



OPINIÃO DO EXPERT

Papel do laser vaginal na disfunção miccional feminina

ATUALIZAÇÃO

Impacto da COVID 19 na saúde reprodutiva do homem

GUIDELINES

Novo guideline de neoplasia renal: o que mudou?

INTERFACE

Fluoroquinolonas em infecções do trato urinário em adultos - atualização

UP TO DATE

Ureterolitotripsia flexível
Neoplasia de próstata

CASOS CLÍNICOS

Litíase urinária & endourologia
Uropediatria

2^a Capa



REVISTA UROABC EXPEDIENTE



PRODUÇÃO EDITORIAL
Rudolf Serviços Gráficos
rudolf.orcamento@gmail.com



IMPRESSÃO
Ipsis Gráfica e Editora
Tel.: 11 2172-0511
contato@ipsis.com.br

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Antonio Carlos Lima Pompeo

COEDITORES

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto
Prof. Dr. Sidney Glina

CONSELHO EDITORIAL

Dr. Alexandre Gomes Sibanto Simões
Dr. Fabio José Nascimento
Dr. Fernando Korkes
Dr. Guilherme Peixoto
Dr. Marcello Machado Gava
Dra. Maria Claudia Bicudo
Dr. Odair Gomes Paiva
Dr. Paulo Kouiti Sakuramoto
Dr. Roberto Vaz Juliano
Dr. Willy Roberto Camargo Baccaglioni

ORGANIZADORES

Prof. Dr. Sidney Glina
Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto
Dr. Jose Henrique Dall'Acqua Santiago

Revista UROABC
Volume 12 • número 02 • maio-agosto 2022



CENTRO UNIVERSITÁRIO FMABC

REITOR

Prof. Dr. Davi Everson Uip

DISCIPLINA DE UROLOGIA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO FMABC

PROFESSOR TITULAR DA DISCIPLINA DE UROLOGIA

Prof. Dr. Sidney Glina

GRUPO DE UROLOGIA GERAL

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

Dr. Alexandre Gomes S. Simões
Hospital Municipal de Santo André

Dr. Anis Taha
Hospital Municipal de Santo André

Dr. Carlos Ricardo Doi Bautzer
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Fábio Ferro Rodrigues
Hospital Municipal de Santo André

Dr. Felipe Sanches
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS

Dr. Gabriel Kushiyama Teixeira
Hospital de Clínicas - SBC

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

Dr. João Roberto Paladino Jr.
Hospital Municipal de Santo André

Dra. Maira Cristina Silva
Hospital Municipal de Santo André

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

GRUPO DE DISFUNÇÕES DA MICÇÃO

Dra. Maria Claudia Bicudo (Responsável)
Urologista Voluntária FMABC

Dr. André Luiz Farinhas Thome
Urologista Voluntário

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

Dr. Cristiano Linck Pazeto
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. José Braz Filho
Urologista Voluntário

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

Dra. Rafaela Lima Santos
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Victor Miyakuchi
Médico da Fundação ABC (Ambulatório)

GRUPO DE MEDICINA SEXUAL E REPRODUTIVA

Dr. Roberto Vaz Juliano (Responsável)
Professor da Graduação

Dr. Caio Eduardo Valada Pane
Instituto Idéia Fértil (IF)

Dr. Cesar Milton Marinelli
Hospital de Clínicas - SBC

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

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

Dr. Leonardo Seligra Lopes
Médico da Fundação ABC

Dr. Marcello Machado Gava
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS + (IF)

Dr. Milton Ghirelli Filho
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS + (IF)

Prof. Sidney Glina
Professor Titular e Professor da Graduação

GRUPO DE LITÍASE URINÁRIA E ENDOUROLOGIA

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

Professor da Graduação

Dr. Alexandre D'Ingiullo
Hospital de Clínicas - SBC

Dr. Gabriel Esteves Gaiato
Hospital de Clínicas - SBC

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

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

GRUPO DE URO-ONCOLOGIA

Dr. Fernando Korkes (Responsável)
Professor da Graduação

Prof. Antonio Carlos Lima Pompeo
Prof Titular (2010-2016)

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

Dr. Guilherme Andrade Peixoto
Hospital das Clínicas SBC
Médico Fundação ABC

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

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 Hermínio Forseto Jr.
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André

Dr. Willy Roberto Camargo Baccaglini
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS

GRUPO DE URO-PEDIATRIA

Dr. Fábio José Nascimento (Responsável)
Professor da Graduação

Dra. Estefania Nicoletti Gabriotti
Hospital de Clínicas - SBC

GRUPO DE DST

Dr. Edmir Choukri Cherit
Urologista Voluntário

GRUPO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO

Dr. Willy Roberto Camargo Baccaglini
Complexo Hospitalar Maria Braido - SCS

Dr. Cristiano Linck Pazeto
Hospital Estadual Mário Covas - Santo André
Hospital de Clínicas - SBC

FELLOWS 2022

MEDICINA SEXUAL E REPRODUTIVA

Dr. Andre Marantes Masciarelli Pinto
Dr. Arthur Cardoso Del Papa

DISFUNÇÃO MICCIONAL

Dr. Ricardo Segabinazzi Dotto

URO ONCOLOGIA

Dr. Eduardo Fernandes da Costa
Dr. Bruno Andrés Heredia Brandt

CAPACITAÇÃO EM CIRURGIA TRANSGÊNERO

Dra. Olga Maria Santana de Lacerda Mariz

PRECEPTOR DE ENSINO

Dr. Victor Pires Strufaldi

RESIDENTES 2022

Dr. Alexandre A. Hidaka (5º)
Dr. Felipe Placco A. Glina (5º)
Dr. Gustavo Santana de Lima (5º)
Dr. Murilo Crellis de Carvalho (5º)
Dr. Kalil Smaid (4º)
Dr. Matheus Pascotto de Salles (4º)
Dr. Nara Lie Utiyamada (4º)
Dr. Pedro Fernandes Lessa (4º)
Dr. Ailton Heitor de Almeida Carvalho (3º)
Dr. André de Melo Oliveira (3º)
Dr. Mielio Melo Galdino (3º)
Dr. Yasser Omar Dalle (3º)

COORDENADOR DO CURSO DE GRADUAÇÃO DO 3º ANO DE MEDICINA

Dr. Fábio José Nascimento

COORDENADOR DO INTERNATO - 6º ANO DA GRADUAÇÃO DE MEDICINA

Dr. Gabriel Esteves Gaiato

COORDENADOR DO PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM UROLOGIA

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

COORDENADOR DO PROGRAMA DE FELLOWSHIP E ESTAGIÁRIOS

Dr. Marcello Machado Gava

PSICÓLOGOS

Psic. Dra. Margaret dos Reis
Psic. Dra. Marilisa Pollone

FISIOTERAPEUTA

Dra. Mariane Castiglione

SECRETÁRIA

Vanda Lourenço Schmidt

ENFERMAGEM

Daisy Cristina Z. Barreiros Archila

NUTRIÇÃO

Narjara Pereira Leite

ACESSO À INFORMAÇÃO MÉDICA NOS DIAS ATUAIS

Ainda me lembro quando na graduação, no início da década de 90, a busca por informação científica era um processo não muito fácil... A odisséia iniciava com uma ida a BIREME, biblioteca anexa à Escola Paulista de Medicina. Chegando lá era necessário solicitar uma senha, pegar catálogos enormes, buscar número do tomo, solicitar os periódicos.... Aguardar um tempo e muitas vezes ser informado que o artigo não estava disponível. Após isso, xerox e levar para casa.

Um cenário totalmente diferente dos dias de hoje, onde o acesso à internet e aos periódicos está a um clique. A qualquer momento, seja de manhã ou de madrugada, é possível fazer uma pesquisa bibliográfica em todos os assuntos possíveis. Com esta evolução, os periódicos pouco a pouco passaram a ter apenas versão online e as revistas físicas foram desaparecendo do nosso dia-dia, o que para alguns colegas é uma grande perda, visto que o costume de ler os *papers* "sentindo" a revista nas mãos tem um gosto especial.

A Revista UroABC, além de ter seu conteúdo de forma digital no site da UroABC, é distribuída no formato físico para urologistas de todo Brasil e leva informação científica séria, atualizada e de alto nível, abordando todas as áreas da Urologia. Muitos colegas urologistas espalhados por todos os cantos do país, aguardam a chegada de nossa revista para buscar atualização e conhecimentos que podem ajudar na sua prática médica diária.

Além da informação médica correta e útil disponível em sites e plataformas confiáveis, infelizmente existe muito material no mundo digital sem embasamento científico algum, que pode transmitir ao leitor uma informação incorreta, a qual pode ser perpetuada de forma perigosa, levando a possíveis danos para quem busca conhecimento e orientação. Desta forma, nesta era de fácil acesso a informação médica, é fundamental checar as fontes... Dados provenientes de organizações acadêmicas e sociedades médicas reconhecidas é sempre a maneira mais segura e ideal para buscar conhecimento.

A Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC se sente orgulhosa em oferecer a Revista UroABC aos colegas urologistas. Um produto que aproveita a experiência, o vasto conhecimento e atualização de seu grupo de assistentes. Espero que possamos manter esse veículo de informação médica à comunidade urológica.

Boa leitura!



Muitos colegas urologistas espalhados por todos os cantos do país, aguardam a chegada de nossa revista para buscar atualização e conhecimentos que podem ajudar na sua prática médica diária

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto
Co-Editor e Organizador da Revista UROABC

3

| EDITORIAL

ACESSO À INFORMAÇÃO MÉDICA NOS DIAS ATUAIS

Dr. Antonio Corrêa Lopes Neto

5

| OPINIÃO DO EXPERT

PAPEL DO LASER VAGINAL NA DISFUNÇÃO MICCIONAL FEMININA

Fernando Gonçalves de Almeida, André Barcelos da Silva

8

| DISCUSSÃO DE CASO CLÍNICO

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Sidney Glina, Alberto A. Antunes, Caio Cesar Cintra, Gustavo Carvalho, Paulo Sakuramoto

12

| ATUALIZAÇÃO

IMPACTO DA COVID 19 NA SAÚDE REPRODUTIVA DO HOMEM

Marcello Machado Gava, Milton Ghirelli Filho, Roberto Vaz Juliano

16

| GUIDELINES

NOVO GUIDELINE DE NEOPLASIA RENAL: O QUE MUDOU?

Bruno A. Heredia Brandt, Fernando Korkes

20

| INTERFACE

FLUOROQUINOLONAS EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM ADULTOS - ATUALIZAÇÃO

André Koutsodontis Machado Alvim

23

| UP TO DATE

COMO MINIMIZAR O RISCO DE INFECÇÃO NA URETEROLITOTRIPSIA FLEXÍVEL?

Alexandre D'Ingiullo, Antonio Corrêa Lopes Neto

27

VIGILÂNCIA ATIVA DA NEOPLASIA DE PRÓSTATA: QUANDO E COMO FAZER? QUAL A IMPORTÂNCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA?

Eduardo Fernandes da Costa, José Henrique Dallacqua Santiago, Fernando Korkes

30

| APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

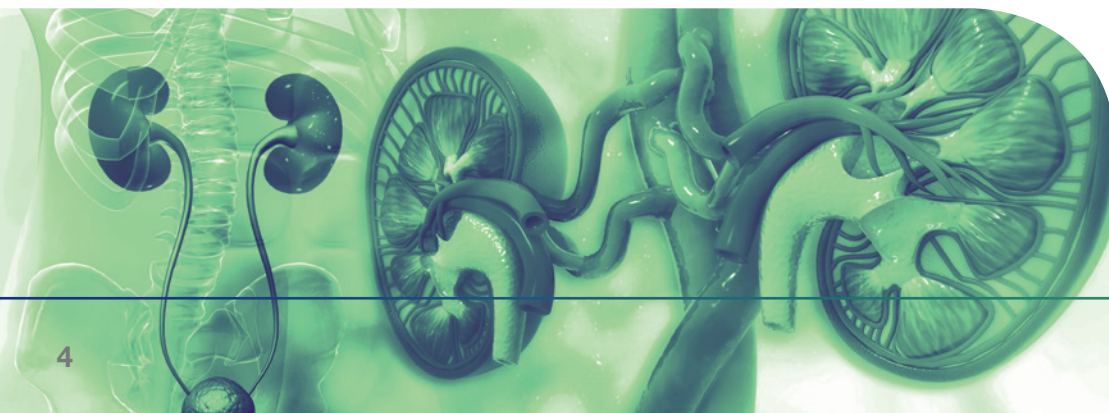
LITÍASE URINÁRIA & ENDOUROLOGIA

Pedro Fernandes Lessa, Mario Henrique Elias de Mattos

33

| UROPEDIATRIA

Gustavo Santana de Lima, Fabio José Nascimento



| OPINIÃO DO EXPERT PAPEL DO LASER VAGINAL NA DISFUNÇÃO MICCIONAL FEMININA



**Fernando Gonçalves
de Almeida**

Prof Adjunto Livre-Docente e Chefe da Disciplina de Urologia da EPM - UNIFESP - Pós-Doutorado pela UCLA



**André Barcelos
da Silva**

Pós-graduando em Urologia e membro do setor de disfunções miccionais da Disciplina de Urologia Escola Paulista de Medicina EPM-UNIFESP



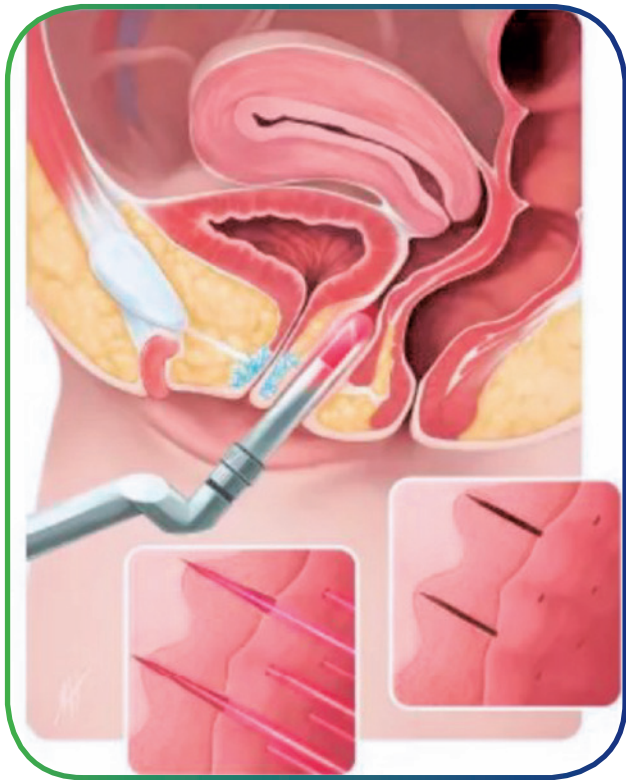
INTRODUÇÃO

A utilização do Laser (Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação), difundido na urologia ao longo dos últimos 40 anos, ganhou na última década um novo campo de debate, as disfunções miccionais femininas. A criação de novos dispositivos e o crescente uso dos mesmos na prática médica torna este um *hot topic* atual. Estudos em laboratório mostram que a aplicação de laser *in vitro* sobre células de cultura mostra um aumento na capacidade proliferativa celular. Baseado no potencial de modificação tecidual este recurso tem sido utilizado com a proposta de remodelamento e rejuvenescimento vaginal, com suposto impacto em sintomas urinários e genitais femininos.

Síndrome Genitourinária da Menopausa (SGM): decorre da involução do epitélio vaginal, levando a atrofia do mesmo, secundário ao estado de hipoestrogenismo, ocasionando uma série de sinais e sintomas genitourinários (ressecamento vaginal, dispareunia, perda de elasticidade, irritabilidade, dor, urgência miccional, aumento da frequência e incontinência urinária), com impacto negativo na saúde sexual e na qualidade de vida, podendo acometer até 50% das mulheres neste período.

Existem 2 tipos de lasers vaginais disponíveis, com mecanismos de ação ainda pouco compreendidos. O **Erbium YAG laser** (comprimento de onda de 2.940nm), de princípio não ablativo e ação tecidual profunda, hipoteticamente age fortalecendo o tecido conectivo e aumentando o colágeno tecidual, aumentando a espessura da mucosa vaginal. O **CO2 laser** (comprimento de onda de 10.600nm), de princípio micro ablativo e ação tecidual superficial, levaria a uma regeneração do colágeno submucoso, resultando também em aumento da espessura vaginal. Ambos consistem em provocar um aquecimento da mucosa vaginal entre 40-42°C, induzindo assim contração do colágeno, neocolagenesis, vascularização e infiltração de fator de crescimento.

Embora não haja consenso ou padronização, quando utilizado em protocolo de pesquisa ou de forma deliberada na prática médica, a terapia com laser vaginal consiste em 3 a 5 sessões de 5 a 10 minutos, com intervalo de 4 a 6 semanas, não havendo distinção entre os 2 métodos, que será escolhido de acordo com a disponibilidade e experiência do profissional. Recomenda-se evitar a terapia na vigência de vulvovaginites, infecção do trato urinário, lesões suspeitas ou neoplásicas genitourinárias e em gestantes.



Mas existe evidência?

Muitos estudos, de metodologias variadas e com follow up máximo de até 2 anos sugerem que o uso do laser (Erb YAG ou CO2) melhoram os sintomas de dispareunia e ressecamento vaginal em até 18 meses da terapia, com 84% das pacientes referindo melhora dos sintomas da SGM, mas com sinais de declínio da satisfação após 18 meses. A baixa qualidade dos estudos vigentes geram evidências (2b/3b) ainda escassas e sem resultados de segurança e eficácia no longo prazo.

Com o argumento que a laser terapia fortaleceria as estruturas suburetrais e pubocervicais ela tem sido proposta como eventual tratamento da incontinência urinária de esforço (IUE). Dados escassos, de estudos observacionais e com metodologias questionáveis sugerem indícios de melhora dos sintomas da IUE com a laser terapia. A fragilidade dos dados e a ausência de estudos robustos não permitem conclusões que embasem o uso do laser com este propósito. No mesmo sentido, a ausência de mecanismo de ação lógico e a falta de dados e evidências tornam ainda menos embasada a utilização do laser com o objetivo de melhora dos sintomas da bexiga hiperativa.

Poucos estudos avaliaram o papel da laser terapia nos prolapso vaginais, com dados escassos sugerindo melhora do grau da cistocele em até 3 anos após a terapia, não havendo evidência que respalde o seu uso com este propósito. A temática é tão controversa, que há quem contraindique o laser vaginal em pacientes com prolapso vaginal acima de grau II.

O que dizem as sociedades médicas?

Em 2018, o **FDA** alertou sobre o uso de dispositivos a base de energia no tratamento de condições e sintomas vaginais relacionados a menopausa, incontinência urinária ou função sexual. No comunicado o órgão demonstra sua preocupação quanto a segurança e eficácia dos dispositivos, não comprovadas em estudos científicos, alertando quanto a possíveis efeitos colaterais como cicatrizes vaginais e queimaduras. Até o presente momento não existe dispositivo ou procedimento aprovado com tais propósitos.

Sintetizando os dados vigentes frente a uma crescente do uso do laser vaginal pelos profissionais com apoio e interesse da indústria, uma comissão da Associação Internacional de Uroginecologia (**IUGA**) publicou em 2019 uma nota de opinião clínica onde afirma de forma taxativa que o uso do laser vaginal nos cenários acima explanados somente poderá ser recomendado após ensaios clínicos bem desenhados, com dados robustos que comprovem a sua eficácia e segurança.

Em consonância com as demais sociedades, a Sociedade Internacional de Continência (**ICS**) categoricamente afirmou em 2019: “com base nos dados científicos disponíveis e na falta de acompanhamento a longo prazo, o uso de LASER não deve, até o momento, ser recomendado para o tratamento de atrofia vaginal, vulvodínea, líquen escleroso, IUE, prolapso vaginal ou frouxidão vaginal”.

O último guideline de manejo dos sintomas do trato urinário inferior da Associação Europeia de Urologia (**EAU**) de 2022 mantém como grau de recomendação forte não oferecer laser vaginal para tratar sintomas de bexiga hiperativa ou incontinência urinária de esforço fora de um contexto de pesquisa clínica.

CONCLUSÃO

O laser vaginal demonstra potencial para entrar no arsenal terapêutico de alguns sintomas genitourinários, com alguns resultados que justificam a realização de novos estudos bem desenhados objetivando dados sólidos sobre o perfil de eficácia e segurança desta terapêutica, bem como um melhor entendimento do perfil de paciente que se beneficiaria e os riscos aos quais estariam expostos. Os dados atuais nos fazem concluir que somente em contexto de pesquisa o laser vaginal deve ser utilizado com propósito de ação nas disfunções miccionais femininas,

REFERÊNCIAS

1. Preti, M et al., The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: An ICS/ISSVD

- best practice consensus document. *Neurourol Urodyn*. 2019 Mar;38(3):1009-1023.
2. Shobeiri, SA et al., IUGA Research and Development Committee. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J*. 2019 Mar;30(3):371-376.
 3. Alsulihem, A and Corcos, J. The use of vaginal lasers in the treatment of urinary incontinence and overactive bladder, systematic review. *Int Urogynecol J*. 2021 Mar;32(3):553-572.
 4. Paraiso, MFR et al., A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*. 2020 Jan;27(1):50-56.
 5. Wang, Y et al., Safety and efficacy of vaginal laser therapy for stress urinary incontinence: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Mar;10(3):2736-2746.
 6. Nambiar, AK et al., European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2022 Jul;82(1):49-59.

| DISCUSSÃO DE CASO CLÍNICO HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

MODERADOR



Sidney Glina

Professor Titular da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC

DEBATEDORES



Alberto A. Antunes

Prof Livre-Docente e Associado a Fac Med da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do Setor de Próstata da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP



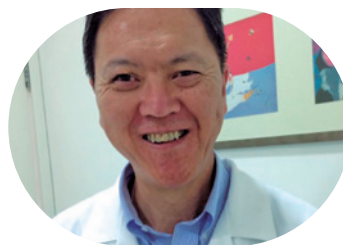
Caio Cesar Cintra

Assistente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC - Grupo de Disfunções da Micção



Gustavo Carvalho

Doutor em Urologia pela USP. Fellow em Urooncologia pela WUSM. Professor da Escola de Medicina da PUCRS. Cirurgião Robótico do Hospital Moinhos de Vento



Paulo Sakuramoto

Assistente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC - Responsável pelo Grupo de Urologia Geral



Homem de 60 anos casado com mulher de 35 anos tentando gestação há 9 meses. Apresenta nictúria 3-4 x, urge incontinência e qualidade de vida ruim devido à LUTS. Vinha tomando tansulosina 0,4mg e dutasterida 0,5mg há 8 meses, mas parou há 2 meses, apesar de leve melhora clínica (redução da urge incontinência) devido a anejaculação.

Exame físico mostra abdome e genitália sem alteração. Toque retal revela próstata moderadamente aumentada de consistência adenomatosa, sem nódulos suspeitos.

Exames demonstram PSA de 1,4ng/dl, urina tipo I normal. Ultrassonografia mostra cisto simples no rim esquerdo, bexiga trabeculada, próstata de 75 gramas e resíduo pós miccional de 60ml.

1. Como você aborda este paciente? Vale a pena insistir no tratamento clínico?

Dr. Caio Cintra: paciente com HPB, LUTS e sintomas de armazenamento e nictúria, como queixas predominantes; lembrando que essas queixas têm natureza multi-fatorial, é importante avaliar melhor os sintomas, a fim de definir a melhor conduta terapêutica, sobretudo na situação descrita.

Clinicamente, é relevante avaliar seu hábito intestinal, a presença de ronco e/ou apneia noturna e descartar alteração glicêmica e a presença de distúrbios lipêmicos associados.

Dessa forma, complementar a avaliação com uma urofluxometria e um diário miccional (com o objetivo de entender melhor a queixa de nictúria e sua relação com os outros sintomas) e associaria um pedido de peptídeo natriurético atrial do tipo B à glicemia de jejum, colesterol total e frações e triglicérides.

É importante tratar o contexto, e não somente os sintomas urológicos; questionar sobre atividades físicas e sua regularidade também faz parte dessa análise inicial, pensando em seu manejo, de médio e longo prazo.

Dr. Paulo Sakuramoto: devido retorno dos sintomas miccionais podem ser adotadas duas medidas numa decisão que deve ser compartilhada com o paciente: não fazer nada, ou seja uma observação vigilante com conselhos de estilos de vida ou uma conduta mais agressiva que seria a opção cirúrgica.

Entre todas as medicações existentes hoje em relação a sintomas urinários, os anticolinérgicos e principalmente o beta 3 agonista apresentam um menor efeito na fertilidade e manutenção da ejaculação, podendo ser uma das opções para o paciente, uma vez que um dos principais problemas é o sintoma miccional de urgência miccional

Dr. Alberto A. Antunes: Na ausência de complicações relacionadas à doença, a abordagem dos pacientes com LUTS relacionados à obstrução benigna da próstata (OBP) deve partir de uma decisão compartilhada entre urologistas e pacientes. Idealmente, esta decisão deve atender aos valores e expectativas destes últimos. Uma recente revisão sistemática indicou que os homens preferem opções terapêuticas de baixo risco que têm menos efeitos colaterais sexuais e que são principalmente eficazes para melhorar a urge-incontinência e a noctúria (Malde, 2021).

No caso em questão, para reduzir as chances de anejaculação, poderia ser proposto ao paciente o uso de um bloqueador alfa-adrenergico não super-seletivo (doxazosina), ou mesmo de um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (tadalafila diária) (Gacci, 2016).

Ademais, no caso em questão, a predominância de sintomas de armazenamento cria possibilidades de uma maior percepção de benefício com a adição de um anti-muscarínico ao alfa-bloqueador (Kaplan, 2006). Neste caso os riscos de retenção urinária são de apenas 0,4% desde que o resíduo pós-miccional seja menor que 200ml. Outra opção segura e eficaz seria a adição de um β 3-agonista (mirabegrona) ao alfa-bloqueador (Kaplan, 2020).

Dr. Gustavo Carvalho: O caso clínico descrito apresenta peculiaridades que o tornam complexo. Por um lado, temos um homem de 60 anos com sintomas importantes do trato urinário inferior secundários à hiperplasia de próstata e que melhoraram parcialmente com o uso de tratamento combinado com tansulosina e dutasterida; por outro lado, ele é casado com parceira mais jovem (35 anos) com a qual vem tentando gravidez há 9 meses, sem sucesso.

Por definição, um casal é considerado potencialmente infértil após 12 meses de tentativa de gravidez sem o uso de métodos contraceptivos. Um agravante no quadro do casal é o fato da parceira apresentar 35 anos de idade, o que já transforma qualquer gestação em uma gestação de alto risco. O tratamento clínico combinado (tansulosina e dutasterida) resultou em anejaculação (mais provavelmente ejaculação retrógrada), o que fez o paciente suspender o uso dos medicamentos.

Os sintomas prostáticos do paciente afetam sua qualidade de vida, merecendo tratamento. No entanto, não há no momento indicação precisa de tratamento cirúrgico (p.ex., retenção urinária, infecção urinária de repetição, litíase vesical, hematúria incoercível, ou retenção urinária e alteração da função renal por obstrução). Os tratamentos cirúrgicos convencionais (ressecção endoscópica convencional, laser terapia da próstata por EVAP ou HOLEP, prostatectomia aberta) estão associados à ejaculação retrógrada na grande maioria dos casos e não estariam indicados no caso. Eu tentaria outra forma de tratamento clínico que não afetasse a fertilidade antes de proceder a terapias invasivas.

2. A busca pela gestação altera a sua conduta? Alguma recomendação especial?

Dr. Caio Cintra: Sem dúvida alguma, o desejo de gravidez impacta diretamente o manejo das queixas, uma vez que o uso de alfa bloqueadores e de inibidores de 5-alfa redutase impactariam diretamente essa questão, tanto do ponto de vista da ejaculação, quanto da qualidade seminal; o tratamento precisa abordar outras formas de tratamento, até que a gravidez seja alcançada; nesse contexto, se torna mais importante ainda avaliar os gatilhos e as condições clínicas relacionadas.

Fisioterapia com eletroestimulação, controle clínico dos distúrbios lipêmicos e de glicemia, do hábito intestinal e de potenciais distúrbios respiratórios noturnos podem e devem ser adotados até que um manejo especificamente urológico (excetuando-se a fisioterapia), possa ser implementado de forma mais específica.

Eventualmente, na ausência de alterações significativas da urofluxometria e como o resíduo é baixo, e caso o diário miccional evidencie uma capacidade cistométrica funcional diminuída, o uso de antimuscarínicos ou de agonistas beta 3, pode ser uma opção farmacológica complementar. Na presença de poliúria noturna: DDAVP com controle dos níveis séricos de sódio, após a introdução da medicação.

Dr. Paulo Sakuramoto: É um paciente com sintomas moderados miccionais que o incomoda, casado com uma esposa jovem. Existe a preocupação com a fertilidade.

As medicações tanto alfabloqueadores e inibidores da 5 alfa redutases alteram potencialmente a produção e eliminação do espermatozoide no ejaculado, sendo portanto necessário manter a sua interrupção.

Dr. Alberto A. Antunes: Neste caso seria importante uma conduta que possibilite a preservação da função ejaculatória. Ademais das opções farmacológicas citadas acima, destacam-se neste campo os métodos minimamente invasivos. Entre eles, a terapia térmica com vapor de água (sistema REZUM®) e o Lift de uretra prostática (urolift®) possibilitam este objetivo com risco desprezíveis de ejaculação retrógrada (Roehrborn,2017 e McVary,2021). Por fim, as terapias ablativas (ressecção ou enucleação endoscópica) com técnicas de preservação do tecido peri-montanal, tem descrito taxas acima de 80% de ejaculação anterógrada. No entanto, os resultados ainda não são reprodutíveis e isto torna este desfecho muito incerto.

Dr. Gustavo Carvalho: O uso de alfa bloqueadores (como a tansulosina utilizada no caso) está associado à ejaculação retrógrada e pode afetar a fertilidade, devendo ser evitado. Já os inibidores da 5-alfaredutase (finasterida e dutasterida) reduzem o volume do esperma bem como sua qualidade, devendo ser evitados. A tadalafila de uso diário estaria indicada para aliviar os sintomas do trato inferior, e aparentemente não altera os padrões do esperma, podendo mesmo favorecer a motilidade espermática, e seria a droga de escolha para o tratamento clínico deste caso.

3. Você precisa de mais algum exame para definir a conduta?

Dr. Caio Cintra: como avaliação inicial, faria a urofluxograma e o diário miccional, conforme está escrito na resposta 1; no

caso de evolução para tratamento cirúrgico, e minha prática solicitar urodinamica para todos os casos. Entendo que a percepção de cuidado, por parte do paciente que será operado aumenta com essa abordagem, além (ou apesar) de todas as considerações técnicas a respeito desse assunto, o que mereceria outra matéria específica

Dr. Paulo Sakuramoto: Nesse contexto, não vejo a necessidade de estudo urodinâmico se a observação vigilante for a opção inicial. Porém se o paciente optar por um procedimento cirúrgico mesmo que minimamente invasivo, a avaliação urodinâmica mostra-se útil para poder “conversar” com o paciente a respeito das possibilidades de sucesso e de probabilidade de algum tipo de complicação (bexiga hiperativa ou hipoatividade detrusora).

Dr. Alberto A. Antunes: A predominância de sintomas de armazenamento associada a um baixo resíduo pós-miccional levanta dúvidas quanto à presença de uma obstrução significativa. Nestes casos, a realização de um estudo urodinâmico pode ajudar a reforçar a indicação de cirurgia e definir melhor o prognóstico deste paciente.

Dr. Gustavo Carvalho: Seria interessante que o casal procedesse à avaliação inicial de infertilidade mesmo antes de 12 meses de tentativa devido à idade da parceira, podendo ganhar tempo desta maneira. No caso masculino, a anamnese direcionada a fertilidade, além de um exame físico adequado para identificação de fatores masculinos como varicocele, alterações gonadais, hormonais ou de caracteres sexuais estariam indicados, além da realização do espermograma.

4. O nível do PSA associada ao uso de inibidor de 5 alfa redutase merece alguma preocupação?

Dr. Caio Cintra: Os níveis de PSA na vigência do uso de inibidores de 5 alfa-redutase precisam ser multiplicados por dois. Levando-se em conta que a medicação foi suspensa há dois meses e a questão da fertilidade atual, repetiria o PSA em 60 dias, conjuntamente com os exames clínicos se da existência de distúrbios associados, após implementação da dieta e atividade física, para reavaliação e discussão pertinente a esses achados.

Dr. Paulo Sakuramoto: O PSA total de 1,4. apesar do uso da dutasterida, o seu valor é baixo e associado ao toque, sem nódulos suspeitos não vejo necessidade de aprofundar a investigação neste momento.

Dr. Alberto A. Antunes: Em princípio não. O PSA corrigido deste paciente seria 2,8ng/ml, o que resultaria numa densidade de PSA de 0,03ng/ml/g (considerando uma glândula de 75 gramas). Também é importante considerar o nível de

queda que o PSA apresentou após o início do inibidor de 5 alfa-redutase. Dados do Estudo de prevenção do Câncer da Próstata (*Prostate Cancer Prevention Trial*) apontam que os níveis de PSA tendem a cair de forma mais pronunciada em indivíduos que não tem câncer e costumam ter um comportamento ascendente em pacientes com tumores clinicamente significantes (Etzioni, 2005). Ademais, estudos do mesmo grupo sugerem que a acurácia para detecção do câncer da próstata é superior em indivíduos que usam inibidores da 5alfa-redutase (Thompson, 2006).

Dr. Gustavo Carvalho: No paciente que usa cronicamente inibidores da 5 alfa redutase devemos multiplicar o valor do PSA por dois, especialmente se o paciente utiliza o medicamento por mais de seis meses. No caso, porém, o paciente já suspendeu a medicação (não se sabe a quanto tempo). De qualquer forma, multiplicando o PSA por dois, esse seria de 2,8ng/ml, absolutamente compatível com uma próstata hiperplásica de >70g com toque retal sem sinais de carcinoma.

5. Se você optasse por tratamento cirúrgico qual seria a sua opção cirúrgica e por quê?

Dr. Caio Cintra: A melhor cirurgia é aquela que o cirurgião domina. Resultado é nosso principal objetivo; em uma situação de indicação cirúrgica pelos motivos corretos, para um paciente com essas características, ofereceria a RTU bipolar.

Dr. Paulo Sakuramoto: Dentre as opções cirúrgicas podemos optar por métodos minimamente invasivos, não ablativos, que permitam a manutenção da ejaculação como o Urolift, já disponível porém ainda pouco difundido. Outros

métodos também podem ser utilizados como injeção de vapor de água produzido por radiofrequência (ainda em investigação), assim como embolização de artéria prostática (também em investigação). Dos métodos ablativos, quase todos apresentam ejaculação retrograda em maior ou menor grau. As ressecções endoscópicas (mono ou bipolar), enucleações (bipolar, laser, laparoscópica, robótica, aberta) e as vaporizações com bipolar ou laser são os que apresentam maior grau de ejaculação retrograda. O Aquablation que utiliza o princípio da hidrodissociação para destruir o parênquima prostático, pode ser planejada para manter o colo vesical permitindo uma maior probabilidade de manter a ejaculação, mas não disponível ainda na rotina.

Portanto a minha opção para este paciente seria uma observação vigilante, com a introdução de um anticolinérgico ou beta 3 agonista associado a conselhos de estilo de vida e tentar suportar os sintomas urinários temporariamente até obter a gestação.

Dr. Alberto A. Antunes: Em caso de um tratamento cirúrgico, provavelmente neste momento proporia um lift de uretra prostática (urolift®). Embaso esta decisão no fato deste método mecânico proporcionar uma melhora sintomática imediata e equivalente ou superior à terapia farmacológica combinada, porém sem os efeitos colaterais da mesma na esfera sexual (Roehborn, 2022).

Dr. Gustavo Carvalho: A alternativa aqui seria a prostatotomia endoscópica. Existem alguns relatos de que a embolização prostática preserva a ejaculação anterógrada, mas este tratamento ainda é considerado experimental pelos guidelines. Um procedimento recente, o urolift, tem mantido ejaculação anterógrada em grande parte dos casos, mas costuma ser mais efetivo em próstatas menores

| ATUALIZAÇÃO IMPACTO DA COVID 19 NA SAÚDE REPRODUTIVA DO HOMEM



**Marcello
Machado Gava**

Assistente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC- Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva



**Milton
Ghirelli Filho**

Assistente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário Saude FMABC - Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva



**Roberto Vaz
Juliano**

Professor da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC
- Responsável pelo Grupo de Medicina Sexual e Reprodutiva



INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, um novo coronavírus foi descoberto na cidade de Wuhan, na China. Nomeado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV2), este rapidamente se espalhou pelo mundo, causando a doença do coronavírus (COVID-19).^{1,2} Em março de 2020 essa doença foi declarada uma pandemia global pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo responsável, até abril de 2022, por mais de 400 milhões de casos confirmados e mais de de 6 milhões de mortes.³

O papel da infecção por SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino humano ainda não foi totalmente compreendido. Portanto, o objetivo desta revisão é destacar o que se sabe atualmente sobre o efeito da nova infecção por SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino.

Fisiopatologia do COVID-19 associada ao trato reprodutor masculino

O SARS-CoV 2, é um Beta coronavírus de RNA que codifica 4 proteínas estruturais principais, sendo: spike (S), envelope (E), membrana (M), e nucleocapsídeo (N). Apresenta também 16 proteínas não estruturais e 6 proteínas acessórias relacionadas com a replicação e virulência. A exemplo de outros vírus da família coronaviridae (como o MERS-CoV e o SARS-CoV), causa sintomas respiratórios graves, associados a tosse, febre, fadiga e dispneia. No entanto, devido a sua alta taxa de transmissibilidade, o SARS CoV2 é considerado uma ameaça gravíssima à saúde pública.^{4,5}

O SARS-CoV 2 consegue entrar nas células humanas ligando-se a um receptor que fica na sua superfície chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). A entrada do vírus nas células é facilitada por uma enzima denominada serino protease transmembrana tipo II e tipo IV (TMPRSS2 e TMPRSS4). Os receptores ACE 2 são expressos nos rins, cérebro, coração, glândula adrenal, tecido adiposo e principalmente na superfície dos vasos endoteliais pulmonares.^{2,5,6} Além disso, os receptores ACE 2 são expressos nos ductos seminíferos, células de Leydig, células de Sertoli, espermatogônias. Já as enzimas TMPRSS2 e TMPRSS4 são expressas na próstata e espermátides testiculares. Dessa forma, foi aventada a hipótese de que o SARS-CoV 2 pode causar infecções testiculares, infecções prostáticas e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-testículo, o que pode levar a alterações seminais e colocar em risco o no sistema reprodutor masculino.^{2,4}

Etiologia da alteração seminal

Semelhante a outros coronavírus, o COVID-19 utiliza uma proteína spike (S) para mediar a entrada na célula hospedeira. A proteína S liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) no tecido humano para permitir a entrada do vírus através da membrana celular. Além da ACE2, o COVID-19 utiliza a protease TMPRSS2 para ser ativada proteoliticamente. Com o ACE2 e o TMPRSS2 desempenhando papéis essenciais no mecanismo infeccioso do COVID-19, o tecido humano que expressa naturalmente ambas as proteínas é mais suscetível à infecção pelo COVID-19 e seus efeitos resultantes. Embora a ACE2 esteja concentrada primariamente nos pulmões, coração e rins, tanto ela quanto a TMPRSS2 também são encontradas nos testículos. O receptor ACE2 está presente nas células de Leydig produtoras de testosterona e nas células de Sertoli que suportam a espermatogênese, possivelmente tornando essas células especialmente suscetíveis à infecção por COVID-19.¹⁰

A literatura prévia já mostrou que vírus como parainfluenza, paravaccina, dengue e zika podem ultrapassara barreira hemato-testicular, principalmente durante a fase aguda, levando a alterações testiculares. Apesar de ainda haver poucos artigos a respeito, estudos recentes mostram que o mesmo pode acontecer com o SARS-CoV2.⁴⁻⁷ Além disso, como as células de Leydig e Sertoli são recobertas por sangue, o vírus pode penetrar nelas, afetando não somente diretamente a produção de espermatozoides, como indiretamente, com distúrbios na produção hormonal, que podem levar à infertilidade.⁷ A figura 1 apresenta os possíveis mecanismos para alteração seminal.

Alterações endócrinas

Considerando que a função hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal está intimamente relacionado com a espermatogênese, é intuitivo considerar que quaisquer alterações

hormonais causadas pelo vírus da COVID-19 possam trazer prejuízos à espermatogênese. O vírus da COVID-19 parece afetar tanto a produção de gonadotrofinas com consequente hipogonadismo secundário quanto as células testiculares diretamente levando a hipogonadismo primário.¹¹

Dentre os hormônios considerados essenciais para a espermatogênese, a testosterona ocupa posição de destaque. Estudo de Beltrame e cols. avaliou pacientes que foram hospitalizados para tratamento de doença causada pelo COVID-19, observando níveis anormais de testosterona em 75% dos homens abaixo de 50 anos e em 87% dos acima de 50 anos.¹²

Inibição do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal e da produção de hormônio luteinizante (LH) com consequente queda dos níveis de testosterona, está presente na maioria dos casos que necessitam de internação. A não recuperação dos níveis de testosterona após a queda inicial pode inclusive ser considerado fator de mau prognóstico para desfecho fatal da COVID-19.¹¹ Adicionalmente a gravidade da doença correlaciona-se a alterações hormonais, sendo que pacientes que necessitaram de admissão em unidade de tratamento intensivo apresentam níveis de testosterona total e livre bem como de hormônio folículo estimulante (FSH) mais baixos que os demais pacientes.¹³

Além da diminuição da testosterona, pacientes que apresentaram quadro de COVID-19 também apresentaram aumento dos níveis de estrógenos e alteração da relação estrógeno/testosterona, sendo que ambas as alterações além de serem reconhecidas causas de piora de fertilidade masculina, correlacionaram-se negativamente com o desfecho da doença.¹⁴

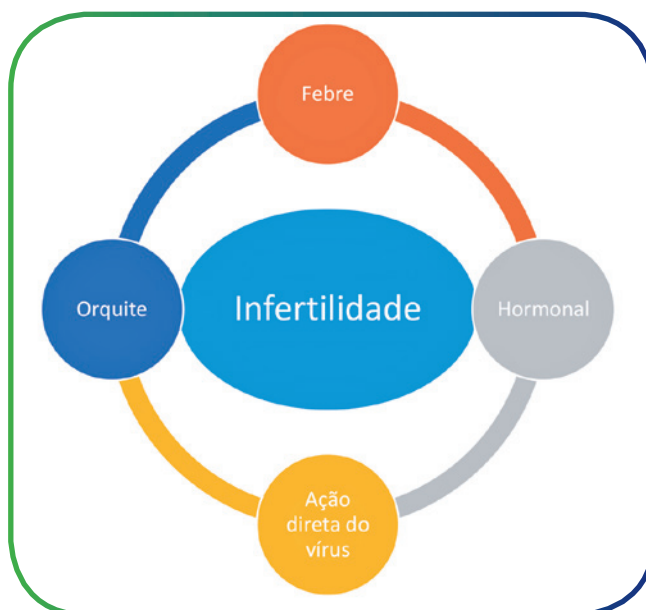


Figura 1. Mecanismos de alteração seminal.

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é causa bem estabelecida de alterações seminais, estando muito ligado especialmente à presença de varicocele. No entanto diversos fatores sistêmicos podem elevar o estresse oxidativo no metabolismo geral, levando ao acometimento do testículo que é particularmente sensível a esta toxicidade.

A inflamação também está tipicamente associada ao estresse oxidativo e citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 tenham quando em níveis aumentados devido a inflamação, podem impactar negativamente a espermatogênese.¹⁵

A febre, associada a infecção viral, também é conhecida por afetar negativamente os parâmetros do esperma, incluindo concentração, motilidade e morfologia.

Além do aumento do estresse oxidativo inflamatório, a orquite também é considerada uma complicação das infecções virais por SARS-CoV-2 com possível impacto sobre a espermatogênese. A orquite viral está associada à infiltração de neutrófilos, macrófagos e linfócitos T e B, com degeneração do epitélio germinativo e das células de Sertoli, hipertrofia da lâmina própria e fibrose dos túbulos. A orquite e o dano histológico aos tecidos testiculares no COVID-19 podem ainda ser mediados por uma vasculite, pois a hipercoagulabilidade pode induzir inflamação.⁵

Alterações seminais associadas à infecção pelo COVID-19

Na fase aguda da infecção da COVID -19, Maleki et al.2021, compararam pacientes com COVID-19 em convalescença com grupo controle de indivíduos saudáveis. Os dados mostraram uma redução do volume seminal, concentração espermática, motilidade progressiva e morfologia dos espermatozoides. Isso foi associado principalmente com aumento da inflamação seminal, marcadores de apoptose e stress oxidativo. Apesar de não haver unanimidade em estudos, o grau de severidade da infecção também mostrou relação com alterações no espermograma¹⁵⁻¹⁸. Infecções severas causaram diminuição da concentração espermática ou até mesmo oligo-criptozoospermia. A contagem total e a motilidade também mostraram alteração, porém sem significância estatística. Em sua maioria, essas alterações também foram relacionadas com o estado inflamatório causado pelo vírus, bem como o próprio aumento de temperatura relacionado a febre, sintoma comum da COVID-19.^{5,8}

No entanto, apesar das alterações significativas de fase aguda, estudos com maior seguimento mostram que após a recuperação, os parâmetros seminais retornam ao normal. Hu et al, 2022, evidenciam que, até 90 dias pós recuperação

da infecção, os parâmetros seminais ainda se encontram alterados. Após, em média, 120 dias de recuperação, a concentração e motilidade dos espermatozoides apresentou melhora significativa, sendo que, após 180 dias, já não havia diferença entre os grupos controle e grupo de pacientes recuperados.^{8,9} Pode-se inferir assim, assumindo um ciclo de espermatogênese de 70-90 dias, que os parâmetros seminais apresentaram melhora com a nova espermatogênese, a qual ocorre após o término do período de recuperação.

Vale ressaltar que, os estudos relacionados ao SARS-CoV 2 e infertilidade masculina apresentam pequenas amostras, o que pode representar um viés, alterando os resultados. Estudos com maior seguimento e maiores amostras ainda se mostram necessários para verificar o tempo de melhora e possíveis alterações a longo prazo

Transmissibilidade via sexual

Diversos vírus causadores de infecções sistêmicas já foram identificados no sêmen com possível transmissibilidade por via sexual associada. No entanto a presença do vírus da COVID-19 no sêmen e consequente transmissibilidade ainda é bastante discutível.

Uma metanálise incluindo oito estudos, confirmou a presença de SARS-CoV-2 no sêmen em um dos oito estudos, totalizando 4,3% da população rastreada. O risco da presença de SARS-CoV-2 no sêmen parece ser extremamente baixo na infecção aguda e provavelmente insignificante em homens recuperados.¹⁶ O estudo de Li e cols. que incluiu 38 pacientes com testagem para SARS-CoV-2 no sêmen através reação em cadeia da transcriptase reversa-polimerase (RT-PCR), detectou a presença de SARS-CoV-2 no sêmen em 4 de 15 pacientes (26,7%) na fase aguda da infecção e em 2 de 23 pacientes (8,7%) na fase de recuperação.¹⁷

Impacto da vacina para COVID-19 sobre o potencial reprodutivo masculino

Considerando que a doença causada pelo SARS-CoV-2 leva à possíveis alterações seminais, especialmente em casos mais graves, fica a dúvida a respeito de potencial alteração causada pelas vacinas destinadas à prevenção da doença.

Atualmente três tipos de vacinas estão sendo disponibilizadas para uso na população, as vacinas de vírus inativados, as vacinas de vetor viral e e as vacinas de mRNA.

As vacinas de mRNA mostraram-se seguras, no que tange à fertilidade dos homens que a utilizaram, em todos os estudos realizados.²⁰⁻²³ As vacinas de vetor viral também se apresentaram seguras do ponto de vista de fertilidade

masculina, ainda que o número de estudos apresentados seja limitado.²² Quanto às vacinas de vírus inativados, não há estudos publicados correlacionando a vacina com os parâmetros seminais, porém a semelhança desta com outras vacinas usadas para outros vírus, com mecanismo de ação semelhante, nos faz supor que não devam ocorrer alterações seminais com o uso das vacinas de vírus inativados.

CONCLUSÃO

O vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, foi responsável por uma das maiores pandemias da história. Sendo uma doença inicialmente desconhecida e com morbi-mortalidade relativamente altas, seus impactos sobre os mais diversos sistemas do organismo ainda estão sendo avaliados.

A espermatogênese e o potencial fértil são características particularmente sensíveis às alterações do metabolismo geral e, portanto, as alterações seminais causadas pela COVID-19 não são propriamente uma surpresa.

Alguns fatores como queda dos níveis de testosterona, febre, estresse oxidativo e orquite viral são apontados como responsáveis pelo acometimento testicular que leva ao comprometimento da espermatogênese.

Apesar deste acometimento testicular, a transmissibilidade do vírus através do sêmen é bastante questionável e sua presença no plasma seminal parece rara.

As vacinas para a COVID-19 apresentaram-se bastante seguras e não há evidência de que possam ter qualquer impacto sobre a fertilidade masculina.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Publicado em 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol.* 2021;93(3):1396-1402. doi:10.1002/jmv.26667
3. WHO. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Acessado em 01 de abril de 2022. <https://covid19.who.int/>
4. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens.* 2020 Mar 4;9(3):186
5. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol.* 2021 Aug 9;19(3):423-436.
6. Raj CTD, Kandaswamy DK, Danduga RCSR, Rajasabapathy R, James RA. COVID-19: molecular pathophysiology, genetic evolution and prospective therapeutics-a review. *Arch Microbiol.* 2021 Jul;203(5):2043-2057. doi: 10.1007/s00203-021-02183-z. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555378; PMCID: PMC7868660.
7. Mali AS, Magdum M, Novotny J. COVID-19 impact on reproduction and fertility. *JBRA Assist Reprod.* 2021 Apr 27;25(2):310-313. doi: 10.5935/1518-0557.20200103. PMID: 33507714; PMCID: PMC8083847.
8. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction.* 2021;161(3):3
9. Hu B, Liu K, Ruan Y, Wei X, Wu Y, Feng H, Deng Z, Liu J, Wang T. Evaluation of mid- and long-term impact of COVID-19 on male fertility through evaluating semen parameters. *Transl Androl Urol.* 2022 Feb;11(2):159-167.
10. Dubin JM, Bennett NE, Halpern JA. The adverse impact of COVID-19 on men's health. *Curr Opin Urol.* 2022 Mar 1;32(2):146-151.
11. Toscano-Guerra E, Gallo MM, Arrese-Muñoz I, Giné A, Díaz-Troyano N, Gabriel-Medina P, Riveiro-Barciela M, Labrador-Horrillo M, Martínez-Valle F, Montalvá AS, Hernández-González M, Borrell RP, Rodríguez-Frias F, Ferrer R, Thomson TM, Paciucci R. Recovery of serum testosterone levels is an accurate predictor of survival from COVID-19 in male patients. *BMC Med.* 2022 Mar 29;20(1):129.
12. Beltrame A, Salguero P, Rossi E, Conesa A, Moro L, Bettini LR, Rizzi E, D'Angiò M, Deiana M, Piubelli C, Reborá P, Duranti S, Bonfanti P, Capua I, Tarazona S, Valsecchi MG. Association Between Sex Hormone Levels and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 Admitted to Hospital: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Front Immunol.* 2022 Jan 27;13:834851.
13. Apaydin T, Sahin B, Dashdamirova S, Dincer Yazan C, Elbasan O, Ilgin C, Bilgin H, Cam HK, Bahramzada G, Kucuk A, Haklar G, Ilikso Gozu H. The association of free testosterone levels with coronavirus disease 2019. *Andrology.* 2022 Jan 6.
14. Infante M, Pieri M, Lupisella S, D'Amore L, Bernardini S, Fabbri A, Iannetta M, Andreoni M, Morello M. Low testosterone levels and high estradiol to testosterone ratio are associated with hyperinflammatory state and mortality in hospitalized men with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Oct;25(19):5889-5903.
15. Sarkar O, Bahrainwala J, Chandrasekaran S, et al. Impact of inflammation on male fertility. *Front Biosci - Elit.* 2011;3 E(1):89-95
16. Gonzalez DC, Khodamoradi K, Pai R, Guarch K, Connelly ZM, Ibrahim E, Arora H, Ramasamy R. A Systematic Review on the Investigation of SARS-CoV-2 in Semen. *Res Rep Urol.* 2020 Dec 1;12:615-621.
17. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e208292. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2010845.
18. Li X, Chen Z, Geng J, Mei Q, Li H, Mao C, Han M. COVID-19 and Male Reproduction: A Thorny Problem. *Am J Mens Health.* 2022 Jan-Feb;16(1):15579883221074816.
19. <https://www.eshre.eu/covid19>
20. Barda S, Laskov I, Grisaru D, Lehavi O, Kleiman S, Wenkert A, Azem F, Hauser R, Michaan N. The impact of COVID-19 vaccine on sperm quality. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Feb 7.
21. Lifshitz D, Haas J, Lebovitz O, Raviv G, Orvieto R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis? *Reprod Biomed Online.* 2022 Jan;44(1):145-149.
22. Reschini M, Pagliardini L, Boeri L, Piazzini F, Bandini V, Fornelli G, Dolci C, Cermisoni GC, Viganò P, Somigliana E, Coccia ME, Papaleo E. COVID-19 Vaccination Does Not Affect Reproductive Health Parameters in Men. *Front Public Health.* 2022 Feb 2;10:839967.
23. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA.* 2021 Jul 20;326(3):273-274.

| GUIDELINES NOVO GUIDELINE DE NEOPLASIA RENAL: O QUE MUDOU?



**Bruno A. Heredia
Brandt**

Fellow em Uro-Oncologia pelo Centro Universitário FMABC



Fernando Korkes

Professor da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC - Responsável pelo Grupo de Uro-oncologia



O último guideline da AUA publicado este ano de 2022 sobre o tratamento do câncer renal vem para consolidar algumas das mudanças que tem feito parte da rotina do manejo dos pacientes com esta doença. Nas páginas abaixo, trazemos um resumo para permitir a rápida atualização sobre os principais pontos de mudança de relevância para o urologista que trata de pacientes com câncer de rim.

De forma resumida, traz aspectos relacionados a nefrectomia citoredutora, biópsia renal, avaliação genética, linfadenectomia e tratamento adjuvante. Confira abaixo os destaques:

Oferecer TC/RM cerebral em pacientes metastáticos quando considerar terapia sistêmica ou nefrectomia citoredutora. - Fraco

A incidência de metástase cerebral sem sintomas neurológicos foi avaliada retrospectivamente em 1.689 pacientes com CCRm, selecionados para serem incluídos em 68 ensaios clínicos entre 2001-2019 [138]. Todos os pacientes tiveram uma triagem cerebral obrigatória por TC/RM. Havia 72 pacientes (4,3%) diagnosticados com metástases cerebrais ocultas, 39% multifocais. A maioria dos pacientes (61%) estava em risco intermediário de IMDC e 26% tinham risco favorável. A maioria (86%) dos pacientes tinha >2 sítios metastáticos extracranianos, incluindo metástases pulmonares em 92%. Após radioterapia predominante, realizada em 93%, a sobrevida global média do paciente foi de 10,3 meses (intervalo de 7,0 a 17,9 meses).

Não realize uma biópsia de tumor renal de massas renais císticas, a menos que um componente sólido é visível na imagem. - Forte

As biópsias centrais de massas renais císticas têm menor rendimento e precisão diagnóstica e não são recomendadas, a menos que estejam presentes áreas com padrão sólido (cistos Bosniak IV) [141,144,148]

Realizar avaliação genética em pacientes com idade 1-) <46 anos, 2-) com tumores bilaterais ou multifocais e/ou 3-) parente de primeiro ou segundo grau com CCR e/ou parente próximo com variante patogênica conhecida e/ou características histológicas específicas que sugiram a presença de uma forma hereditária de RCC. - Forte

Encaminhar os pacientes a um onco-geneticista ou a um centro de atendimento clínico abrangente em caso de suspeita de câncer renal hereditário. - Forte

Muitos fatores estão associados a um risco aumentado de síndromes hereditárias de câncer renal. Por exemplo, mesmo na ausência de manifestações clínicas e história pessoal/familiar, uma idade de início de 46 anos ou menos deve levar à consideração de aconselhamento genético/teste de mutação germinativa [40]. Além disso, a presença de tumores/cistos bilaterais ou multifocais e/ou um parente de primeiro ou segundo grau com CCR e/ou um parente próximo com uma variante patogênica conhecida aumenta significativamente o risco de detectar câncer hereditário.

A presença de cistos renais pode estar associada à BHD e VHL, e fazem parte do espectro diagnóstico clínico. Além disso, características histológicas específicas podem apoiar o diagnóstico diferencial de uma síndrome específica de carcinoma de células renais (por exemplo, histologia papilar multifocal, CCR associado a leiomiomatose hereditária, CCR com deficiência de fumarato-hidratase, cromóforo múltiplo, oncocitoma ou híbrido oncocítico, histologia de CCR com deficiência de succinato desidrogenase). Finalmente, critérios adicionais do complexo de esclerose tuberosa devem ser avaliados em indivíduos com LMA [40,165-173].

Se fatores de risco adicionais forem estabelecidos em um paciente, o encaminhamento a um centro de atendimento clínico abrangente ou a um hospital com experiência comprovada no manejo de síndromes de câncer hereditário fornecerá uma equipe de trabalho dedicada, decisões clínicas personalizadas, programa translacional de pesquisa, suporte psicossocial adequado ao paciente, e coleta prospectiva de dados clínicos e amostras biológicas. Isso pode contribuir para um melhor atendimento ao paciente e melhorias adicionais no tratamento do câncer.

Não ofereça uma linfadenectomia extensa a pacientes com doença localizada. - fraco

Apenas um ECR prospectivo avaliando o valor clínico da LND combinado com o tratamento cirúrgico do CCR primário foi publicado até agora. Com uma incidência de envolvimento dos linfonodos de apenas 4%, o risco de disseminação linfática parece ser muito baixo.

Reconhecendo este último, apenas um efeito de encenação foi atribuído ao LND [275]. Este estudo incluiu uma porcentagem muito alta de pacientes com tumores pT2, que não apresentam risco aumentado de comprometimento linfonodal. Apenas 25% dos pacientes com tumores pT3 foram submetidos a um LND completo e o template de linfadenectomia usado pelos autores não foi esclarecido.

Intensificar o acompanhamento em pacientes com margem cirúrgica positiva, especialmente em pacientes pT3a com estadiamento superior. - fraco

A maioria das análises retrospectivas relatadas até agora indicou que margens cirúrgicas positivas não se traduzem em maior risco de metástases ou diminuição do CSS [336,337]. Por outro lado, outro estudo retrospectivo de uma grande série institucional única mostrou que margens cirúrgicas positivas são um preditor independente de SLP devido a uma maior incidência de recidivas à distância e locais [339].

Os pacientes com margens cirúrgicas positivas devem ser informados de que precisarão de um acompanhamento mais intenso de vigilância (imagem) e que apresentam risco aumentado de terapias locais secundárias [336,342].

Durante a nefrectomia, remova linfonodos clinicamente aumentados para estadiamento, prognóstico e implicações no acompanhamento. - fraco

No caso de cN+, a probabilidade de encontrar metástases LN patologicamente confirmadas varia entre 10,3% (tumores cT1) até 54,5% em caso de doença localmente avançada. Nos cN+, a remoção de linfonodos visíveis e palpáveis durante a linfadenectomia é sempre justificada [400], pelo menos para o estadiamento, prognóstico e acompanhamento, embora ainda não tenha sido demonstrado benefício em termos de controle oncológico. [277,397].

Oferecer pembrolizumabe adjuvante a pacientes com CCR de células claras (cc) após a cirurgia com intenção curativa com risco de recorrência conforme definido no estudo*. - fraco

*pT2 G4 ou pT3 qualquer G; pT4 qualquer G; pN+ Qualquer G.

Após a avaliação GRADE, os membros do Painel chegaram a um consenso e emitiram uma recomendação fraca para pembrolizumab adjuvante para pacientes com ccRCC operável de alto risco (definido conforme o estudo) até que os dados finais de OS estejam disponíveis [437]. Embora as diretrizes anteriormente não recomendassem sunitinibe apesar dos dados positivos de DFS na ausência de benefício de OS [432,433,438], o Painel decidiu pelo pembrolizumabe adjuvante pelas seguintes razões:

- A terapia com inibidor de checkpoint imunológico tem um modo de ação diferente do VEGFR-TKI, resultando em respostas completas em até 16% dos pacientes em populações não selecionadas de PD-1 em doença metastática [439]. Apesar dos dados de OS imaturos com o sinal de OS inicial potencialmente impulsionado pela população M1, o Painel não pode excluir que um benefício de sobrevivência surgirá. Este não foi o caso no estudo adjuvante com sunitinibe (STRAC) [432,436].
- O pembrolizumab é mais bem tolerado do que o sunitinib e não leva a um declínio da qualidade de vida em comparação tanto com o placebo como com sunitinib [436,440].

- Vários ensaios de VEGFR adjuvante não demonstraram uma vantagem de DFS para sunitinib ou outros inibidores de VEGFR, resultando numa meta-análise negativa [441].

O Painel considerou os seguintes pontos de advertência em sua decisão que levou a uma recomendação fraca:

- Uma alta proporção de pacientes, curados com a cirurgia, está recebendo tratamento desnecessário e potencialmente prejudicial.
- O perfil de tolerabilidade é aceitável, mas os eventos adversos de grau 3-5 foram maiores com 14,7% no braço de pembrolizumabe como no braço de placebo (ocorrendo em aproximadamente um terço dos pacientes, todas as causas). Aproximadamente 18% dos pacientes necessitaram de descontinuação precoce do tratamento para eventos adversos, o que fornece um amplo indicador de tolerabilidade. Os eventos adversos endocrinológicos podem exigir terapia ao longo da vida.
- Outros ensaios ICI ainda não foram relatados e não estão disponíveis para meta-análise.
- A análise de biomarcadores para prever o resultado e os eventos adversos não estão disponíveis.
- Os dados finais do OS ainda não estão disponíveis.

Ofereça terapia combinada com inibidor de checkpoint imunológico para cc-mRCC avançado com características sarcomatoides. - fraco

A terapia combinada com inibidor de checkpoint imunológico foi superior ao sunitinib em termos de PFS e OS na análise de subconjunto de ensaios de CCR de células claras com características sarcomatoides. [523] [524] [525] [526] [516] [439,517]

Oferecer nivolumab ou cabozantinib para pacientes virgens no tratamento com inibidor vascular de checkpoint imunológico em casos carcinoma de células renais metastático de células claras refratário ao receptor do fator de crescimento endotelial (VEGFR) (cc-mRCC) após uma ou duas linhas de terapia. - Forte

O cabozantinib é um inibidor oral da tirosina quinase, incluindo MET, VEGF e AXL. O cabozantinib foi investigado em um estudo de fase I em pacientes resistentes a inibidores de VEGFR e mTOR, demonstrando respostas objetivas e controle da doença [221]. Com base nestes resultados, um RCT investigou cabozantinib vs. everolimus em pacientes com ccRCC falhando em uma ou mais terapias direcionadas ao VEGF (METEOR) [494,495].

Cabozantinibe atrasou a PFS em comparação com o everolimus na doença refratária à terapia direcionada ao VEGF [494]. A SG mediana foi de 21,4 meses com cabozantinibe e 16,5 meses com everolimus em CCR resistente a VEGF [495]. Eventos adversos de grau 3 ou 4 foram relatados em 74% com cabozantinibe e 65% com everolimus. Os mesmos foram controlados com reduções de dose em até 60% dos pacientes que receberam cabozantinib.

Oferecer sunitinibe a pacientes com outros subtipos não ccRCC além do CCR papilar. - fraco

Em não-cc-mRCC, o sunitinibe melhorou a SLP em relação ao everolimus em uma revisão sistemática de estudos de fase II e subgrupos de pacientes. [529]

Oferecer cabozantinib a pacientes com CCR papilar avançado (pRCC) sem teste molecular. - fraco

O cabozantinib melhorou a PFS em relação ao sunitinib em pacientes com pRCC avançado sem testes moleculares adicionais.

[536]. A sobrevida livre de progressão foi maior nos pacientes do grupo cabozantinibe em 9 meses, do que no grupo sunitinibe 5,6 meses. A taxa de resposta para cabozantinib foi de 23% vs. 4% para sunitinib.

Sapolutinib e crizotinib não melhoraram a SLP em comparação com sunitinib. Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 69% (31/45) dos pacientes recebendo sunitinibe, 74% (32/43) dos pacientes recebendo cabozantinibe, 37% (10/27) recebendo crizotinibe e 39% (11/28) recebendo savolitinibe; um evento tromboembólico de grau 5 foi registrado no grupo cabozantinibe. Esses resultados suportam a adição de cabozantinibe como uma opção para pacientes com CCRm papilar com base em resultados de PFS superiores em comparação com sunitinibe.

Sapolutinib melhorou a PFS em relação ao sunitinib em pacientes com pRCC avançado orientado por MET. - fraco

Além disso, savolitinibe foi investigado no estudo SAVOIR [537] como tratamento de primeira linha para tumores induzidos por MET definidos como ganho de cromossomo 7, amplificação de MET, variações de domínio MET quinase ou amplificação de fator de crescimento de hepatócitos por análise de alteração de DNA (~30% de pacientes rastreados foram MET positivos).

Em um grupo limitado de pacientes, savolitinibe (n=27) foi comparado com sunitinibe (n=33). O julgamento foi interrompido precocemente, em grande parte devido à má adesão ao tratamento. Os dados de eficácia pareceram favorecer savolitinibe PFS em média de 7 meses vs. 5,6 meses e RR: 27% vs. 7%, para savolitinib e sunitinib, respectivamente). Os resultados sobre a OS para savolitinib não foram alcançados. Sapolutinib foi melhor tolerado em comparação com sunitinib

com 42% grau > 3 de eventos adversos em comparação com 81% com sunitinib.

Oferecer pembrolizumabe a pacientes com pRCC avançado sem teste molecular. - fraco

Pembrolizumab resultou em SG mediana de longo prazo em um estudo de braço único no subgrupo pRCC.

A eficácia para pembrolizumab no subconjunto pRCC (118/165) foi; RR: 29%, PFS: 5,5 meses (IC 95%: 3,9-6,1 meses) e OS: 31,5 meses (IC 95%: 25,5 meses-NR), mas esses resultados são baseados em um estudo de fase II de braço único [509]. Pembrolizumab pode ser considerado neste cenário.

Oferecer tratamento local de doença localmente recorrente quando tecnicamente possível e após equilibrar as características prognósticas adversas, comorbidades e expectativa de vida do paciente. - fraco

A limitada evidência disponível sugere que, em pacientes selecionados, a remoção cirúrgica da doença localmente recorrente com margens negativas pode induzir ao controle oncológico durável do tumor, embora com alto risco esperado de complicações. Johnson et al. publicaram em 51 NPs repetidas planejadas em 47 pacientes com doença localmente recorrente, relatando um total de 40 complicações perioperatórias, sendo o extravasamento urinário temporário a mais prevalente [561].

Uma vez que as recorrências locais se desenvolvem precocemente, com um intervalo de tempo médio de 10 a 20 meses após o tratamento do tumor primário [562], é recomendado um esquema de acompanhamento adaptado às diretrizes para detecção precoce (ver Capítulo 8 - Acompanhamento), embora benefício em termos de controle do câncer ainda não foi demonstrado [563].

| INTERFACE

FLUOROQUINOLONAS EM INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO EM ADULTOS - ATUALIZAÇÃO



**André Koutsodontis
Machado Alvim**

Infectologista pela UNIFESP/Escola Paulista de Medicina.
Mestre em Ciências pela Pós-Graduação em Infectologia da UNIFESP/Escola Paulista de Medicina.
Médico da equipe de Infectologia do Hcor - Associação Beneficente Síria.



As infecções do trato urinário (ITU) têm uma ampla variedade de apresentações, sendo algumas leves, manejáveis com antibioticoterapia ambulatorial e que demonstram curso clínico com boa evolução e, no outro extremo do espectro, urosepse em pacientes com diversas comorbidades, que pode ser fatal.

Diretrizes mais recentes geralmente usam o conceito de ITU não complicada e complicada (ITUc). ITU não complicada é definida como infecção aguda, esporádica ou recorrente inferior (cistite não complicada) e/ou superior (pielonefrite não complicada), limitada a mulheres não grávidas sem anormalidades anatômicas e funcionais relevantes conhecidas no trato urinário e sem comorbidades. Todos os outros tipos de apresentação são definidos como ITUc. Especificamente, estas infecções são as que acometem indivíduos com maior chance de um curso complicado, ou seja, homens, gestantes, pacientes com anormalidades anatômicas ou funcionais relevantes do trato urinário, em uso de cateteres urinários de demora, portadores de doenças renais e/ou com comorbidades que levam a algum grau de imunocomprometimento, como diabetes.¹

As quinolonas são um grupo de antibacterianos sintéticos com grande relevância clínica, sendo uma das classes de antimicrobianos mais prescritas no mundo. Inicialmente, eram usadas principalmente no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas, mas posteriormente foram modificadas para melhorar suas propriedades farmacocinéticas e ampliar seu espectro antibacteriano, tornando-se eficazes contra uma ampla variedade de patógenos Gram-negativos e Gram-positivos. Devido à sua potência, amplo espectro de atividade, biodisponibilidade oral e perfil de segurança geralmente bom, esta classe tem sido amplamente utilizada para múltiplas indicações clínicas, como infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório (pneumonia adquirida na comunidade e hospitalar, bronquite infecciosa e tuberculose), infecções de pele e partes moles, infecções ósseas e articulares, infecções intrabdominais e infecções sexualmente transmissíveis. As quinolonas atuam inibindo a atividade de duas topoisomerasas bacterianas essenciais do tipo II, DNA girase e topoisomerase IV, que estão envolvidas na modulação do superenrolamento cromossômico, necessário para a síntese de DNA, transcrição e divisão celular.²

Quase todas as quinolonas em uso hoje em dia são fluoroquinolonas, que recebem este nome por conter um átomo de flúor em sua estrutura química, sendo disponíveis atualmente os seguintes antimicrobianos:

Ciprofloxacino, Delafloxacino, Gemifloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino e Ofloxacino.

Levofloxacino é o isômero L sintético da quinolona Ofloxacino. Levofloxacino é ativo contra uma ampla gama de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e atípicas que podem ser patógenos causadores de infecções adquiridas na comunidade e hospitalares. Após a administração oral, levofloxacino é rapidamente absorvido, sendo que as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta de levofloxacino é de cerca de 99%, sendo que as formulações de solução oral ou comprimido e a formulação intravenosa são bioequivalentes. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa ($\leq 38\%$). Levofloxacino é distribuído por todo o corpo e a concentração nos tecidos (como fluido de revestimento epitelial, células alveolares ou macrófagos, mucosa dos seios paranasais e urina) pode exceder a concentração plasmática 2 a 4 horas após a administração. A farmacocinética não é afetada por idade, sexo, raça ou pela presença de uma infecção bacteriana grave. No entanto, a absorção gastrointestinal da droga pode ser reduzida por antiácidos contendo magnésio ou alumínio, cátions metálicos como ferro e preparações vitamínicas com zinco, bem como sucralfato.³

As quinolonas foram contraindicadas durante a gravidez devido a preocupações com malformações fetais e carcinogênese em animais, porém a literatura é conflitante em relação à sua segurança em humanos. Metanálise demonstrou que quinolonas não estão associadas a desfechos desfavoráveis da gravidez; entretanto, estudos maiores são necessários antes que a segurança seja estabelecida. Até então, sugere-se que esta classe não seja usada como terapia de primeira linha durante o primeiro trimestre.⁴

Levofloxacino, como outras fluoroquinolonas, é geralmente bem tolerado, sendo que os efeitos colaterais mais comuns incluem distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, erupções cutâneas e reações alérgicas. Efeitos colaterais raros, porém mais graves, incluem prolongamento do intervalo QT, convulsões, alucinações, ruptura de tendão, reações de hipersensibilidade graves, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema e fotossensibilidade.⁴ Em 2016, o FDA emitiu um aviso para enfatizar eventos adversos graves e incapacitantes associados ao uso sistêmico de fluoroquinolonas, incluindo danos a tendões, músculos, articulações, nervos e sistema nervoso central.^{3,6}

Em 2019, o Painel de Diretrizes de Infecções Urológicas da Associação Europeia de Urologia restringiu o uso de fluoroquinolonas em urologia, contraindicando a prescrição para prevenção de ITU inferiores recorrentes, em cistite não complicada, para profilaxia após cirurgia transuretral ou biópsia prostática transretal. No entanto, a prescrição permanece adequada no tratamento de ITUc e pielonefrites agudas.¹

Para a terapia empírica da cistite aguda em mulheres os antimicrobianos preferidos são nitrofurantoína, trimetoprima-sulfametoxazol e fosfomicina, devido ao equilíbrio favorável entre eficácia e efeitos adversos. Se algum fator (como alergia ou risco de resistência) impedir o uso destes agentes de primeira linha, os betalactâmicos orais são opções apropriadas. Se estes por sua vez não puderem ser usados, ciprofloxacino (250mg duas vezes ao dia ou 500mg de liberação prolongada diariamente) e levofloxacino (250mg diariamente), cada um por três dias, são agentes alternativos razoáveis. Outras fluoroquinolonas também eficazes incluem ofloxacino e norfloxacino. Moxifloxacino atinge níveis urinários mais baixos do que outras fluoroquinolonas e não deve ser usado. Vários ensaios randomizados demonstraram que as fluoroquinolonas são muito eficazes para o tratamento da cistite aguda e que são mais eficazes que os beta-lactâmicos. No entanto, taxas crescentes de resistência atenuam a utilidade da classe das fluoroquinolonas. Além disso, devido a preocupações com os efeitos adversos, a relação risco-benefício para cistite aguda favorece o uso de fluoroquinolonas apenas se outros agentes não puderem ser usados. Deste modo, as fluoroquinolonas devem ser reservadas para infecções mais graves do que a cistite simples aguda.^{7,8}

Embora a cistite simples aguda em homens seja geralmente classificada na literatura como uma ITUc, é razoável considerar um homem saudável sem bexiga neurogênica que apresenta disúria leve a moderada, frequência e/ou urgência urinária, sem sintomas ou sinais de infecção além da bexiga, como cistite simples. Para o tratamento antimicrobiano empírico desses homens, utilizamos os mesmos esquemas de primeira linha recomendados para mulheres. Nitrofurantoína, fosfomicina e beta-lactâmicos não atingem concentrações teciduais confiáveis na próstata e podem não tratar adequadamente a prostatite subclínica. Assim, para homens que apresentam sintomas de cistite mais graves ou preocupação com o envolvimento precoce da próstata, utilizamos uma fluoroquinolona (ciprofloxacino 500mg VO duas vezes ao dia ou levofloxacino 750mg VO 1 vez ao dia) para terapia empírica, já que estes atingem concentrações teciduais mais confiáveis. Assim que os resultados dos testes de suscetibilidade estiverem disponíveis, a terapia subsequente deve ser adaptada conforme apropriado. Em homens com cistite simples que não apresentam sinais ou sintomas sugestivos de pielonefrite ou prostatite, um curso de 7 dias ou menos de um antimicrobiano ao qual a cepa infectante é suscetível provavelmente será suficiente. Cursos mais longos de antibióticos podem estar associados a um risco maior de eventos adversos, como infecção por *Clostridioides difficile*.⁹ Quando fluoroquinolonas são usadas, um curso tão curto quanto 5 dias é provavelmente eficaz. Em um estudo de pacientes com ITU complicada, 5 dias de levofloxacino foi equivalente a 10 dias de ciprofloxacino.¹⁰

A abordagem da terapia empírica da ITUc aguda (incluindo pielonefrite) depende da gravidade da doença, dos fatores de

risco para patógenos resistentes (prevalência de resistência local de Enterobacterales) e de fatores específicos do paciente (como possíveis alergia ou intolerância e histórico de uso prévio de antimicrobianos). A cultura de urina e o teste de sensibilidade devem ser realizados em todos os pacientes, sendo que o esquema empírico inicial deve ser adaptado ao perfil de suscetibilidade do patógeno identificado. Para pacientes hospitalizados por ITUc aguda sem doença grave e sem suspeita de obstrução do trato urinário, a abordagem para a seleção do antimicrobiano empírico depende do risco de infecção por microrganismos Gram-negativos multirresistentes. Se não houver fatores de risco para infecção por estes, a primeira escolha deve ser ceftriaxona. Fluoroquinolonas orais ou parenterais (ciprofloxacino duas vezes ao dia ou levofloxacino uma vez ao dia) também são alternativas razoáveis se o paciente não apresentou um patógeno urinário resistente a estas nos 3 meses anteriores e se a prevalência local de resistência de *Escherichia coli* a esta classe não for superior a 10%.¹¹

Pacientes com ITUc de gravidade leve a moderada, que podem tomar medicamentos orais, podem ser tratados ambulatorialmente. A abordagem para a seleção de um regime antimicrobiano ambulatorial empírico novamente depende dos fatores de risco para infecção por um microrganismo multirresistente (em particular isolados produtores de ESBL - betalactamase de espectro estendido). Na ausência de resistência, as fluoroquinolonas fornecem um amplo espectro de atividade antimicrobiana contra a maioria dos uropatógenos (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*) e atingem altos níveis no trato urinário. Estudos de ITUc mostraram que as fluoroquinolonas são geralmente comparáveis ou superiores a outros antimicrobianos de amplo espectro, incluindo regimes parenterais. Quando uma fluoroquinolona pode ser usada, ciprofloxacino 500mg duas vezes ao dia ou levofloxacino 750mg uma vez ao dia são os agentes preferidos, sendo administrados por 5 a 7 dias. No caso em que a prevalência de resistência à fluoroquinolona na comunidade for superior a 10%, é sugerida uma dose única de um agente parenteral de ação prolongada (como ceftriaxona 1g intravenoso ou intramuscular) antes da administração da fluoroquinolona.¹¹

Desde os anos 2000, em que as fluoroquinolonas tornaram-se uma das classes de antimicrobianos mais prescritas no mundo, a taxa de resistência de *Escherichia coli* a esta aumentou, dificultando seu uso. Esses dados, associados a indicadores

emergentes sobre prescrição inadequada e toxicidade, têm limitado seu uso clínico. Por essas razões, o uso criterioso das fluoroquinolonas e a implementação cuidadosa de procedimentos de uso racional de antimicrobianos são pontos fundamentais para o manejo de ITU atualmente.³

REFERÊNCIAS

1. Bonkat G, Bartoletti R., Cai T, Bruyere F, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2021. Eur Assoc Urol [Internet]. 2019;(March 2021):1-66. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
2. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? J Med Microbiol. 2017;66(5):551-9.
3. Bientinesi R, Murri R, Sacco E. Efficacy and safety of levofloxacin as a treatment for complicated urinary tract infections and pyelonephritis. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2020; 21(6):637-44. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1720647>
4. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. BJOG. 2018 Aug;125(9):1069-1076.
5. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Levofloxacin. [Updated 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
6. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections 2016. cited 2018 Jun 26.
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011;52(5):103-20.
8. Hooton TM, Gupta K. Acute simple cystitis in women. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed March 16, 2021a.
9. Hooton TM. Acute simple cystitis in men. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed March 11, 2021b.
10. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008; 71:17.
11. Hooton TM, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed March 20, 2021c.

| UP TO DATE COMO MINIMIZAR O RISCO DE INFECÇÃO NA URETEROLITOTRIPSIA FLEXÍVEL?



**Alexandre
D'Ingiullo**

Assistente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC- Grupo de Litíase Urinária e Endourologia



**Antonio Corrêa
Lopes Neto**

Professor da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC - Responsável pelo Grupo de Litíase Urinária e Endourologia



PANORAMA

Sem romper nenhuma barreira anatômica e com expressivo aprimoramento tecnológico, a ureteroscopia flexível tem nos proporcionado acesso à cálculos renais de maneira eficiente, sendo considerado segura mesmo para cálculos volumosos, anatomia complexa de via urinária, na população pediátrica e em gestantes. Dessa maneira, temos observado importante aumento da sua indicação nas últimas duas décadas.

Entretanto, por se tratar de procedimento invasivo, não é isento de complicações e ao ampliarmos sua indicação para pacientes de alto risco e cálculos complexos, observamos aumento em sua incidência. Observa-se na literatura ampla variação nas taxas de incidência de complicações devido a falta de sistemas padronizados de notificação, além de serem complicações geralmente auto limitadas, de baixa gravidade e com resolução espontânea, gerando subnotificação em diversas series.

A incidência global de complicações varia de 9 a 25%. Na maioria das vezes são complicações menores, como rua de calculos, migração de stent ureteral ou obstrução urinária, caracterizadas com baixa morbidade e que raramente necessitam de reintervenção. Porém impactam no aumento do custo ou no tempo de hospitalização e podem evoluir se não reconhecidas e tratadas.¹

A febre pós operatória tem incidência de 0,2 a 15%. É uma complicação precoce relativamente frequente e principal causa de reinternação após ureteroscopia, sendo um evento isolado decorrente de hematoma subcapsular ou urinoma, causado por perfuração durante navegação ou fragmentação de cálculos, e que se habitualmente resolvem sem maiores repercussões. Por outro lado, a febre pode decorrer de um quadro de infecção do trato urinário, sendo que o risco de desenvolvimento de sepse chega 5% dos casos.²

Embora existam complicações potencialmente graves, como avulsão ureteral, hematoma perirenal e hemorragia, a mortalidade pós procedimento está relacionada mais frequentemente com a sepse de foco urinário, sendo seu reconhecimento precoce importante, para que sejam prontamente iniciados os cuidados de suporte, antibioticoterapia guiada por cultura e drenagem do trato urinário em pacientes obstruídos.

Diversos são os fatores de risco implicados na evolução para sepse. Incluem infecção recente do trato urinário, cálculos infecciosos, tempo cirúrgico prolongado, longa permanência do stent no pré-operatório, idosos, sexo feminino, pacientes com anormalidades anatômicas e imunossuprimidos.³

Nessa sessão UPTODATE, pretendemos abordar as últimas evidências obtidas para minimizar o risco de infecção na ureterolitotripsia flexível, diminuindo a incidência de eventos desfavoráveis no pós-operatório e aprimorando a prática clínica.

PAPEL DA BAINHA DE ACESSO

A influência do uso da bainha de acesso ureteral e infecção pós-operatória permanece controversa. Existe a suposição e alguma evidência de que o uso de bainha de acesso pode diminuir as taxas de sepse, devido a facilitação do acesso ao trato superior e consequente redução do tempo cirúrgico, e melhor escoamento do fluido de irrigação, diminuindo a pressão intrapiélica e consequentemente a translocação bacteriana.

Num estudo envolvendo cerca de 2300 pacientes, 67% foram submetidos a procedimento com bainha de acesso e 33% sem bainha. Não houve diferença na taxa livre de cálculos entre os grupos, e o uso de bainha não levou a maior incidência de lesão ureteral ou hemorragia, entretanto, septicemia ocorreu mais frequentemente na ausência de uma bainha de acesso ureteral (0,94% vs. 0,47%).

Vale ressaltar que é um estudo observacional, não havendo randomização, e os autores não registraram o motivo pelo qual a bainha foi utilizada ou não, podendo haver um viés de seleção.⁴

PAPEL DO ENDOSCÓPIO FLEXÍVEL

Não existe padronização validada para reprocessamento de ureteroscópios flexíveis e da mesma forma não existem referências para níveis permitidos de resíduo de matéria orgânica nos mesmos. Sendo assim, a fonte de contaminação intra-operatória pode vir do próprio aparelho. Estes padrões servem para designar quais aparelhos necessitam de higienização adicional antes de serem submetidos ao processo de esterilização definitiva, que por sua vez visa erradicar todo tipo de microbiota viável e qualquer cultura colhida de material esterilizado deve ser sempre negativa.

Estudo investigou 16 aparelhos de 2 centros diferentes. Utilizando os padrões para desinfecção manual de endoscópios gastrointestinais, sendo que o nível de contaminação residual

nos ureteroscópios devem ser muito mais rigoroso quando comparado a utilização no trato digestivo, os pesquisadores encontraram resquícios de hemoglobina em mais da metade dos aparelhos examinados.

Apesar da pequena amostra do estudo, essa avaliação sistemática da eficácia do reprocessamento descobriu que 100% dos ureteroscópios flexíveis prontos para o paciente apresentavam irregularidades visíveis e contaminação residual que excediam as referências para endoscópios gastrointestinais limpos manualmente. O crescimento microbiano ocorreu em amostras de 2 de 16 ureteroscópios, indicando uma falha no processo de esterilização.

A otimização do reprocessamento dos aparelhos tem papel fundamental na redução de complicações infecciosas, estimulando o debate sobre sua substituição por aparelhos descartáveis, que precisam comprovar seu benefício não apenas microbiológicos, mas também em custo efetividade.⁵

PAPEL DA PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

A utilização de profilaxia antimicrobiana no tratamento de cálculo não complicado é bastante controversa, sendo que o guideline americano recomenda para todos os casos, enquanto a sociedade europeia recomenda apenas para cálculos impactados em ureter proximal ou com cultura previa positiva.⁶

De acordo com os resultados de meta-análise, os antibióticos profiláticos podem reduzir significativamente a piúria e bacteriúria pós-ureterosopia (RR 0,65; IC 95% 0,51-0,82; p=0,0005 e RR 0,26; IC 95% 0,12-0,60, respectivamente). Os resultados também sugeriram que antibióticos profiláticos podem reduzir a incidência de febre (RR 0,25; IC 95% 0,05-1,16; p=0,08). No entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa porque a incidência de infecção foi baixa. A taxa de febre pós-operatória foi de 2,5% no grupo sem profilaxia e 0,75% no grupo de profilaxia.⁷

Antibióticos pós-operatórios adicionais não parecem diminuir as taxas de infecção após o tratamento dos cálculos. No entanto, há casos relatados de choque séptico e morte apesar da antibioticoterapia profilática, principalmente em pacientes com comorbidades, permanecendo em aberto qual seria o melhor esquema de prevenção de infecção.

PAPEL DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS

O método padrão-ouro para detecção de bacteremia é a realização de pelo menos duas hemoculturas para alcançar sensibilidade suficiente. Porém existem limitações práticas

como demora de até 48 horas para obter o resultado, coleta preferencial no momento do pico de febre e elevado índice de contaminação da amostra.

Nesse contexto de paciente crítico, o tempo é mandatório para início de tratamento específico, sendo que urge a necessidade do desenvolvimento de marcadores que possam prever a má evolução clínica e auxiliar o médico assistente na conduta clínica.

O papel dos biomarcadores diagnósticos para sepse ainda não está claro, porém a procalcitonina - biomarcador de resposta inflamatória sistêmica - prevê com precisão a presença de bacteremia e carga bacteriana, podendo ser um marcador útil para limitar o uso de hemoculturas.⁸

FATORES PREDITIVOS DE UROSEPSE

Revisão sistemática recente propôs identificar, de maneira inédita, os fatores de risco exclusivamente para urosepse por ureteroscopia flexível, enquanto outros estudos até então relataram fatores de risco para complicações infecciosas generalizadas como febre isolada ou pielonefrite sem repercussão sistêmica.³

No entanto, os fatores de risco identificados nesta revisão são semelhantes aos identificados anteriormente para complicações infecciosas em geral.³

Idade avançada, comorbidades como diabetes mellitus, cardiopatia isquêmica, uso de stent no pré-operatório, urocultura positiva e maior tempo de procedimento foram independentemente associados ao aumento do risco de urosepse pós-operatória.

Nessa revisão, a urocultura positiva, colocação de stent pré-operatório e idade avançada foram os fatores preditores mais relevantes, com base no relato do maior número de estudos e sem influência de heterogeneidade significativa. Destes, a cultura de urina pré-operatória positiva e a colocação de stent pré-operatório parecem ser os principais determinantes de complicações infecciosas, bem como para urosepse.³

Pacientes com cultura de urina positiva devem receber terapia microbiana direcionada, seguida pela confirmação de uma segunda cultura negativa antes do agendamento do procedimento.

É plausível que a exposição prévia a antibióticos possa conferir resistência bacteriana e além disso, um segundo teste negativo pode não indicar ausência de infecção - culturas de urina de jato médio negativas são possíveis quando a urina infectada está proximal ao cálculo obstrutivo - justificando o

risco aumentado de sepse nos pacientes que apresentaram uma urocultura previa positiva.

A colonização bacteriana e bacteriúria são inevitáveis, iniciando-se assim que o stent é inserido e progride com tempo de permanência prolongado, particularmente quando excede 30 dias.

Embora a cardiopatia isquêmica, o tempo de procedimento e o diabetes mellitus também tenham sido associados ao aumento do risco de urosepse pós-operatória nesta revisão, a força dessa evidência foi baixa devido a um número limitado de estudos para cardiopatia isquêmica e tempo de procedimento, além da presença de heterogeneidade significativa para diabetes mellitus.

Essas informações são importantes para auxiliar na estratificação de risco pré-operatório, fornecendo recomendações de tratamento individualizadas e definir regimes de vigilância pós-operatória de maneira mais assertiva, visando a identificação precoce, manejo adequado de pacientes de alto risco, reduzindo a morbidade pós-operatória.

REFERÊNCIAS

1. De Coninck V, Keller EX, Somani B, Giusti G, Proietti S, Rodriguez-Socarras M, Rodriguez-Monsalve M, Doizi S, Ventimiglia E, Traxer O. Complications of ureteroscopy: a complete overview. *World J Urol.* 2020 Sep;38(9):2147-2166. doi: 10.1007/s00345-019-03012-1. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31748953.
2. Bhojani N, Miller LE, Bhattacharyya S, Cutone B, Chew BH. Risk Factors for Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Endourol.* 2021 Jul;35(7):991-1000. doi: 10.1089/end.2020.1133. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33544019.
3. Bhanot R, Pietropaolo A, Tokas T, Kallidonis P, Skolarikos A, Keller EX, De Coninck V, Traxer O, Gozen A, Sarica K, Whitehurst L, Somani BK. Predictors and Strategies to Avoid Mortality Following Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review from European Association of Urologists Sections of Urolithiasis (EULIS) and Uro-technology (ESUT). *Eur Urol Focus.* 2022 Mar;8(2):598-607. doi: 10.1016/j.euf.2021.02.014. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33674255.
4. Traxer O, Wendt-Nordahl G, Sodha H, Rassweiler J, Meretyk S, Tefekli A et al (2015) Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: the Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. *World J Urol.* 33(12):2137-2144
5. Ofstead CL, Heymann OL, Quick MR, Johnson EA, Eiland JE, Wetzler HP. The effectiveness of sterilization for flexible ureteroscopes: A real-world study. *Am J Infect Control.* 2017 Aug 1;45(8):888-895. doi: 10.1016/j.ajic.2017.03.016. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28625700.
6. Martov A, Gravas S, Etemadian M, Unsal A, Barusso G, D'Addessi A, Krambeck A, de la Rosette J; Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Study Group. Postoperative infection rates in patients with a negative baseline urine culture undergoing ureteroscopic stone removal: a matched case-control analysis on antibiotic prophylaxis from the CROES URS

- global study. *J Endourol.* 2015 Feb;29(2):171-80. doi: 10.1089/end.2014.0470. Epub 2014 Sep 5. PMID: 2507235
7. Lo CW, Yang SS, Hsieh CH, Chang SJ. Effectiveness of Prophylactic Antibiotics against Post-Ureteroscopic Lithotripsy Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Aug;16(4):415-20. doi: 10.1089/sur.2014.013. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26207401.
 8. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, Koster T, Wattel-Louis GH, Delfos NM, Ablj HC, Leyten EM, van Dissel JT. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(6):R206. doi: 10.1186/cc9328. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21083886; PMCID: PMC3220019.

| UP TO DATE
**VIGILÂNCIA ATIVA DA NEOPLASIA DE PRÓSTATA:
QUANDO E COMO FAZER?
QUAL A IMPORTÂNCIA DA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA?**



**Eduardo Fernandes
da Costa**

Fellow em Uro-oncologia pelo Centro Universitário
FMABC



**José Henrique
Dallacqua Santiago**

Assistente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário
FMABC - Grupo de Uro-oncologia



Fernando Korkes

Professor da Disciplina de Urologia do Centro Universitário
FMABC - Responsável pelo Grupo de Uro-oncologia



A vigilância ativa é (VA) definida atualmente como uma modalidade de tratamento com finalidade curativa. Ela tem o objetivo de minimizar as morbidades relacionadas ao tratamento cirúrgico do câncer de próstata de baixo risco, sem comprometer a sobrevida do paciente¹.

De uma forma simplificada, ela consiste em acompanhar e postergar o tratamento cirúrgico do câncer de próstata de baixo risco. Isto porque em uma parcela de casos, esta doença permaneceria como uma doença de baixo risco por muitos anos, sem comprometer a sobrevida ou qualidade de vida do paciente².

Portanto, isso evita que um procedimento cirúrgico seja realizado precocemente, o que só proporcionaria morbidades relacionadas ao mesmo, sem benefícios de sobrevida².

A vigilância consiste em um acompanhamento próximo pré-definido do paciente, com exame físico e laboratoriais seriados, ressonância magnética multiparamétrica e biópsia de próstata³. Testes genéticos estão cada vez mais auxiliando no manejo e nos critérios de inclusão para esses pacientes, porém ainda não são usados rotineiramente na maioria dos grandes centros do Brasil.

O objetivo deste artigo é discutir as indicações e protocolos da vigilância ativa, assim como o papel da ressonância magnética multiparamétrica de próstata.

Indicações

Classicamente, os pacientes com neoplasia de próstata de baixo risco com expectativa de vida >10 anos são aptos à vigilância ativa. São classificados como de baixo risco⁴:

- ISUP grau 1
- Estadiamento clínico: cT1 ou cT2a
- PSA <10ng/ml
- Densidade de PSA <0,15

No entanto, existem algumas definições particulares que merecem destaque. Pacientes que possuem biópsia de próstata com variantes histológicas como o carcinoma intraductal e cribiforme não são os melhores candidatos a vigilância ativa,⁵ uma vez que essas características conferem pior prognóstico a esses pacientes.

Outra particularidade são pacientes com neoplasia de próstata ISUP 2 favorável, que são candidatos à vigilância ativa. Esta classificação consiste em:

- PSA <10ng/mL
- Estadiamento clínico: <cT2a com poucos fragmentos acometidos

Vale lembrar que estes pacientes devem ser submetidos a uma nova biópsia após 6-12 meses para excluir erros de estadiamento na primeira amostra.⁶

Como fazer?

Como mencionado anteriormente, a vigilância ativa consiste em um acompanhamento próximo do paciente, com exame físico e laboratoriais seriados, ressonância magnética multiparamétrica e biópsia de próstata.⁷ Não existe um protocolo universal para o mesmo, podendo variar entre os grandes centros. Colocamos abaixo como é preconizado nos principais guidelines.

Com qual frequência estes exames devem ser realizados?

a) Toque retal

No mínimo a cada 12 meses.

b) PSA

A cada 06 meses.

c) Biópsia de Próstata

Este procedimento deve ser realizado inicialmente uma ano após o paciente manter-se em V.A. e após quatro anos do mesmo, ou se houver alterações significativas nos exames de controle em qualquer momento (toque retal, PSA e ressonância magnética multiparamétrica).

Caso a biópsia seja necessária, é recomendada que ela seja realizada com fusão de imagens da ressonância, incluindo amostras guiadas e aleatórias da próstata.⁸

Importância da ressonância magnética multiparamétrica

Esta modalidade de exame de imagem proporcionou um avanço significativo no diagnóstico e seguimento de pacientes com neoplasia de próstata.

A partir deste exame é possível identificar alterações locais da próstata como tamanho, nódulos, comprometimento de cápsula, vesículas seminais, dentre outras.⁹

A ressonância magnética clássica é realizada com imagens em T1 e T2. Já a multiparamétrica compreende um conjunto de informações nas sequências ponderadas em T2, associado a técnicas de imagem fisiológica ou funcional.

Isto acrescenta uma série de informações, como por exemplo a imagem ponderada em difusão, que analisa atividade molecular de água no interior de tecidos e possibilitando uma maior taxa de identificação de lesões neoplásicas com maior atividade molecular.

A classificação de PI-RADS também é uma ferramenta que permitiu as condutas sejam realizadas mais uniformes. Ele reúne uma série de informações e classifica a probabilidade uma lesão suspeita de neoplasia de próstata ser realmente um câncer de próstata significativo (Tabela 1).¹⁰

PIRADS	Lesões	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP ≥4
3	707	14%	9,3%	1.5%	0.7%
4	886	21%	29.7%	7.7%	10.8%
5	495	12%	33.5%	15.7%	23%

Na prática, um aumento do volume de lesão, aumento do score PI-RADS ou do estadiamento radiológico são alterações evidenciadas na ressonância magnética multiparamétrica que devem alertar o urologista a realizar uma nova biópsia, para posterior reavaliação da vigilância ativa. Como também, muitas vezes encontradas, ressonâncias sem alterações ao exame realizado previamente, o que conferem estabilidade do mesmo. Recente análise retrospectiva apresentada no Congresso Americano de Urologia avaliou 128 paciente em protocolo de vigilância ativa com ressonância magnética multiparamétrica sem lesões index. Destes pacientes, 89% dos que realizaram re-biópsia não apresentaram alterações no escore de Gleason,

o que demonstra estabilidade da doença. Dessa forma uma ressonância magnética multiparamétrica de próstata pode ser utilizada como ferramenta para o seguimento durante a vigilância ativa e em selecionados casos evitar novas re-biópsias, e portanto evitando os riscos das mesmas.

CONCLUSÃO

A vigilância ativa é um tratamento que deve ser realizado em pacientes com neoplasias de próstata de baixo risco e algumas particularidades.

O acompanhamento com exames seriados é fundamental e qualquer alteração ao longo do seguimento deve ser identificado e investigado.

A ressonância magnética multiparamétrica é uma ferramenta que auxilia o diagnóstico e o seguimento de pacientes com neoplasia de próstata.

Alterações como aumento da lesão, aumento do score PI-RADS ou do estadiamento radiológico devem servir de alerta ao urologista para se realizar uma nova biópsia e reavaliar a vigilância ativa.

REFERÊNCIAS

1. Baccaglioni W, Glina FA, Pazeto CL, et al. Accuracy of MRI-guided Versus Systematic Prostate Biopsy in Patients Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(1):3-11.e1.

2. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-277.
3. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790-813.
4. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*, 2014;109: 830.
5. Marks, R.A., et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*, 2007;38:1207.
6. Loeb, S., et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*, 2015;67:619.
7. Gallagher, K.M., et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. *BJU Int*, 2019;123:429.
8. Schoots, I.G., et al. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018;122:946.
9. Pasoglou, V., et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? *Prostate*, 2014;74:469.
10. Turkbey, B., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 2019;76:340.

| APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS **LITÍASE URINÁRIA & ENDOUROLOGIA**



**Pedro Fernandes
Lessa**

Residente da Disciplina de Urologia do Centro
Universitário FMABC



**Mario Henrique
Elias de Mattos**

Assistente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário
FMABC - Grupo de Litíase Urinária e Endourologia



Mulher, 41 anos, parda, procedente de São Bernardo do Campo, encaminhada ao nosso ambulatório de litíase urinária em razão de cálculo renal à direita associado a episódios de cólica renal recidivantes.

Referia à admissão episódios recorrentes de dor lombar à direita nos últimos 4 anos. Recentemente, em outro serviço, realizou tomografia computadorizada (TC) que revelou cálculo renal sendo então submetida à 3 (três) sessões de litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), sem sucesso.

Obesa, hipertensa controlada, trazia consigo TC de abdome (Figuras 1 e 2) onde identificamos um cálculo de 12mm em pelve renal direita levemente dilatada, com coeficiente de atenuação mensurado com 1100UH e distância “pele-pedra” de 8cm.

Foi proposto, considerando-se as características do cálculo e a história progressiva de insucesso com tratamento por LEOC, a realização da nefrolitotripsia com acesso percutâneo miniaturizado.

O procedimento foi realizado com a paciente em posição de Barts “flank-free” modificada, sob anestesia geral com bloqueio loco-regional visando otimizar analgesia pós-operatória. Realizou-se a passagem cistoscópica de um cateter ureteral para pielografia (Figura 3) com sua extremidade locada em ureter proximal. Em seguida realizou-se punção subcostal do cálice inferior com agulha de Chiba, guiada por fluoroscopia, no espaço entre a 12ª costela e a crista íliaca, abaixo da linha axilar posterior (Figura 4).

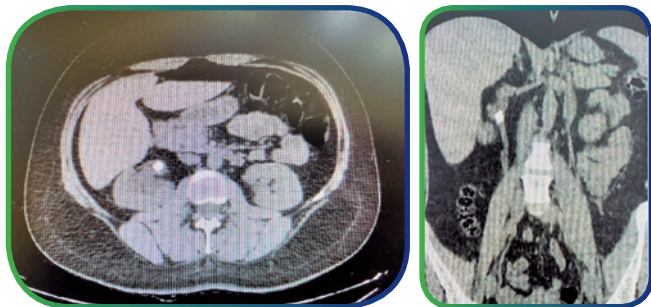
Após a punção foi introduzido o fio-guia 0.035, seguido de dilatação única sobre este fio com camisa permanente de 13,5 F (Figura 5), por onde foi introduzido o ultramini-nefrocópio. A fragmentação do cálculo foi realizada com fibra laser de 200 micra, na configuração de 0,8J e 12Hz, sendo os fragmentos residuais retirados com pinça tridente.

A cirurgia transcorreu em 90 minutos com sangramento estimado em 100mL e sem complicações. Optado por não deixar derivação externa (“tubeless”) com cateter ureteral exteriorizado em sonda vesical de demora, ambos sendo retirados no 1º pós-operatório. Paciente recebeu alta com menos de 24 horas após exame tomográfico de controle (Figura 6) que revelou ausência completa de fragmentos residuais.

Paciente encontra-se em seguimento ambulatorial, assintomática, aguardando pelo resultado do estudo cristalográfico com espectroscopia infra-vermelha dos fragmentos do cálculo. Adiante será realizado estudo metabólico, aconselhamento dietético preventivo e monitoramento de recorrência.

A miniaturização da cirurgia renal percutânea

A Cirurgia Renal Percutânea (CRP) para o tratamento dos cálculos renais vem sendo utilizada desde 1970.¹ Sua alta



Figuras 1 e 2. Corte axial e coronal com achado de cálculo piélico de 12mm.

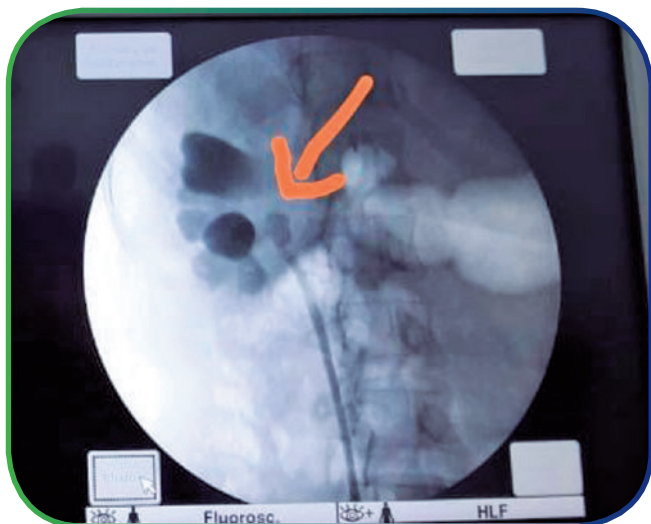


Figura 3. Pielografia retrógrada com cálculo impactado na pelve (seta laranja).

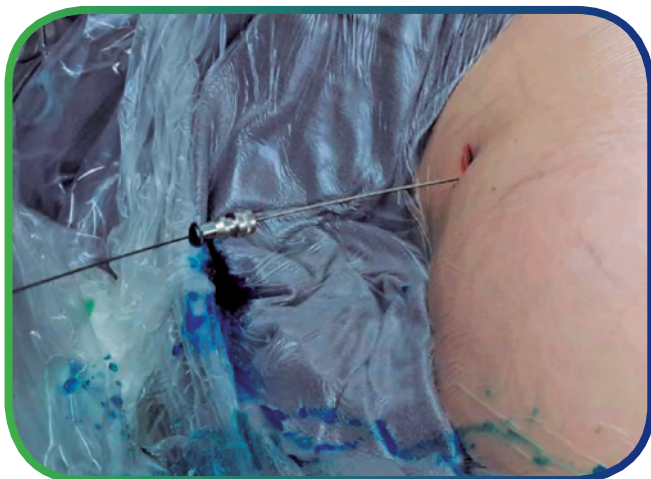


Figura 4. Punção renal com agulha de Chiba.

eficiência em relação à taxa livre de cálculos é infelizmente acompanhada de complicações que ocorrem com certa frequência, como sangramento e dor, que podem em tese serem minimizadas reduzindo-se o diâmetro do trajeto percutâneo.^{2,3,4} Conceitualmente entende-se como CRP-“standard” a cirurgia realizada através de trajetos de 24-30F e suas versões miniaturizadas são conhecidas como “Mini”-CRP (14-22F), “Ultramini”-CRP (11-13F) e “Micro”-CRP (4,8-10F).⁵

Em meta-análise publicada em 2020 por Deng e colaboradores⁶ um total de 1980 casos de 14 diferentes estudos



Figura 5. Dilatador Fascial e Camisa do mini-nefrocópio.

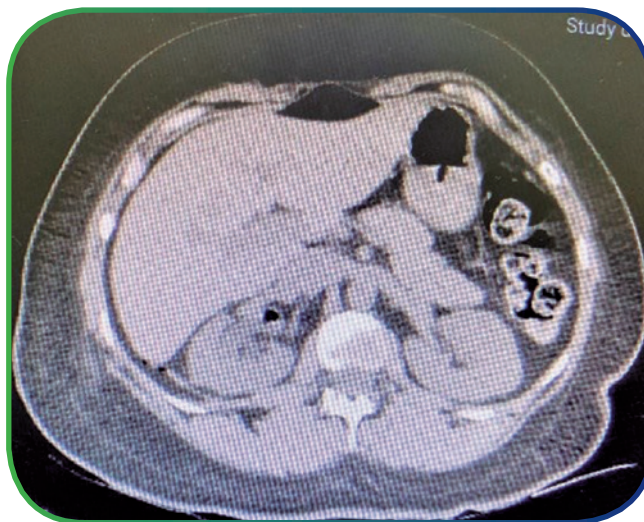


Figura 6. TC de controle pós-operatória.

foram avaliados, 897 casos submetidos a CRP-“standard” versus 1083 submetidos a “Mini”-CRP. Foram encontradas taxas livres de cálculos semelhantes entre os grupos estudados (especialmente quando considerados apenas estudos randomizados prospectivos), cirurgias mais demoradas no grupo miniaturizado mas complicações como extravasamento de urina, sangramento, transfusão e perfuração de pélvis renal maiores no grupo “standard”.

Em 2021 Zeng e colaboradores⁷ publicaram estudo de não inferioridade, controlado, randomizado e multicêntrico comparando CRP-“Standard” com “Mini”-CRP no tratamento de cálculos entre 2-4 cm. Em quase dois mil pacientes avaliados não houve diferença nas taxas livres de cálculos entre os dois grupos, mas no grupo de cirurgia miniaturizada houve menos sangramento, menos dor e menor tempo de hospitalização.

Um estudo de revisão sistemática seguido de meta-análise publicado recente comparando CRP-“standard” versus “Mini”-CRP no tratamento de cálculos renais maiores que 2cm apontou resultados interessantes⁸: taxas de “stone-free” semelhantes nos dois grupos; tempo cirúrgico menor na cirurgia “standard”; taxas de febre semelhantes nos dois grupos; níveis de queda de hemoglobina e taxa de transfusão maiores no grupo standard (neste quesito apenas nos grupos de dilatação 30F; em estudos com dilatação 24F não houve diferença estatística em relação ao grupos de cirurgia miniaturizada) e menor tempo de internação em pacientes submetidos à “Mini”-CRP. Este estudo mostra que a “Mini”-CRP pode ser uma alternativa viável à CRP-“standard” 30F para tratamento de cálculos maiores que 2cm (taxas livres de cálculo comparáveis, com menos sangramento/transfusão e menor tempo de hospitalização).

Este caso e trabalhos como estes nos fazem entender que a miniaturização pode ser um caminho alternativo seguro e interessante no tratamento intervencionista do cálculo renal.

REFERÊNCIAS

1. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol.* (1976) 10:257-9. doi: 10.1080/21681805.1976.11882084
2. Knoll T, Wezel F, Michel MS, Honeck P, Wendt-Nordahl G. Do patients benefit from miniaturized tubeless percutaneous nephrolithotomy? A comparative prospective study. *J Endourol.* (2010) 24:1075-9. doi: 10.1089/end.2010.0111
3. Ganpule AP, Bhattu AS, Desai M. PCNL in the twenty-first century: role of Microperc, Miniperc, and Ultraminiperc. *World J Urol.* (2015) 33:235- 40. doi: 10.1007/s00345-014-1415-1
4. Mishra S, Sharma R, Garg C, Kurien A, Sabnis R, Desai M. Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. *BJU Int.* (2011) 108:896-9; discussion 99- 900. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09936.x
5. Schilling D, Hüsch T, Bader M, Herrmann TR, Nagele U; Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.)-Group. Nomenclature in PCNL or The Tower Of Babel: a proposal for a uniform terminology. *World J Urol.* 2015; 33:1905-7.
6. Deng J, Li J, Wang L, Hong Y, Zheng L, Hu J, et al. Standard versus mini-percutaneous nephrolithotomy for renal stones: A meta-analysis. *Scand J Surg.* 2020:1457496920920474.
7. Zeng G, Cai C, Duan X, Xu X, Mao H, Li X, et al. Mini percutaneous nephrolithotomy is a noninferior modality to standard percutaneous nephrolithotomy for the management of 20-40 mm renal calculi: A multicenter randomized controlled trial. *Eur Urol.* 2021;79:114-21.
8. Quin P, Zhang D, Huang T, Fang L, Cheng Y. Comparison of mini percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for renal stones > 2cm: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2022 Jul-Aug; 48(4) 637-648.

| APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS UROPEDIATRIA



**Gustavo Santana
de Lima**

Residente da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC



**Fabio José
Nascimento**

Professor da Disciplina de Urologia do Centro Universitário FMABC - Responsável pelo Grupo de Uro-pediatria



Paciente J.C.P.S., 21 anos, sexo masculino, procedente de Minas Gerais. Portador de hiperplasia adrenal congênita, forma não perdedora de sal.

Paciente deu entrada no serviço de Endocrinologia em 2010 para investigação de genitália ambígua. Ao exame físico, presença de 2 gônadas pequenas em bolsa escrotal, com ductos deferentes palpáveis. Presença de hipospádia proximal com placa uretral hipoplásica. Além disso, foi diagnosticado com puberdade precoce, secundária à hiperplasia adrenal congênita (HAC).

Manteve seguimento clínico com Endocrinologia e Pediatria até 2013. Neste período, foi medicado com acetato de hidrocortisona, a fim de compensação clínica da HAC. Devido condição social deficitária e difícil acesso ao serviço de saúde, o paciente perdeu o seguimento ambulatorial.

Em 2019, J.C.P.S. foi encaminhado ao ambulatório de Urologia a partir de serviço de atenção primária em Minas Gerais. O motivo foi o achado de lesão expansiva sólida de 3,0 x 3,5 x 3,0cm em glândula adrenal direita, com realce acentuado após o contraste venoso (washout precoce), em TC de abdome.

Em avaliação laboratorial, renina de 16,1 (VR <4,69), S-DHEA 1500 (VR 61-494), DHEA >40 (VR 1,7-6,1) e androstenediona 8,4 (VR 0,6-3,1). Devido à elevação dos hormônios androgênicos e ao nódulo adrenal, foi indicada adrenalectomia direita por videolaparoscopia. O resultado do anatomopatológico confirmou tratar-se de adenoma adrenal.

Após esta cirurgia, foi então proposta a resolução do quadro de hipospádia. Ao exame físico (Figura 1), notou-se haste peniana de 5cm, com curvatura ventral devido presença de chordee e hipospádia proximal. Testículos simétricos e tópicos, porém com tamanho reduzido. Também foi solicitado cariótipo por banda G, que confirmou 46 XY.

Com estes achados, foi proposta a correção da hipospádia proximal e ortofaloplastia em 2 tempos. Apresentamos o primeiro tempo desta cirurgia abaixo.

Notem o prepúcio pouco exuberante e a placa uretral bem definida (Figura 2).

Após desenlramento do pênis, realizada ereção induzida, demonstrando a curvatura ventral devido chordee (Figura 3).

A fim de evitar a redução do tamanho do pênis, evitou-se realizar plicatura dorsal. Desta forma, a opção foi a realização de 3 corporotomias transversais ventrais, de modo a permitir o alongamento peniano e a correção da curvatura (Figura 4).

Para recobrir o pênis, foi optado pela confecção de retalho de Byars. Este retalho consiste na anteriorização do prepúcio a fim de circundar todo o pênis, conforme representado na esquematização abaixo (Figura 5).

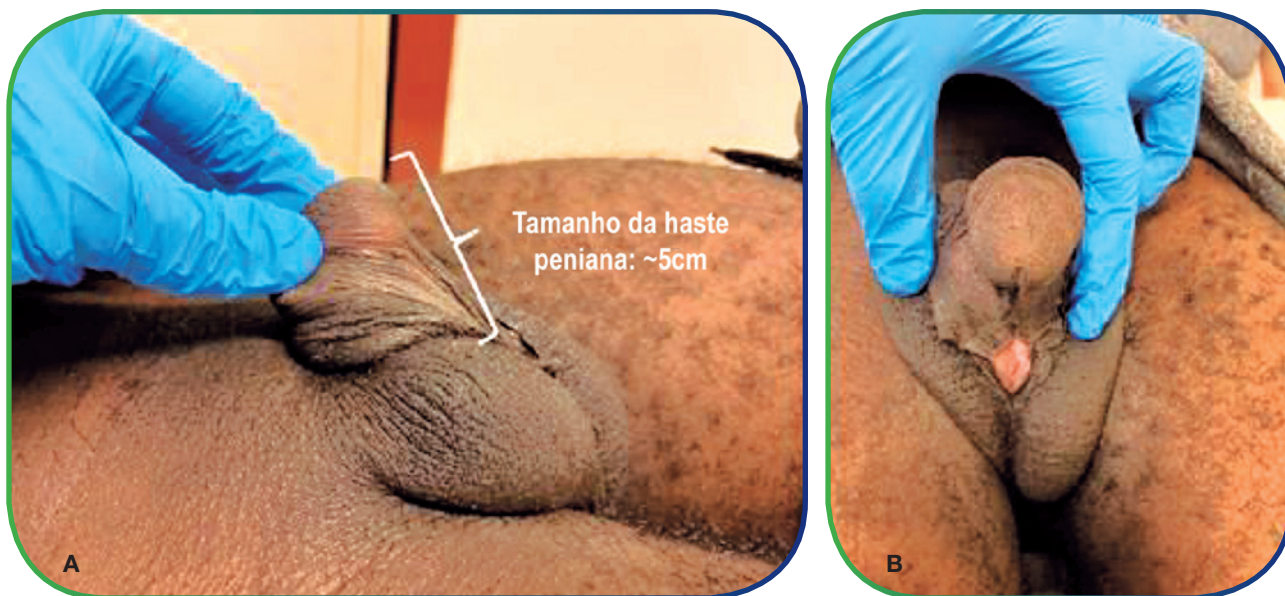


Figura 1. A. Pênis com curvatura ventral devido chordee e tamanho da haste de 5cm. B. Presença de meato uretral em posição de transição peno-escrotal.

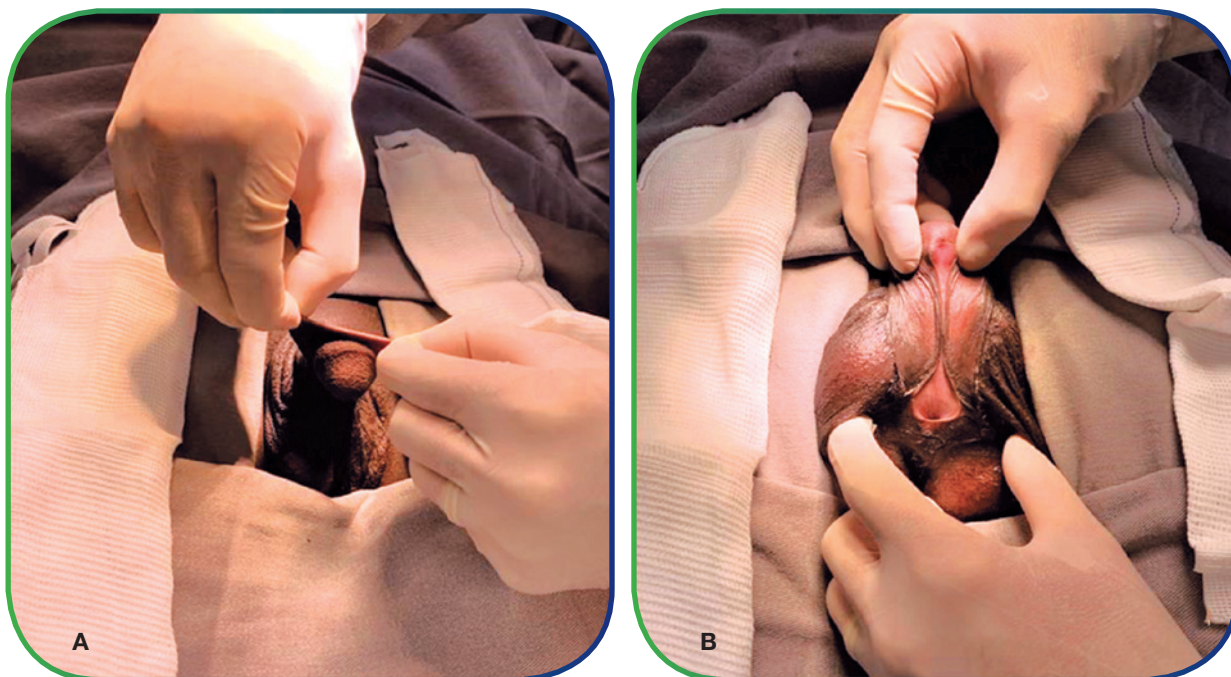


Figura 2. A. Presença de prepúcio pouco exuberante. B. Placa uretral bem definida e meato uretral hipospádico, em transição peno-escrotal.

O paciente evoluiu bem clinicamente, sem sintomas miccionais. No 21o pós-operatório, notamos cicatrização completa da ferida operatória, com tamanho peniano satisfatório de cerca de 7cm (Figura 6).

Com a realização desta cirurgia, houve a correção da curvatura peniana e reconstrução da placa uretral. Após 6 meses, haverá o segundo tempo da cirurgia, com a confecção de neouretra pela técnica de Tirsch-Duplay. Nesta técnica, a placa uretral reconstruída atuará como a parede posterior da neouretra.

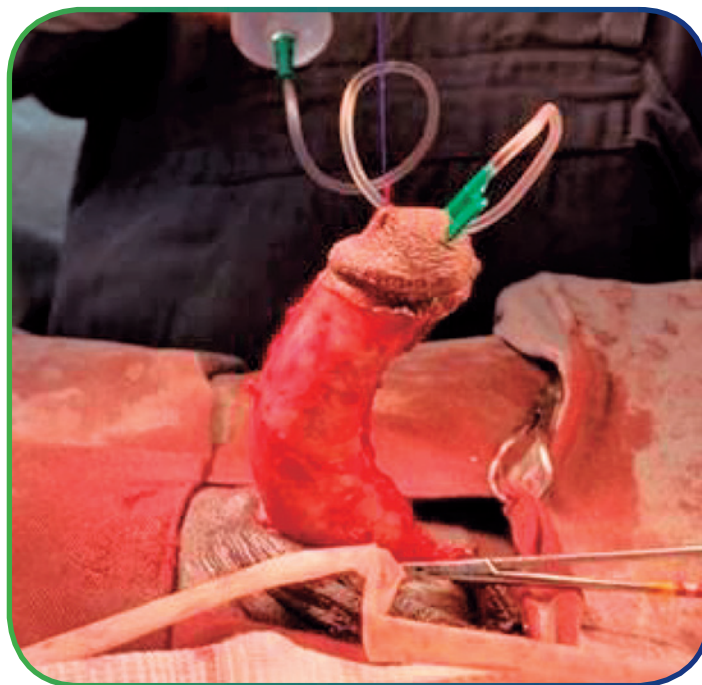


Figura 3. Curvatura ventral após teste de ereção.

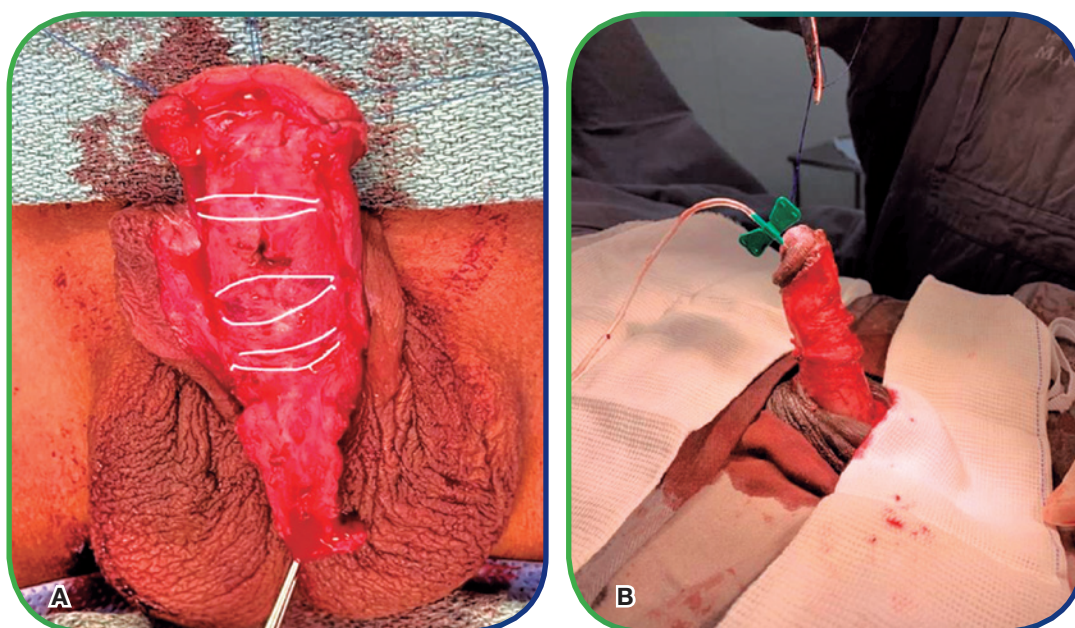


Figura 4. A. Técnica de corporotomias em região ventral do pênis. B. Aspecto final do pênis após corporotomias. Notem que a curvatura foi totalmente corrigida, com alongamento peniano satisfatório.

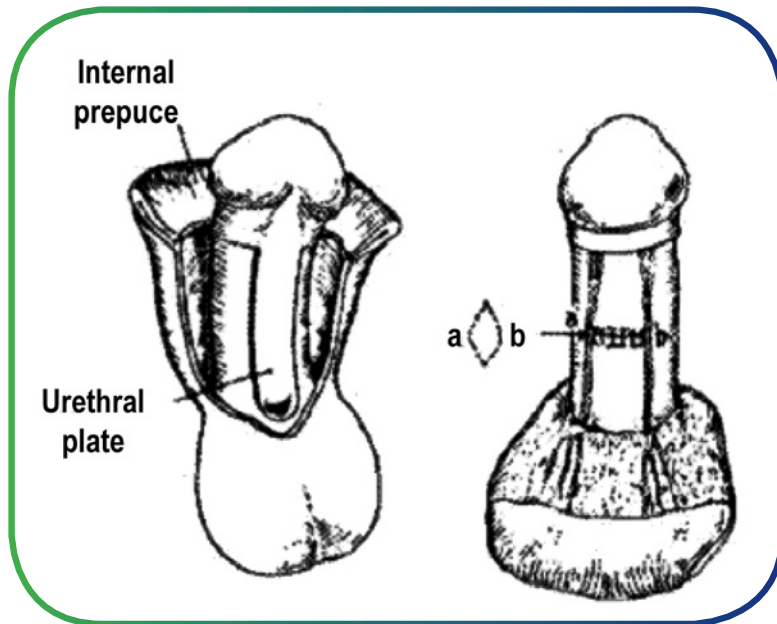


Figura 5. Confecção de retalho de Byars. O prepúcio é incisado e anteriorizado, a fim de circundar todo o pênis.

Fonte: http://www.brazjurol.com.br/julho_2001/barroso%20jr_376_379.htm

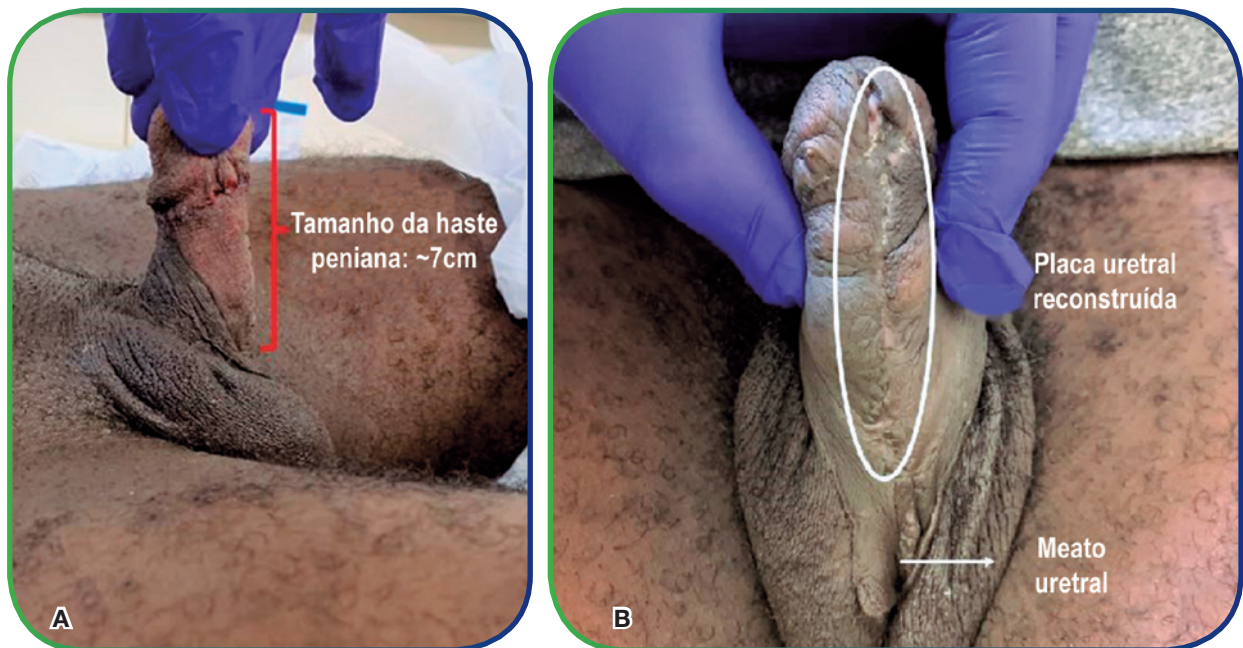


Figura 6. A. Pênis com alongamento de cerca de 2 cm em relação ao tamanho inicial. B. Placa uretral reconstruída.

REFERÊNCIAS

1. Barroso Jr., U.; Jacobino, M; Macedo Jr., A; Srougi, M; González, R. Double onlay preputial flap for hypospadias repair. Braz J Urol, 27: 376-379, 2001.
2. Duckett JW: Transverse preputial island flap technique for repair of severe hypospadias repair. Urol Clin North Amer, 7: 423-430, 1980.
3. Greenfield SP, Sadler BT, Wan J: Two-stage repair for severe hypospadias. J Urol, 152: 498-501, 1994.

Ouçá os
episódios do UroCast ABC
e fique por dentro de **temas importantes** de **destaque**
na **Urologia nacional**
e **internacional**.

Acesse agora mesmo
nas **diversas** plataformas
de streaming **ou via** spotify.

WWW.UROABC.COM.BR



Disciplina de Urologia

Centro Universitário FMABC

Participe!
REUNIÕES CIENTÍFICAS

TODAS AS
QUARTAS-FEIRA
DAS 8H30 ÀS 10H30

Local: Campus da Faculdade de Medicina do ABC
Anfiteatro: Prof. Dr. Eric Roger Wroclawski

Saiba mais!

Eventos, Residência, Fellowship e Projetos em nossas redes sociais.

INFORMAÇÕES:

www.uroabc.com.br  @uroabc  @uroabc

4^a Capa