados. Na verdade não se apresentou informações detalhadas habitualmente expressas no estudo urodinâmico também.

Nosso grupo foi o primeiro a publicar um estudo prospectivo nesta área, numa série preliminar de 18 pacientes publicados no *Neurourology and Urodynamics* em 2015. Deste então seguiu-se uma série de 6 artigos incluindo os dois que se encontram aqui analisados

Podemos concluir neste primeiro artigo revisando os primeiros 100 pacientes, que apenas cerca de 15% dos pacientes tem um padrão vesical normal, sendo que os pacientes de alto risco (pressão de perda acima de 40cm H₂O e pressão de enchimento acima de 40cm H₂O) totalizam 55% dos casos. O refluxo vesicoureteral está presente em 20% dos pacientes. Estes dados são similares aos dados de pacientes operados após nascimento. Conclui-se portanto que do ponto de vista urológico, deve-se manter a mesma atenção com estes pacientes e se fazer um seguimento individualizado com base em dados e exames obtidos precocemente. Em nossa rotina, investigamos os pacientes com USG, cistouretrografia miccional e exame urodinâmico já com 3 meses para se definir o padrão vesical de cada paciente e instituir o tratamento adequado.

No segundo artigo, pudemos analisar apenas pacientes com idade superior a 5 anos e percebemos alguns dados significativos. Dos 14 doentes estudados, 12 faziam cateterismo (85,7%) e apenas 3 não tinham perdas urinárias (21,4%), dois destes entre os 3 que tinha sido submetidos a algum tipo de reconstrução vesical (2 ampliações e 1 mini-sling). O uso de fraldas era de 78,6% (11/14). Sendo assim, constata-se também a necessidade de se manter pacientes em cateterismo intermitente em altos índices e que o desafio de se obter continência urinária e fecal deve ser destacado.

Nosso grupo da NUPEP (www.nupez.org.br) assumiu há 2 anos o Serviço de Urologia da AACD e temos concentrado grandes esforços em promover a preservação da função renal e restauro da continência e qualidade de vida destes pacientes com bexiga neurogênica por mielomeningocele, consolidando-se como um dos centros com maior índice de reconstruções vesicais na especialidade.

BJU Int. 2019 Apr;123(4):676-681. doi: 10.1111/bju.14639. In utero myelomeningocele repair and urological outcomes: the first 100 cases of a prospective analysis. Is there an improvement in bladder function?

Macedo A Jr1,2, Ottoni SL1, Garrone G1, Liguori R1, Cavalheiro S3,4, Moron A4,5, Leal Da Cruz M1.

Objectives

To evaluate the first 100 cases of in utero myelomeningocele (MMC) repair and urological outcomes in a prospective analysis aiming to define possible improvement in bladder function.

Patients and methods

We used a protocol consisting of a detailed medical history, urinary tract ultrasonography, voiding cystourethrography, and urodynamic evaluation. Patients were categorised into four groups: normal, high risk (overactive bladder with a detrusor leak-point pressure >40cm H₂O and high filling pressures also >40cm H₂O), incontinent, and underactivity (underactive bladder with post-void residual urine), and patients were treated accordingly.

Results

We evaluated 100 patients, at a mean age of 5.8 months (median 4 months), classified as high risk in 52.6%, incontinent in 27.4%, with underactive bladder in 4.2%, and only 14.7% had a normal bladder profile. Clean intermittent catheterisation was initiated in 57.3% of the patients and anticholinergics in 52.6%. Antibiotic prophylaxis was initiated in 19.1% of the patients presenting with vesico-ureteric reflux.

Conclusion

The high incidence of abnormal bladder patterns suggests little benefit of in utero MMC surgery concerning the urinary tract.

Fetal Diagn Ther. 2019 Mar 18:1-4. doi: 10.1159/000496791. Urinary and Fecal Continence in 5-Year-Old Patients Who Underwent in utero Myelomeningocele Repair: A Prospective Study.

Macedo A Jr1,2, Cavalheiro S3,4, Moron A5,4, Lobouchenko T1, Dini FS1, Ottoni SL1, Garrone G1, Liguori R1, Leal da Cruz M6.

Abstract

Introduction

After the successful results of in utero myelomeningocele (MMC) repair presented by the Management of Myelomeningocele Study, the concept of fetal surgery was introduced in our institution in 2011. Since then, we have been able to follow prospectively a group of patients with attention to urological care. In the present study, we were interested in estimating urinary and fecal continence in this new subset of patients.

Material and methods

We selected from our database patients aged 5 years or older for evaluation of urinary and fecal continence. We reviewed all charts and completed a questionnaire to study aspects of urinary and fecal continence.

Results

We identified 14 patients, i.e., 4 (28.6%) males and 10 (71.4%) females. The mean age at MMC surgery was 25.6 gestational weeks. The uro-dynamic class was high-risk in 6 (42.9%), incontinent in 4 (28.6%), hypocontractile in 1 (7.1%), and normal in 3 (21.4%) patients. Three patients had undergone surgery (2 augmentations, i.e., 1 in association with a left colon ACE Macedo-Malone procedure and 1 mini-sling urethroplasty). Twelve patients underwent clean intermittent catheterization (CIC) (85.7%). Only 3 (21.4%) patients had no urinary leakage. Eleven patients (78.6%) used diapers. Eight patients (57.2%) underwent retrograde rectal irrigation and 11 (78.6%) complained of fecal loss. Eleven patients (78.6%) did not report an impact on their self-esteem.

Conclusion

Despite the use of CIC in 85.7% of the cases, the continence rate in MMC patients operated on in utero was low and 78.6% of the patients used diapers. This data can be used to educate parents about future conditions of their 5-year-old children and may stimulate the debate regarding further attempts (surgical or not) to improve fecal and urinary continence.

Fabio Ferro Rodrigues

Urologista da Disciplina de Urologia
do Centro Universitário Saúde ABC/
FMABC – Grupo de Urologia Geral

Ureter ectópico

AARN, 21 anos, sexo feminino, natural e procedente de Santo André.

Incontinência urinária persistente e contínua desde a infância, sem relação com esforço ou sintomas de urgência. Refere micções normais com intervalo miccional adequado. Nega nictúria, sintomas de armazenamento ou de esvaziamento.

Nega doenças neurológicas prévias, ITU's de repetição ou antecedentes cirúrgicos.

Nuligesta. Nega traumatismos genito-urinários.

Ao exame físico genital, presença de meato uretral tópico, ausência de prolapso, nota-se meato ectópico em parede antero-lateral esquerda da vagina com gotejamento contínuo de urina (Figura 1). Exames laboratoriais normais.

Realizada urografia excretora com boa excreção do contraste, sem retardo e sem dilatação pielocalicial. Nota-se presença de duplicidade completa de via excretora esquerda (Figura 2). Na uroressonância confirmando a duplicidade completa e ausência de dilatação (Figura 3).

Submetida a reimplante a Linch-Gregoir modificado do ureter ectópico sem intercorrências, (Figura 5) com prévia cateterização da meato ureteral ectópico até o rim (Figura 4) para facilitar a dissecação do ureter.

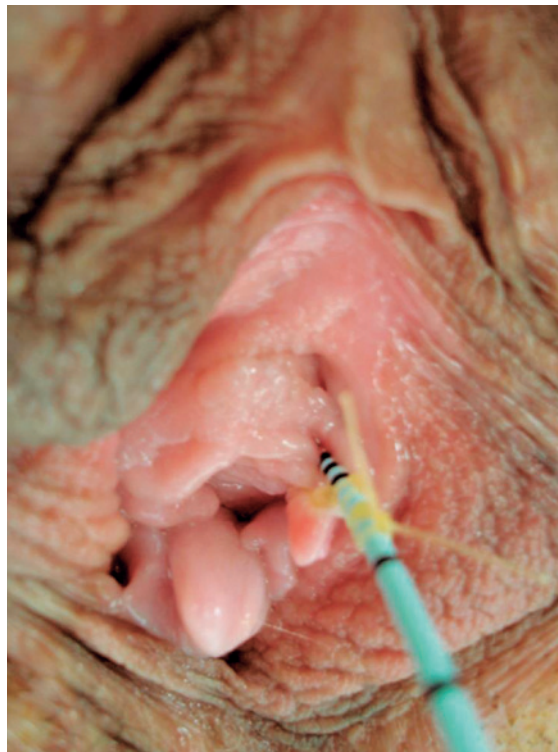


Figura 1.

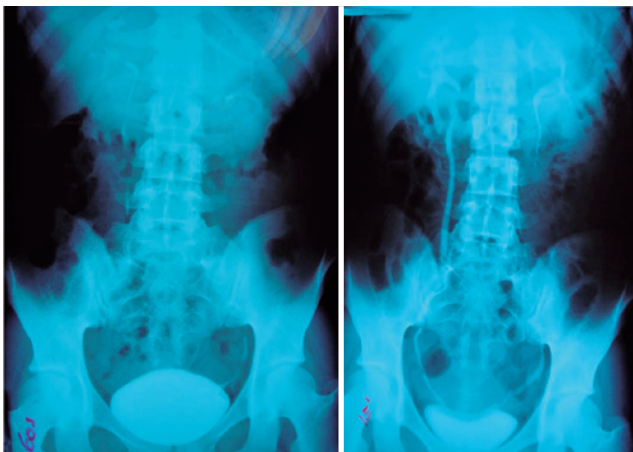


Figura 2. Urografia excretora.

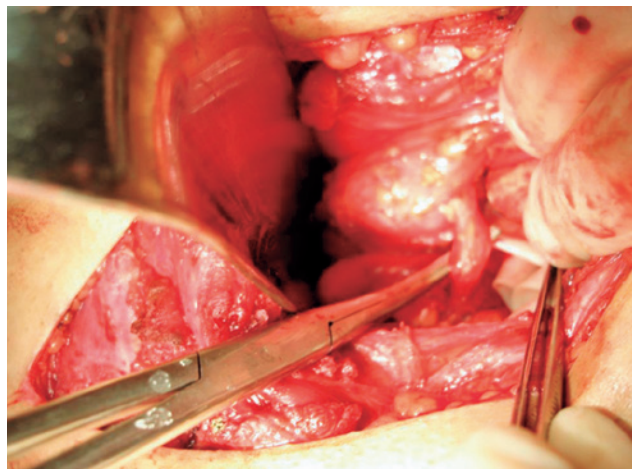


Figura 5. Reimplante ureteral.

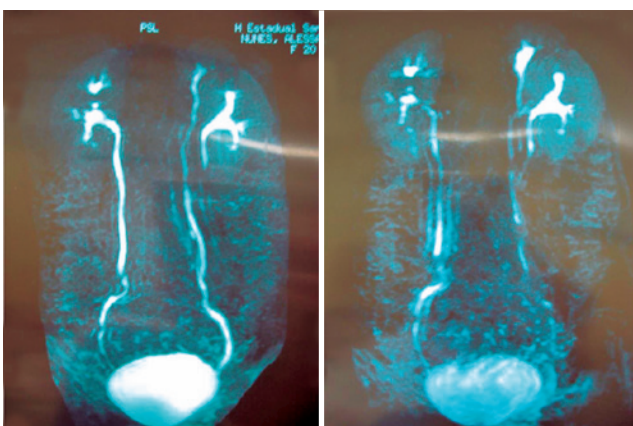


Figura 3. Uro-ressonância demonstrando duplicidade ureteral à esquerda.

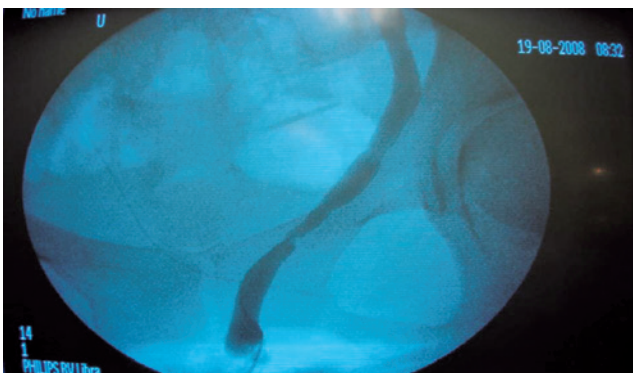


Figura 4. Cateterização do meato ureteral ectópico.

Discussão

A prevalência de ectopia ureteral é baixa e geralmente está associada à duplicidade pieloureteral. O sexo feminino é o mais acometido e o principal sintoma é a incontinência contínua, precoce e não associada a melhora com nenhum tipo de tratamento clínico. Nas meninas, o ureter ectópico geralmente drena para a uretra, útero ou para a vagina (como no nosso caso). Nos meninos, geralmente drena para a uretra perto da próstata ou para o sistema genital (epidídimos por exemplo).

As formas de tratamento podem ser a heminefroureterectomia quando a unidade renal ectópica são hipofuncionais ou displásicas, a uretropieloplastia e uretero-ureteroplastia das unidades ectópicas com a via excretora tópica; porém a desvantagem dessa técnica é o risco de complicação na via excretora normal (fistulas ou estenose) ou o reimplante ureteral quando a unidade renal ectópica for normal. Escolhermos o reimplante, pois a unidade renal ectópica era normal e afim de evitarmos complicações na via excretora tópica.

Referência

1. Ectopia ureteral como causa de incontinencia urinaria en niñas. Ureteral ectopia as a cause of urinary incontinence in girls. M. Alaminos Mingorance R. Fernández Valadés A.M. Ruiz Montes A.M. Ruiz Montes. Anales de Pediatría Volume 55, Issue 6, 2001, Pages 576-579.

Fístula retrouretral pós-tratamento radioterápico para câncer de próstata

Willy Baccaglini

Urologista da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saúde ABC/ FMABC – Grupo de Uro-oncologia

Enanyeli Rangel/Rene Sotelo

Instituto de Urologia, University of Southern California, Los Angeles, Estados Unidos

Homem, 52 anos, diagnosticado com câncer de próstata (CaP) em 2014 (G 3+3, T1cN0Mx, PSA inicial 11ng/dl), tratado com braquiterapia (BT) isolada (PSA nadir 1,8ng/dl) em um hospital privado na Guatemala. Em 2017, apresentou PSA 3,36ng/dl, foi submetido a PET-CT que evidenciou um linfonodo com atividade metabólica aumentada (SUV 6) em cadeia ilíaca interna à direita, e encaminhado para radioterapia externa (RT) de loja prostática e pelve, sem indicação de bloqueio hormonal (BH), com PSA pós de 0,04ng/dl.

Em 10/2018, iniciou com hematoquezia, associada a dor pélvica e testicular ao evacuar. Em 01/2019, em investigação com gastroenterologista, foi submetido a endoscopia (normal) e a colonoscopia que evidenciou proctite erosiva e úlcera retal actínica com sangramento em parede anterior de 5mm sugestiva de fístula retal (biópsia negativa para adenocarcinoma). Em 02/2019, iniciou com pneumatúria e fecalúria, sendo submetido a cistostomia e colostomia proximal em alça. Deu entrada no *Keck Hospital of University of Southern California* (USC) para avaliação do quadro de fístula em 06/2019. TC de pelve (08/2016) evidenciava presença do cateter de Foley intravesical via cistostomia, presença das sementes de BT na próstata, pequena coleção com nível hidroaéreo em comunicação com defeito na região o que sugeria fístula retrouretral, sem evidência de linfonodomegalias (Figura 1).

Manteve saída de urina fecalóide em cistostomia, sendo submetido a cistoscopia flexível ambulatorial que evidenciou grande defeito proximal a uretra membranosa às 6 horas em comunicação com o reto, sem evidência de fístula intravesical, com balão de cistostomia posicionado na bexiga. Durante procedimento, houve enchimento da bolsa de colostomia com a irrigação denotando comunicação com colostomia proximal - em alça.

Em discussão entre as equipes da Urologia e da Coloproctologia do *Keck Hospital of USC* e a família do paciente foram aventados os seguintes tratamentos pela complexidade da fístula: cistoprostatectomia com reconstrução com conduto ileal ou neobexiga, prostatectomia radical (PR) de salvamento. Paciente apresentava-se em bom estado geral, preocupado com a complexidade do procedimento e necessidade de acompanhamento prolongado. Ao final, foi optado pela última opção, sendo realizada a PR robô-assistida com implante de cateteres duplo jota bilateral (08/2019) devido a extensa dissecação do plano posterior com intensa fibrose local e elevado risco de lesão ureteral, além do fechamento da fístula retal em dois planos contínuos e interposição de retalho de omento com subsequente anastomose vesicouretral (Figuras 2, 3).

O procedimento transcorreu sem intercorrências, apesar da grande dificuldade na remoção da próstata em função da presença de intensa aderência fibrótica entre esta, o músculo elevador do ânus e o reto causado pelos dois procedimentos radioterápicos prévios (Figura 4). O tempo operatório foi de 240 minutos, com sangramento de 200ml, sem necessidade de transfusão intra-operatória, sendo encaminhado ao término ao quarto.



Figura 1. Corte axial de TC da pelve evidenciando coleção com nível hidroaéreo peri-retal e posterior a loja prostática (seta branca). Em evidência sementes de BT na glândula prostática.

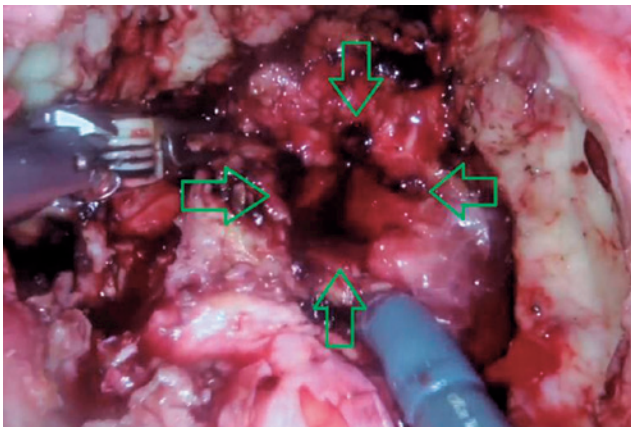


Figura 2. Extenso defeito parede anterior do reto (entre as setas verdes).



Figura 3. Sutura retal transversa em dois planos realizada pela equipe da Coloproctologia do Keck Hospital of USC.

O paciente apresentou boa evolução no pós-operatório intra-hospitalar, sob uso de antibiótico por infecção pélvica devido a contaminação fecalóide, cuja única intercorrência foi um íleo prolongado que se resolveu sem a necessidade de medidas invasivas e alta hospitalar na sequência da resolução deste. No seguimento, paciente foi submetido à cistografia controle (09/2019) que não evidenciou o extravasamento de contraste (Figura 5) e, no momento, o mesmo permanece com colostomia em alça aguardando convalescência pós-operatória para programar seu fechamento e nova cistografia para controle.

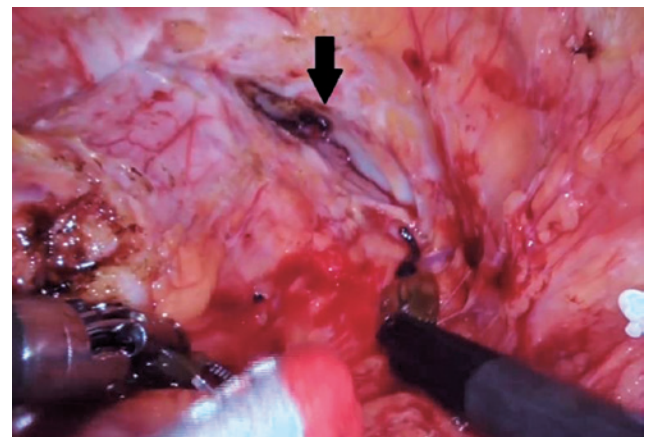


Figura 4. Aderência por fibrose intensa entre a próstata e o músculo elevador do ânus. Em destaque a abertura da fásia endopélvica à direita (seta preta).



Figura 5. Cistografia de controle pós-operatório confirmando a ausência de extravasamento de contraste ao enchimento vesical a partir de sonda de cistostomia, além do posicionamento adequado dos cateteres duplo jota.

Discussão

Historicamente, há uma associação entre os casos de fistula retrouretral com os procedimentos cirúrgicos da próstata, sejam eles por endoscópica ou não. Com o surgimento da terapia focal com HIFU (*high intensity focused ultrasound*) como método experimental no tratamento de câncer de próstata, além da indicação das modalidades radioterápicas de BT e RT¹. A incidência de fistula retrouretral após BT e RT varia entre 0,3-3,0% e entre 0-0,6%, respectivamente. Enquanto que após HIFU e PR esta incidência chega a 1,1-2,2% e 1%, respectivamente. Deve-se considerar os tratamentos neoadjuvantes em pacientes com câncer retal como fator de risco para eventos adversos durante procedimentos para tratamento de patologias prostáticas²⁻⁵.

Em nosso caso foi optado pelo tratamento por via abdominal a partir de técnica minimamente invasiva - plataforma robótica. Nós entendemos que para casos complexos tal como o de nosso paciente em que o trajeto fistuloso era maior que 2cm de diâmetro, e ocorreu após o tratamento com duas modalidades radioterápicas (BT e RT) o melhor tratamento seja a abordagem transabdominal independente da técnica de acesso. O reparo abdominal por via robótica baseia-se na prostatectomia radical, no fechamento do defeito retal, na interposição de tecido viável para reforço da linha de sutura retal (bandas neurovasculares ou omento), e na reconstrução urinária com anastomose vesicouretral. Um dos pontos mais desafiadores em casos como o nosso é a realização da anastomose vesicouretral, uma vez que processo fibrótico pós-RT dificulta a chegada da bexiga a uretra para sutura. As alternativas nestes casos são: mobilização da uretra a partir do períneo, fechamento da bexiga e colocação de cistostomia, confecção de estoma cateterizável, ou de tubo ileal transversal. Em alguns casos mais graves, tal como foi discutido em nosso caso, a cistoprostatectomia reconstruída com conduto ileal pode ser a única alternativa⁶.

Dados da literatura recomendam que o reparo por via abdominal deva ser considerado apenas após a falha de

outras tentativas de abordagem, apesar de sabermos que os resultados da abordagem abdominal são melhores em pacientes virgens de tratamento. Ademais, estes mesmos dados mostram taxas de sucesso acima de 95% com a via abdominal, de modo que diante de casos complexos como o nosso em que o trajeto fistuloso é >2cm, há o antecedente de tratamento radioterápico (no caso BT e RT) associado a qualidade de vida sofrida destes pacientes, optamos sempre que possível a abordagem abdominal inicialmente⁷⁻¹⁰.

Referências

1. Mundy AR, Andrich DE. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(3):304-25.
2. Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethralrectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer.* 2000;89(10):2085-91.
3. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2000;163(3):845-50.
4. Netsch C, Bach T, Gross E, Gross AJ. Rectourethral fistula after high-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer and its surgical management. *Urology.* 2011;77(4):999-1004.
5. Sumitomo M, Hayashi M, Watanabe T, Tsugawa M, Noma H, Yamaguchi A, et al. Efficacy of short-term androgen deprivation with high-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer in Japan. *Urology.* 2008;72(6):1335-40.
6. Medina LG, Rangel E, Fuchs I, Silva MC, Hernandez A, Cacciamani GE, Sotelo R. Rectourethral Fistula: Operative Technique and Outcomes. *Current Bladder Dysfunction Reports* 2019;14:151.
7. Sotelo R, Mirandolino M, Trujillo G, Garcia A, de Andrade R, Carmona O, et al. Laparoscopic repair of rectourethral fistulas after prostate surgery. *Urology.* 2007;70(3):515-8.
8. Sotelo R, Garcia A, Yaime H, Rodriguez E, Dubois R, Andrade RD, et al. Laparoscopic rectovesical fistula repair. *J Endourol.* 2005;19(6):603-7.
9. Sotelo R, de Andrade R, Carmona O, Astigueta J, Velasquez A, Trujillo G, et al. Robotic repair of rectovesical fistula resulting from open radical prostatectomy. *Urology.* 2008;72(6):1344-6.
10. Hechenbleikner EM, Buckley JC, Wick EC. Acquired rectourethral fistulas in adults: a systematic review of surgical repair techniques and outcomes 2013. 374-83 p.

**Wanderley Marques
Bernardo**

Professor livre docente e da pós-graduação da Faculdade de Medicina da USP. Coordenador do programa de diretrizes da AMB. Consultor do CFM

Evidência baseada em revisões sistemáticas

Definição

O processo de geração e implementação de produtos baseados em evidência por meio da revisão sistemática da literatura depende de quatro pré-requisitos que devem ser inerentes ao perfil do médico: duvidar, buscar, confiar e aplicar.

A revisão sistemática pode ser definida como método de obtenção e seleção crítica da informação científica utilizando critérios de inclusão e exclusão pré-determinados.

Pode estar acompanhada ou não, sempre que possível da meta-análise, que nada mais é do que a análise agregada dos resultados dos estudos incluídos na revisão, a qual expressa a síntese global de cada desfecho incluído.

Função

Ao contrário do que muitos pensam sobre revisões sistemáticas, ela não é um produto iminentemente acadêmico cujos propósitos estão restritos ao aumento da produção científica do serviço ou disciplina, e, portanto, que só atende a interesses de impulsionamento à carreira acadêmica.

Quem pensa assim ignora sua real utilidade e propósito, que além de representar a coragem ética de tornar público as forças e fraquezas científicas de um determinado tema, pode ser útil na gestão em saúde, no suporte à elaboração de diretrizes e no ensino de alunos e mestres que desejam sustentar suas práticas na ciência médica.

Hierarquia da evidência

Obviamente em relação ao seu relacionamento com os produtos científicos a revisão sistemática faz parte de um conjunto maior do que pode-se denominar como todas as revisões, entre as quais estão as opinativas revisões narrativas, tutoriais ou clássicas, que não tem método e atendem aos interesses e opinião de quem as escreve (e opinião não se discute).

Já as revisões sistemáticas, como já definido anteriormente, podem ter um subconjunto com a presença ou não da meta-análise, sendo que esta última ainda pode ter um subconjunto ainda pouco explorado da meta-análise de dados individuais dos pacientes.

Pensando na hierarquia da evidência é muito comum a interpretação errônea de que a revisão sistemática, e muito mais a meta-análise, são sinônimo de força da evidência ou de evidência de qualidade elevada.

Esquece-se de que a revisão sistemática (e a meta-análise) é produto da evidência que a constitui e/ou de seu método, e sendo assim, se a evidência é de baixa qualidade ou o método é inconsistente a revisão sistemática também o é.

Estima-se que de todas as revisões publicadas apenas 1% a 5% têm consistência para suportar seus resultados na prática médica¹.

Iniciativas internacionais

A principal iniciativa proporcionando o ensino consistente da metodologia a ser utilizada no desenvolvimento de revisões sistemáticas e meta-análises é indubitavelmente a colaboração Cochrane²⁻⁴.

Entretanto novas iniciativas como o Prisma⁵ permitiram uma maior democratização da disseminação dessa metodologia, com conseqüente maior envolvimento dos diversos grupos internacionais, a exemplo da iniciativa Consort⁶ para ensaios clínicos randomizados.

Além disso uma base de registro internacional de revisões sistemáticas, agregada a essas iniciativas, foi disponibilizada por meio do Prospero⁷, procurando melhorar a transparência e qualidade dessas revisões, a exemplo do clinicaltrials.gov para ensaios randomizados.

Método

Falando em método, alguns componentes são fundamentais na elaboração, e conseqüentemente na identificação inicial de uma revisão sistemática de boa qualidade:

1. Critérios claros de elegibilidade dos estudos a serem incluídos, como aqueles relacionados aos componentes da dúvida a ser respondida pela revisão, como o paciente ou população, intervenções ou exposições envolvidas, desfechos de interesses, e outros componentes relevantes;
2. Os desenhos de estudo a serem considerados na seleção, como estudos observacionais (coortes, antes e depois, transversais, etc.), experimentais (ensaios clínicos) ou séries de casos e até revisões sistemáticas;
3. Período consultado, idioma, texto completos ou resumos, etc.;
4. Bases de informação científica virtual consultadas, como Medline (não Pubmed), Embase, Lilacs, Central Cochrane, e até atualmente o Google Scholar;
5. Busca de estudos não publicados (cinzenta) como teses, capítulos de livros, e busca manual, como referência das referências.

Outros elementos de maior profundidade na avaliação do método e resultados utilizados pelo revisor podem ser: processo duplicado de seleção dos estudos e extração dos dados, relação dos estudos (incluídos e excluídos), descrição das características e qualidade dos estudos incluídos, descrição dos resultados em relação aos desfechos importantes, e eventual combinação adequada desses resultados (meta-análise), análise da presença de outros vieses (como de publicação), análises de subgrupo ou de sensibilidade, etc.

Força e qualidade da evidência

Tendo como fundamento a iniciativa GRADE⁸ (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) a qualidade da evidência ou sua força pode ser conceituada como o nível da certeza ou confiança de que os efeitos demonstrados ou estimados estão corretos. Mas quando nosso propósito é recomendar devemos estar certos ou confiantes de que essa estimativa de efeito pode suportar nossa tomada de decisão ou recomendação.

Com isso também entendemos a diferença do nível de profundidade na definição da assistência à saúde pela revisão sistemática, cujo nível está geralmente limitado e relacionado apenas à confiança na estimativa do efeito, e pelas diretrizes clínicas baseadas em evidência cujo nível de confiança e certeza se aprofunda, à medida que varia e considera o contexto dentro do qual a evidência será implementada.

A estimativa de efeito é a quantidade de benefício e/ou dano obtidos na evidência, mas o nível de certeza refere-se não apenas a um ponto expresso por uma porcentagem ou média, mas a uma variação ou intervalo no qual esse efeito pode estar, como o intervalo de confiança (IC) ou o desvio padrão (DP). Tanto o ponto como a variação são igualmente importantes no grau de confiança na estimativa desse efeito.

Além da quantidade de benefício e/ou dano (ponto e variação) outros elementos influenciam no estabelecimento de um grau maior ou menor de certeza ou confiança nessa estimativa, como a presença ou ausência de fraquezas relacionadas ao desenho dos estudos, o risco de vieses e/ou de vieses de publicação, a presença de inconsistência na análise e/ou de evidência indireta, etc., definindo o conceito de força da evidência.

Sendo assim, o racional final da revisão sistemática passa pelo seu poder de sustentar suas conclusões (qualidade), o que deve ser expresso como o grau de confiança na estimativa de efeito obtida, e a possibilidade desse efeito ser modificado no futuro: qualidade alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Aplicabilidade

A revisão sistemática tem um propósito maior: seu uso na prática médica. Mas sua implementação depende de sua relevância (novidade e prioridade), de sua consistência (evidência disponível e método utilizado) e da precisão de seus resultados (tamanho e variação dos efeitos).

A influência nas decisões médicas depende da contextualização como o balanço entre os possíveis benefícios e os possíveis danos, a definição dos desfechos que importam, e os respectivos limites desejados para benefício e não tolerados para dano, valores e preferências dos pacientes, questões éticas e de equidade, normas, legislação, e presença de recursos estruturais e econômicos.

A pergunta fundamental para aqueles que desejam se envolver com a produção de revisões sistemáticas é: quanto você acredita e deseja que os resultados da revisão sistemática e meta-análise serão ou sejam aplicados ao cuidado do seu paciente ou dos pacientes do seu serviço ou de sua disciplina?

Referências

1. Niforatos JD, Weaver M, Johansen ME. Assessment of Publication Trends of Systematic Reviews and Randomized Clinical Trials, 1995 to 2017. *JAMA Intern Med* 2019 Jul 29. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.3013. PMID: 31355871.
2. Cochrane. Disponível em URL: <https://www.cochrane.org>
3. Cochrane Training. Disponível em URL: <http://handbook.cochrane.org/>
4. Review manager (Revman) [computer program]. version 5.3. copenhagen: the nordic cochrane centre, the cochrane collaboration, 2014.
5. Prisma-statement. Disponível em URL: <http://prisma-statement.org>
6. Consort. Disponível em URL: <http://www.consort-statement.org>
7. Prospero. Disponível em URL: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
8. GRADE. Disponível em URL: <https://gradepro.org>

Mariane Castiglione

Fisioterapeuta especialista em assoalho pélvico e doutoranda pela urologia no Centro Universitário Saúde ABC/FMABC

Rita Pavione

Fisioterapeuta/HC-FMUSP

Importância da fisioterapia no tratamento das disfunções miccionais na infância

O controle miccional é um marco importante do desenvolvimento da criança. Sua aquisição é fortemente influenciada por fatores maturacionais, educacionais, ambientais, sociais, familiares, psicológicos e hereditários. Segue um padrão evolutivo intimamente relacionado com o desenvolvimento de habilidades motoras, cognitivas e de linguagem.

As disfunções miccionais ocorrem quando um dos componentes do processo normal da micção é afetado, o que compromete o armazenamento adequado da urina e/ou o esvaziamento completo da bexiga. São consideradas em crianças com cinco anos ou mais pela International Children Continence Society (ICCS), pelo Código Internacional de Doença (CID-10) e pelo manual de Diagnóstico em Saúde Mental (DSM-5).

Aproximadamente 10% das crianças de todo o mundo, apresentam alguma disfunção miccional, sendo a enurese noturna (EN) a mais comum. A EN pode ser monossintomática (ENM), quando as perdas ocorrem apenas durante o sono ou não-monossintomática (ENNM), quando está associado a outros sintomas do sistema urinário como perdas diurnas, dificuldade miccional, refluxo vesico ureteral, infecção do trato urinário de repetição, dentre outros. A prevalência de ENM é de 18,4% entre crianças de 5 a 7 anos de idade, mais comum em meninos, e 16% de ENNM na mesma faixa etária, neste caso, sendo as meninas as mais afetadas. Entre adolescentes de 12 a 18 anos de idade essa prevalência diminui para 4% em meninos e 2% em meninas. Cerca de 15 a 30% das crianças com enurese noturna podem apresentar incontinência urinária diurna (IUD). A IUD está presente em 7,8% das crianças com até 7 anos de idade, com pelo menos 2 episódios por semana, sendo mais comum em meninas do que em meninos.

As disfunções miccionais podem ter um impacto importante na vida da criança e seus familiares, com prejuízos no auto estima, bem-estar emocional, desempenho escolar e social. No entanto, tal impacto é frequentemente subestimado e banalizado, levando em muitos casos a agressões físicas ou emocionais.

A coexistência de disfunção miccional e coloproctológica em crianças é muito comum, daí o termo disfunção da bexiga e do intestinal (DBI), recentemente adotado pela ICCS para definir a ocorrência simultânea de ambos. A proximidade anatômica dos dois sistemas e o controle realizado pelas mesmas unidades neurais são algumas das justificativas para a ocorrência das disfunções concomitantes.

Durante muito tempo, as disfunções miccionais foram consideradas como condições simples que na maioria dos casos se resolvia espontaneamente. Atualmente, se sabe que a fisiopatologia é complexa e multifatorial e envolve vários fatores como incoordenação dos músculos do assoalho pélvico (MAP), dissinergia vesico-esfincteriana, aspectos genéticos e hereditários e há fortes evidências que apontam para um atraso funcional na maturação do sistema

nervoso central, o que pode explicar a ocorrência de disfunção miccional concomitante a outras alterações, tais como alterações comportamentais, distúrbios do sono, distúrbios respiratórios, hormonais e metabólicos, déficit de aprendizagem, maturação óssea, alteração da percepção espacial e viso-motoras, déficits de coordenação motora, postura e equilíbrio.

Diante deste cenário, a fisioterapia tem um importante papel na avaliação e tratamento destas crianças. A avaliação fisioterapêutica deve ser criteriosa e minuciosa, composta por uma anamnese rica em informações da história da queixa urinária e/ou intestinal, antecedentes pessoais e familiares, gestação da mãe, desenvolvimento neuropsicomotor, relatos do cotidiano das crianças, contexto familiar e escolar, além de rastreio dos hábitos miccionais e coloproctológicos, solicitando sempre a participação da criança na coleta de informações.

Uma vez que o fisioterapeuta realizou uma boa anamnese e uma avaliação de qualidade, tendo conhecimento de todos os aspectos que envolvem as disfunções miccionais e coloproctológicas, o tratamento fisioterapêutico deve ser desenhado a partir da avaliação funcional e deve, portanto, ser específico para cada criança. Em linhas gerais a avaliação dimensiona as alterações do controle esfíncteriano, do desenvolvimento motor, do controle postural, da estabilidade de tronco e da pelve e da coordenação motora.

A partir deste dimensionamento, é possível utilizar um programa de reeducação funcional e estimulação neuromotora. Exercícios que estimulem a percepção de contração e relaxamento de assoalho pélvico nas alternâncias da pressão intra-abdominal são fundamentais para o controle miccio-

nal. Recursos de facilitação neuromuscular como estímulos táteis ou miotáticos, tração manual muscular e articular e estiramento produzem boa resposta ao exercício. Recursos como bolas, faixas, bastões, vendas para os olhos, cama elástica, superfícies instáveis ou com texturas são úteis no treinamento de coordenação e de integração sensorial, promovem melhora do controle postural e motivam a adesão ao tratamento. Os exercícios podem ser explorados nos diversos decúbitos e posturas, com aumento gradativo das demandas e sempre terminando a terapia com aplicação do aprendizado nas atividades funcionais. Deste modo, é possível a estimulação do desenvolvimento geral e todos os aspectos decorrentes dele, incluindo a função miccional e coloproctológica.

Referências

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. abril de 2016;35(4):471-81.
2. Equit M, Klein A-M, Braun-Bither K, Gräber S, von Gontard A. Elimination disorders and anxious-depressed symptoms in preschool children: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. junho de 2014;23(6):417-23.
3. Von Gontard A, Freitag CM, Seife n S, Pukrop R, Röhling D. Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Dev Med Child Neurol*. setembro de 2006;48(9):744-50.
4. Pavione Rodrigues Pereira R, Nascimento Fagundes S, Surry Lebl A, Azevedo Soster L, Machado MG, Koch VH, et al. Children with nocturnal enuresis have posture and balance disorders. *J Pediatr Urol*. agosto de 2016;12(4):216.e1-6.

ERRATA

No Volume 9 Numero 2 da revista UroABC, houve um equívoco na divulgação dos autores em uma das sessões. Segue abaixo a correção:

UP TO DATE - 3

Importância da videourodinâmica no diagnóstico de disfunções miccionais

Arthur da Silva Farias

Residente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saude ABC/FMABC

Rafaela Rosalba de Mendonça

Ex-Residente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saude ABC/FMABC

Maria Claudia Bicudo Furs

Urologista da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saude ABC/ FMABC - Responsável pelo grupo de Disfunções da Micção



Disciplina de Urologia **Centro Universitário Saúde ABC**

PARTICIPE

Reuniões Científicas

Todas as Quartas-Feiras das 08:30 às 10:30h

Local: Campus da Faculdade de Medicina do ABC

Anfiteatro: Prof. Dr. Eric Roger Wroclawski

SAIBA MAIS

Eventos, Residência, Fellowship, Estágios



www.uroabc.com.br



@uroabc



@uroabc

CERTAS COISAS
PODEM MELHORAR
COM O TEMPO.
A VITALIDADE
É UMA DELAS.*



HORMUS

undecilato de testosterona

VITALIDADE A FAVOR DA IDADE*

A TRT em pacientes hipogonádicos
pode trazer benefícios como:

- ✓ Redução de massa corporal gorda¹
- ✓ Melhora dos parâmetros metabólicos¹
- ✓ Melhora dos aspectos sexuais e psicológicos¹

1 aplicação a cada 3 meses pode
favorecer a adesão ao tratamento.²

Não expõe o paciente a picos
hormonais.³



imagem meramente ilustrativa, não tem qualquer relação com ação ou ausência da utilização do medicamento.
*Refere-se à melhora clínica apresentada no tratamento do hipogonadismo.

Medicamento
Referência
53%
MAIS CARO⁴



Referências Bibliográficas: 1. Yassin A, Almeahdi Y, Saad F, Doros G, Gooren L. Effects of intermission and resumption of long-term testosterone replacement therapy on body weight and metabolic parameters in hypogonadal in middle-aged and elderly men. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jan;84(1):107-14. Epub 2015 Oct 2. / 2. Bula do Produto. / 3. Behre HM, Absahagen K, Oettel M, Hübler D, Nieschlag E. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. Eur J Endocrinol 1999;140:414-419. / 4. Revista Kairos. Acesso em: agosto/2019.

HORMUS (undecilato de testosterona). Indicações: reposição em homens com hipogonadismo primário e secundário. **Contraindicações:** hipersensibilidade, câncer androgênio-dependente, de próstata ou da glândula mamária do homem, níveis sanguíneos elevados de cálcio associados a tumores malignos, tumores de fígado. Mulheres. **Reações adversas:** policitemia, ganho de peso, fogacho, acne, aumento de PSA, alterações da próstata, reações no local da injeção. **Precauções:** idoso, policitemia, alterações hepáticas, edema, excluir possibilidade de CA de próstata, aumento da PA, distúrbios hemorrágicos, apneia do sono, masculinização, acne, reações alérgicas graves, alterações reversíveis na produção do esperma, <18 anos. Pode causar doping. **Interações medicamentosas:** barbitúricos, indutores enzimáticos, oxifembutazona, anticoagulantes orais, derivados da cumarina, antidiabéticos. **Posologia:** 1000 mg a cada 10-14 semanas. MS 1.0043.1246. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.** Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Material destinado exclusivamente aos profissionais habilitados a prescrever medicamentos. - euroatende@eurofarma.com.br

Contraindicação: hipersensibilidade. **Interação medicamentosa:** barbitúricos.