

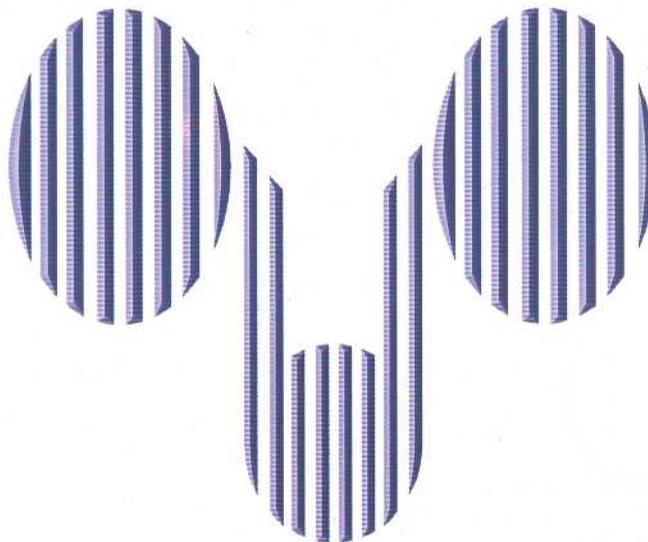
Brazilian Journal of

UROLOGY

(Founded in 1971 as Jornal Brasileiro de Urologia)

Official Journal of the Brazilian Society of Urology

Volume 27, number 1, January - February, 2001



XXVIII Brazilian Congress of Urology
September 29 to October 4 / 2001 - Fortaleza - CE

Full Text Online Access Available
brazjurol.com.br

BRAZILIAN JOURNAL OF UROLOGY

Volume 27, number 1

January - February, 2001

CONTENTS

1 Editor's Comment

CLINICAL UROLOGY

3 Lower Pole Renal Calculi: When and How to Treat

D. P. Murphy, S. B. Strem

10 Metabolic Evaluation of Stone Disease

B. Shekarriz, M. L. Stoller

19 The Role of Varicocele Treatment in the Era of Assisted Reproductive Technology

L. M. Fisher, J. I. Sandlow

26 Stereological Analysis of Histologic Components in Transition Zone of Normal and Hyperplastic Human Prostates

M. A. Chagas, M. A. Babinski, W. S. Costa, R. Damião, F. J. B. Sampaio

32 Serum Levels of Prostate-Specific Antigen in Patients Screened for Prostate Cancer

F. P. Fonseca, D. B. Veneziano, R. C. Betti, C. O. Okawa

37 Findings of Repeated Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy

G. F. Souza, A. A. Calado, U. Barroso Jr., L. B. P. Cherubini, C. B. M. Verona, M. Zerati Filho

42 Correlation Between Chronic Prostatitis and Prostate Specific Antigen Values

R. Kiehl, L. A. D. Lemos, J. N. Stavale, V. Ortiz

46 Long-Term Outcome of Penile Fracture Treatment

P. T. R. Gianini, A. C. Piovesan, J. L. B. Mesquita, R. L. P. Romão, S. Arap

CASE REPORTS

50 Synchronous Contralateral Adrenal Metastases from Renal Cell Carcinoma

S. Dutkiewicz, R. Jarema, A. Witeska

52 Subcutaneous and Testicular Metastasis from Prostatic Adenocarcinoma with Neuroendocrine Differentiation

F. T. Dénes, A. H. Brito, A. M. Santos

UROLOGICAL NEUROLOGY

55 Sonographic-Urodynamic Evaluation of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia Treated with Alpha-Blocker

C. H. S. Manes, A. G. Cavalcanti, A. F. Canalini, V. Javaroni, D. Rachid Filho, J. B. Souto

60 Chronic Pelvic Pain Syndrome: Urological Aspects

A. J. Roque, M. Srourgi

CONTENTS - continued from previous page

HISTORICAL ARTICLE

- 72 The History of Brazilian Republic was Almost Changed by a Bladder Stone**
E. A. Silva

INVESTIGATIVE UROLOGY

- 78 Effects of L-Arginine and L-Name on Renal Ischemia-Reperfusion in Rats**
E. L. Rhoden, C. Telöken, C. A. V. Souto, C. R. Rhoden, M. L. Lucas, A. Belló-Klein

UROLOGICAL SURVEY

- 85 Pathology**
A. Billis

- 86 Pediatric Urology**
A. Macedo Jr., P. P. S. Earp

- 88 Imaging**
A. Prando

- 89 Andrology**
P. A. Neves, J. A. Claro

- 90 Endourology and Laparoscopy**
L. N. Castilho, M. L. Lima

- 92 Miscellaneous**
M. Rodrigues Netto, O. A. C. Clark

GENERAL INFORMATION

- 95 Information for Authors**

- 101 Urological Calendar**

DISCLAIMER

The authored articles and editorial comments, opinions, findings, conclusions, or recommendations in the *Brazilian Journal of Urology* are solely those of the individual authors and contributors, and do not necessarily reflect the views of the journal and the *Brazilian Society of Urology*. Also, their publication in the *Brazilian Journal of Urology* does not imply any endorsement. The appearance of advertisements in the *Brazilian Journal of Urology* is not a warranty, endorsement or approval of the products or services advertised or of their effectiveness, quality, or safety.

BRAZILIAN JOURNAL OF UROLOGY

EDITOR'S COMMENT

In the January - February 2001 issue of the Brazilian Journal of Urology, the editor would like to highlight some important papers.

Doctors Murphy and Streem from Cleveland Clinic, Cleveland, USA, present on page 3 a comprehensive article on the most important aspects of management of lower pole renal calculi, an area of ongoing controversy. The authors address the roles of shock wave lithotripsy (SWL), percutaneous nephrolithotomy (PCNL), ureteroscopy (URS), open surgery and laparoscopy, for treatment of such pathology. In short, the authors concluded that lower pole stones that are symptomatic, locally obstructing, infection related, or increasing in size require intervention. For most stones smaller than 1 cm, SWL is the treatment of choice while for stones greater than 2 cm, percutaneous management is generally indicated. The stones of 1 - 2 cm represent important controversy, and in such cases, the intrarenal anatomy and the stone fragility should be considered for choosing the appropriate therapeutic intervention.

Doctors Shekarriz and Stoller from University of California, San Francisco, California, USA, provide on page 10 and article on the urological aspects of metabolic evaluation of stone disease. The authors briefly review the pathophysiology of stone formation, and present a thorough discussion of the current recommendations for metabolic evaluation. Also, the medical management based on the results of metabolic evaluation is presented.

The role of varicocele treatment in the present era of high technology assisted reproduction is outlined on their urological aspects by Doctors Fisher and Sandlow, from the University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA (page 19). Nowadays, it is well established that varicocele is associated with decreased testicular volume, impaired sperm quality and decline of Leydig cell secretion. However, the exact pathophysiologic mechanisms involved in testicular dysfunction in men with varicocele remain theoretical. After an extensive review of the recent literature concerning male factor infertility, the authors concluded that varicocele repair can fulfill the goals of therapy, that is, to improve semen parameters, improve testicular function, and improve pregnancy rates. Also, varicocelectomy is associated with low morbidity, and is a more cost-effective therapy when compared to high technology assisted reproductive techniques. When male-factor infertility associated with varicocele is present, it is clearly that varicocele should be corrected. Even today, intra-cytoplasmic sperm injection is not justifiable as the first line of treatment in varicocele-associated male infertility in the face of economic, morbidity, and treatment outcomes.

A stereological analysis of histologic components in transition zone of normal and hyperplastic human prostates is presented by Doctor Chagas and colleagues from State University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil (page 26). The authors determined the volumetric density of the stromal components (connective tissue and smooth muscle cells) in normal and hyperplastic prostate samples.

EDITOR'S COMMENT - *continued*

It was found a statistically significant increase of 29% in smooth muscle fibers and 34% in connective tissue in hyperplastic prostates when compared to transitional zones of controls.

Doctor Alessandro da Silva, from Rio de Janeiro, Brazil, provided our authors with an interesting historical article on page 76. After an extensive research on historical documents, the author shows how the history of Brazilian Republic was almost changed by a bladder stone.

An investigative paper on the effects of L-arginine and L-name in the renal ischemia-reperfusion in rats is presented on page 48 by Doctors Rhoden and co-workers from Federal School of Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil. The authors found that nitric oxide have a protective effect in the renal ischemia-reperfusion induced-injury in rats.

Dr. Francisco J.B. Sampaio
Editor-in-Chief

LOWER POLE RENAL CALCULI: WHEN AND HOW TO TREAT

DAVID P. MURPHY, STEVAN B. STREEM

Section of Stone Disease and Endourology, Urological Institute, The Cleveland Clinic Foundation,
Cleveland, Ohio, USA

ABSTRACT

This article addresses the respective roles of shock wave lithotripsy (SWL), percutaneous nephrolithotomy (PCNL), ureteroscopy (URS), open surgery and laparoscopy as they pertain to the management of lower pole calculi, an area of ongoing controversy.

Lower pole stones that are symptomatic, locally obstructing, infection related, or increasing in size require intervention. Smaller, asymptomatic stones can be managed expectantly, though with periodic follow-up a significant number will exhibit increasing size or become symptomatic. For most stones smaller than 1 cm, SWL is the treatment of choice while for stones greater than 2 cm, percutaneous management is generally indicated. Stones in the range of 1 - 2 cm represent an area of ongoing controversy regarding respective roles of SWL, PCNL and ureteroscopy. In such cases, consideration should also be given to intrarenal anatomy and stone fragility in determining appropriate therapeutic intervention.

Key words: kidney calculi; lithotripsy; percutaneous; ureteroscopy; lower pole
Braz J Urol, 27: 3-9, 2001

INCIDENCE

While the true incidence of lower pole calculi is difficult to estimate, two recent studies have examined the incidence at the time of SWL. In 1994, Lingeman and associates reported the incidence of lower pole calculi treated by SWL as determined by a meta-analysis of available publications (1). Their study suggested a significant increase in the frequency of lower pole calculi treated by SWL from 1984 to 1991. In 1984, only 2% of stones treated by SWL were located in a lower pole calyx. However, by 1991, such stones accounted for 48% of those treated. Subsequently, Cass et al revisited the incidence of lower pole stones at the time of SWL, and prospectively evaluated the frequency of lower pole calculi treated at two large multi-user lithotripsy sites (2). They noted that the proportion of lower pole calculi treated at those centers was relatively constant during the period studied. In 1989, 28-35% of stones treated were lower pole stones, while in 1995, the incidence was essentially unchanged at 30-36%.

From these two studies, it can be inferred that the number of lower pole stones treated by SWL increased between 1984 and 1991, but has remained essentially constant since that time. This apparent increase in frequency in lower pole calculi can likely be accounted for by the increased availability of lithotriptors during those periods of study. When lithotriptors first became available in the mid 1980's, the "backlog" of pelvic calculi were treated first. As the availability of lithotriptors increased and the indications for treatment expanded, so did the number of lower pole calculi treated. In any case, the fact that one third of renal calculi currently treated by SWL are located in the lower pole underscores the clinical importance of this topic.

INDICATIONS FOR TREATMENT

The indications for treatment of lower pole calculi are the same as those for stones located in other pyelocalyceal locations. These indications include increasing stone size, localized obstruction,

associated infection, and acute or chronic pain (3-5). A contemporary area of controversy is whether small, non-obstructing, asymptomatic calyceal stones should be treated prophylactically. In 1990, Hubner reported the natural history of asymptomatic calyceal stones and showed that such stones frequently increase in size or become infected or otherwise symptomatic (6). In 1992, Glowacki et al. reported a prospective study in which they followed patients with asymptomatic renal stones for up to 5 years (7). They noted that the risk of a symptomatic episode or need for intervention was approximately 10% per year, with a cumulative 5 year event probability of 48.5%. In 1996, Mahoney et al. stratified this risk according to stone size (8). They showed that for asymptomatic stones larger than 1 cm, the risk of developing a symptomatic episode within 2 years was 47%.

From this data it can be concluded that even asymptomatic calyceal stones carry a significant risk of becoming symptomatic, and some form of prophylactic intervention may be offered, especially for stones > 1 cm in size. For smaller, asymptomatic stones, there still exists no consensus as to whether prophylactic treatment should be offered.

TREATMENT OPTIONS

Shock Wave Lithotripsy

SWL was first introduced in 1980 and is currently the treatment of choice for most patients with renal calculi (9). However, several investigators have recently questioned the efficacy of SWL for lower calyceal stones, with the expressed concern that the dependent position may inhibit fragment passage. In fact, the reported results of SWL for lower calyceal stones have varied widely. In Lingeman's meta-analysis, it was noted that reported stone-free rates ranged from 25 - 84.6%, with an overall stone free rate of 59.2% (1). When outcome was stratified by stone burden, they found that of those patients treated for stones smaller than 1 cm, the stone free rate after a single SWL treatment was 74%. However, for stones measuring 1 - 2 cm, the stone free rate was 56%, and for stones larger than 2 cm the likelihood of a stone free result was only 33%. Based on this, the authors questioned whether a per-

cutaneous approach should be considered a primary treatment instead, particularly for stones greater than 1 cm in size. In contrast, other investigators have shown equivalent and even superior stone free rates for lower pole calculi compared to those in other pyelocalyceal locations. Drach et al. demonstrated a post SWL stone free rate of 71% for lower pole calculi, compared to 76% and 64% for mid and upper pole calculi respectively (10). For stones smaller than 1 cm, Clayman and associates found that the post SWL stone free rate was 75% for lower pole stones, compared to only 65% and 68% for stones located in mid or upper calyces (11).

Clinical Significance of Post-SWL Residual Fragments

The clinical significance of small (< 4 mm) residual fragments after SWL is a particular source of controversy. In an effort to define the natural history and clinical significance of such fragments, we followed 160 patients with residual fragments < 4 mm after SWL (12). By one year, 23.8% of patients became stone free and this probability increased to 36% at 5 years. However, fragments were found to increase in size in 18.1% of patients during that time. We subsequently reported our experience with 206 patients treated with SWL for isolated lower pole calculi, primarily in respect to the fate of those patients with residual fragments (13). The overall stone-free rate of 54.3% was comparable to that reported by others (1). Of those with residual fragments, 12.6% demonstrated stone growth, became symptomatic or required a secondary intervention after a mean follow-up of 33 months. We concluded that while most residual fragments after SWL can be managed expectantly, they clearly carry the potential of becoming clinically significant, and periodic follow-up is indicated.

Because residual fragments may have important clinical implications, several authors have described the use of adjunctive measures designed to improve their clearance. In 1992, Nicely et al. described the use of intra-SWL retrograde irrigation through a cobra catheter (14). In patients in whom this adjunctive measure was applied, 71% were stone free at 3 months compared to 54% in the control

group. Subsequently, Graham & Nelson described percutaneous irrigation as a means to decrease residual fragments (15). This would seem to compromise the non-invasive benefits of SWL, however, and one could argue that if a patient is to be subjected to percutaneous nephrostomy tube placement, perhaps the tract should be dilated and the stone removed directly.

Others have attempted to improve stone free rates after SWL for lower pole calculi by controlling patient position after treatment. Brownlee and colleagues reported their experience with multiple sessions of controlled inversion therapy after SWL and suggested that it might have a beneficial role in the clearance of fragments after SWL (16). After evaluating the efficacy of inversion therapy, hydration and flank percussion however, Netto found that while such treatment is safe and well tolerated, these measures did not improve the passage of fragments (17). More recently, Honey et al. combined mechanical percussion with inversion therapy and documented radiographic evidence of fragment movement, thus suggesting that it may improve clearance (18). More studies in this area may prove valuable.

The role of early repeat SWL is another source of controversy. Some investigators have advocated the use of repeat SWL for persistent fragments. Parr et al. treated 22 patients with residual fragments with repeat SWL and found that in those patients with anatomically normal calyces, 67% became stone free or had a significant decrease in residual fragments (19). Krings et al. prospectively evaluated the utility of repeat ("stir-up") SWL in 67 patients with small residual fragments after SWL (20). In the retreatment group 42% were rendered stone free and another 42% had decreased stone burden. Of those in the control group only 4% became stone free and 17% had decreased stone burden. Moon and associates offered repeat SWL to those with residual fragments at 6 months, and 75% subsequently became stone free (21). With time however, many of these fragments will pass spontaneously or remain asymptomatic, and whether the cost and patient inconvenience of repeat treatment is justified remains an area of question.

Appropriate medical adjunctive treatment in the setting of residual fragments is another alterna-

tive that has been shown by several authors to both inhibit regrowth of residual fragments and reduce recurrence rates. Cicerello et al. randomized those with small residual fragments to receive either oral citrate or "conservative" management (22). Growth of residual fragments was demonstrated in 46% of the control group but only 20% of those receiving citrate. At 12 months, the stone free rate among those receiving medical therapy was 86%, while in the control group it was only 40%. In 1995, Fine and associates examined the effect of selective medical therapy on those with residual fragments after SWL (23). Of those who received medical therapy, only 16% experienced fragment growth compared to 54.5% of those in the control group. In this setting, appropriately directed medical therapy clearly has a role in minimizing fragment regrowth rates.

Patient Selection for Shock Wave Lithotripsy

Intrarenal Anatomy

Given the variable results reported with SWL for lower pole calculi, some investigators have attempted to examine variables that may predict SWL outcome, and therefore improve patient selection. Sampaio & Aragão created three-dimensional polyester resin endocasts of collecting systems from cadaver kidneys, and suggested that anatomic features of the lower pole calyx may play a role in post SWL stone clearance (24,25). Factors felt to adversely affect stone clearance included an acute infundibular angle, long infundibular length, and narrow infundibular width.

In a subsequent prospective study, Sampaio and associates found that when the infundibulo-pelvic angle was $> 90^\circ$, 75% of patients became stone-free, compared to only 23% of those with acute angles less than $< 90^\circ$ (26). Sabinis and colleagues, in a retrospective study, showed that for patients with infundibulo-pelvic angles greater than 90° and infundibular width > 4 mm, stone free rates exceeded 80% (27). In contrast, for patients without these favorable characteristics, stone free rates were only 22 - 36%. Elbahnasy evaluated 120 patients treated with SWL for lower pole stones ≤ 1.7 cm and found that an infundibulo-pelvic angle $> 70^\circ$, infundibular length

< 3 cm, and infundibular width > 5 mm predicated a high stone-free outcome (28). For patients with all three favorable factors the stone-free rate was 91%, compared to only 44% for those with unfavorable factors. While similar findings have been found in other recent studies as well (29), some have questioned the validity and clinical usefulness of such measurements. Recently, Pace and associates examined 50 outpatient intravenous pyelograms and found that there was a wide variability in lower calyceal infundibular width measurement between films, thus questioning the usefulness of this measurement (30). In fact, in a prospective analysis of lower pole calculi from the Lower Pole Study Group examining lower pole infundibulo-pelvic angle as well as infundibular length and width, no difference was found in these variables among those who did or did not become stone free (31).

Stone Fragility

Stone composition is a known predictor of stone fragmentation with SWL. In general, uric acid, calcium oxalate dihydrate and struvite fragment readily with SWL while cystine, calcium oxalate monohydrate and some calcium phosphate stones may fragment less readily. Unfortunately, the stone composition in many patients is not always known prior to treatment.

The term stone fragility was first coined by Dretler, and implies the susceptibility of a particular stone to fragmentation by SWL (32,33). In this regard, an assessment of stone fragility by non-invasive imaging modalities would be useful. Dretler suggested that the plain X-ray appearance could help differentiate the subtypes of calcium stones and predict fragility (32). For example, Wang et al. noted that smooth, homogenous appearing stones required significantly more shock waves to fragment than did stones with an irregular margin (34).

More recently, computerized tomography (CT) attenuation values in Hounsfield units have also been used to predict fragility. Wang and associates found that those stones with unfavorable X-ray characteristics had higher CT attenuation values and were more difficult to fragment (34). Similarly, Mostafavi and associates showed that helical CT attenuation

values could accurately predict stone composition *in vitro* (35). In a recent study, Saw et al. measured the number of shock waves need to fragment calcium stones *in vitro* (36). They found that the shock wave requirements correlated with the helical CT attenuation values when the scans were performed at 3-mm cuts. The number of shock waves required to fragment a stone was generally less than one-half the CT attenuation values in Hounsfield units. Using this “half-attenuation rule”, they were able to predict fragmentation in 95% of stones. This is a promising area of clinical research.

Percutaneous Nephrolithotomy

With the minimal morbidity and widespread availability of SWL, PCNL had assumed a diminished role in stone management over the past two decades. Several indications remain well accepted, however, including stones failing SWL, stones associated with distal obstruction, and the occasional patient in whom SWL is contraindicated for factors such as body habitus or proximate calcified aneurysm. Additionally virtually all studies to date comparing SWL and PCNL demonstrate an inverse relationship between stone burden and stone free rates after SWL, particularly in the lower pole calyx. In contrast, the success of PCNL is almost independent of stone size (1,31). Stone burden, therefore, is a well recognized factor in the decision for SWL or PCNL.

In Lingeman's 1994 study, lower pole stones were stratified by size to less than 1 cm, 1 - 2 cm, and > 2 cm in size (1). The stone free rates after one SWL treatment among these three groups was 74%, 56% and 33% respectively. In contrast, the stone free outcome after PCNL for these same groups was 100%, 89% and 94%. Cass et al., in 1996, reviewed studies specifically comparing SWL and PCNL for lower pole calculi in terms of rates of retreatment, complications, and length of hospitalization (2). They concluded that SWL was the treatment of choice for stones less than 2 cm. For those with larger calculi, the risk-benefits analysis was in favor of PCNL. A recent prospective analysis of SWL versus PCNL for lower pole stones revealed that at 3 months follow-up, the stone free rate after SWL for stones 1 - 2 cm was only 23% and for stones 2 - 3 cm only 14% were rendered stone free

(31). For these same categories, the stone free rates after PCNL were 93% and 86% respectively. Based on this, it was suggested that consideration should be given to PCNL for lower pole stones > 1 cm.

In the current economic climate, the cost-effectiveness of each treatment modality is an important consideration. In Carlsson's study in 1992, the cost-effectiveness of SWL vs. PCNL in the treatment of lower pole stones was evaluated. They showed that while both treatments were efficient, SWL was less costly (36). May & Chandhoke addressed the issue of cost when stratified by stone size (37). For stones less than 2 cm, cost analysis favored SWL, but for stones greater than 2 cm, this cost analysis again favored a percutaneous approach.

Ureteroscopic Management

With technical improvements in flexible ureteroscopes and the addition of newer intracorporeal lithotriptors such as the Holmium laser, ureteroscopy has become a viable option for management of lower pole calculi. In 1998, Fabrizio et al. examined the results of ureteroscopic management in those patients in whom SWL or PCNL was contraindicated or had failed previously (38). The stone free rate after treatment was 77%. Grasso & Ficazzola subsequently reported their results with a ureteroscopic approach, specifically for patients with lower pole calculi (39). For stones less than 2 cm, the stone free rate was 94%, with operative times less than one hour. For stones greater than 2 cm however, the stone free rate dropped to 45% and operative time increased to over 2 hours. Kumar et al. suggested assessment of the infundibulo-pelvic angle in patients in whom this approach is being considered (40). In their study, acute angles (less than 25 degrees) often precluded ureteroscopic access. Ultimately, the role of flexible ureteroscopy in the armamentarium of management options for lower pole stones remains to be determined, but its use seems to be increasing. Currently, such an approach does seem ideally suited to smaller stones, especially in patients in whom SWL has failed or is contraindicated.

Open / Laparoscopic Intervention

With continued advances in minimally invasive therapy, the role for open stone surgery contin-

ues to diminish. A 1989 review noted that open surgery was required in only 4% of cases (41) and this figure is even lower today. For lower pole stones, the role of open or laparoscopic intervention is essentially limited to partial nephrectomy for patients in whom a stone is associated with a localized area of irrevocably poor function (42,43).

CONCLUSIONS

Lower pole stones that are symptomatic, locally obstructing, infection related, or increasing in size require intervention. Smaller, asymptomatic stones can be managed expectantly, though with periodic follow-up a significant number will exhibit increasing size or become symptomatic. For most stones smaller than 1 cm, SWL is the treatment of choice while for stones greater than 2 cm, percutaneous management is generally indicated. Stones in the range of 1 - 2 cm represent an area of ongoing controversy regarding respective roles of SWL, PCNL and ureteroscopy. In such cases, consideration should also be given to intrarenal anatomy and stone fragility in determining appropriate therapeutic intervention.

REFERENCES

1. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, Nyhus AW, Woods JR: Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. *J Urol*, 151: 663-667, 1994.
2. Cass AS, Grine WB, Jenkins JM, Jordan WR, Mobley TB, Myers DA: The incidence of lower-pole nephrolithiasis - increasing or not? *Br J Urol*, 82: 12-15, 1998.
3. Andersson L, Sylven M: Small renal calyceal calculi as a cause of pain. *J Urol*, 130: 752-753, 1983.
4. Mee SL, Thuroff JW: Small calyceal stones: Is extracorporeal shock wave lithotripsy justified? *J Urol*, 139: 908-910, 1988.
5. Brandt B, Ostri P, Lange P, Krist-Kristensen J: Painful caliceal calculi: the treatment of small nonobstructing caliceal calculi in patients with symptoms. *Scand J Urol Nephrol*, 27: 75-76, 1993.
6. Hubner W, Porpaczy P: Treatment of calyceal calculi. *Br J Urol*, 66: 9-11, 1990.

LOWER POLE RENAL CALCULI

7. Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, Pahl D, Curchill DN: The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol*, 147: 319-321, 1992.
8. Mahoney JE, Jewett MAS, Honey RJD, Bombardier C, Psihramis K, Wesley-James T, Luymes JJ, Ibanez D: Long term outcome of asymptomatic renal calculi: a randomized clinical trial. *J Endourol*, 10 (Suppl. 1): FP3-276, 1996.
9. Chaussy CH, Brendel W, Schmiedt E: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*, 2: 1265-1268, 1980.
10. Drach GW, Dretler S, Fair W, Finlayson B, Gillenwater J, Griffith D, Lingeman J, Newman D: Report of the United States Cooperative Study of extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 135: 1127-1133, 1986.
11. Clayman RV, McClellan BL, Garvin TJ, Denstedt JD, Andriole GL: Lithostar: an electromagnetic acoustic shock wave unit for extracorporeal lithotripsy. *J Endourol*, 3: 307-310, 1989.
12. Streem SB, Yost A, Mascha E: Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 155: 1186-1190, 1996.
13. Chen RN, Streem SB: Extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole calculi: long-term radiographic and clinical outcome. *J Urol*, 156: 1572-1575, 1996.
14. Nicely ER, Maggio MI, Kuhn EJ: The use of a cystoscopically placed cobra catheter for direct irrigation of lower pole caliceal stones during extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 148: 1036, 1992.
15. Graham JB, Nelson JB: Percutaneous caliceal irrigation during extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole renal calculi. *J Urol*, 152: 2227, 1994.
16. Brownlee N, Foster M, Griffith DP, Carlton CE: Controlled inversion therapy: an adjunct to the elimination of gravity-dependent fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 143: 1096-1098, 1990.
17. Netto NR, Claro JFA, Cortado PL, Lemos GC: Adjunct controlled inversion therapy following extracorporeal shock wave lithotripsy for lower caliceal stones. *J Urol*, 146: 953-954, 1991.
18. Honey RJD, Luymes J, Weir MJ, Kodama R, Tariq N: Mechanical percussion inversion can result in relocation of lower pole stone fragments after shock wave lithotripsy. *Urology*, 55: 204-206, 2000.
19. Parr NJ, Ritchie AWS, Smith G, Moussa SA, Tolley DA: Does further extracorporeal lithotripsy promote clearance of small residual fragments? *Br J Urol*, 68: 565-567, 1991.
20. Krings F, Tuerk CH, Steinkogler I, Marberger M: Extracorporeal shock wave lithotripsy retreatment ("stir-up") promotes discharge of persistent caliceal stone fragments after primary extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 148: 1040-1042, 1992.
21. Moon YT, Kim SC: Fate of clinically insignificant fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy with EDAP LT-01 lithotriptor. *J Endourol*, 7: 453-456, 1993.
22. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G, Maccatrazzo L, Fandella A, Baggio B, Anselmo G: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol*, 151: 5-9, 1994.
23. Fine JK, Pak CYC, Preminger GM: Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol*, 153: 27-33, 1995.
24. Sampaio FJB, Aragão AHM: Inferior pole collecting system anatomy: its probable role in extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 147: 322-324, 1992.
25. Sampaio FJB, Aragão AHM: Limitations of extracorporeal shock wave lithotripsy for lower caliceal stones: anatomic insight. *J Endourol*, 8: 241-244, 1994.
26. Sampaio FJB, D'Anunciacao AL, Silva EC: Comparative follow-up of patients with acute and obtuse infundibulum-pelvic angle submitted to extracorporeal shock wave lithotripsy for lower caliceal stones: preliminary report and proposed study design. *J Endourol*, 11: 157-161, 1997.
27. Sabin RB, Naik K, Patel SH, Desai MR, Bapat SD: Extracorporeal shock wave lithotripsy for

- lower calyceal stones: can clearance be predicted? *Br J Urol*, 80: 853-857, 1997.
28. Elbahnasy AM, Shalhav AL, Hoenig DM, Maxwell K, Figenshau RS, McDougall EM, Clayman RV: Lower caliceal stone clearance after shock wave lithotripsy or ureteroscopy: the impact of lower pole radiographic anatomy. *J Urol*, 159: 676-682, 1998.
 29. Gupta NP, Singh DV, Hemal AK, Mandal S: Infundibulopelvic anatomy and clearance of inferior caliceal calculi with shock wave lithotripsy. *J Urol*, 163: 24-27, 2000.
 30. Pace KT, Weir MJ, Tariq N, Honey RJ: Individual patient variation and inter-rater reliability of lower calyceal infundibular width on routine intravenous pyelography. *J Urol* (suppl), 163: 341 (abst-1511), 2000
 31. Albala DM, Assimos DG, Clayman RV, Denstedt JD, Grasso M: Lower pole I: A prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for lower pole nephrolithiasis; initial results (submitted).
 32. Dretler SP: Stone fragility - a new therapeutic distinction. *J Urol*, 139: 1124-1127, 1988.
 33. Dretler SP: Calculus breakability - fragility and durability (special article). *J Endourol*, 8: 1-3, 1994.
 34. Wang YH, Grenabo L, Hedelin H, Pettersson S, Wikholm G, Zachrisson RF: Analysis of stone fragility in vitro and in vivo with piezoelectric shock waves using the EDAP LT-01. *J Urol*, 149: 699-702, 1993.
 35. Mostafavi MR, Ernst RD, Slazman B: Accurate determination of chemical composition of urinary calculi by spiral computerized tomography. *J Urol*, 159: 673-675, 1998.
 36. Carlsson P, Kinn AC, Tiselius HG, Ohlsen H, Rahmqvist M: Cost effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy for medium-sized kidney stones. A randomized clinical trial. *Scand J Urol Nephrol*, 26: 257-263, 1992.
 37. May DJ, Chandhoke PS: Efficacy and cost-effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy for solitary lower pole renal calculi. *J Urol*, 159: 24-27, 1998.
 38. Fabrizio MD, Behari A, Bagley DH: Ureteroscopic management of intrarenal calculi. *J Urol*, 159: 1139-1143, 1998.
 39. Grasso M, Ficazzola M: Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi. *J Urol*, 162: 1904-1908, 1999.
 40. Kumar PVS, Joshi HB, Keeley FX: An acute infundibulopelvic angle: a contraindication to flexible ureteroscopy for lower pole stones. *J Endourol* (suppl), 13: 43A, 1999.
 41. Assimos DG, Boyce WH, Harrison LH, McCullough DL, Kroovand RL, Sweat KR: The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 142: 263-267, 1989.
 42. Timoney AG, Payne SR, Walmsley BH, Vinnicombe J, Abercrombie GF: Partial nephrectomy: an option in calculus disease? *Br J Urol*, 62: 511-514, 1988.
 43. Micali S, Moore RG, Averch TD, Adams JB, Kavoussi LR: The role of laparoscopy in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol*, 157: 463-466, 1997.

Received: November 13, 2000

Accepted: December 13, 2000

Correspondence address:

Dr. Stevan B. Streem
 Head, Stone Disease and Endourology
 Urological Institute, Cleveland Clinic Foundation
 9500 Euclid Avenue
 44195, Cleveland, Ohio, USA
 Fax: ++(1) (216) 445-7031
 E-mail: streems@ccf.org

METABOLIC EVALUATION OF STONE DISEASE

BIJAN SHEKARRIZ, MARSHALL L. STOLLER

Department of Urology and School of Medicine, University of California, San Francisco,
California, USA

ABSTRACT

Urolithiasis is the third most common disease of the urinary tract after infections and diseases of the prostate. Furthermore, there has been an increasing prevalence of calcium stones in the industrialized countries and between 5% and 15% of the population will develop kidney stones during their lifetime.

Calcium stones (calcium oxalate or phosphate) compose the most common stone type. Other stone compositions include uric acid, struvite (magnesium ammonium phosphate), and other miscellaneous components such as cystine.

Advances in minimally invasive techniques have dramatically changed surgical management of stone disease in the last 2 decades. However, medical management of stone disease along with prevention of recurrent stones represents a less invasive and more cost-effective approach. In this concept, an understanding of the pathophysiology of stone formation is the prerequisite for a cost-effective medical evaluation and management as well as the prevention of recurrences.

Although significant knowledge has been gained regarding pathophysiology of stone disease, this has not translated in a similar dramatic change in the medical management and prevention. One reason for this discrepancy may be the fact that the etiology of recurrent calcium stones in many patients remains unclear and/or is multifactorial. Dietary and environmental factors certainly play an important role and long-term control of recurrences can be achieved in many patients with general measures for stone prevention.

In this article, the pathophysiology of stone formation is reviewed, followed by a detailed discussion of the current recommendations for metabolic evaluation. Also, the medical management based on the results of metabolic evaluation is presented at the end.

Key words: urolithiasis; metabolic disease; stone; risk factors; calculi
Braz J Urol, 27: 10-18, 2001

INTRODUCTION

Advances in minimally invasive techniques have dramatically changed surgical management of stone disease in the last 2 decades. However, medical management of stone disease along with prevention of recurrent stones represents a less invasive and more cost-effective approach (1, 2). In this concept, an understanding of the pathophysiology of stone formation is the prerequisite for a cost-effective medical evaluation and management as well as the prevention of recurrences. We briefly review the pathophysiology of stone formation followed by a detailed dis-

cussion of the current recommendations for metabolic evaluation. A brief discussion of the medical management based on the results of metabolic evaluation is presented at the end.

EPIDEMIOLOGY AND RISK OF STONE RECURRENCE

Urolithiasis is the third most common disease of the urinary tract after infections and diseases of the prostate (2). Furthermore, there has been an increasing prevalence of calcium stones in the industrialized countries and between 5% and 15% of the

population will develop kidney stones during their life time (3). The risk of recurrence in first-time stone formers is at least 50% at 10 years (1). However, this risk will increase in those who have already formed recurrent stones or multiple stones. The relative risk of stone formation in Caucasian is four times greater than of African-American, and men three times that of women (4).

The high risk of recurrent nephrolithiasis in the general population emphasizes the importance of a metabolic evaluation and appropriate medical treatment.

PATHOPHYSIOLOGY

Calcium stones (calcium oxalate or phosphate) compose the most common stone type (3). Other stone compositions include uric acid, struvite (magnesium ammonium phosphate), and other miscellaneous components such as cystine. Although the exact cause of urinary stone disease is unknown, various theories have been suggested. The most commonly accepted theory is the supersaturation, crystallization theory (2). According to this theory, as concentration of solutes in urine increases, the solubility product is reached; above which dissolved solutes can form nuclei of its solid phase (the metastable zone). These nuclei can form homogeneously or heterogeneously. Homogeneous nucleation occurs in pure solutions and requires more thermodynamic energy. Heterogeneous nucleation is believed to initiate crystal formation. The term epitaxy is referred to mixed stone growth by heterogeneous nucleation. The most common example is when uric acid acts as a nidus for calcium oxalate, leading to continued growth. These crystals may attach to the epithelial lining of uniferous tubules and collecting ducts and subsequently grow when ions are in the metastable or oversaturated states. Small stones can grow and either pass spontaneously or become large and lead to obstruction with associated colic, and/or infection. Inhibitors of stone formation in urine represent the opposing force. It appears that an imbalance between crystallization and inhibitors in urine is the driving force for stone formation (1). These inhibitors include magnesium, citrate, pyrophosphate, nephrocalcin,

Tamm-Horsfall mucoprotein, and various peptides that inhibit crystal nucleation, aggregation, and growth. Another factor postulated in stone formation is matrix. Matrix is the organic material found in calculi and is composed of protein. Its content usually varies between 2 to 10% of stones by weights. Whether it functions as a nidus for crystallization, as a urinary inhibitor or an innocent bystander is unknown (2). In summary, stone formation appears to be a multifactorial and complex physical and chemical process. The driving force is the supersaturation of urine with respect to the index crystal. In contrast, inhibitors of crystallization play an important role in preventing stone formation or growth (5).

Hypercalciuria and Calcium Stones

Hypercalciuria is diagnosed in 30-60% of all patients with nephrolithiasis. This is defined as the urinary excretion of calcium exceeding 4 mg/kg/d in either sex or > 250 mg/d for women and > 300 mg/d for men (2). Selective medical management of calcium stone formers is directed toward the mechanism of the hypercalciuria. Although some controversies still exist as to exact mechanism and classification of hypercalciuria, a commonly used classification is the division into absorptive, resorptive, and renal hypercalciuria (6).

In patients with absorptive hypercalciuria, intestinal hyperabsorption of calcium is the basic abnormality (6). The increase in circulating calcium will enhance renal filtration of calcium and at the same time suppress parathyroid hormone. The combination of these mechanisms will result in hypercalciuria. Absorptive hypercalciuria has been further divided in Types I-III. Type I represents a severe dietary independent form while Type II is a milder form and usually responds to dietary restriction of calcium alone (7). The mechanism of type III absorptive hypercalciuria is different. This is thought to be the result of a phosphate leak resulting in enhanced formation of 1,25 dihydroxyvitamin D, with subsequent increase in intestinal calcium and phosphate absorption (i.e. absorptive hypercalciuria) from the small bowel and mobilization of calcium from bone.

Resorptive hypercalciuria is the result of primary hyperparathyroidism and accounts for only 5%

of cases of hypercalciuria. Excessive parathormone (PTH)-dependent bone resorption and enhanced intestinal absorption of calcium by PTH or PTH dependent synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ results in hypercalciuria. Pure calcium phosphate stones are frequently associated with hyperparathyroidism.

Renal leak hypercalciuria accounts for 5-10% of hypercalciuric calcium stone formers. This is due to impaired renal tubular reabsorption of calcium, which leads to low levels of serum calcium and secondary hyperparathyroidism (6).

Various forms of hypercalciuria can be differentiated based on the biochemical and physiological presentation. While the serum calcium is normal in absorptive and renal hypercalciuria, it is elevated in patients with resorptive hypercalciuria. Parathyroid hormone is primary and secondarily elevated in resorptive and renal hypercalciuria, respectively, while parathyroid hormone is normal or suppressed in absorptive forms. To differentiate primary from secondary parathormone elevation, a course of thiazide treatment (50 mg po BID) for one to two weeks can be prescribed. In patients with primary hyperparathyroidism, the parathormone level will not change while administration of thiazides decreases the parathormone level in cases of secondary hyperparathyroidism such as with renal hypercalciuria. Another cause for secondary hyperparathyroidism is renal failure, which should be included in the differential diagnosis.

All forms of hypercalciuria will result in intestinal hyperabsorption of calcium. However, this is a primary phenomenon in absorptive hypercalciuria and a secondary defect in renal or resorptive hypercalciuria.

Calcium Stones due to Other Causes

Hyperuricosuria and Gouty Diathesis

This is defined in patients with a urinary uric acid level of > 600 mg/d in women and > 750 mg/d in men. In patients with hyperuricosuric calcium stones, this is in conjunction with a urinary pH > 5.5. Hyperuricosuria is found in 15-20% of calcium stone formers but may be the only metabolic abnormality in up to 10% of patients with calcium stones (8).

Hyperuricosuria may be a result of dietary overindulgence or endogenous overproduction of uric acid. Regardless of the cause, the monosodium urate in an acidic environment acts as a nidus for heterogeneous nucleation of calcium oxalate.

Gouty diathesis is defined as the formation of uric acid or calcium stones in patients with primary gout (8). The basic mechanism is the passage of acidic urine (pH < 5.5), in which the uric acid is insoluble. These patients may form uric acid stones alone or in combination with calcium stones. The mechanism of calcium stone formation is by heterogeneous nucleation of calcium salts.

Hyperoxaluria

Hyperoxaluria is defined as urinary excretion of oxalate of > 45 mg/d. Generally, it has a greater impact on calcium stone formation than an elevation of urinary calcium. Hyperoxaluria may be due to enteric or congenital abnormalities. Enteric hyperoxaluria is due to an intestinal hyperabsorption of oxalate (9). The major cause is ileal disease. This may occur in patients with inflammatory bowel disease, gastric or small bowel resection, or jejunoleal bypass. Two factors may contribute to intestinal hyperabsorption of oxalate. First an increase in intestinal absorption of oxalate may occur as a direct effect of bile salts and fatty acids that increase the bowel mucosal permeability. Furthermore, increased intestinal fatty acids bind to calcium in the intestine thus decreasing the amount of calcium available to complex oxalate and thereby increasing the amount of free oxalate available for absorption.

Congenital hyperoxaluria is much less common. This is an autosomal recessive disease, which may present in two forms. In Type I the primary defect is a deficiency in the enzyme oxoglutarate: glyoxylate carboligase, which will result in increased level of glycolic acid and oxalic acid. Type II is due to a deficiency of the enzyme D-glyceric dehydrogenase. This promotes the conversion of glyoxalate to oxalate (21).

Hypocitraturia

Citrate is the most important inhibitor of urinary stone formation. Citrate decreases urinary cal-

cium salt saturation by forming soluble complexes with calcium and thus prevents precipitation (10). Hypocitraturia is defined as urinary citrate levels < 320 mg/d (11). Acid-base status is the most important factor affecting urinary citrate levels. Acidosis reduces urinary citrate by reducing the synthesis and enhancing proximal tubular reabsorption of citrate. Therefore, hypocitraturia may occur in all conditions associated with metabolic acidosis such as renal tubular acidosis (type I), hypokalemia, physical exercise, and excess sodium intake secondary to bicarbonate loss. However, hypocitraturia may occur as an isolated defect. An iatrogenic cause of hypocitraturia is the use of thiazide diuretics as with absorptive hypercalciuria (11).

Non-Calcareous Stones

Non-calcareous stones are less common than calcium based stones. However, knowledge of their pathophysiology is critical for a selective medical approach toward treatment and prevention. Generally, once the diagnosis is made the therapeutic options are straight forward and an extensive metabolic evaluation can be omitted.

Uric Acid Stones

Three mechanism are involved in uric acid stone formation. These include an acidic urine, low volume urine, and hyperuricosuria (8). The most important factor for uric acid stone formation is an acidic urine (consistently with a pH < 5.5). Uric acid is the end product of purine metabolism. Aside from gouty diathesis, uric acid stones may develop secondary to purine over-production such as with myeloproliferative diseases and malignancies. Chronic diarrheal syndromes may also cause uric acid stone secondary to loss of alkali in stool and associated hypovolemia with subsequent acidosis, which will further decrease uric acid solubility.

Infectious Stones

Struvite (magnesium ammonium phosphate) or infectious stones are the consequent of urinary tract infection with urea-splitting organisms (12). The degradation of urea in urine by bacterial urease will result in ammonia formation. The ammonia undergoes

hydrolysis to form ammonium and hydroxyl ions. This results in an alkaline urine, which will promote formation of triphosphates from phosphate and the reduction of the struvite solubility. Struvite stones will only precipitate in urinary pH > 7.2. If one could consistently acidify urine, theoretically one could dissolve such stones.

Cystine Stones

Cystinuria is an inherited autosomal recessive disorder. It involves a defect in intestinal and renal tubular handling of cystine, ornithine, lysine, and arginine, of which only cystine has clinical relevance (13). This results in excessive cystine excretion in urine which is normally < 50 mg/d. Three types of genetic defects have been identified, with homozygous types excrete cystine up to 700 mg/d. Heterozygous secrete up to 300 mg/d. The main determinant of cystine crystallization is urinary supersaturation. At a cystine concentration above 250 mg/liter, cystine will precipitate out of solution. Cystine solubility is pH dependent. The pKa of cystine is 8.1. With increasing pH, the solubility of cystine increases significantly. At a urinary pH above 7.5, the solubility is doubled.

Other rare types of urinary stones include triamterene (with diuretic use), xanthine, ammonium acid urate, silica, and indinavir stones (secondary to protease inhibitors used in patients with AIDS).

BASIC EVALUATION

All stone-forming individuals should have a thorough history and physical examination. Any previous history of stone disease and treatment should be documented. The family history should include specific questions with regard to gout, cystinuria, and renal tubular acidosis. Systemic diseases such as sarcoidosis, hyperparathyroidism, and myeloproliferative disorders may contribute to stone formation. Enteric hyperoxaluria can occur in inflammatory bowel disease or other disorders associated with malabsorption, such as enteric resection or bypass. Environmental risk factors and dietary factors should be considered. A diet with low fluid intake and high in calcium, oxalate, purines, or sodium should be specifically questioned.

Laboratory evaluation should include urinalysis and culture. Blood chemistry should include calcium, phosphorus, electrolytes, creatinine, uric acid, and parathormone. All patients should have a baseline radiologic evaluation including scout (KUB), an intravenous urography (IVP) or noncontrast computer tomography (CT), or renal ultrasonography. Stone analysis is an integral part of evaluation. An attempt should be made to collect representative stone or stone fragments including those passed after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL).

METABOLIC EVALUATION

Aside from the mentioned basic evaluation and laboratory testing, it is not agreed upon whether all stone formers require a more extensive metabolic evaluation (7). Some authors recommend metabolic evaluation in all patients even those with a single stone episode (14). While others suggest that single stone formers without any risk factors do not require further evaluation (1). Accepted risk factors for first time stone formers include stones present in childhood, cystine, uric acid stones, multiple calculi, patients with nephrocalcinosis, stones in a solitary kidney and stones requiring surgical intervention. Moreover, it is important to consider patients' preference. The risk of stone recurrence in a first time stone former is at least 50% at 5 years. This risk should be discussed with all patients to give them the option of a formal metabolic evaluation versus surgical intervention at the time of stone recurrence. It is important to weigh the cost of treatment for recurrent stones against the cost of a limited metabolic evaluation and appropriate prevention. It is obvious that in those circumstances that minimally invasive technology is not readily available or is associated with high cost, a metabolic evaluation with a 24-hour urine collection is cost-effective.

Metabolic evaluation of patients with urolithiasis can be divided into simple and more exhaustive investigations (15). A simple evaluation includes the addition of a 24-hour urine collection to the other blood work as discussed previously. Urine is collected at home while patients are consuming their

normal diet and prescribed medications. It is advisable to postpone the complete metabolic evaluation for at least 1 month after the resolution of ureteral obstruction or infection or after surgical intervention for stone. The 24-hour urine collection is examined for volume, pH, calcium, uric acid, oxalate, citrate, phosphorus, sodium, and creatinine.

In patients at high risk for stone recurrence (family history, early age of onset, nephrocalcinosis, and associated medical conditions) or a recurrent stone former, a more detailed evaluation is indicated. Such patients may require additional 24-hour urine collection with calcium and acid loading tests.

Pak and colleagues have suggested an ambulatory protocol to differentiate subtypes of hypercalciuria (16). This protocol includes two 24-hour urine collections on a normal diet and another 24-hour collection after a week of a calcium and sodium restricted diet followed by an oral calcium load test. However, others criticize the value of calcium load test (1).

A repeat 24-urine collection after initiation of medical treatment for stone disease should be performed to evaluate treatment efficacy and to adjust medications as indicated. Any significant change in diet or medication requires repeat 24-urine collections.

MEDICAL MANAGEMENT

Metabolic evaluation can only be cost-effective if the results translate to appropriate medical management. Medical management of stone disease is directed toward stone prevention and in certain situations stone dissolution. Some measures are non-specific and are helpful for all stone forming patients regardless of etiology.

General Measures

All stone formers are encouraged to increase their fluid intake to translate into a urinary output of at least 1.5 liters per day. This will decrease the concentration of urinary solutes. Stone recurrence has been associated with failure to increase urine output. Dietary adjustments may be useful. In some patients

with hypercalciuria, the intestinal absorption of calcium is increased. It has been suggested that decreasing calcium intake will decrease urinary calcium excretion. A low calcium diet may cause increased intestinal absorption of oxalate. Furthermore, bone mineral density has been shown to be below normal in most stone formers and a low calcium diet may further decrease this bone mineral density (17,18). In addition, in a prospective study on dietary calcium intake in a large cohort of men, higher calcium intake was associated with a lower risk of calcium stone formation (19). These data have been supported by a more recent study showing that a cohort of stone formers had a significantly lower calcium intake than a control group (20). Therefore, most authorities believe that a rigid dietary calcium restriction is not advisable and may be harmful (1,2,7,17).

With regard to dietary sodium intake, it is well known that a high sodium intake inhibits tubular reabsorption of calcium, thus increasing calcium excretion. Sodium restriction has been shown to significantly decrease urinary calcium concentration (21, 22). Therefore, high sodium intake should be avoided in all stone formers. A daily sodium intake of < 100 mEq has been suggested.

The main source of oxalate in the urine is endogenous. However, in patients with calcium stones some degree of hyperoxaluria may be observed secondary to intestinal absorption. Therefore, patients may benefit from a low-oxalate diet, avoiding extensive consumption of foods such as spinach, chocolate, nuts, tea, wheat bran, and strawberries (23).

In general, a balanced diet, avoiding extremes is recommended.

Epidemiological studies have shown that the incidence of renal stones is higher in countries in which protein intake is higher (24). A high protein intake will increase urinary calcium, oxalate and uric acid concentrations. The post-prandial acidosis associated with high protein intake may also result in hypocitraturia. Stone patients should avoid excessive protein intake.

In summary, all stone formers benefit from these general measures including increased urinary output to above 1.5 liters/d, restricting sodium intake, and limiting protein intake.

Specific Treatment

Selective medical treatment is based upon the assumption that the metabolic abnormality identified contributes significantly to stone formation. This however, may not be the case in an individual patient. This is supported by the fact that many patients with a documented urinary abnormality never form stones. Furthermore, many patients are found to have more than one abnormal parameter by 24-hour urinary collection.

In the following, we will briefly review some of the general aspects of the medical management based on the metabolic evaluation.

Calcium Stone

Aside from the nephrolithiasis secondary to hyperparathyroidism, which is treated surgically by parathyroidectomy, medical management may be based on the classification of the hypercalciuric state. Sodium cellulose phosphate has been used as a selective medical management for absorptive hypercalciuria types I and II (2,25). This is a nonabsorbable ion exchange resin, which binds to calcium and inhibits calcium absorption. There are several potential side effect of sodium cellulose phosphate including negative calcium balance, hyperoxaluria and magnesium depletion. Furthermore, sodium cellulose phosphate is relatively costly. These potential side effects have detracted from its routine use in the clinical practice. Therefore, hydrochlorothiazide may be used in combination with potassium citrate as the initial treatment for absorptive hypercalciuria (26).

Thiazide is the most commonly used medication for selective treatment of hypercalciuria. This can be administered in the form of hydrochlorothiazide (25 mg bid,) or trichlorothiazide (4 mg/d). Thiazide acts directly on the kidney to reduce urinary calcium excretion in distal tubules and by causing volume depletion and augmenting proximal tubular reabsorption of calcium. Therefore, thiazide is the treatment of choice for renal hypercalciuria (25). In addition, thiazide may improve bone calcium absorption and results in a positive calcium balance (17). The increase in bone density makes thiazide the preferred treatment for treatment of hypercalciuria in patients at risk for bone disease such as post-menopausal

women, children or those with osteoporosis. With continuous treatment with thiazide (> approximately 5 years), however, the rise in bone density stabilizes and the hypocalciuric effect of thiazide slowly disappears. In this situation, thiazide treatment may be temporarily stopped and sodium cellulose phosphate administered for 6 months; thiazide treatment then may be resumed. Concomitant potassium citrate is necessary in patients on thiazide therapy to avoid hypokalemia and thiazide induced hypocitraturia.

Orthophosphate is indicated in Type III absorptive hypercalciuria due to renal phosphate leak (22). Orthophosphate decreases urinary calcium by decreasing intestinal absorption of calcium (mediated by 1,25 Dihydroxy Vitamin D3). Urinary phosphate is markedly increased during therapy; its use is therefore contraindicated in cases of infectious stones (magnesium ammonium phosphate) (25).

Hyperuricosuric calcium stones can be treated with allopurinol (300 mg per day), which will decrease uric acid synthesis and lower urinary uric acid. Sodium may exaggerate monosodium urate-induced calcium oxalate crystallization, therefore, a moderate sodium restriction 100 meq /d is recommended. Potassium citrate is an effective treatment alternative for these stones. Potassium citrate may reduce the urinary saturation of calcium oxalate and inhibit urate-induced crystallization of calcium oxalate.

Calcium stones due to enteric hyperoxaluria may be treated with administration of calcium after efforts to reduce diarrheal states have been tried. However, a decrease in urinary oxalate may be associated with an increase in urinary calcium concentration, which may obviate the beneficial effect of this therapy. Calcium citrate may theoretically have a role in treatment of enteric hyperoxaluria. Calcium citrate may decrease urinary oxalate by binding to oxalate in the bowel and increase urinary pH by providing an alkali load.

Patients with congenital hyperoxaluria begin stone formation in childhood and develop nephrocalcinosis. Characteristic abdominal plain x-ray appears like a renal nephrogram. A significant number (about 50%) of patients will require dialysis for associated renal failure by the age of 15 years (27).

Pyridoxine as a specific therapy at a dose of 2-15 mg/kg has been used and reduces oxalate excretion. However, the efficacy of this treatment is limited (28). Without definite therapy (combined liver and renal transplant) such patients rarely survive into their 20's.

Hypocitauric calcium stones may be associated with distal renal tubular acidosis, chronic gastrointestinal disease with diarrhea, secondary to thiazide treatment or idiopathic (25,29). In all these circumstances, potassium citrate, which may be given in crystal, liquid or tablet formulation, is an effective treatment. The initial dose should be 60 mEq in divided doses. Correction of factors contributing to metabolic acidosis will contribute to prevention of hypocitauric stone recurrences. Potassium citrate will correct the acidosis and hypokalemia in patients with metabolic acidosis. Furthermore potassium citrate will increase the urinary citrate level to normal range in patients with hypocitauria (25). Patients that are non-compliant or intolerant of pharmacological citrate supplement may increase urinary citrate levels with lemonade consumption.

Medical Management of Non-Calculous Stones

Uric Acid Stones

Urinary alkalinization to a pH of 6.5-7 is the most effective treatment for pure uric acid stones (2). This will dissolve the preformed stones and prevent further stone formation or growth. In the past, this was accomplished with sodium bicarbonate or a combination of sodium and potassium alkali therapy. While sodium may cause dissociation or inhibition of uric acid formation, this may contribute to formation of calcium stones (8). Therefore, potassium citrate or potassium bicarbonate are currently the preferred medications for urinary alkalinization (25).

Struvite Stones

Surgical management is the preferred approach for preexisting struvite stones. Since infection with urease producing organism is the main mechanism for struvite stone formation, appropriate treatment of UTIs may decrease the chance of stone

growth. Medical therapy can be attempted with the urease inhibitor acetohydroxyamic acid (AHA). This medication will decrease urinary ammonia levels with a subsequent decrease in urinary pH. However, it is associated with significant side effects such as deep venous thrombosis, and gastrointestinal side effects limiting its usefulness (11,30). Theoretically, acidification of urine is an effective means of preventing struvite stone formation and growth. Dissolution of struvite stones with hemiacidrin or Suby's G solution through a low-pressure irrigation system has been described. However, significant side effects including sepsis, hypermagnesemia, and death may occur (11). In general, medical treatment plays a minor role for treatment and prevention of infectious stones (2).

Cystine Stones

Cystine stones form when urinary concentrations reach a critical level. To help dilute cystine, patients have to consume large volumes during the day and night. Increased fluid intake to increase the urine output to at least 2500 ml/day should be encouraged. A urinary pH of 7.5 is ideal to maximally increase solubility of cystine. Medications such as D-penicillamine and alpha-mercaptopropionylglycine (Thiola) can be used to increase the solubility of cystine by forming disulfide complexes. D-penicillamine is associated with significant side effects such as pancytopenia and dermatitis. Therefore, Thiola is the preferred medication (31).

CONCLUSIONS

Advances in endourological techniques along with the introduction of new technologies have revolutionized surgical management of urinary stone disease.

Although significant knowledge has been gained regarding pathophysiology of stone disease, this has not translated in a similar dramatic change in the medical management and prevention. One reason for this discrepancy may be the fact that the etiology of recurrent calcium stones in many patients remains unclear and/or is multifactorial. Dietary and environmental factors certainly play an important role and long-term control of recurrences can be achieved in many patients with general measures for stone pre-

vention. Furthermore, selective medical management is effective in cases of clear metabolic abnormalities. In the future, elucidation of the exact mechanisms responsible for stone recurrences will improve our understanding of stone disease and lead towards a more effective medical management.

REFERENCES

1. Lifshitz DA, Shalhav AL, Lingeman JE, Evan AP: Metabolic evaluation of stone disease patients: a practical approach, *J Endourol*, 13: 669-678, 1999.
2. McDonald MW, Stoller ML: Urinary stone disease: a practical guide to metabolic evaluation. *Geriatrics*, 52: 38-40, 49-52, 55-56, 1997.
3. Marangella M, Vitale C, Bagnis C, Bruno M, Ramello A: Idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephron*, 81: 38-44, 1999.
4. Sarmina I, Spirnak JP, Resnick MI: Urinary lithiasis in the black population: an epidemiological study and review of the literature. *J Urol*, 138: 14-17, 1987.
5. Asplin J, DeGanello S, Nakagawa YN, Coe FL: Evidence that nephrocalcin and urine inhibit nucleation of calcium oxalate monohydrate crystals. *Am J Physiol*, 261: F824-830, 1991.
6. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W: The hypercalciurias: causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest*, 54: 387-400, 1974.
7. Preminger G: Medical management of urinary calculus disease. AUA update series, XIV: 38-43, 1995.
8. Low RK, Stoller ML: Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 24: 135-148, 1997.
9. Smith LH, Fromm H, Hofmann AF: Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis, and intestinal disease: description of a syndrome. *N Engl J Med*, 286: 1371-1375, 1972.
10. Pak CY: Citrate and renal calculi: new insights and future directions. *Am J Kidney Dis*, 17: 420-425, 1991.
11. Seftel A, Resnick MI: Metabolic evaluation of urolithiasis. *Urol Clin North Am*, 17: 159-169, 1990.
12. Griffith DP: Struvite stones. *Kidney Int*, 13: 372-382, 1978.
13. Singer A, Das S: Cystinuria: a review of the pathophysiology and management. *J Urol*, 142: 669-673, 1989.

14. Pak CY: Should patients with single renal stone occurrence undergo diagnostic evaluation? *J Urol*, 127: 855-858, 1982.
15. Preminger GM: The metabolic evaluation of patients with recurrent nephrolithiasis: a review of comprehensive and simplified approaches, *J Urol*, 141: 760-763, 1989.
16. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA, McGuire J, Sakhaei K, Bush S, Nicar M, Norman DA, Peters P: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med*, 69: 19-30, 1980.
17. Coe FL, Parks JH, Favus MJ: Diet and calcium: the end of an era? [Editorial Comment], *Ann Intern Med*, 126: 553-555, 1997.
18. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E: A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol*, 159: 654-657, 1998.
19. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones [Comments]. *N Engl J Med*, 328: 833-838, 1993.
20. Leonetti F, Dussol B, Berthezene P, Thirion X, Berland Y: Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 13: 617-622, 1998.
21. Silver J, Rubinger D, Friedlaender MM, Popovtzer MM: Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet*, 2: 484-486, 1983.
22. Rumel LA, Pearle MS, Pak CY: Medical therapy, calcium oxalate urolithiasis. *Urol Clin North Am*, 24: 117-133, 1997.
23. Massey LK, Sutton RA: Modification of dietary oxalate and calcium reduces urinary oxalate in hyperoxaluric patients with kidney stones. *J Am Diet Assoc*, 93: 1305-1307, 1993.
24. Parivar F, Low RK, Stoller ML: The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol*, 155: 432-440, 1996.
25. Preminger GM: Medical management of urinary calculus disease. Part II: classification of metabolic disorders and selective medical management. AUA update series, XIV: 46-51, 1995.
26. Pak CY: Southwestern Internal Medicine Conference: medical management of nephrolithiasis: a new, simplified approach for general practice. *Am J Med Sci*: 313: 215-219, 1997.
27. Cochat P: Primary hyperoxaluria type 1 [Clinical Conference]. *Kidney Int*, 55: 2533-2547, 1999.
28. Toussaint C: Pyridoxine-responsive PH1: treatment. *J Nephrol*, 11 Suppl 1: 49-50, 1998.
29. Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary Lithiasis: Etiology, Diagnosis, and Medical Management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ(eds.), *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, pp. 2661-2720, 1998.
30. Williams JJ, Rodman JS, Peterson CM: A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 311: 760-764, 1984.
- 31) Pak CY, Fuller C, Sakhaei K, Zerwekh JE, Adams BV: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol*, 136: 1003-1008, 1986.

Received: August 14, 2000

Accepted: September 4, 2000

Correspondence address:

Dr. Marshall L. Stoller
 Department of Urology, U-575
 University of California, San Francisco
 San Francisco, CA, 94143-0738, USA
 Fax: ++ (1) (415) 4768849
 E-mail: mstoller@urol.ucsf.edu

THE ROLE OF VARICOCELE TREATMENT IN THE ERA OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

LYNN M. FISHER, JAY I. SANDLOW

Department of Urology, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

ABSTRACT

In the era of sophisticated assisted reproductive techniques (ART), is the role of varicocelectomy in the treatment of male factor infertility anachronistic? Devroey et al. (1) assert that "conventional treatment for male factor infertility has little value and has been revised and abandoned". They further contend that "intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is an effective treatment, even for cases of extreme oligoasthenoteratozoospermia. It has to be considered the method of choice and should replace ineffective conventional therapies". Certainly, treatment at the gamete level is feasible. However, it should not be unconditionally applied to all males seeking treatment for male factor infertility. A multi-factorial analysis, including outcomes, cost, and morbidity, all lend support to varicocele treatment in the subfertile male.

Key words: varicocele; infertility; reproduction

Braz J Urol, 27: 19-25, 2001

HISTORICAL PERSPECTIVE

A varicocele is defined as a dilatation of the pampiniform plexus. This venous plexus bears the name "pampiniformis" because it wraps itself around the spermatic cord like a vine (Latin *pampus*, or vine tendril). The first detailed report of a varicocele and its operative therapy was presented by Celsus (42BC-37AD) (2). Superficial scrotal veins were obliterated with the help of thin, sharp cauterizing irons. The wound was then covered with various paste mixtures. Single varicose veins were exposed by means of a scrotal-inguinal incision, ligated with threads, and severed. Multiple varicose veins were ligated but not severed, for fear of intra- or postoperative bleeding. According to Celsus, all other serious cases involving venous convolutions between the innermost skin and the testicles were treated by semicastration.

Throughout history, varicoceles have been treated with a variety of surgical procedures, including partial excision of the scrotum by Cooper in 1831 (3), and scrotal reduction by Hartmann in Paris in

1904 (4). In 1843, the British surgeon Curling used the term "varicocele" to describe the pathological dilation of the spermatic veins (5). In 1856, Curling reported that the testicle exhibited a decrease in the "secreting powers of the gland" when a varicocele was present, introducing the relationship between varicocele and infertility (6). An interesting array of conservative therapies was also utilized in the treatment of varicocele during this historical period. These therapies included silk, net-like suspensors, cold washes both in the morning and in the evening, powders, blistering plasters, and stool regulation (7).

In 1918, Ivanissevich & Gregorini recommended an inguinal approach to accomplish venous ligation in a higher position (8). In 1949, Palomo proposed a high-position retroperitoneal ligation and resection not only of the spermatic vein but also the artery (9). In 1955, Tulloch described a case in which a 27-year-old azoospermic man impregnated his wife one year after varicocelectomy was performed (10). Tulloch wrote, "From the results obtained, it seems justifiable that where a varicocele is associated with subfertility the varicocele should be cured". Tulloch's

paper is considered a landmark in the history of varicocele in that it regained widespread interest in the relationship between varicocele and infertility and it popularized varicocelectomy as a treatment for male infertility.

PATOPHYSIOLOGY

Varicocele is observed in approximately 15% of the general population. However, up to 40% of infertile men have been observed to have clinical varicoceles (11,12). In 1992, the World Health Organization reported data analysis results of 9038 male partners of infertile marriages who were evaluated in 34 WHO centers in 24 countries (13). It was found that varicocele was present in 25.4% of men with abnormal semen, compared with 11.7% of men with normal semen. Furthermore, varicocele was associated with decreased testicular volume, impaired sperm quality and decline of Leydig cell secretion. It is difficult to dispute the findings of the WHO report that varicocele is associated with impairment in testicular function and infertility.

However, the exact pathophysiologic mechanisms involved in testicular dysfunction in men with varicocele remain elusive. It is known that reflux of venous blood into the pampiniform plexus is involved (14). Macroscopic and microscopic testicular damage associated with varicocele is also well documented (15). Marks et al. reported that 77% of subfertile patients with a varicocele had either unilateral or bilateral testicular atrophy (16). Using caliper measurements, Lipshultz & Corriere demonstrated that both testicles of subfertile patients with varicocele were significantly smaller than testes of patients with idiopathic oligospermia, or those of normal patients (17). Microscopic examination of both testicles in patients with unilateral varicoceles and oligospermia show thinning and sloughing of the germinal epithelium (15). Spermatogenic arrest in the late spermatid stage has also been observed (15).

Several hypotheses exist regarding the pathophysiology of varicocele and the role varicocele plays in altered spermatogenesis and infertility. The two most widely accepted hypotheses are elevation in scrotal temperature and reflux of toxic metabolites

from the renal and/or adrenal vein (12,15,18-20). The latter has since been discounted, and the hyperthermia theory is the currently accepted hypothesis.

Studies on the mechanism of varicocele-induced infertility note an increase in testicular temperature due to impairment of the countercurrent heat exchange mechanism (15,21). In the healthy state, warm arterial blood in the spermatic arteries is cooled by convection via the multiple veins of the pampiniform plexus. Varicoceles are thought to increase the intratesticular temperature via loss of venous valvular function. This leads to pooling of the warm blood in the testis; thus causing altered spermatogenesis, Leydig cell dysfunction, and subsequent infertility (22).

Interestingly, it is this enigmatic pathophysiology that opponents cite in opposition to varicocele treatment. One argument raised against varicocele repair is that it is an empiric therapy; that in the majority of successfully treated cases, the pathophysiologic basis for favorable outcome remains obscure (1,18,23). However, just because the mechanism is not clearly established does not mean that there is not an effect (23). Opponents point to an additional controversy regarding the cause-effect relationship of varicocele and male infertility. There are patients who remain infertile despite surgical correction of varicocele, and conversely, patients who become fertile without therapeutic intervention, and patients with varicocele who are normally fertile (24,25).

TREATMENT

Varicoceles can be treated either by surgical intervention (varicocelectomy) or by radiologic embolization. Surgery is still the most popular treatment (25). The goal of surgical treatment is to ligate the dilated veins that drain into the pampiniform plexus. Three surgical techniques are commonly used: retroperitoneal, inguinal, and subinguinal. Currently, inguinal and subinguinal varicocelectomy are the most popular approaches (26). The main complications of varicocelectomy reported in the literature are clinical recurrence and hydrocele formation (27).

Inguinal approaches are associated with post-operative hydrocele formation in 4-15% of cases, with

an average incidence of 7% (26). Postoperative hydrocele formation occurs after 7-33% of retroperitoneal operations, owing to the difficulty in preserving lymphatics using this approach (26).

Varicocele recurrence rate is reported at 5-15% utilizing the inguinal approach, whereas recurrence rate following retroperitoneal varicocelectomy is in excess of 15% (26). Compared with retroperitoneal operations, inguinal approaches lower the incidence of varicocele recurrence (26). Irrespective of the surgical approach, persistent collateral veins may ultimately be responsible for treatment failure (28).

First described by Iaccarino et al. in 1980, embolization of the spermatic vein requires selective catheterization of the spermatic vein, followed by its occlusion with either a sclerosant or a solid embolization agent (29). Currently, sclerosants are used only in Europe; they have not been authorized for use in the United States for spermatic vein sclerosis (25). Embolization entails occluding the spermatic vein at a variable level according to the anatomy of the spermatic venous network. Coils, balloons, or gelfoam may be used as the occluding agent. Careful gonadal shielding is required to protect the testis from radiation exposure.

Technical problems reported with embolization include difficulty cannulating the testicular vein tributaries and high parallel collateral veins, perforation of a vein with extravasation, or distant migration of the embolization material (30).

Advantages of radiologic embolization include requirement of a local anesthetic only, elimination of the risk of postoperative hydrocele, and no threat of injury to the internal spermatic artery (24). Embolization is less invasive than surgery and morbidity is very low (28). Because small collateral veins are not cannulated, however, recurrence rates associated with this approach range between 3-15% (26). Moreover, it must be remembered that embolization is possible only when catheterization of the venous anatomy is possible (28). Embolization will not be possible when the refluxing veins cannot be cannulated.

When evaluating the scientific evidence with respect to varicocelectomy, two issues become apparent. First, researchers define success differently. Success may be defined as pregnancy rate, or as im-

provement in seminal parameters. Some studies define success as improvement in one of the three seminal parameters: sperm density, motility, or morphology. There is lack of a definable, consistent end-point for assessing the efficacy of varicocelectomy (31).

Secondly, female factors may confound results if pregnancy rate is utilized as the end-point for assessing the efficacy of varicocelectomy. Pregnancy rate is an attractive measure of success; it is, after all, the couple's goal. Be that as it may, pregnancy rate is evidence of the couple's fertility potential. Associated female-factor infertility may interfere with conclusions being drawn regarding the success of varicocele treatment (27).

The goals of varicocele repair are to improve semen parameters, improve testicular function, and improve pregnancy rates in couples with male factor infertility associated with varicocele (26). Utilization of varicocelectomy may eliminate the couple's need for ART, enhancing their *in vivo* conception potential. Furthermore, recent research suggests varicocelectomy may play a role in sperm enhancement prior to embarking on ART.

PUBLISHED SUCCESS RATES

The preponderance of the scientific literature supports the utility of varicocelectomy. Pryor & Howards reviewed 15 published reports involving 2466 varicocelectomies and reported an overall improvement in semen quality of 66% and a corresponding pregnancy rate of 43% (32).

Girardi & Goldstein reviewed their series of 1500 microsurgical varicocelectomies and found, when female-factor couples were excluded, 43% of couples were pregnant at one year and 69% were pregnant at two years (26).

Mordel et al. reviewed 50 published reports dating from 1954 to 1987 and found improved seminal parameters (57%) and pregnancy rates (36%) following varicocelectomy in approximately 5400 total patients (18). They discovered only 3 studies that found no beneficial effect upon sperm parameters or fertility following varicocelectomy.

In 1994, Schlesinger et al. reported on an extensive literature review of treatment outcomes af-

ter varicocelectomy and concluded that varicocelectomy does indeed appear to have a beneficial effect on sperm density (31). They reviewed 16 studies; encompassing 1,077 treated men that assessed the effect of varicocelectomy on sperm density without reference to the grade of the varicocele. Twelve of the 16 studies that compared the sperm densities before and after varicocelectomy demonstrated statistically significant improvements postoperatively; one study did not measure statistical significance. This improvement in sperm density seemed more pronounced when initial semen densities were greater than 10 million/ml.

Schlesinger et al. also evaluated 12 studies involving 1010 patients which reported the effects of varicocelectomy on sperm motility (31). In five of the 12 studies reviewed (715 patients), the mean motility after varicocelectomy improved statistically. The remaining seven studies showed no improvement in mean motility after varicocelectomy. Only one study found significant improvement in sperm motility without associated improvement in sperm concentration. Conversely, 5 studies demonstrated improved sperm density without improved sperm motility. It was concluded that motility might improve significantly after varicocelectomy when an associated rise in density has also occurred. However, isolated improvements in motility without an associated improvement in density have been reported (31).

Schlesinger et al. then reviewed the effects of varicocelectomy on sperm morphology in 10 studies involving 745 men (31). Half of these studies demonstrated statistically significant improvement in morphology after varicocele ligation. Each of these groups also demonstrated improved density. Schlesinger et al. concluded that standard morphology seems to improve after varicocelectomy if sperm density improves. If density does not improve, morphology is not expected to be altered.

Finally, Schlesinger reviewed 65 studies involving 6983 patients regarding pregnancy rate outcomes after varicocelectomy (31). The average pregnancy rate was 32.24%. The weighted average pregnancy rate (couples achieving pregnancy/participating couples) was 39.95%. The authors summarized, "In spite of the occasional study which indicates that

varicocelectomy does not improve fertility, the preponderance of the literature does in fact support a favorable effect".

Emphasizing the varicocelectomy debate and controversy is the fact that the 2 prospective, randomized, controlled studies studying varicocelectomy as an effective treatment for men with clinical varicoceles came to exactly opposite conclusions (24, 33). Nieschlag et al. reported that reproductive counseling (no treatment) was as effective as varicocelectomy (either via embolization or surgical correction) in pregnancy rate outcome (33). Unfortunately, treatment was not standardized, and it is difficult to conclude that varicocelectomy is not effective based upon these results. Conversely, Madgar et al. concluded that varicocele is clearly associated with infertility and reduced testicular function and varicocelectomy improved sperm parameters and fertility rates (24). Differences in the study design, length of time for follow-up, selection of cases in relation to severity of the disease, and duration of infertility are contributing factors, which account for the opposite conclusions drawn from these studies (14). In addition, the differences in the method and efficacy of the treatment itself render these studies virtually incomparable.

Varicocelectomy not only occupies a crucial role in assisting couples to achieve pregnancy via natural conception, a role for treatment of varicoceles in the setting of ART is also being proposed. Daitch et al. conducted a retrospective study to compare the pregnancy rate for couples undergoing intrauterine insemination (IUI) after varicocelectomy to the pregnancy rate for couples in whom the men had untreated varicoceles (34). Their results demonstrated that even though untreated varicocele patients had higher sperm motility characteristics, the per cycle pregnancy rates (PR) and live birth rates (LBR) were significantly higher in patients whose varicoceles were obliterated prior to IUI than in untreated patients (PR = 11.3% vs. 4.2%, p = 0.007; LBR = 11.3% vs. 2.1%, p = 0.02). They concluded that among couples undergoing IUI, varicocelectomy improves both pregnancy rates and live birth rates.

Vasquez-Levin et al. studied the effect of varicocelectomy on Kruger morphology and semen

parameters in an effort to ascertain whether patients subjected to varicocelectomy exhibited significant improvement in the seminal parameters that are believed to predict successful outcome of in vitro fertilization (35). These researchers concluded that significant improvement in overall sperm morphology (using Kruger classification) was associated with varicocelectomy. Concentration and count improved as well. They suggest that after varicocelectomy, some patients could have improved fertilization rate, which may allow IVF to occur, obviating the need for ICSI. Furthermore, the morphological improvement may also enhance in vivo fertilization, thus eliminating the need for IVF.

In 1998, Schatte et al. published their findings from a prospective study in which they examined the effect of varicocelectomy on standard semen parameters and Kruger morphology, with specific attention to the site of improvement (36). This study identified a significant improvement in the percentage of normal forms as well as the total number of normal sperm by Kruger strict morphology after varicocelectomy. In addition, the primary benefit of improvement was in the sperm head. It is the researchers' hypothesis that the improvements in head morphology after varicocelectomy are directly related to an increase in IVF pregnancy rate, since: 1)- the sperm head is crucial to the successful sperm/egg interaction, and 2)- increased Kruger strict morphology has been correlated with increased in vitro fertilization.

Although studies have reported the effect of varicocelectomy on ability to conceive, efficacy of varicocelectomy before utilizing ART is less well researched (35). Future research in this area may clarify new roles and prospects for varicocelectomy in the ART domain.

COST EFFECTIVENESS

To our knowledge, only one report exists on the cost-effectiveness of ART in comparison with varicocelectomy (37). Schlegel's 1997 report carefully documents costs, success rates, and effectiveness of varicocelectomy in comparison with IVF/ICSI in men with varicocele-associated infertility. The average published U.S. delivery rate after one attempt

of ICSI was 28%, whereas a 30% delivery rate was obtained after varicocelectomy. The cost per delivery with ICSI was found to be US\$89,091 (95% confidence interval - CI; US\$78,720 to US\$99,462) whereas the cost per delivery after varicocelectomy was only US\$26,268 (95% CI; US\$19,138 to US\$44,656.) These results suggest that specific treatment of varicocele-associated male factor infertility with surgical varicocelectomy is more cost effective than proceeding directly to assisted reproduction.

CONTRAINDICATIONS TO TREATMENT

When should a varicocele not be treated? There is a subset of men presenting with varicocele-associated male factor infertility in whom varicocelectomy may not provide significant benefit. Varicocele treatment has little, if any, effect on the subsequent natural conception rate if it is associated with a pathology in the female partner such as anovulation, high-grade endometriosis, or severe damage to the fallopian tubes (38).

Furthermore, a highly-elevated FSH level is an unfavorable predictor for pregnancy following varicocele repair (39). FSH elevation parallels the degree of damage to spermatogenesis (40). For these patients, IVF-ICSI should be offered (39).

There is ongoing debate concerning the indications to treat subclinical varicocele. The data remain controversial to support or disprove the contention that repair of subclinical varicoceles improves spermatogenesis (41). Although a modest percentage of men have improvement in their seminal parameters, the pregnancy rates following varicocelectomy for subclinical varicoceles is no higher than untreated men. For this reason, we do not recommend varicocelectomy to men with subclinical varicocele.

CONCLUSIONS

Even today, the treatment of varicocele continues to cause considerable discussion. Existing scientific evidence is compelling, but not definitive in establishing the efficacy of varicocelectomy. Studies have shown that varicocele repair can fulfill the goals

of therapy, that is, to improve semen parameters, improve testicular function, and improve pregnancy rates (26). Moreover, varicocelectomy is associated with low morbidity, and is a more cost-effective therapy when compared to ART. Clearly, when male-factor infertility associated with varicocele is present, the varicocele should be corrected. Tulloch's conclusions are relevant yet today (10). ICSI is not justifiable as the first line of treatment in varicocele-associated male infertility in the face of economic, morbidity, and treatment outcomes. Fundamental scientific and clinical questions remain. Not until well-designed, controlled, prospective, randomized studies (that can withstand scientific scrutiny) are conducted and replicated will varicocelectomy become the undisputed first line of treatment for varicocele-associated male-factor infertility.

REFERENCES

1. Devroey P, Vandervorst M, Nagy P, Van Steitech A: Do we treat the male or his gamete? *Hum Reprod*, 13: 175-185, 1998.
2. Celsus AC: Über die Arzneiwissenschaft Vieweg. Braunschweig, 1906.
3. Cooper A: Observation of the Structure and Diseases of the Testis. London, Churchill, 1831.
4. Hartman H: Organes Génito-Urinaires de l'Homme. Paris, Steinheil, 1904.
5. Curling TB: Practical Treatise on Diseases of the Testis. Paris, Labé, 1843.
6. Curling TB: A Practical Treatise on the Disease of the Testis and of the Spermatic Cord and Scrotum. Philadelphia, Blanchard & Lea, 1856.
7. Nöske HD, Weidner W: Varicocele: a historical perspective. *World J Urol*, 17: 151-157, 1999.
8. Ivanesevich O, Gregorini H: Una nueva operación para curar el varicocele. *Semana Med*, 25: 575, 1918.
9. Palomo A: Radical cure of varicocele by new technique: preliminary report. *J Urol*, 61: 604-607, 1949.
10. Tulloch WS: Varicocele in subfertility, results of treatment. *Br J Med*, 2: 356, 1955.
11. Greenberg S, Lipshultz L, Wein A: Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol*, 119: 507-510, 1978.
12. Ismail M, Sedor J, Hirsch I: Are sperm motion perameters influenced by varicocele ligation? *Fertil Steril*, 71: 886-890, 1999.
13. World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril*, 57: 1289-1293, 1992.
14. Comhaire F, Zalata A, Schoonjans F: Varicocele: indications for treatment. *Int J Androl*, 18: 67-71, 1995.
15. Nagler H, Luntz R, Martinis F: Varicocele. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds.). Infertility in the Male, 3rd ed. St. Louis, Mosby, pp. 336-359, 1997.
16. Marks JL, McMahon R, Lipshultz LI: Predictive parameters of successful varicocele repair. *J Urol*, 136: 609-612, 1986.
17. Lipshultz LI, Corriere JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol*, 117: 175-176, 1977.
18. Mordel N, Mor-Yosef S, Margalioth E, Simon A, Menashe M, Berger M, Schenker J: Spermatic vein ligation as treatment for male infertility. *J Reprod Med*, 35: 123-127, 1990.
19. Takihara H, Sakatoku J, Cockett A: The pathophysiology of varicocele in male infertility. *Fertil Steril*, 55: 861-868, 1991.
20. Dubin L, Amelar R: Varicocelectomy: 986 cases in a 12-year study. *Urology*, 10: 446-449, 1977.
21. Steckel J, Dicker A, Goldstein M: Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *J Urol*, 149: 769-771, 1993.
22. Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M: Physiology of Testicular Function. In: Nieschlag E, Behre HM (eds.). Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. Berlin, Springer-Verlag, pp. 45-46, 1997.
23. Hargreave TB: Debate on the pros and cons of varicocele treatment: in favour of varicocele treatment. *Hum Reprod*, 10: 151-157, 1995.
24. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril*, 63: 120-124, 1995.
25. Cornud F, Belin X, Amar E, Delafontaine D, Helenon O, Moreau J: Varicocele: strategies in

- diagnosis and treatment. *Eur Radiol*, 9: 536-545, 1999.
26. Girardi S, Goldstein M: Varicocele. *Curr Ther Endocrinol Metab*, 6: 355-358, 1997.
 27. Barbalias G, Liatsikos E, Nikiforidis G, Siablis D: Treatment of varicocele for male infertility: a comparative study evaluating currently used approaches. *Eur Urol*, 34: 393-398, 1998.
 28. Fenely M, Pal M, Nockler I, Hendry W: Retrograde embolization and causes of failure in the primary treatment of varicocele. *Br J Urol*, 80: 642-646, 1997.
 29. Iaccarino V: A nonsurgical treatment of varicocele: trans-catheter sclerotherapy of gonadal veins. *Ann Radiol (Paris)*, 23: 369-370, 1980.
 30. Wheatley J, Bergman W, Green B, Walther M: Transvenous occlusion of clinical and subclinical varicocele. *Urology*, 37: 362-365, 1991.
 31. Schlesinger M, Wilets I, Nagler H: Treatment outcome after varicocelectomy: a critical analysis. *Urol Clin North Am*, 21: 517-529, 1994.
 32. Pryor J, Howards SS: Varicocele. *Urol Clin North Am*, 14: 499-513, 1987.
 33. Nieschlag E, Hertle L, Fischelick A, Behre HM: Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod*, 10: 347-353, 1995.
 34. Daitch J, Pasqualotto E, Hedin B, Thomas A, Falcone T, Nelson D, Agarwal A: Fertility outcome in patients undergoing intrauterine insemination after varicoceletomy. *Fertil Steril*, 72: 524, 1999.
 35. Vasquez-Levin M, Friedmann P, Goldberg S, Medley N, Nagler H: Response to routine semen analysis and critical assessment of sperm morphology by Kruger classification to therapeutic varicocelectomy. *J Urol*, 158: 1804-1807, 1997.
 36. Schatte E, Hirshberg S, Fallick M, Lipshultz L, Kim E: Varicocelectomy improves sperm strict morphology and motility. *J Urol*, 160: 1338-1340, 1998.
 37. Schlegel P, Girardi S: In vitro fertilization for male factor infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 709-716, 1997.
 38. Steinberger E, Rodriguez L, Smith KD: The Interaction Between the Fertility Potentials of the Two Members of an Infertile Couple. In: Frajese G, Hafez ESE, Conti C, Fabbrini A (eds.). *Oligozoospermia: Recent Progress in Andrology*. New York, Raven Press, 1981.
 39. Meuleman E: Editorial comment. *Eur Urol*, 34: 398, 1998.
 40. Hargreave TB: Debate on the pros and cons of varicocele treatment: in favour of varicocele treatment. *Hum Reprod*, 10: 151-157, 1995.
 41. McClure R, Khoo D, Jarvi K, Hricak H: Subclinical varicocele: the effectiveness of varicocelectomy. *J Urol*, 145: 789-791, 1991.

Received: October 20, 2000

Accepted: November 20, 2000

Correspondence address:

Dr. Jay I. Sandlow
 Department of Urology
 The University of Iowa
 200 Hawkins Drive, 3 RCP
 Iowa City, IA, 52242-1089, USA
 Fax: ++ (1) (319) 356-3900
 E-mail: jay-sandlow@uiowa.edu

STEREORELOGICAL ANALYSIS OF HISTOLOGIC COMPONENTS IN TRANSITION ZONE OF NORMAL AND HYPERPLASTIC HUMAN PROSTATES

MAURÍCIO A. CHAGAS, MÁRCIO A. BABINSKI, WALDEMAR S. COSTA,
RONALDO DAMIÃO, FRANCISCO J.B. SAMPAIO

Division of Urology, Urogenital Research Unit, Biomedical Center, State University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ABSTRACT

Objectives: To determine the volumetric density (Vv) of the stromal components (connective tissue and smooth muscle cells) in normal and hyperplastic prostate samples.

Material and Methods: The prostates were obtained from 8 patients with clinical symptoms and histopathologic diagnosis of BPH who had been submitted to open prostatectomy. Controls consisted of the transitional zone of prostates obtained from necropsies of 8 adults aged 18 to 30 years. Collagen and smooth muscle cells were evidenced with Gomori's trichrome. The Vv of these components was determined on 25 random fields per prostate using the point-count method with an M-42 grid test system.

Results: The Vv in control and BPH samples, respectively, were: connective tissue: 40.59 ± 4.59 and 54.34 ± 5.91 (significant difference); smooth muscle cells: 23.87 ± 1.74 and 30.69 ± 4.69 (significant difference).

Conclusions: The results confirm the hypothesis of an increase in the smooth muscle fibers and in the connective tissue. The observation of such modifications in the stromal composition in HPB seems to be important in the choice of the best therapeutic process available.

Key words: prostate; prostatic hyperplasia; histology; quantitative morphometry
Braz J Urol, 27: 26-31, 2001

INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) caracteriza-se por um crescimento tumoral que resulta na hiperplasia do estroma e do tecido glandular, em arranjo nodular (1). A HPB é a afecção mais comum da próstata e é o tumor benigno mais comum no homens. A prevalência de HPB histológica em estudos de autópsia cresce de aproximadamente 20% em homens de 41 a 50 anos, até 50% em homens de 51 a 60 anos e acima de 90% em homens com mais de 80 anos. Embora a evidência clínica da doença seja menos comum, os sintomas de obstrução também estão relacionados à idade. Aos 55 anos de idade, em torno 25% dos homens terão sintomas miccionais obstrutivos, e aos 75 anos, 50% dos homens relatam diminuição da força e calibre do jato urinário. Aproximadamente 50% dos homens com menos de 60 anos

que são submetidos à cirurgia para HPB podem ter uma forma hereditária da doença. Esta forma parece ser uma herança autossômica dominante e os pais em primeiro grau destes pacientes possuem um risco 4 vezes maior (2-4).

De acordo com a divisão anatômica de McNeal (Figura-1), os nódulos hiperplásicos originam-se na região pré-prostática (glândulas periuretrais e zona de transição da próstata) e compõem as demais regiões (5). Na grande maioria dos casos, a HPB consiste em um aumento da zona de transição (5,6).

O estroma da próstata é basicamente formado por fibras musculares lisas associado a tecido conjuntivo (com marcante presença de fibras colágenas, fibras elásticas e fibroblastos), vasos sanguíneos e linfáticos. No entanto, não há uma unanimidade entre os pesquisadores se o principal elemento envolvi-

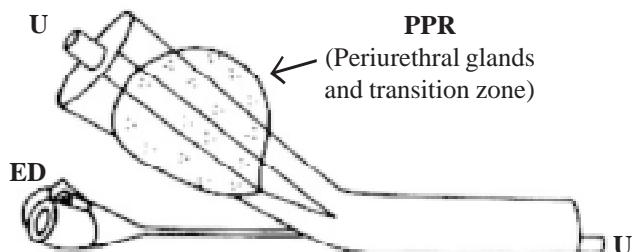


Figure 1 - Lateral view of a schematic drawing of the prostate after withdrawing of the anterior, peripheral and central zones, leaving evidenced the transition zone. U = urethra, ED = ejaculatory duct, PPR = pre-prostatic region (modified from ref. 5).

Vista lateral de um esquema da próstata no qual foram retirados a zona anterior, a zona periférica e a zona central, deixando evidenciada somente a zona de transição.

do no aumento da próstata é de origem epitelial (ductos ou os alvéolos prostáticos) (7) ou proveniente da proliferação de células do estroma (8,9). Neste último caso, discute-se ainda se a predominância é das fibras musculares lisas (10) ou das fibras colágenas/fibroblastos (11).

Numerosos trabalhos, utilizando métodos de quantificação, foram realizados sobre os diferentes componentes prostáticos, mas as comparações eram geralmente feitas ou entre diferentes amostras de HPB (12,13) ou entre HPB e câncer prostático (14) ou entre HPB e próstatas fetais (15). Poucos relatos, comparando a HPB com próstatas de adultos normais, foram encontrados na literatura.

O presente estudo tem como objetivo comparar, através de dados quantitativos, os componentes histológicos da próstata normal e hiperplásica, tomando-se como orientação anatômica precisa a zona de transição.

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de tecido prostático da zona de transição foram coletadas de 8 pacientes entre 63 e 79 anos, com diagnóstico de HPB, e submetidos à prostatectomia aberta. O material controle consistiu de 8 próstatas obtidas em necropsias de indivíduos de 18 a 30 anos, mortos de causa violenta. As próstatas do grupo controle sofreram uma primeira clivagem de onde foram retirados apenas fragmentos da zona de transição. O material foi fixado em líquido de

Bouin e posteriormente processado para inclusão em parafina. Todas as amostras foram coradas inicialmente com hematoxilina-eosina e examinadas por um patologista para diagnóstico anatopatológico.

De cada próstata foram retirados 5 fragmentos que originaram 5 cortes diferentes. De cada corte foram analisados 5 campos aleatórios, perfazendo um total de 25 áreas teste analisadas em cada próstata. Os cortes obtidos foram corados pelo tricrômico de Gomori para evidenciar o colágeno, que se cora em verde em contraste marcante com as fibras musculares lisas, que ficam coradas em tons de vermelho. As imagens para análise foram obtidas em aumento de 400x em um microscópio óptico Olympus acoplado a uma câmara de vídeo Sony CCD, sendo a imagem dos campos microscópicos transferidas para um monitor Sony KX14-CP1 (Figura-2). Os dados foram obtidos pelo método de contagem de pontos, superpondo-se um sistema teste M-42 (16,17) sobre a tela do monitor (Figura-3). De acordo com o princípio estereológico, a distribuição por área é proporcional a distribuição por volume, quando a região considerada é homogênea.

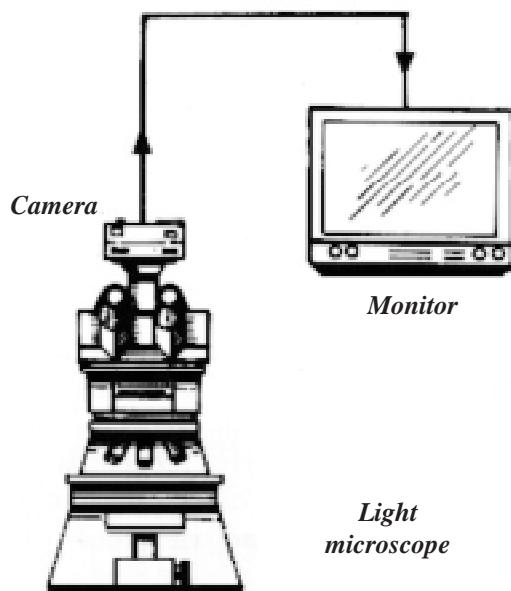


Figure 2 - General outline of a video microscope and its accessories (modified from ref. 16).

Esquema geral de um vídeo-microscópio e seus acessórios (modificado de ref. 16).

O tratamento estatístico utilizado para estudar os 2 grupos foi o teste “t” de Student, não pareado, em software Origin 5.0 (Microcalc Software), considerando-se um $p < 0.05$ como significativo.

DISCUSSÃO

Um conhecimento preciso dos constituintes teciduais da HPB parece importante para o en-

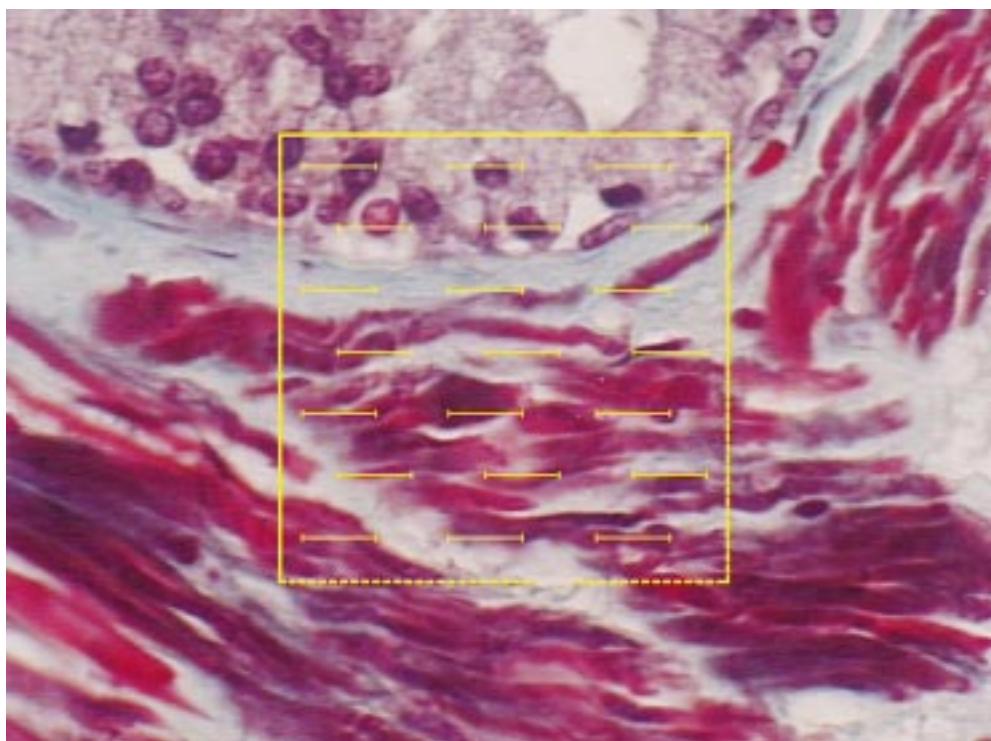


Figure 3 - M-42 test system applied on a digitalized image (Gomori's trichrome, X400).

Sistema teste M-42 aplicado sobre uma imagem digitalizada (Tricrômico de Gomori, X400).

RESULTADOS

Os resultados são apresentados na tabela e na figura-4.

tendimento da gênese desta patologia, bem como para escolha da melhor terapêutica, entre os diversos métodos disponíveis. Diferentes estudos desenvolvidos em nosso laboratório, utilizando-se méto-

Table - Results of the quantitative evaluation of the prostatic stroma in eight patients.

Resultados da avaliação quantitativa do estroma prostático, em oito pacientes.

	Mean (%)		SD (\pm)	
	NP	BPH	NP	BPH
Prostate				
Connective Tissue	40.59	54.34	4.59	5.91
Smooth Muscle	23.87	30.69	1.74	4.69

NP = normal prostate; BPH = benign prostatic hyperplasia; SD = standard deviation.

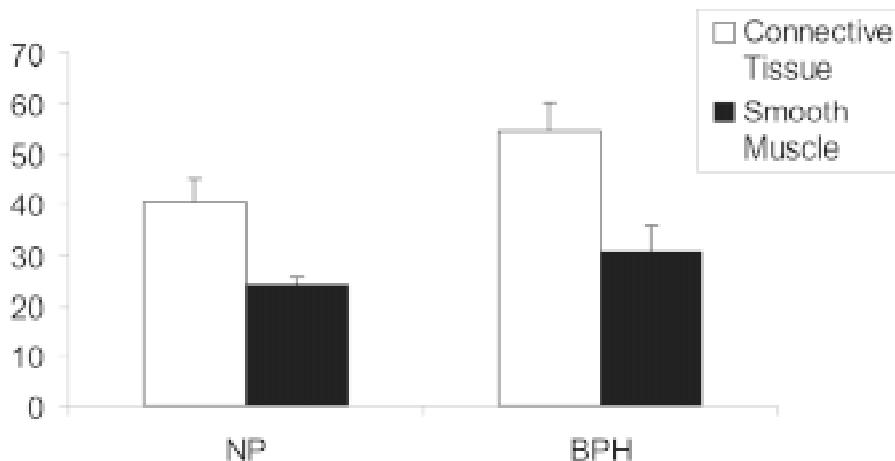


Figure 4 - Graphic demonstrating the results of volumetric density of the prostatic stroma components. The error bars represent the standard deviation. The difference between groups is significant ($p < 0.05$). NP = normal prostate, BPH = benign prostatic hyperplasia.

Gráfico mostrando os resultados da densidade volumétrica dos constituintes do estroma prostático. As barras de erro representam o desvio padrão. A diferença entre os dois grupos é significativa ($p < 0.05$). NP = próstata normal, BPH = hiperplasia prostática benigna.

dos imuno-histoquímicos, para a demonstração dos diferentes elementos do estroma mostraram que métodos de coloração tradicionais, que ressaltam de forma conspícuia o tecido conjuntivo (como os tricrômicos de Gomori, Mallory ou Masson) (17) são adequados para a morfometria, pois produzem um contraste importante entre os elementos colágenos e as fibras musculares. Um contraste maior facilita a identificação precisa do local onde se localizam os pontos nos campos que foram analisados quando se utiliza o método estereológico. A utilização de métodos tricrômicos na análise estereológica foi previamente utilizada por Ichiyangi (12) e Ishigooka (11). Shapiro et al. (10) estudaram próstatas com hiperplasia e usando dupla marcação enzimática e análise de imagens, descreveram a densidade média da área dos seguintes parâmetros: músculo liso = 39%, tecido conjuntivo = 38%, epitélio = 12% e lúmen glandular = 11%.

Deering et al. (9) estudaram 30 glândulas de pacientes portadores de HPB, cujo material foi obtido por cirurgia (prostatectomia aberta ou ressecção transuretral) ou biópsia. Esses autores consideram que a composição histológica da próstata pode ser um fator que altere a resposta terapêu-

tica, e em consequência modificaria a conduta medicamentosa. Nesse trabalho, os autores consideraram o estroma como um todo, não quantificando separadamente os seus diferentes componentes, como foi feito no presente estudo. Estes autores encontraram uma percentagem de 65.4% de estroma nas próstatas com hiperplasia benigna, e relataram que não houve diferença na percentagem de estroma em relação ao método utilizado para obtenção do material.

Em nosso estudo, verificou-se um aumento significativo de 28.57% nas fibras musculares lisas e de 33.88% no tecido conjuntivo das próstatas hiperplásicas em relação ao grupo controle. Estes dados parecem confirmar a hipótese de que a maior densidade volumétrica das fibras musculares lisas encontradas na HPB, deve-se certamente a uma proliferação celular elevada. De fato, em cultura de células de estroma, a proporção de células de músculo liso está aumentada na HPB em relação às próstatas normais (18).

Estes achados têm importante significado clínico, pois mostrou-se recentemente em pacientes com HPB, uma estreita relação entre a densidade de músculo liso e o fator de resistência uretral (19).

Além disso, Caine (20) relata um aumento no tônus das fibras musculares lisas das próstatas hiperplásicas, o que levaria a obstrução urinária.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos confirmam a hipótese de um aumento do estroma na HPB, que é estatisticamente significativo tanto na quantidade de fibras musculares lisas quanto em tecido conjuntivo. Estas modificações da composição histológica normal, principalmente no componente muscular, possivelmente alteram as propriedades morfo-funcionais da próstata, sendo um fator importante a ser considerado na avaliação da sintomatologia obstrutiva em humanos, assim como para escolha da melhor terapêutica a ser utilizada.

Pesquisa realizada em parte com suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)

REFERÊNCIAS

1. Billis A: Uropatologia da Próstata. Goiania, Editora Universidade Federal de Goiânia, pp.33-68, 1997.
2. Barry SJ, Isaacs JT: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol, 132: 474-477, 1984.
3. Barry MJ: Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am, 17: 495-507, 1990.
4. Sanda MG: Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 152: 115, 1994.
5. Sampaio FJB: Neoplasia prostática: conceitos anatômicos fundamentais para a compreensão da patologia benigna e maligna. J Bras Urol, 18: 121-125, 1992.
6. McNeal JE: Benign Prostatic Hyperplasia. In: Sterenberg SS (ed.), Histology for Pathologists, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, pp.997-1017, 1997.
7. McNeal JE: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol, 15: 340-345, 1978.
8. Barstch G, Muller HR; Oberholzer M, Rohr HP: Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 122: 487-491, 1979.
9. Deering RE, Choongkittaworn M, Bigler SA, Aramburu E, King J, Brawer, MK Morphometric quantitation of stroma in human benign prostatic hyperplasia. Urology, 44: 64-70, 1994.
10. Shapiro E, Hartanto V, Perlman EJ, Tang R, Wang B, Lepor H: Morphometric analysis of pediatric and nonhyperplastic prostate glands: evidence that bph is not a unique stromal process. The Prostate, 33: 177-182, 1997.
11. Ishigooka M, Hayami S, Hashimoto T, Suzuki Y, Katoh T: The relative and total volume of histological components in benign prostatic hyperplasia: relationships between histological components and clinical findings. Prostate, 29: 77-82, 1996.
12. Ichijanagi O, Sasagawa I, Ishigooka M, Suzuki Y, Nakada T: Morphometric analysis of symptomatic benign prostatic hyperplasia with and without bladder outlet obstruction. Urol Res, 28, 29-32, 2000.
13. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H: The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. The Journal of Urology, 147: 1293-1297, 1992.
14. Nakada T, Kubota Y: Connective tissue protein in the prostate gland. International Urology and Nephrology, 26: 183-187, 1994.
15. Bierhoff E, Walljasper U, Hofmann D, Vogel J, Wernert N, Pfeifer,U: Morphological analogies of fetal prostate stroma and stromal nodules in BPH. The Prostate, 31: 234-240, 1997.
16. Monteiro Leal, LH: Fundamentos de Microscopia. Rio de Janeiro, EdUERJ, 59-69, 2000.
17. Weibel ER, Kistler GS, Scherle WF: Practical stereological methods for morphometric cytology. J Cell Biol, 30: 23-38, 1966.
18. Sensibar JA, Pruden SJ, Kasjanski RZ, Rademaker A, Lee C, Grayhack JT, Kozlowski

- JM: Differential growth rates in stromal cultures of human prostate derived from patients of varying ages. *Prostate*, 38: 110-117, 1999.
19. Ichiyanagi O, Sasagawa I, Suzuki Y, Ishigooka M, Nakada T: Relation between urethral elasticity and bladder outlet obstruction and histologic composition of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 53: 1149-1153, 1999
20. Caine M: The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol*, 136: 1, 1986.

Received: October 16, 2000

Accepted after revision: January 12, 2001

Correspondence address:

Dr. Waldemar S. Costa
Unidade de Pesquisa Urogenital
Av. 28 de Setembro, 87, fundos, FCM, térreo
Rio de Janeiro, RJ, 20551-030, Brazil
Fax: + + (55) (21) 587-6121
E-mail: waldemar@uerj.br

SERUM LEVELS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS SCREENED FOR PROSTATE CANCER

FRANCISCO P. DA FONSECA, DONALDO B. VENEZIANO,
REGINA C. BETTI, CELINA O. OKAWA

Division of Urology, Oncocentro Foundation, SP, Brazil

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to assess serum levels of prostate-specific antigen (PSA) in patients clinically normal and with prostatic disease.

Material and Methods: A clinical evaluation of 465 patients over 40 years old was performed for prostatic disease. The symptoms were evaluated according to the International Symptoms Prostate Score (1991). Evaluation included digital rectal examination and the determination of serum PSA. Sextant transrectal biopsy of the prostate guided by ultrasound was performed on patients suspected of having prostate cancer.

Results: The mean age of the patients was 56.8 years and varied from 40 to 99 years. Among the patients evaluated, 30.8% were less than 50 years old. The final diagnosis were normal prostate, prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH), prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in 40.4%; 2.8%, 52%; 3.2% and 1.5% of the cases, respectively. Forty-one patients (8.8%) were biopsied. The mean PSA in normal patients and with BPH were 1.0 and 1.42 ng/ml, respectively. Patients with prostatitis, PIN and prostate cancer had PSA levels higher than 7 ng/ml. The distribution of PSA in patients with BPH was 1.28, 1.65, 2.76 and 5.43 ng/ml in following age intervals: less than 50, 50-59, 60-69 and more than 60 years old, respectively. For the same age intervals, mean PSA in patients with normal prostates were median PSA 1.24; 1.19; 1.80 and 4.80 ng/ml, respectively.

Conclusion: The PSA media was in normal patients 1.33 ng/ml and in patients with BPH was 2.46 ng/ml. The real values of PSA by age intervals in Brazilian population remain object to investigations.

Key words: prostate; prostatic neoplasms; benign prostatic hyperplasia; prostate-specific antigen; screening
Braz J Urol, 27: 32-36, 2001

INTRODUÇÃO

No Brasil, no ano de 1999, o câncer de próstata (CaP) ficou em 3º lugar na incidência, superado apenas pelos tumores de pele e pulmão. Quando se avalia a sua incidência por regiões, no sudeste o CaP é o mais incidente, e nas regiões centro-oeste, sul, nordeste e norte ocupava respectivamente a 2º, 3º, 3º, 4º lugares. Neste mesmo ano, o CaP foi considerado a 3ª causa de mortalidade por câncer, superado apenas pelo câncer de pulmão e estômago. Estratificando-se por idade, no entanto, o CaP representou a 1ª causa de morte em indivíduos acima dos 80 anos. No Brasil, 6.3% das neoplasias são causa-

das pelo CaP, enquanto que o de colo uterino é 2.3%. Portanto, o CaP é uma prioridade de saúde pública (1). Os recursos para seu diagnóstico devem visar a detecção precoce ao invés do rastreamento (“screening”). No rastreamento, o diagnóstico é feito indiscriminadamente, enquanto que na detecção precoce a população alvo é estimulada pelos programas educacionais de saúde.

A finalidade do presente estudo foi delinear o perfil da doença prostática e determinar o PSA médio por diagnóstico nosológico dos pacientes que procuraram o Serviço de Urologia da Fundação Oncocentro de São Paulo para prevenção do CaP, durante o ano de 1999.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de fevereiro até dezembro de 1999, 465 pacientes com mais de 40 anos foram atendidos para detecção precoce do CaP. Um registro de dados clínicos com testes de múltipla escolha foi criado para a coleta de dados demográficos e clínicos.

Os sintomas miccionais foram avaliados pelo Escore Internacional dos Sintomas Prostáticos (I-PSS) de 1991 (2). Os pacientes com escore do I-PSS até 3 foram considerados assintomáticos. Os pacientes com escore de 4-7, de 8-19 e de 20-35 foram considerados como portadores de prostatismo leve, moderado e grave, respectivamente.

No exame físico urológico foram avaliadas as características da próstata ao toque retal. Todos pacientes realizaram o PSA, mas o volume prostático foi avaliado pela ultra-sonografia abdominal apenas nos pacientes com prostatismo. Os pacientes com suspeita de câncer foram submetidos a ultra-sonografia transretal com biópsia da próstata ao acaso.

Os critérios para a indicação da biópsia prostática foram: presença de nódulo prostático, PSA elevado para idade do paciente ou para o volume prostático (densidade do PSA). Não se utilizou a relação PSA livre/PSA total pela não disponibilidade do método.

Os pacientes com próstata maior de 30 g avaliado pela ultra-sonografia foram considerados portadores de hiperplasia prostática benigna (HPB), independente da idade do paciente ou do escore de sintomas. Da mesma forma, considerou-se que os pacientes sem prostatite, sem neoplasia intra-epitelial (PIN) ou câncer, com escore de sintomas maior que 3 como portadores de HPB.

Table 1 - Patients distribution according to the I-PSS and diagnosis.

Distribuição dos pacientes conforme o escore de sintomas prostáticos e diagnóstico nosológico.

Score	Normal	BPH	PIN	Prostatitis	Cancer	Total
Normal	178	36	2	2	2	220
Mild	8	95	1	1	5	110
Moderate	1	83	3	5	5	97
Severe	1	28	1	5	3	38
Total	188 (40.4%)	242 (52.0%)	7 (1.5%)	13 (2.8%)	15 (3.2%)	465

Os pacientes foram classificados conforme a impressão do diagnóstico como portadores de próstata normal, HPB, prostatite, PIN e CaP. O PSA dos pacientes com próstata normal e HPB por representarem grupos mais expressivos foram objeto de análise estatística para definir suas variações da normalidade por faixa etária. A análise estatística foi feita utilizando-se o programa Epinfo 4.6, e os dados avaliados pelos testes de Fisher & Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

A idade média dos 465 pacientes avaliados foi de 56.8 anos e variou de 40 a 99. No grupo de pacientes com próstata normal e HPB, a idade média foi de 51.9 (40-77) e 58.8 (40-89) anos, respectivamente. Entre os pacientes, 30.8% dos pacientes tinham idade ≤ 50 anos.

Os antecedentes familiares para câncer de próstata ocorreram em 9.2% dos casos.

A quase totalidade dos pacientes com próstata normal eram assintomáticos (I-PSS), ou seja, 94.6% dos casos. Os portadores de HPB foram classificados em: assintomático e com prostatismo leve, moderado ou grave em 36 (14.8%); 95 (39.2%); 83 (34.2%), e em 28 (11.5%) pacientes, respectivamente. Na sua maioria, os portadores de HPB apresentavam sintomas miccionais (Tabela-1).

A biópsia prostática foi indicada em 41 pacientes (8.8%) e se detectou 15 casos de CaP (3.2%). A indicação da biópsia foi associada com a presença do nódulo prostático e com a densidade do PSA, em ambos os casos com significância estatística ($p > 0.001$). Na faixa de densidade do PSA de 0.01 e menor que 0.10; de 0.10 e menor que 0.15 e maior que

Table 2 - Number of patients according diagnosis, mean PSA and standard deviation.

Número de pacientes por diagnóstico, média, e desvio padrão do PSA.

Diagnosis	N	Mean PSA (ng/ml)	Standard Deviation
PIN	7	10.62	7.86
Prostatitis	13	10.76	9.49
Cancer	15	33.18	22.88
Normal Prostate	188	1.33	1.04
BPH	242	2.46	3.69

p < 0.001, Kruskal-Wallis test (confidence interval = 95%)

0.15, a indicação da biópsia foi de 12.2%; 14.6% e 73.2%, respectivamente.

A distribuição dos pacientes com suas respectivas médias do PSA por diagnóstico nosológico pode ser vista na Tabela-2.

A média do PSA por faixa etária foi avaliada nos pacientes com próstata normal e com HPB, por serem os grupos mais expressivos, sendo que o nível de significância estatística foi $p < 0.001$ e $p < 0.001$, respectivamente (Tabela-3).

que 4 ng/ml em 87.5% no programa de rastreamento em Rotterdam (3).

O crescimento da próstata começa na 4a. década de vida, sendo que dos 51-60 anos, a evidência histológica de HPB é de 50% e após os 80 anos é de 90% (4). Em estudo americano que incluiu 179 homens normais, com idades entre 20 e 49 anos (média de idade de 30.8) e 4448 pacientes com HPB dos 40 aos 79 anos (média de idade de 63.7), o volume da próstata médio foi de 26.3 ml e 43.7 ml, respectiva-

Table 3 - Distribution of the PSA mean in patients diagnosed as normal or with BPH, according to age.

Distribuição das médias do PSA nos pacientes com diagnóstico de próstata normal e de HPB, conforme a faixa etária.

Age (years)	Normal Prostate		BPH	
	N	Mean of PSA (ng/ml)	N	Média do PSA (ng/ml)
40 – 49	78	1.24	42	1.28
50 – 59	83	1.19	88	1.65
60 – 69	25	1.80	79	2.76
> 70	2	4.80	33	5.43

DISCUSSÃO

A casuística revelou que 30.8% dos homens avaliados tinham de 40 e 50 anos. O elevado percentual deve ser resultado do impacto das recentes campanhas de saúde prostática veiculadas à população.

Dos participantes deste estudo, 392 (84.3%) tinham PSA menor que 4 ng/ml. Esta distribuição é semelhante a de Schröder et al., que em 10.523 participantes observaram PSA menor

mente. O PSA médio nestes grupos foi de 0.7 e 2.6 ng/ml, respectivamente (5). No presente estudo, o PSA médio foi de 1.33 ng/ml e 2.46 ng/ml nos pacientes com próstata normal e com HPB, respectivamente. A média do PSA no grupo de pacientes com HPB foi semelhante a americana.

Oesterling et al. propuseram uma variação de normalidade do PSA corrigido para idade (6). A variação do PSA por faixa etária aumenta detecção do CaP em 18% nos homens jovens e diminui em 22% em homens mais velhos (7,8). No presente estu-

do, a média do PSA por faixa etária na população normal foi mais baixa que a descrita por Oesterling, sendo que na 6a., 7a., 8a., 9a. décadas o PSA na percentagem 75% foi de 0-1.46 ng/ml; 0-1.40 ng/ml; 0-2.80 ng/ml e 0-8.40 ng/ml, respectivamente. Se baseássemos nossos casos para indicação da biópsia prostática por parâmetros americanos estaríamos realizando muito menos biópsia e portanto realizando menos diagnósticos do CaP (Tabela-3). O presente estudo alerta para a possível diferença de normalidade do PSA dos brasileiros em relação à americanos. Portanto, novos estudos devem ser feitos para a determinação da normalidade do PSA no nosso meio. Da mesma maneira, a zona cinzenta do PSA (entre 4-10 ng/ml) e os valores de corte do PSA livre/PSA total não devem corresponder a nossa realidade populacional e devem variar conforme os fabricantes do PSA.

Alguns autores consideram a faixa de 0 a 4.0 ng/ml para a normalidade do PSA. Na ausência de infecção do trato genito-urinário, os pacientes com PSA maior que 4 ng/ml são submetidos à biópsia prostática. Eles defendem este nível de PSA como o melhor valor preditivo positivo e de menor custo para detecção precoce do CaP (9,10).

Smith et al. relataram que os homens com toque retal normal e PSA > 2.5 ng/ml devem realizar exame anualmente, enquanto que os com PSA < 2.5 ng/ml realizariam bianual (13). Caso utilizássemos tal conduta em nosso estudo, 65.7% dos pacientes poderiam realizar seu exame bianual. Esta medida implicaria na redução de custos no programa de prevenção, assim como de tempo e ansiedade dos pacientes. Para corroborar com estas impressões, Schröeder et al. detectaram CaP em 0.2% e 1.3% na faixa de PSA de 0-0.9 e 1.0-1.9 ng/ml. Para obter estes índices de detecção do CaP realizaram 917 biópsias em 7163 pacientes (3). Portanto, do ponto de vista epidemiológico não deve ser investigado, exceto se o toque retal for suspeito. Na faixa de PSA de 3 a 3.9 ng/ml e também de 4 a 10 ng/ml, o valor preditivo positivo foi de aproximadamente 25% e, portanto deve-se afastar a possibilidade de CaP (14,15).

Quando o toque é suspeito, a detecção do CaP com PSA entre 0 a 1 ng/ml; de 1.1 a 2.5 ng/ml e 2.6 a

4 ng/ml foi de 5%, 14% e 30%, respectivamente (16). Apenas um dos nossos pacientes com CaP se encontrava nestas condições. Estima-se que 13 a 20% dos homens com PSA de 2.6 a 4.0 ng/ml terão CaP detectável dentro de 3 a 5 anos (17).

Quando o PSA é usado como teste primário no rastreamento para CaP, aproximadamente 10% de todos os homens com mais de 50 anos de idade tem valor maior que 4 ng/ml. Destes, aproximadamente 1/3 tem CaP, enquanto 2/3 tem HPB (8).

CONCLUSÕES

O PSA médio dos pacientes com próstata normal foi 1.33 ng/ml e os com HPB foi 2.46 ng/ml. O verdadeiro valor do PSA por faixa etária na nossa população ainda permanece sob investigação.

Dos 465 pacientes do estudo, 392 (84.3%) tinham PSA menor que 4 ng/ml. Quarenta e um pacientes (8.8%) foram submetidos à biópsia prostática. O presente estudo detectou 3.2% de CaP. Sessenta e cinco por cento dos pacientes com HPB tinham densidade de PSA entre 1 a 10% e os pacientes com PIN, prostatite crônica e CaP tiveram densidade de PSA maior que 0.15 em mais de 70% dos casos.

José Carlos Pereira da Silva e Marilene Biondi Borgonovi colaboraram na elaboração do banco de dados.

REFERÊNCIAS

1. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil: INCA (Instituto Nacional de Câncer), Ministério da Saúde, 1999.
2. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT: The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia: The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol, 148: 1549-1557, 1992.
3. Scröeder FH, Cruijsen-Koeter I, Koning HI, Vis NA, Hoedemaeker RF, Kranse R: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J Urol, 163: 806-812, 2000.

4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*, 132: 474-479, 1984.
5. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 53: 581-589, 1999.
6. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860-864, 1993.
7. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, Zincke, Walsh PC, Oesterling JE: Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J Urol*, 155: 1336-1339, 1996.
8. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162: 293-306, 1999.
9. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol*, 151: 1283-1290, 1994.
10. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R and Investigators of the ACS-NPC Detection Project: Cost-effective prostate cancer detection: reduction of low-yield biopsies. *Cancer* 74: 3146-3150, 1994.
11. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, Douglas T, Srivastava S, Mostofi FK, McLeod DG: Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA*, 274: 1277-1281, 1995.
12. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 817-821, 1992.
13. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD: Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA*, 276: 1309-1315, 1996.
14. Fonseca FP, Lopes A: Diagnóstico do câncer de próstata. *Diagnóstico & Tratamento*, 4: 12-15, 1999.
15. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Méd*, 324: 1156-1161, 1991.
16. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol*, 161: 835-839, 1999.
17. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*, 277: 1452-1455, 1999.

Received: April 25, 2000

Accepted after revision: November 18, 2000

Correspondence address:

Dr. Francisco Paulo da Fonseca
Avenida Angélica, 1.996 / cj 507
São Paulo, SP, 01228-200, Brazil
Fax: + (55) (11) 3664-7025

FINDINGS OF REPEATED TRANSRECTAL ULTRASOUND-GUIDED PROSTATE BIOPSY

GEOVANNE F. SOUZA, ADRIANO A. CALADO, UBIRAJARA BARROSO JR.,
LÍGIA B.P. CHERUBINI, CARLOS B.M. VERONA, M. ZERATI FILHO

Institute of Urology and Nephrology, São José do Rio Preto, SP, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men, with an estimated incidence of 180,000 cases expected to occur in the United States yearly. The majority of the cases are diagnosed by transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. However, biopsy results are negative in the majority of men because of abnormal exam results. We here describe the yield of repeat biopsy examination.

Materials and Methods: Between October 1991 and March 1999, 656 patients underwent prostate needle biopsy for different indications. In all of them, the biopsies were performed under ultrasound guidance using the sextant technique. All biopsies were histopathologically diagnosed and classified as positive (PCa), no evidence of malignancy, and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). The rates of repeated biopsy for those patients with an initial nonpositive biopsy and the clinical/laboratory data were analyzed.

Results: A total of 38 patients (5.6%) underwent repeated prostate needle biopsy for various indications: persistently elevated PSA in 23 cases (60.5%), high-grade PIN in 13 cases (34.2%), and other indications in 2 cases (5.2%). Overall, 16 patients (42%) had cancer on repeated assessment and 22 maintain the former diagnosis (negative). Among the 13 patients with high-grade PIN in the initial biopsy, 9 (69.2%) had carcinoma on repeated biopsy.

Conclusion: The prevalence of false-negative transrectal ultrasound-guided biopsy is significant. Of our patients, 42% had carcinoma on repeated biopsy, with a significantly higher incidence in cases with PSA density > 0.15 and high grade PIN.

Key words: prostate; biopsy; prostatic neoplasms; transrectal ultrasound
Braz J Urol, 27: 37-41, 2001

INTRODUÇÃO

O carcinoma prostático (CaP) é o tumor mais freqüente em homens apresentando uma incidência estimada em 180.000 casos em 1999 nos EUA (1). O diagnóstico histológico, na maioria dos casos é feito através da biópsia prostática transretal com agulha guiada por ultra-som sendo a técnica em sextante a mais utilizada (2). As indicações para biópsia prostática encontram-se bem estabelecidas e baseiam-se em anormalidades no toque retal ou alteração na dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) (3,4). Com relativa freqüência, o paciente apresenta um resultado negativo apesar das alterações sugestivas de câncer prostático. Nestes casos, até o

presente momento, não existem critérios bem estabelecidos que definam em quem, quando e como deve ser realizada a rebiópsia. Achados como atipia, neoplasia intra-epitelial (PIN), persistência de PSA elevado e alterações no exame digital retal são relatados como indicações para repetição da biópsia (3).

O objetivo deste estudo é analisar os casos de rebiópsia realizados em nosso serviço, na tentativa de encontrar fatores preditivos para indicação deste procedimento.

MATERIAL E MÉTODOS

No período entre outubro de 1991 e março de 1999, 656 pacientes foram submetidos a biópsia

REPEATED TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY

Table 1 - Classification of patients according to prostatic volume, PSA, PSA density and high grade PIN.

Pacientes classificados de acordo com volume prostático, PSA, densidade do PSA e PIN de alto grau.

		1st Biopsy	Repeated Biopsy	
		N (%)	With Cancer (%)	Without Cancer (%)
Volume (cm ³)	< 50	22 (61.1)	11 (30.5)	11 (30.5)
	> 50	14 (38.9)	8 (8.3)	11 (30.5)
PSA (ng/ml)	< 10	24 (66.7)	10 (27.8)	14 (38.9)
	> 10	12 (33.3)	6 (16.7)	6 (16.7)
Density	< 0.15	8 (23.5)	0 (0.0)	8 (23.5)
	> 0.15	26 (76.5)	14 (41.1)	12 (35.3)
High grade PIN		13 (34.2)	9 (69.9)	4 (30.8)

prostática em nossa instituição de acordo com as indicações vigentes: PSA acima de 4 ng/ml e/ou alterações no exame digital retal. Todos os pacientes foram submetidos a biópsia transretal, guiada por ultrasonografia, utilizando a técnica em sextante (5). Fragmentos da zona de transição não foram rotineiramente retirados.

Todas as biópsias e rebiópsias foram realizadas em nossa instituição pela mesma radiologista (LBPC), sendo o material obtido através de pistola de biópsia com agulhas 18G, analisados por um mesmo serviço de patologia, determinando-se como positivo (carcinoma prostático) ou negativo (hiperplasia benigna, atipia ou neoplasia intra-epitelial - PIN).

Foram realizadas rebiópsias em 38 pacientes, que apresentavam PSA persistentemente elevado (> 4 ng/ml), toque retal alterado, e anatomo-patológico inconclusivo, e analisados os dados relativos ao quadro clínico, laboratorial (dosagem de PSA, densidade, velocidade e relação PSA livre/total) e achados da biópsia inicial. Os resultados foram es-

tatisticamente comparados através do teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

Dos 656 pacientes submetidos a biópsia prostática, 38 (5.6%) foram rebiopsiados em um intervalo médio de 14.4 meses. Quando analisamos os critérios de indicação para rebiópsia observamos que 23 pacientes (60.5%) apresentavam PSA persistentemente elevado, 13 (34.2%) apresentavam PIN de alto grau na biópsia inicial e 2 (5.2%) outros achados. Neste grupo a idade média foi de 68 anos, variando de 54 a 87. A dosagem de PSA total variou entre 4.3 e 45.8 ng/ml (médio = 12.1 ng/ml) e o volume prostático médio foi de 50.6 cm³ (20 a 98 cm³).

Dos 38 pacientes submetidos à rebiópsia, 16 (42%) apresentaram CaP e 22 mantiveram o diagnóstico de ausência de carcinoma, sendo que 3 apresentaram PIN de alto grau (II e III). A Tabela-1 mostra a estratificação dos pacientes de acordo com o

Table 2 - Classification of patients according to ultrasound findings.

Pacientes classificados de acordo com achados ultra-sonográficos.

		1st Biopsy	Repeated Biopsy	
		N (%)	With Cancer (%)	Without Cancer (%)
Lesion	hypoechoic	16 (48.5)	5 (31.3)	11 (68.7)
	isoechoic	5 (15.2)	2 (40.0)	3 (60.0)
	hyperechoic	24 (72.7)	10 (41.7)	14 (58.3)

volume prostático, a dosagem do PSA, densidade do PSA e PIN de alto grau. Dentre os 13 pacientes que apresentaram PIN de alto grau na biópsia inicial, 9 (69.2%) mostravam resultado positivo na rebiópsia. A Tabela-2 mostra a divisão dos pacientes de acordo com os achados ultra-sonográficos. A relação PSA livre/total estava disponível em apenas 6 pacientes e demonstrou que entre aqueles que apresentavam relação menor que 15%, 60% tinham câncer, enquanto que nenhum dos que apresentavam relação superior a 15%, a biópsia foi positiva.

DISCUSSÃO

A biópsia prostática guiada por ultrasonografia, nos casos de alteração no toque retal e/ou dosagem do PSA sérico, é o método de eleição para confirmação do diagnóstico de carcinoma. Vários estudos demonstraram a superioridade deste método em relação a biópsia direta (2,6,7). Apesar destes dados, a taxa de resultados falso-negativos é alta, ocorrendo em torno de 25% dos casos (8). Neste contexto, a biópsia prostática inicialmente negativa tende a ser repetida em alguns casos, principalmente quando existe elevação persistente do PSA, alterações no exame digital retal ou achados sugestivos de neoplasia no exame inicial. Algumas medidas foram sugeridas na tentativa de determinar quais pacientes necessitam de rebiópsia, ou seja, quais pacientes mais provavelmente apresentam carcinoma prostático. Dentre estas medidas se destacam, velocidade do PSA, densidade do PSA, relação PSA livre/total. Achados como atipia e neoplasia intra-epitelial também parecem apresentar correlação com rebiópsia positiva (9).

Em nossa série, dentre os 38 pacientes submetidos à rebiópsia, 16 (42%) apresentaram carcinoma prostático. Apesar da ampla variação, estes dados são superiores aos apresentados na maioria dos estudos. Ellis et al. (9), em um estudo com 100 pacientes submetidos a rebiópsia prostática encontraram carcinoma em 20%, enquanto que Fleshner et al. (10), encontraram 30% de rebiópsias positivas em 130 pacientes estudados.

Quando estratificamos os pacientes de acordo com a dosagem de PSA, encontramos que o re-

sultado foi positivo em 41.7% dos pacientes com PSA abaixo de 10 ng/ml e em 50% dos portadores de PSA acima de 10 ng/ml, não havendo diferença estatisticamente significativa entre estes valores ($p = 0.635$). O volume prostático ($p = 0.086$) também não se apresentou como fator preditivo para rebiópsia positiva. Fleshner et al. (10), relataram em seu estudo que PSA acima de 20 ng/ml representa fator preditivo de rebiópsia positiva, enquanto que idade, densidade e velocidade do PSA, e achados de atipia ou PIN não apresentaram significância estatística. No presente estudo, 13 pacientes (36.1%) foram submetidos à rebiópsia por apresentarem PIN de alto grau, sendo o resultado da rebiópsia positivo em 69% ($p = 0.015$), e em relação a densidade do PSA, ela foi menor que 0.15 em 27.2% ($p = 0.007$) dos pacientes, dos quais, nenhum apresentou câncer à rebiópsia. Alguns autores tem relatado que o PIN de alto grau apresenta grande correlação com carcinoma prostático (11). A rebiópsia nestes pacientes deve ser realizada em sextante e não somente na área com PIN (12).

A velocidade do PSA não foi realizada em todos pacientes devido à falta de dados. Os nossos resultados demonstram que portadores de carcinoma na rebiópsia apresentam uma velocidade de PSA superior aos demais, no entanto estes resultados não foram estatisticamente significativos.

Letran et al. (14) demonstraram uma correlação positiva com câncer em um estudo com 51 pacientes submetidos à rebiópsia, quando o PSA total estava entre 2 e 5 ng/ml, e a relação PSA livre/total foi menor que 22%, os autores detectaram 15 canceres (29%). Apenas 6 pacientes em nosso estudo apresentavam este dado disponível, e podemos observar que quando a relação foi superior a 15% nenhum dos pacientes apresentou rebiópsia positiva, no entanto estes dados são insuficientes para qualquer conclusão significativa.

Vários trabalhos foram realizados procurando determinar os possíveis fatores preditivos para câncer na rebiópsia (idade, volume prostático, PSA, densidade e velocidade de PSA, fração livre/total de PSA e PIN de alto grau, maior numero de fragmentos na primeira biópsia (9-11,15,18-20). Entre os relevantes achados, destacamos três artigos recentes. Fowler et al. (15), demonstraram que a fração de PSA livre/total é o mais forte preditivo de câncer na

rebiópsia. Naughton et al. (16) não encontraram diferenças significativas entre o uso de 6 ou 12 fragmentos, diferente de Eskew et al. (17), que encontrou uma taxa de detecção de câncer 35% maior quando se usou a biópsia pela técnica de 5 regiões, comparada com a de sextante.

CONCLUSÃO

A prevalência de biópsias prostáticas falso-negativas é alta, sendo o resultado da rebiópsia positivo em 42% dos pacientes estudados, com uma incidência significativamente maior de câncer naqueles pacientes com densidade de PSA > 0.15 e PIN de alto grau. Baseados nestes resultados devemos continuar a utilizar as indicações clássicas para a rebiópsia.

REFERÊNCIAS

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics 1999. CA Cancer J Clin, 49: 8-31, 1999.
2. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol, 142: 71-74, 1989.
3. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessela RL, Lange PH: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol, 147: 841-845, 1992.
4. Jacobson SJ, Datusic DK, Bergstrahl EJ: Incidence of prostate cancer diagnosis in years before and after serum prostate-specific antigen testing. JAMA, 274: 1445-1449, 1995.
5. Norberg M, Egevad L, Holmberg L: The sextant protocol for ultrasound guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology, 50: 562-566, 1997.
6. Brawer MK, Nagle RB: Transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy following negative digitally guided biopsy. J Urol, 141: 278, abstract 433, 1989.
7. Rifkin MD, Alexander AA, Pisarchick J, Matteucci T: Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. Radiology, 179: 41-42, 1991.
8. O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW: Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. Urology, 55: 553-559, 2000.
9. Ellis WJ, Brawer MK: Repeat prostate needle biopsy: who needs it? J Urol, 153: 1496-1498, 1995.
10. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR: Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. J Urol, 158: 505-509, 1997.
11. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle MD, Lange PH: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. Urology, 38: 103-107, 1991.
12. Kamol K, Troncoso P, Babaian RJ: Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol, 163: 819-823, 2000.
13. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostatic-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 267: 2215-2220, 1992.
14. Letran JL, Blase AB, Loberiza FR, Meyer GE, Ransom SD, Brawer MK: Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. J Urol, 160: 426-429, 1998.
15. Fowler Jr EJ, Bigler AS, Milles D, Yalkut DA: Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. J Urol, 163: 813-818, 2000.
16. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ: A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. J Urol, 164: 388-392, 2000.
17. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol, 157: 199-202, 1997.
18. Rietbergen JBW, Kruger AEB, Hoedemaeker RF, Bangna CH, Kirkels WJ, Schröder FH: Repeat screening for prostate cancer after 1-year

- followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol*, 160: 2121-2125, 1998.
19. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR, Brawer MK: The efect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol*, 160: 1718-1721, 1998.
20. Durkan GC, Greene DR: Elevated serum prostate specific antigen leves in conjunction with na initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? *BJU international*, 83: 34-38, 1999.

Received: August 21, 2000

Accepted after revision: February 2, 2001

Correspondence address:

Dr. Geovanne Furtado Souza
Rua Voluntários de São Paulo, 3826
São José do Rio Preto, SP, 15015-200, Brazil

CORRELATION BETWEEN CHRONIC PROSTATITIS AND PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN VALUES

ROBERTO KIEHL, LUIZ A.D. LEMOS, JOÃO N. STAVALE, VALDEMAR ORTIZ

Division of Urology, Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Objective: There is a clinical correlation between chronic prostatitis and elevated serum levels of prostate specific antigen (PSA). Here a system was developed to grade inflammation in benign prostate hyperplasia (BPH) which correlates with serum PSA.

Patients and Methods: We studied retrospectively 45 patients undergoing transurethral resection of prostate or open prostatectomy. In all patients histological sections of prostate demonstrated benign hyperplasia and inflammatory cell infiltration that was graded as G0 (scattered infiltrate within the stroma), G1 (contact between infiltrate and glandular epithelium, without epithelial disruption) and G2 (clear glandular epithelial disruption). PSA levels were determined pre and postoperatively with the Hybritech Tandem-R assay.

Results: The difference in mean serum PSA among groups G0 and G2 was highly significant ($G0 = 3.6 \pm 2.2$; $G2 = 7.4 \pm 3.7$ ng/ml; $p < 0.05$). Mean age, prostatic weight evaluated by ultrasonography, and PSA density were similar in the 3 groups of histological inflammation ($p > 0.05$).

Conclusion: We concluded that in men with BPH and prostatitis on pathological examination there is an associated PSA elevation when glandular epithelium is disrupted.

Key words: prostate; prostate-specific antigen; benign prostatic hyperplasia; prostatitis
Braz J Urol, 27: 42-45, 2001

INTRODUÇÃO

O antígeno prostático específico (PSA) é um marcador do câncer da próstata que tem sido muito importante na detecção precoce do tumor, no estadiamento e no acompanhamento das terapêuticas instituídas (1).

No diagnóstico diferencial entre hiperplasia prostática benigna (HPB) e adenocarcinoma, foram propostos métodos alternativos de interpretação do PSA como: a densidade de PSA (quociente entre o PSA sérico e o volume prostático avaliado pela ultrasonografia trans-retal), a velocidade do PSA (variação deste marcador com o tempo), a estratificação por idade e a relação entre PSA livre e total (1-4).

Além do adenocarcinoma, outras afecções prostáticas podem interferir nos níveis séricos de PSA: infartos glandulares, infecções, traumas e manipulações da glândula (massagem, biópsia, sondagens) (1-3).

A associação entre HPB e prostatite subclínica tem sido descrita como uma das principais causas de falsos-positivos na detecção dos níveis de PSA. Entretanto, a participação exata da inflamação crônica da glândula sobre o valor total de PSA ainda não foi completamente estabelecida (5,6).

Neste trabalho avaliaremos os níveis de PSA em relação à inflamação glandular, em seus diferentes graus de acometimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Em análise retrospectiva, foram selecionados 45 pacientes com diagnóstico clínico de HPB que foram submetidos a cirurgia prostática, ressecção transuretral da próstata ou prostatectomia transvesical. O exame anatomo-patológico constatou a associação entre HPB e prostatite crônica.

Foram determinados critérios de inclusão (diagnóstico de HPB, idade maior de 45 anos, PSA pré-operatório, ultra-sonografia pré-operatória e PSA pós-operatório) e critérios de exclusão (presença de adenocarcinoma prostático, prostatite aguda ou crônica sintomática, biópsia prostática e sondagens).

O estudo histopatológico do material avaliou a presença de inflamação glandular e os resultados foram classificados de acordo com sua intensidade segundo os seguintes critérios: Grau 0 (G0) presença de inflamação sem contato entre células inflamatórias e o epitélio glandular (Figura-1); Grau 1 (G1) presença de inflamação com contato entre células inflamatórias e o epitélio glandular (Figura-2); Grau 2 (G2) infiltrado inflamatório intersticial com interrupção do epitélio glandular (Figura-3). Esta classificação não definiu os tipos de células inflamatórias.

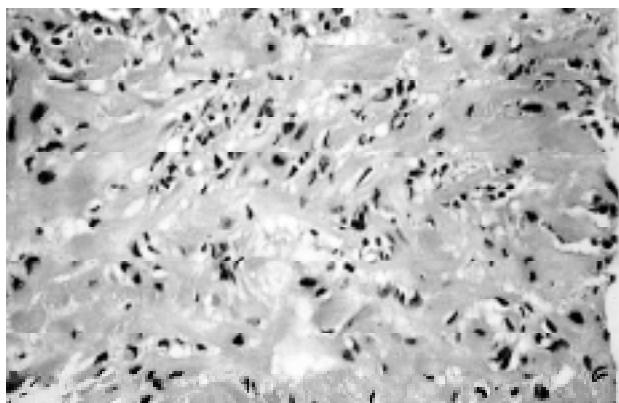


Figure 1 - Histology of prostate in group G-0. Presence of inflammatory cells, without contact between inflammatory cells and epithelium (HE X40).

Aspecto histopatológico do tecido prostático do grupo G-0. Presença de inflamação sem contato entre células inflamatórias e o epitélio glandular (HE X40).

Foram então comparados os níveis de PSA pré-operatório e pós-operatório em cada grupo de inflamação prostática.

Adotou-se como método laboratorial para dosagens de PSA sérico o Tandem-R, com parâmetro de PSA normal menor que 4 ng/ml.

Foram comparados os três grupos histológicos entre si, de acordo com a idade, níveis de PSA pré e pós-operatórios, densidade de PSA, peso e quantidade de material ressecado na cirurgia. Utili-

zou-se como método estatístico o teste de Kruskal-Wallis.

Adotou-se o nível de significância de 0.05 ($p = 5\%$).

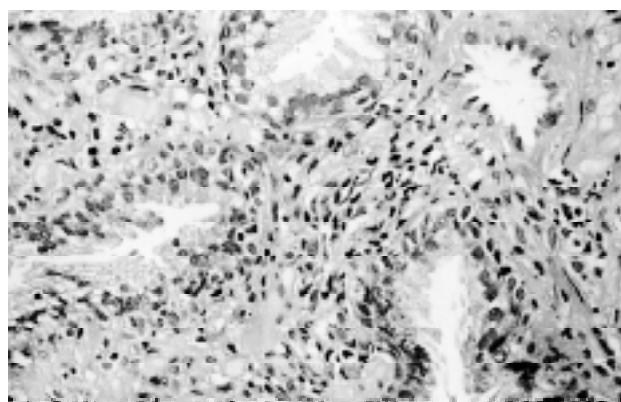


Figure 2 - Histology of prostate in group G-1. Presence of inflammatory cells with contact between inflammatory cells and epithelium (HE X40).

Aspecto histopatológico do tecido prostático do grupo G-1. Presença de inflamação com contato entre células inflamatórias e o epitélio glandular (HE X40).

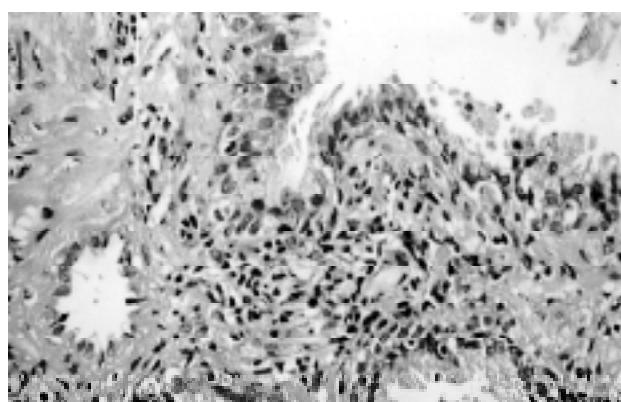


Figure 3 - Histology of prostate in group G-2. Presence of interstitial inflammatory infiltrate with disruption of epithelium (HE X40).

Aspecto histopatológico do tecido prostático do grupo G-2. Infiltrado inflamatório intersticial com interrupção do epitélio glandular (HE X40).

RESULTADOS

A distribuição das idades entre os três grupos de inflamação não apresentou diferença signifi-

ficante, sendo de 65 ± 8 anos a média do grupo G0, de 62 ± 12 anos no grupo G1 e 74 ± 11 anos no grupo G2. Da mesma maneira, não houve diferença significante entre os grupos em relação ao peso prostático obtido pela ultra-sonografia, variando entre 23g e 140g no grupo G0, entre 24g e 150g no grupo G1 e entre 15g e 80g no grupo G2. A comparação da média de densidade de PSA entre os 3 grupos de estudo não revelou diferença significante, sendo de 0.071 ng/cm^3 no grupo G0, 0.097 ng/cm^3 no grupo G1 e 0.267 ng/cm^3 no grupo G2.

A Tabela-1 mostra a distribuição dos níveis de PSA nas avaliações pré e pós-operatórias dos pacientes dos 3 grupos. A comparação entre os grupos mostrou que no pré-operatório os pacientes do grupo G2 têm PSA significantemente mais elevado que os pacientes do grupo G0. No pós-operatório não houve diferença significante entre os grupos.

Table 1 - Pre and postoperative PSA values (mean \pm standard deviation).

Valores de PSA pré e pós-operatórios (média \pm desvio padrão).

Group	PSA (ng/ml) Preoperative	PSA (ng/ml) Postoperative	
G-0	3.6 ± 2.2	1.3 ± 1.0	$p < 0.0001$
G-1	5.6 ± 4.0	1.8 ± 2.1	$p = 0.0015$
G-2	7.4 ± 3.7	3.1 ± 2.9	$p = 0.0431$
	$p = 0.0296 *$ (G0/G2)	$p = 2906$ (G0/G2)	

DISCUSSÃO

Os resultados observados neste estudo sugerem que a prostatite crônica assintomática pode influenciar o nível de PSA sérico de acordo com o grau de acometimento prostático.

A média de idade não foi diferente entre os 3 grupos, caracterizando-os como uma amostra homogênea. Diferenças de idade poderiam ser responsáveis por diferentes valores de PSA (4). A avaliação pré-operatória do peso prostático também mostrou que as amostras eram homogêneas. Diferenças entre os pesos prostáticos podem interferir nos valores de PSA sérico (2).

A densidade de PSA também mostrou ser homogênea nos diferentes grupos de estudo. Embora o número de pacientes no grupo 2 tenha sido pequeno, a análise estatística não mostrou diferença com os demais grupos. Seria necessário um número maior de pacientes para avaliar as relações do PSA com a prostatite, verificando se a densidade de PSA se mantém em níveis menores que aqueles observados no câncer de próstata (3).

Alguns estudos encontraram valores de densidade de PSA na prostatite crônica assintomática intermediários entre HPB e o câncer de próstata (7,8).

Os resultados descritos na Tabela-1 demonstram a importante relação entre os níveis de PSA sérico pré e pós-operatórios quando comparados entre os grupos. Os resultados encontrados neste estudo foram estatisticamente significantes na comparação entre o PSA pré-operatório, como na variação do PSA pré e pós-operatórios entre os 3 grupos ($p < 0.05$). Estudos anteriores também demonstraram uma significante correlação destes dados (5,6,9).

O PSA é produzido pelo citoplasma de células epiteliais acinares e ductais da glândula. A inflamação da glândula provavelmente interfere nos níveis séricos de PSA a partir do momento que existe lesão do epitélio ductal ou acinar. Como resultado pode haver associação entre um alto grau de agressividade com aumento dos níveis séricos de PSA.

Notamos em nosso estudo que quando o processo inflamatório alcança o epitélio glandular, os níveis de PSA se elevaram para acima de 4.0 ng/ml. A elevação do PSA é mais intensa quanto maior o grau de lesão epitelial (5).

Outra constatação deste estudo foi a queda acentuada do PSA no pós-operatório, principalmente nos grupos G0 e G1 (Tabela-1). A persistência dos valores de PSA no grupo G2 em níveis superiores aos dos demais grupos talvez possa ser justificada pela maior densidade de PSA deste grupo, como citado acima. Embora a quantidade de tecido restante tenha sido semelhante, o que sobrou no grupo G2 produz mais PSA.

A relação entre PSA livre e total ainda não foi estudada nesses 3 diferentes grupos histológicos. Estudos recentes com material obtido de biópsias prostáticas apresentam resultados controvertidos

(9,10). Em uma análise de 202 biópsias prostáticas encontrou-se um percentual médio de PSA livre sobre o PSA total de 8.5% para pacientes com adenocarcinoma de próstata e de 10.6% para aqueles com prostatite (9).

No presente estudo encontramos correlação significante entre o grau de acometimento prostático e os níveis de PSA sérico em pacientes com diagnóstico de prostatite crônica assintomática. Esta correlação torna-se mais evidente nos casos de inflamação com interrupção do epitélio glandular.

REFERÊNCIAS

- Benson MC, Whang IS, Pantuck A: Prostate specific antigen density; a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 147: 815-816, 1992.
- Benson MC, Whang IS, Olsson C: The use of prostate specific density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, 147: 817-821, 1992.
- Seaman E, Whang M, Olsson C: PSA density (PSAD): role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 20: 653-663, 1993.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG: Serum prostatic specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860-864, 1993.
- Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bom D, Doré B, Aubert J: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen density and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 157: 1301-1303, 1997.
- Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, Ide H, Nishi S, Osada Y: Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 25: 91-96, 1994.
- Van Iersel MP, Witjes WP, Rosette JJ, Oosterhof GO: Prostate-specific antigen density: correlation with histological diagnosis of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Br J Urol*, 76: 47-53, 1995.
- Bane R, Hart L, Mc Cullough DL: Correlation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density with outcome of prostate biopsy. *Urology*, 43: 191-196, 1994.
- Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening AS: Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol*, 159: 1595-1598, 1998.
- Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ: The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol*, 159: 1234-1237, 1998.

Received: February 5, 1999

Accepted after revisions: September 5, 2000

Correspondence address:

Dr. Roberto Kiehl
Rua Dr. Renato P. de Barros, 56/141
São Paulo, SP, 04530-001, Brazil
Fax: + + (55) (11) 573-6818
E-mail: kiehl@uol.com.br

LONG-TERM OUTCOME OF PENILE FRACTURE TREATMENT

PAULO T.R. GIANINI, AFFONSO C. PIOVESAN, JOSÉ L.B. MESQUITA,
RODRIGO L.P. ROMÃO, SAMI ARAP

Division of Urology, School of Medicine, State University of São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Objectives: Penile fracture is a rare injury, usually resulting from direct trauma to the erect penis during sexual intercourse. Our goal was to evaluate the best diagnostic methods and the late complications following surgical treatment of penile fracture.

Material and Methods: We studied retrospectively 11 patients with penile fracture in a period of 10 years (1985-1995).

Results: In 55% of the cases, the injury occurred during sexual intercourse. All patients presented with a very suggestive clinical picture (pain, detumescence and hematoma) and only 2 were submitted to further investigation (ultrasonography) to confirm the diagnosis. Only one patient had urethral bleeding and therefore was submitted to retrograde urethrogram, which confirmed urethral injury. All patients were treated by immediate surgery, through a circular subcoronal incision and degloving of the penis to allow a thorough exploration. All patients had a tunica albuginea tear that was promptly repaired, and 2 patients (18%) had associated urethral injury (one had no symptoms) that was also repaired. All patients did very well after surgery and only one had a mild curvature, which did not hinder intercourse during follow-up (18 months).

Conclusions: Penile fracture has very typical clinical signs and, therefore, further investigation is usually unnecessary. Early surgical treatment is associated with a low incidence of late complications.

Key words: penis; trauma; corpus cavernosum; albuginea rupture; coitus

Braz J Urol, 27: 46-49, 2001

INTRODUÇÃO

A fratura peniana é a ruptura da túnica albugínea do pênis, tratando-se, portanto, de uma lesão do corpo cavernoso. Trata-se de uma lesão rara, tanto no que diz respeito à sua incidência real, como também pelo aspecto social da lesão, que acaba levando o paciente a não procurar serviço médico (1).

A fratura peniana está relacionada à ereção em aproximadamente 100% dos casos, uma vez que nesta situação a albugínea se adelgaça e o pênis se torna menos móvel e, portanto mais suscetível a lesões (2-4). O mecanismo de lesão na fratura do pênis é o traumatismo fechado, quando em ereção, que geralmente ocorre durante o coito (choque contra a sínfise púbica da parceira), masturbação ou durante o sono (pênis em ereção lesado pela movimentação do paci-

ente). Associada à fratura peniana pode existir lesão de uretra (parcial ou total), sendo que sua incidência é bastante variável na literatura (10-20%) (3,5).

O quadro clínico típico da fratura de pênis é dor, detumescência peniana, edema, hematoma e desvio ou curvatura do pênis (2,5,6). Muitos pacientes referem um estalido característico quando a lesão ocorre. Achados como uretrorragia, dor e/ou dificuldade à micção, sangue no meato uretral e hematúria chamam a atenção para possível lesão de uretra (2,7,8). A lesão da albugínea é palpável em alguns casos (5).

O principal diagnóstico diferencial da fratura peniana é a lesão da veia dorsal profunda do pênis, que provoca um quadro clínico bastante semelhante ao da fratura (hematoma restrito à fáscia de Buck) (2,9).

Neste artigo, são apresentados 11 casos de fratura peniana estudados retrospectivamente, com o ob-

jetivo de se avaliar as melhores condutas diagnósticas para esse tipo de trauma e as complicações tardias após o tratamento cirúrgico para essa condição.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de novembro de 1985 a novembro de 1995, 11 casos de fratura peniana foram atendidos em nosso serviço. A idade média dos pacientes era de 35 anos. A etiologia mais comum foi relação sexual (55% - 6 casos) seguida de lesão durante o sono com o pênis em ereção (27% - 3 casos) e masturbação (18% - 2 casos).

Clinicamente, todos os pacientes perceberam um estalido seguido de dor e detumescência peniana; em todos, se observaram hematoma peniano e encurvamento pelo hematoma. Em 5 pacientes (45%) um defeito na albugínea era palpável ao exame físico. Em apenas 1 paciente se observou uretrorragia à admissão. Todos os pacientes avaliados procuraram o serviço de pronto-socorro com menos de 24 horas de história.

A investigação através de exames de imagem foi realizada em apenas 3 pacientes, sendo 2 ultrasonografias e 1 retrografia retrógrada (no paciente com uretrorragia).

Todos os pacientes foram submetidos à cirurgia, que consistiu em incisão subcoronal circunferencial, desenluvamento do pênis com exposição e exploração de ambos os corpos cavernosos e da uretra peniana em toda sua extensão. Em todos os pacientes havia lesão de albugínea, que foi prontamente suturada, através de sutura contínua com fio absorvível de longa duração em 9 casos. Em 2 pacientes constatou-se lesão parcial de uretra (1 deles sem uretrorragia), tendo sido realizada sutura término-terminal em ambos; nesses casos, tanto a lesão uretral como a lesão na albugínea foram suturadas com fio inabsorvível. Em nossa casuística não houve, em nenhum caso, lesão da veia dorsal profunda do pênis.

A sonda vesical foi mantida por 24 horas nos pacientes sem lesão de uretra e por 7 dias nos pacientes que apresentavam esse tipo de lesão. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia por 7 dias, com cefalosporina de primeira geração. Não foram utilizados drenos em nenhum caso.

Os pacientes receberam alta em média após 2.9 dias da cirurgia e foram seguidos por 18 meses.

RESULTADOS

Na casuística apresentada, o diagnóstico da fratura peniana foi fechado clinicamente, sem necessidade de exames complementares, em 9 casos (81%). Em 2 casos, foi realizada ultra-sonografia, que confirmou o defeito na albugínea. Apenas 1 paciente apresentava clínica de lesão de uretra (uretrorragia) e por isso foi submetido à retrografia retrógrada, com diagnóstico de lesão parcial. Em 1 paciente totalmente assintomático, a lesão de uretra foi observada somente no intra-operatório. Nesta casuística, 2 pacientes (18%) apresentaram lesão de uretra, ambas parciais.

Todos os pacientes foram operados através de incisão subcoronal circunferencial seguida de desenluvamento peniano e em 100% dos pacientes encontrou-se lesão no corpo cavernoso (albugínea), que foi imediatamente suturada. Em todos os casos, essa lesão era unilateral, localizada na face ventral do corpo cavernoso e transversa. O tamanho da lesão variou de 0.5 a 3.5 cm.

Em termos de complicações, após 18 meses de seguimento, apenas 1 paciente apresentou encurvamento leve do pênis, que não impedia a penetração, estando os outros pacientes completamente assintomáticos.

DISCUSSÃO

A fratura peniana é uma lesão bastante rara, com poucos serviços com grande experiência em seu tratamento e poucas referências em literatura. As poucas publicações existentes raramente apresentam grandes séries de pacientes e por isso torna-se difícil a padronização de condutas diagnósticas ou terapêuticas para esse tipo de lesão.

A relação sexual é a situação mais comumente relacionada à fratura peniana, seguida da manipulação (masturbação) e acidentes noturnos (2,5,7). A terapia de injeção intracavernosa para impotência não parece guardar relação com esta lesão, apesar da fibrose por ela provocada (10).

O quadro clínico da fratura de pênis é muito típico na grande maioria das vezes, com o defeito da albugínea sendo palpável em alguns pacientes (5) conforme aconteceu em 45 % dos pacientes em nossa casuística.

A maioria dos autores concorda que o diagnóstico da fratura peniana é clínico. Apesar disso, em alguns serviços se utiliza a investigação complementar de rotina. Os exames complementares para essa investigação consistem na ultra-sonografia, cavernosografia e ressonância magnética.

A ultra-sonografia pode ser útil para visibilizar o defeito na albugínea (11,12). Em nosso serviço, esse exame não é realizado de rotina para investigação desses pacientes. Este exame é reservado para casos onde a história não é típica e o hematoma discreto, com o objetivo de confirmar o diagnóstico. Esse tipo de apresentação foi a menos frequente e o exame foi indicado em apenas 2 casos.

Alguns poucos autores defendem a realização da cavernosografia em todos os casos (2), enquanto outros não o realizam argumentando que a injeção de contraste sobre um pênis já edemaciado e doloroso é muito desconfortável e pode não acrescentar muito ao que já foi concluído no exame clínico (13). A maioria dos autores utiliza raramente este exame, deixando-o reservado para os casos mais complexos (5,7). Nossa opinião é que o exame é demasiadamente invasivo e acrescenta pouco aos dados obtidos pela anamnese, exame físico e, eventualmente, ultra-sonografia.

Recentemente, alguns estudos têm demonstrado a alta precisão da ressonância nuclear magnética no diagnóstico da fratura peniana (13,14). Entretanto, trata-se de um exame de alto custo e nem sempre disponível em nosso meio, ainda mais em se tratando de serviço de urgência. Reserva-se sua utilização também para os casos menos claros.

Em relação ao trauma de uretra associado, trata-se de lesão ainda mais rara, com incidência variando de 10 a 20% na literatura (3,5). Existe praticamente um consenso de que esse tipo de lesão só deve ser investigado na vigência de sintomas (uretrorragia, dor à micção, hematúria, sangue no meato) através da uretrografia retrógrada (2,8,13). Entretanto, em uma casuística de 7 casos de fratura peniana publicada por Mydlo et al. (5) em que houve 3 pacientes com lesões de uretra, 2 eram assintomáticos. Além disso,

2 pacientes com uretrorragia não apresentavam lesão e 1 uretrografia mostrou resultado falso-negativo. Em nossa casuística, 2 pacientes (18%), apresentavam lesão de uretra mas só um deles era sintomático e foi submetido à uretrografia enquanto que no outro paciente o diagnóstico foi feito no intra-operatório. A investigação da lesão de uretra, portanto, também está sujeita à críticas. A abordagem cirúrgica por meio do desenlívamento peniano após incisão subcoronal circumferencial permite o estudo da uretra em toda a sua extensão, tornando a uretrografia desnecessária.

Em estudo recente, Fergany et al. (15) chamam a atenção para o aumento da incidência de lesão bilateral dos corpos cavernosos quando há lesão de uretra associada, o que não foi observado em nossos pacientes (lesões sempre unilaterais em nossa casuística). A técnica cirúrgica utilizada permite também exploração completa dos corpos cavernosos.

Quanto ao tratamento da fratura peniana com ou sem lesão de uretra associada, existe um consenso de que este deve ser cirúrgico e imediato. Quanto mais precoce for o tratamento cirúrgico, menor é a chance do paciente apresentar complicações tardias como encurvamento peniano e dificuldade de penetração (1,2,5,7,8,16,17). No passado, o tratamento conservador era realizado com resultados piores (53% de complicações) (1,18). Alguns autores sugerem que a abordagem cirúrgica nas primeiras 48 horas pós-fratura é fundamental para que o paciente não apresente complicações (1,16). Em nossa casuística, o tratamento cirúrgico imediato (todos abaixo de 24 horas pós-trauma) teve excelentes resultados, já que apenas um paciente apresentou encurvamento peniano leve, que não impedia o coito, no seguimento tardio.

Seftel et al. (19) sugerem uma incisão inguino-escrotal para abordagem desse tipo de lesão, com a vantagem de não se incisar pele edemaciada, entretanto, esta incisão não oferece as mesmas condições de se avaliar todo o pênis como se faz com a incisão circumferencial. O tratamento da lesão da veia dorsal profunda do pênis também é obrigatoriamente cirúrgico (2,9).

CONCLUSÃO

A fratura peniana apresenta sinais clínicos bastante típicos e sugestivos. Em virtude disso, con-

sideramos a investigação com exames complementares dispensável na grande maioria dos casos. Em casos cuja clínica é pouco exuberante, a realização de exames complementares, como a ultra-sonografia (a nosso ver o mais executável e viável), cavernosografia ou ressonância magnética podem ser consideradas. A exploração completa da uretra peniana durante o ato cirúrgico torna a investigação pré-operatória da lesão de uretra dispensável.

A abordagem cirúrgica precoce nos parece muito importante para diminuir a taxa de complicações e deve ser realizada por uma incisão subcoronal circumferencial seguida de desenluvamento do pênis.

Quando o tratamento cirúrgico é realizado precocemente com correção adequada das lesões, a fratura peniana se acompanha de baixa morbidade.

REFERÊNCIAS

1. Cummings JM, Parra RO, Boullier J: Delayed repair of penile fracture. *J Trauma*, 45: 153-154, 1998.
2. Karadeniz T, Topsakal M, Ariman A, Erton H, Basak D: Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. *Br J Urol*, 77: 279-281, 1996.
3. Tsang T, Demby AM: Penile fracture with urethral injury. *J Urol*, 147: 466-468, 1992.
4. Dincel C: Fracture of the penis. *Int Urol Nephrol*, 30: 761-765, 1998.
5. Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ: Urography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. *Urology*, 51: 616-619, 1998.
6. Ruckle HC: Fracture of the penis: diagnosis and management. *Urology*, 40: 33-35, 1992.
7. Anselmo G, Fandella A, Faggiano L, Merlo F, Maccatrazzo L: Fractures of the penis: therapeutic approach and long-term results. *Br J Urol*, 67: 509-511, 1991.
8. Kowalczyk J, Athens A, Grimaldi A: Penile fracture: an unusual presentation with lacerations of bilateral corpora cavernosa and partial disruption of the urethra. *Urology*, 44: 599-601, 1994.
9. Babu N: Rupture of the dorsal vein mimicking fracture of the penis. *BJU Int*, 84: 179-180, 1999.
10. Fazeli-Matin S, Montague DK, Angermeier KW, Lakin MM: Penile fracture after intracavernous injection therapy. *J Urol*, 159: 2094, 1998.
11. Martínez Perez E, Arnaiz Esteban F: Fracture of the penis: two new cases. Review of the literature: usefulness of ecography. *Arch Esp Urol*, 50: 1099-1102, 1997.
12. Hoekx L: Fracture of the penis: role of ultrasonography in localizing tear. *Acta Urol Belg*, 66: 23-25, 1998.
13. Fedel M, Venz S, Andressen R, Sudhoff F, Loening S: The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. *J Urol*, 155: 1924-1927, 1996.
14. Suzuki K, Shimizu N, Kurokawa K, Suzuki T, Yamanaka H: Fracture of the penis: magnetic resonance imaging of the rupture of the corpus cavernosum. *Br J Urol*, 76: 803-804, 1995.
15. Fergany AF, Angermeier KW, Montague DK: Review of Cleveland Clinic experience with penile fracture. *Urology*, 54: 352-355, 1999.
16. Asgari MA, Hosseini SY, Safarinejad MR, Samadzadeh B, Bardideh AR: Penile fractures: evaluation, therapeutic approaches and long-term results. *J Urol*, 155: 148-149, 1996.
17. Esterlit A: Fracture of the penis: results of an immediate surgical approach. *Urol Int*, 57: 62-64, 1996.
18. Koga S, Saito Y, Arakaki Y: Sonography in fracture of the penis. *Br J Urol*, 72: 228-229, 1993.
19. Seftel AD, Haas CA, Vafa A, Brown SL: Inguinal scrotal incision for penile fracture. *J Urol*, 159: 182-184, 1998.

Received: December 22, 1999

Accepted after revision: January 11, 2001

Correspondence address:

Dr. Affonso Celso Piovesan
Divisão de Clínica Urológica, HC - USP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
ICHG, 7º andar, sala 710F,
São Paulo, SP, 05422-970, Brazil
Fax: + + (55) (11) 3064-7013

SYNCHRONOUS CONTRALATERAL ADRENAL METASTASES FROM RENAL CELL CARCINOMA

SLAWOMIR DUTKIEWICZ, ROBERT JAREMA, ALOJZY WITESKA

Department of Urology, Central Clinic Hospital Ministry of Internal Affairs, Warsaw, Poland

ABSTRACT

A case of a 59 year-old Caucasian male with rare synchronous contralateral adrenal metastases from primary left renal cell carcinoma is presented. The patient had left nephrectomy and right adrenalectomy. After a follow-up period of 36 months, the outcome is satisfactory.

Key words: kidney neoplasms; renal cell; carcinoma; metastasis; adrenal metastasis; synchronous metastasis
Braz J Urol, 27: 50-51, 2001

INTRODUCTION

Renal cell carcinoma (RCC) is usually single unilateral exophytic and transgresses the renal capsule. The common sites for metastases of RCC are the lungs, liver, bones and lymph nodes. The incidence of ipsilateral metastases from RCC is diagnosed in 4.7-10.0% of patients but solitary contralateral adrenal metastases are very uncommon and may be detected before, simultaneously or after the primary renal tumor. Only a few synchronous and metachronous contralateral adrenal metastases have been reported (1-3).

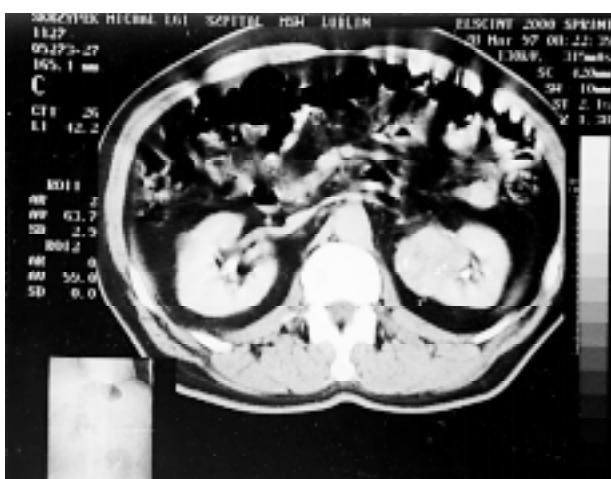


Figure 1 - Computerized tomography shows a left kidney tumor.

CASE REPORT

A 59 year-old Caucasian male was admitted from Internal Clinic, where he had been submitted to a diagnostic procedure for high blood pressure. Computerized tomography (CT) showed a nonhomogenous 2 x 2 cm solid mass in the left hilum to upper pole kidney region (Figure-1). The right kidney and left adrenal gland appeared normal. The right adrenal gland was occupied by a tumor 3.0 cm in diameter (Figure-2). Serum concentrations of urea, cortisol, alkaline phosphatase, and creatinine were within normal limits.



Figure 2 - Computerized tomography shows right adrenal gland tumor.

Metastatic work-up including chest CT and bone scan were normal.

A transperitoneal left radical nephrectomy (without left adrenalectomy) was performed together with right adrenalectomy. The excised left kidney weighed 190g and measured 11 x 6.5 x 5 cm. Cut section showed the hilar region and the upper pole was occupied by a tumor 2.0 cm in diameter invading the pelvis. Microscopic examination revealed a clarocellulare adenocarcinoma (G2). The hilar and retroperitoneal nodes were free from metastasis. The right adrenal gland was 80g in weight and 6.5 cm in diameter. On cut section tumorous tissue 3.0 cm in diameter was similar microscopically to that found in the left kidney (clarocellulare adenocarcinoma), G2. Immunostaining for epithelial membrane antigen was positive in both primary and metastatic tumor.

The postoperative course was uneventful, and 36 months after surgery the patient has shown no evidence of disease.

DISCUSSION

A review of the literature reveals that adrenal metastases with primary renal cell tumors in the left kidney predominate in most studies. There is also a higher incidence of upper-pole primary renal tumors than either midrenal or lower-pole renal tumors in patients with adrenal metastases. Adrenal metastases are found with primary renal tumors as small as 1.5 to 3.0 cm. If the patient has a contralateral adrenal metastasis (or bilateral) the pathologic staging should be M1 (1). Patient with RCC and single contralateral adrenal metastasis should be considered as having a solitary metastasis. These patients should undergo radical nephrectomy, ipsilateral adrenal exploration, and contralateral adrenalectomy as long as the remainder of the metastatic screening is negative. The

ipsilateral adrenal gland should be removed if there is suspicion of metastasis (1).

In the presented patient preoperative distinction between primary and secondary adrenal tumors was difficult. The adrenal gland may harbor metastases from various other primary tumors (e.g. the breast, thyroid or lungs). In addition, metastatic RCC in the adrenal must be differentiated from adrenal cortical carcinoma. Immunohistochemical staining for epithelial membrane antigen has been reported to be positive in RCC and negative in adrenal tumors.

Removal of solitary metastases from renal cell carcinoma has been reported with therapeutic success and prolonged survival (2,3). The present patient has no evidence of metastatic disease (on chest x-ray, CT, bone scan, and laboratory studies) and demonstrates good healthy 3 years after aggressive surgical treatment.

REFERENCES

1. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MJ: Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology*, 49: 28-31, 1997.
2. Huisman TK, Sands JP: Renal cell carcinoma with solitary metachronous contralateral adrenal metastasis: experience with 2 cases and review of the literature. *Urology*, 38: 364-368, 1991.
3. Lemmers M, Ward K, Hatch T, Stenzel P: Renal adenocarcinoma with solitary metastasis to the contralateral adrenal gland: report of two cases and review of the literature. *J Urol*, 141: 1177-1180, 1989.

Received: June 13, 2000

Accepted after revision: November 13, 2000

Correspondence address:

Dr. Slawomir Dutkiewicz
Lachmana 2 app. 56
02-786 Warsaw, Poland
Fax: ++(601) 328 407

SUBCUTANEOUS AND TESTICULAR METASTASIS FROM PROSTATIC ADENOCARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION

FRANCISCO T. DÉNES, ARTUR H. BRITO, ANDRÉ M. DOS SANTOS

Division of Urology, School of Medicine, State University of São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

The pathological finding of testicular metastasis in cases of disseminated prostatic adenocarcinoma is rare, but was more frequently reported in the past, when bilateral castration was performed more often. The existence of skin and subcutaneous metastasis adds a worse prognosis, because generally it is sign of advanced disease with an average survival time of less than one year. The synchronous occurrence of such metastasis has not been described previously, neither their association to neuroendocrine differentiation. The presence of such differentiation of prostatic adenocarcinoma represents a very unfavorable prognostic factor, as suggested in recent literature. Herein, we discuss the case of a 53 year old man, who presented with macroscopic hematuria and frequency associated to several painless subcutaneous nodules in left axilla and shoulder, as well as in the lower abdominal wall. The right testis was painful, endured and on rectal examination, the prostate was diffusely enlarged. Serum PSA was elevated, reaching 1760 ng/ml and prostatic biopsy disclosed a Gleason 10 prostatic adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation. The same pathological pattern was detected in the right testis and in all subcutaneous nodules, documented by positive staining of chromogranin, a marker of neuroendocrine cells. He was submitted to a prostate tunnelization and maximal androgen blockade plus adjuvant chemotherapy, nevertheless, he died 5 months latter.

Key words: prostate; prostatic neoplasms; neoplasm metastasis; testis; subcutaneous; neuroendocrine differentiation

Braz J Urol, 27: 52-54, 2001

INTRODUCTION

Advanced prostatic adenocarcinoma with symptomatic testicular metastasis is a rare condition, with only 70 cases presented until 1990 (1). Subcutaneous metastasis is even less frequent, with only 14 cases presented in the literature (2). To our knowledge, this is the first case in which both types of metastasis are synchronously present and neuroendocrine differentiation of the prostatic adenocarcinoma is histologically confirmed, both in the prostate and in the metastatic tissues.

CASE REPORT

A 53 years old patient of African origin presented an isolated episode of painless macro-

scopic hematuria that ceased spontaneously. The same symptom recurred after one year associated to disuria and frequency, weight loss, fatigue and pain in both upper and lower limbs and painful enlargement of the right testis. Due to the complaints, he was sent to the urologist. On physical examination, he was in adequate general condition, presenting several painless subcutaneous nodules in the left axilla and shoulder, as well as in the lower abdominal wall, with sizes varying from 1 to 2.5 cm in diameter. These nodules were firm in consistency and fixed in the subcutaneous layer. The right testis was swollen and painful on palpation. On rectal examination, the prostate was diffusely enlarged, presenting an irregular surface and increased consistency. Its lateral limits were imprecise. Serum PSA was elevated, reaching 1760

ng/ml and prostatic biopsy disclosed a Gleason 10 prostatic adenocarcinoma in all fragments. A bone scan revealed diffuse metastatic involvement of the vertebral spine and costal arches, while abdominal CT disclosed left bladder wall and lower ureteral infiltration by a large prostatic neoplasm. This exam also demonstrated the subcutaneous abdominal lesion (Figure-1). As urinary symptoms and hema-



Figure 1 - Abdominal CT shows subcutaneous nodule in the left anterior wall.

turia worsened, antiandrogen therapy was initiated, with decrease of PSA. However, due to persistence of urinary symptoms and hematuria, he was submitted to prostatic tunnelization, associated to bi-

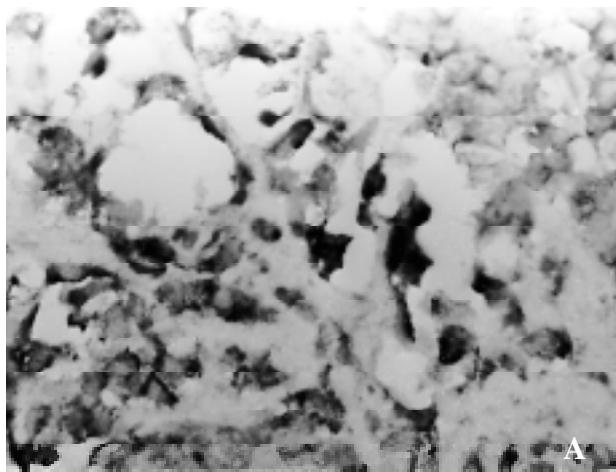
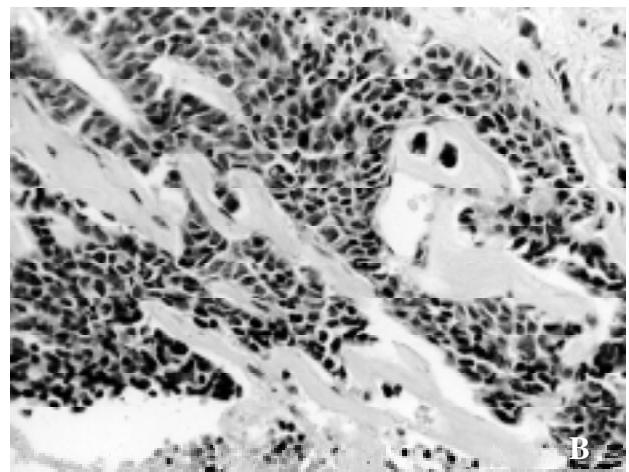


Figure 2 - A - Neuroendocrine tumor with chromogranin positive in cellular cytoplasm (immunolabeling, X400). **B** - Solid groups of cuboidae cells with scanty cytoplasm, nuclei hypercromatric, grouped in organoid arrangement in microscopic section of the right testis, showing prostatic adenocarcinoma metastasis (HE, X 100).

lateral orchiectomy and excisional biopsy of 4 abdominal and thoracic subcutaneous lesions. Pathologic examination of the prostatic tissue confirmed the presence of Gleason 10 prostatic adenocarcinoma with areas of neuroendocrine differentiation. Examination of the right testis and all subcutaneous nodules also confirmed the presence of metastatic neuroendocrine tumor, positively stained for chromogranin, a specific marker of neuroendocrine cells (Figure-2). Two months after surgery, he was clinically improved, with significant weight gain and without urinary symptoms or hematuria. The PSA levels dropped to 53 ng/ml, and maximal androgen blockade with cyproterone citrate was initiated, nevertheless he still had generalized pain and adjuvant chemotherapy was initiated, even so, he died 5 months latter.

DISCUSSION

In the past, when antiandrogenic drugs were yet unavailable, orchiectomy was the treatment of choice in advanced adenocarcinoma of the prostate. In many patients, silent microscopic metastatic involvement of the testes was discovered on pathological examination, being described in 2.4 to 4% of the cases reviewed with this specific interest (1). Symptomatic testicular metastases are very rare, signaling to an advanced disease, with undetermined, but gen-



erally poor prognosis (1). Subcutaneous metastases were previously presented in 14 patients, most of them in terminal stages of the disease, with survival of less than 12 months, despite therapy (2). The synchronous occurrence of such metastases has not been described previously. Moreover, the presence of neuroendocrine differentiation may explain the aggressive behavior of the prostatic adenocarcinoma in this patient, as it is usually associated to a very unfavorable prognosis. Cohen et al., analyzing 17 patients who died of prostatic cancer, disclosed that 15 exhibited neuroendocrine differentiation (3). However, additional studies are needed in order to establish neuroendocrine differentiation as an independent prognostic factor and to evaluate new therapeutic options against these tumors, particularly unresponsive to current modes of therapy.

REFERENCES

1. Kirkali Z, Reid R, Deane RF, Kyle KF: Silent testicular metastasis from carcinoma of prostate. *Brit J Urol*, 66: 205-207, 1990.
2. Delima A, Mohamed A, Yalla SV, Burros HM: Prostatic carcinoma metastasizing to skin and subcutaneous tissues. *Urology*, 2: 663-665, 1973.
3. Cohen RJ, Glezerson G, Haffejee Z, Afrika D: Prostatic carcinoma: histological and immunohistological factors affecting prognosis. *Brit J Urol*, 66: 405-410, 1990.

Received: November 16, 2000

Accepted after revision: February 9, 2001

Correspondence address:

Dr. André Meirelles dos Santos
Rua Bartira, 59 / 41
São Paulo, SP, 05009-000, Brazil
E-mail: andremeirelles@hotmail.com

SONOGRAPHIC-URODYNAMIC EVALUATION OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA TREATED WITH ALPHA-BLOCKER

CARLOS H.S. MANES, ANDRÉ G. CAVALCANTI, ALFREDO F. CANALINI,
VALTER JAVARONI, D. RACHID FILHO, JOSÉ B. SOUTO

Section of Urology, Souza Aguiar Municipal Hospital, and Division of Urology,
State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ABSTRACT

Objective: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common disease in the elderly men. New drugs have been developed to treat the lower urinary tract symptoms related to BPH and provide a better quality of live. The objective of this study is to analyze the effects of the alpha-blocker doxazosin on bladder neck opening.

Materials and Methods: In a prospective study, 30 patients with obstructive symptoms due to BPH were analyzed. The effects of doxazosin were evaluate by transrectal sonography together with urodynamic parameters (bladder neck opening, flow rate, voiding pressure and existence of uninhibited contractions) and I-PSS questionnaire. Transrectal ultrasound studies were done in rest and during voiding. All patients used doxazosin for at least 30 days and the urodynamic evaluation and I-PSS score were performed before and after the use of alpha-blockers. Statistical analysis included Wilcoxon test, Student t test and Thorndicke coefficient of variance.

Results: Forty-seven percent and 57% of all patients using alpha-blockers had relief in obstructive and irritative symptoms respectively. The sonographic-urodynamic parameters showed an increase of 22% in the maximum flow rate and of 26% in the width of the bladder neck opening, and a decrease of 69% in voiding pressure.

Conclusions: The results of this study confirmed that alpha-blockers relieve urinary symptoms related to BPH. The effects of doxazosin as studied by sononographic-urodynamic parameters consisted of an increase in both maximum flow rate and bladder's neck opening, and a decrease in voiding pressure.

Key words: prostate; prostatic hyperplasia; sonography; urodynamics; alpha-blockers
Braz J Urol, 27: 55-59, 2001

INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é o tumor benigno mais comum do homem (1). Com o aumento da expectativa de vida nas últimas décadas, a prevalência da HPB vem crescendo (2).

Os sintomas antes denominados de prostatismo e relacionados ao aumento prostático, atualmente são conhecidos como sintomas urinários do trato urinário, não sendo específicos da HPB ou do sexo masculino (3,4).

Atualmente o mecanismo fisiopatológico da HPB é atribuído a 2 fatores: mecânico (anatômico) e dinâmico (funcional). O fator mecânico está relacionado ao aumento da massa prostática adenomatosa, principalmente na área peri-uretral. O fator dinâmico está relacionado ao aumento do tônus da musculatura lisa por aumento da intensidade da atividade simpática na cápsula prostática e no colo vesical, locais ricos em receptores α -adrenérgicos (5,6).

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da doxazosina, um α -bloqueador adrenérgico, anali-

sando-se os resultados da associação sono-urodinâmica (abertura do colo vesical, fluxo máximo, pressão de micção e presença de contrações não inibidas) e do escore internacional de sintomas prostáticos (I-PSS), em pacientes portadores de HPB.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o período de 15 meses (abril de 97 a julho de 98), foram avaliados 37 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de HPB. Trinta homens completaram todas as etapas de avaliação, sendo incluídos no estudo.

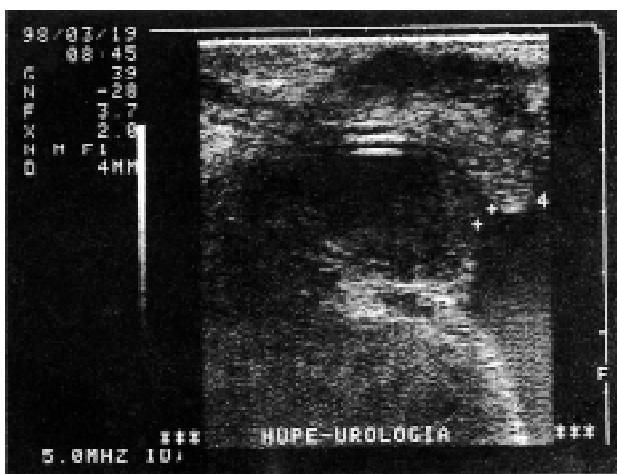


Figure 1 - Transrectal sonography demonstrating the evaluation of bladder neck opening (++).

Sonografia transretal demonstrando a avaliação da abertura do colo vesical (++).

Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: faixa etária de 45 a 80 anos, diagnóstico de HPB (sem limite de massa), escore de sintomas (I-PSS) entre 8 e 30, ausência de tratamento anterior com α -bloqueadores adrenérgicos ou anti-androgênios. Foram excluídos na avaliação inicial os pacientes que apresentavam um dos seguintes critérios: cirurgia prostática prévia, história de retenção urinária aguda, infarto do miocárdio recente, presença de outras patologias urológicas concomitantes, portadores de insuficiência hepática e tratamento atual com L-dopa, bloqueadores de canal de cálcio e anti-colinérgicos.

A avaliação inicial dos pacientes foi feita pela escala do índice de sintomas (I-PSS), avaliação da massa prostática com ultra-sonografia transretal, dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA), estudo cistométrico, urofluxometria e avaliação sonográfica transretal do colo vesical durante a micção (Figura). A avaliação ultra-sonográfica foi realizada com o paciente deitado em decúbito lateral esquerdo com o membro inferior direito semi-fletido, utilizando-se um transdutor endocorpóreo linear longitudinal de 5 MHz, concomitante à avaliação cistométrica. A aferição deste parâmetro foi medida em mm.

Utilizou-se na realização dos exames um único grupo de pacientes, considerando-se como grupo controle o sem tratamento. Após a avaliação inicial (grupo sem tratamento), todos os pacientes utilizaram a doxazosina, com titulação da dose até 4 mg/dia, por um período de 30 a 60 dias. Após esse período, os pacientes foram submetidos a nova avaliação (grupo pós tratamento), com todos os parâmetros iniciais, com exceção da avaliação da massa prostática e dosagem sérica do PSA.

Na análise estatística foram consideradas as seguintes variáveis: pressão de micção, contrações não inibidas, abertura de colo vesical, fluxo máximo, escore total, sintomas irritativos (perguntas 7-2 e 4 do questionário da I-PSS), e sintomas obstrutivos (perguntas 1-3-5 e 6). Na comparação entre os grupos utilizou-se um método não paramétrico (teste de Wilcoxon), o teste T de Student e o Coeficiente de Variância de Thorndike (CVT). Os valores foram considerados significativos para $p < 0.05$.

Table 1 - Mean of symptoms score before and after treatment.

Média de pontos do escore de sintomas pré e pós-tratamento.

	1st Examination Before Treatment	2nd Examination After Treatment
Total Score	14.27 ± 5.53	7.33 ± 4.62
Obstructive Score	7.73 ± 4.23	3.67 ± 3.13
Irritative Score	6.53 ± 3.20	3.70 ± 2.63

RESULTADOS

A idade dos pacientes variou de 53 a 76 anos, com média de 64.5 anos. A massa prostática variou de 18 a 80 gramas, com média de 49 gramas.

Na Tabela-1 podemos observar a variação no escore de sintomas total, obstrutivo e irritativo entre o 1o. e 2o. exames (pré e pós tratamento). Observou-se melhora estatisticamente significativa, com redução da média do escore de 51% ($p = 0.03$). Na mediana aplicando-se o coeficiente de variância de Thorndike (CVT), verificamos uma redução de 41%.

Quando analisamos separadamente os sintomas obstrutivos podemos observar uma melhora estatisticamente significativa com redução da média do escore de 47% ($p < 0.05$). Na mediana, com o CVT obtivemos uma redução nestes sintomas de 39%.

Também observamos uma melhora estatisticamente significativa para os sintomas irritativos como uma redução do escore de sintomas, média de 57% ($p < 0.05$). Na mediana, aplicando-se o CVT a redução foi de 34%.

Entre a primeira e segunda avaliação ultrasonográfica transretal, foi possível observar um aumento na abertura do colo vesical estatisticamente significativo, com elevação de 26% ($p = 0.01$). Com o CVT, a melhora da mediana foi de 5%.

Após o uso da medicação (2o. exame) foi possível observar uma melhora estatisticamente significativa da média do fluxo urinário de 22% ($p = 0.02$), quando comparado ao grupo sem tratamento (1o. exame). Na mediana, com o CVT obtivemos uma melhora de 6%.

Table 2 - Mean of bladder neck opening measurements, maximum flow rate and voiding pressure before and after treatment.

Média dos valores de abertura do colo vesical, fluxo urinário máximo e pressão de micção pré e pós-tratamento.

	1st Examination Before Treatment	2nd Examination After Treatment
Bladder Neck Opening (mm)	3.10 ± 0.88	3.90 ± 1.37
Maximum Flow Rate (ml/s)	9.88 ± 4.78	12.01 ± 5.99
Voiding Pressure (cmH ₂ O)	77.63 ± 33.96	53.30 ± 22.24

Para ao pressão de micção obtivemos uma melhora estatisticamente significativa, com redução da média da 69% ($p < 0.01$). Com o CVT, na mediana, a melhora foi de 8%. A Tabela-2 resume a variação na média para a abertura do colo vesical, fluxo urinário e pressão de micção entre o 1o. e 2o. exames.

Para a avaliação da presença de contrações não inibidas e sua intensidade, não foi possível uma avaliação estatística adequada entre os 2 exames, sendo este parâmetro excluído na avaliação final dos resultados, apesar de identificarmos um diminuição na média da intensidade das CNI entre os 2 exames (20.17 cm H₂O no 1o. exame e 16.67 cm H₂O no 2o. exame).

DISCUSSÃO

Atualmente existem vários tratamentos para a HPB, sendo o objetivo da terapêutica escolhida aliviar os sintomas do doente e melhorar o fluxo urinário (7).

Vários trabalhos na literatura demonstram que os sintomas urinários do trato inferior não são específicos da HPB, e que apenas a avaliação do escore de sintomas ou da fluxometria não são suficientes para o diagnóstico de obstrução na HPB (8,9). A avaliação video-urodinâmica associada à curva de fluxo/pressão é método mais adequado para este diagnóstico, sendo muitas vezes fundamental para correta indicação do tratamento destes doentes (10).

Sabemos que 30 a 70% de homens com HPB evoluem com remissão dos sintomas durante o curso

da doença, mesmo sem qualquer tratamento, ou somente com a utilização de placebo (2,11). Porém, a chance de melhora com o uso de α -bloqueadores adrenérgicos é superior, variando de 59 a 86% (2).

No presente estudo a média e mediana dos sintomas na avaliação inicial encontram-se no segmento do escore dito “moderado”, o de melhor indicação para o uso de α -bloqueadores segundo a literatura (12,13). O tempo de utilização da medicação α -bloqueadora adrenérgica (4 a 8 semanas) para se obter melhora dos sintomas é compatível com os resultados descritos na literatura (14,15).

A variação para menos da média do escore total entre os 2 exames (51%) está condizente com outros trabalhos que utilizaram tanto a doxazosina (16) quanto outros α -bloqueadores adrenérgicos (14). A divisão do escore em sintomas irritativos e obstrutivos foi feita com o objetivo de verificar se a melhora com a utilização da doxazosina seria seletiva quanto ao tipo de sintoma. Alguns relatos de literatura associam a melhora sintomática da HPB à diminuição dos sintomas obstrutivos com o uso da doxazosina (17). Outros já relatam a melhora da sintomatologia devido principalmente à diminuição dos sintomas irritativos (15). Neste estudo observamos que o α -bloqueador atua tanto nos sintomas obstrutivos quanto nos irritativos, colaborando para a diminuição do escore total de sintomas.

Cerca de 50% da obstrução ao fluxo urinário da HPB é mediada pela via nervosa simpática, parcialmente reversível com o uso de α -bloqueadores (13). Podemos observar em nosso estudo uma melhora média da taxa de fluxo máximo de 2.13 ml/s ($p = 0.02$), resultado semelhante à vários estudos realizados com doxazosina (12,15).

A principal ação dos α -bloqueadores é aliviar a obstrução da via de saída vesical, pela diminuição do tônus da musculatura do colo vesical e cápsula prostática. Postula-se efeito direto da droga sobre a musculatura do detrusor, que estaria com sua inervação alterada nos casos de obstrução, ficando mais sensível ao bloqueio adrenérgico (18). Este efeito poderia alterar a função do detrusor, auxiliando também na queda da pressão de micção (19). No nosso trabalho observamos melhora estatisticamente significativa ($p < 0.01$) na pressão de micção com a utilização da doxazosina. Nossa resultado é superior aos observados na literatu-

ra (15,16). Esta observação pode estar relacionada ao curto período de observação de nossos doentes.

Sabemos que a instabilidade do detrusor é encontrada em cerca de 60% dos pacientes com HPB, e pode ser devida à obstrução infra-vesical, uma vez que um terço destes doentes melhoram após a realização da ressecção prostática (17).

No presente estudo foi possível observar uma diminuição na média da intensidade das contrações não inibidas. Porém, devido ao pequeno número de pacientes com instabilidade vesical no estudo e à pouca uniformidade (alguns pacientes apresentavam contrações não inibidas no 1º exame deixando de existir no 2º, ao contrário de outros que apresentavam apenas no último), tornou-se difícil um estudo estatístico destes resultados.

Na literatura poucos autores utilizaram a ultra-sonografia em conjunto com a urodinâmica, com aferição de medidas ultra-sonografias da uretra e do colo vesical. Vários trabalhos mostram que a região do colo vesical é rica em receptores α -adrenérgicos, a qual responderia clinicamente à medicações α -bloqueadoras (20). Este estudo procurou evidenciar esta resposta através da associação do estudo dinâmico com a ultra-sonografia, avaliando a abertura do colo vesical após a utilização da doxazosina.

Foi notada que a média de durante a micção foi de 3.10 mm no 1º exame, subindo para 3.9 mm no 2º exame, o que corresponde à melhora estatisticamente significativa com $p < 0.01$, ou, 26% em pontos percentuais. Verificamos também, aumento da mediana de 3 para 4 mm, confirmada pelo coeficiente de variância de Thorndike de 0.06, ou 6%.

Os valores encontrados da abertura do colo vesical no 1º exame estão condizentes com os parâmetros na literatura para pacientes com HPB (20). Verificamos melhora estatisticamente significativa na abertura do colo vesical com o uso da doxazosina, apesar do valor médio do 2º exame se encontrar abaixo de 5 mm, tido como valor limítrofe em pacientes com e sem HPB (20).

CONCLUSÕES

Com relação aos parâmetros urodinâmicos, após a administração da doxazosina, observamos au-

mento no fluxo urinário máximo e diminuição da pressão de micção, ambos com significância estatística. A doxazosina apresenta ação sobre o colo vesical de pacientes com HPB, ocasionando aumento na amplitude de sua abertura durante a micção.

REFERÊNCIAS

1. Boyle P: Epidemiology of BPH: present knowledge and study needed. *Eur Urol*, 20: 3-10, 1991.
2. David WK, Andriole GL: Medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *AJR*, 164: 11-15, 1995.
3. Altwein EJ: The changing therapy of benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*, 29: 1-6, 1999.
4. Lepor H: Advances in benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22: 237-241, 1995.
5. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, Lepor H: Characterization of human a1-adrenoceptors binding sites using radioligand receptor binding on slide mounted tissue section. *J Urol*, 150: 2002-2004, 1993.
6. Lepor H, Shapiro E: Characterization of the a1 adrenergic receptor in human benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 138: 979, 1984.
7. Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. *Br J Urol*, 76: 11-15, 1995.
8. Blaivas JG: Pathophysiology and differential diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 32: 5-11, 1988.
9. Shapiro E, Lepor H: Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22: 285-290, 1995.
10. Blaivas JG: Multichannel urodynamics studies in men with benign prostatic hyperplasia: indications and interpretation. *Urol Clin North Am*, 17: 543-552, 1990.
11. Isaacs JT: Importance of natural history of BPH in the evaluation of pharmacological intervention. *Prostate*, 3: 1-7, 1990.
12. Holtgrewe HL: The medical management of lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 25: 555-569, 1998.
13. Kirby RS: Clinical pharmacology of a1-adrenoceptors antagonists. *Eur Urol*, 36: 48-53, 1999.
14. Geller J, Kirschenbaum A, Lepor H, Levine CA: Therapeutic controversies: clinical treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Clinical Endocr Metab*, 80: 745-756, 1995.
15. Janknegt RA: Profile of doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Scand Urol Nephrol*, 29: 21-27, 1995.
16. Chapple CR: Selective a1-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: Rationale and clinical experience. *Eur Urol*, 29: 129-144, 1996.
17. Caine M, Raz S, Ziegler M: Adrenergic and colinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*, 27: 193, 1975.
18. Eri LM, Tveter KJ: Alpha blocking in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 154: 923-934, 1995.
19. Chapple CR: a-adrenergic blocking drugs in bladder outflow obstruction: what potential has a1-adrenoceptors selectivity? *Br J Urol*, 76: 47-55, 1995.
20. Carrerete BF, Canalini AF, Damião R, Filho JAEB, Carneiro KS: Anatomia sonouretrográfica da próstata. *J Br Urol*, 24: 131-137, 1998.

Received: September 14, 2000

Accepted after revision: February 9, 2001

Correspondence address:

Dr. Carlos Henrique S. Manes
Rua Campinas, 101, casa 4
Rio de Janeiro, RJ, 20561-250, Brazil
E-mail: carlos.manes@openlink.com.br

CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME: UROLOGICAL ASPECTS

ARCÍLIO J. ROQUE, MIGUEL SROUGI

Division of Urology, Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Objectives: Urologists are paying more attention to the chronic pelvic pain syndrome due to its unclear definition, poor understanding of the etiology and pathology, and difficulty in treating patients involved by the condition. In this article, we review the literature and present concepts and treatment modalities.

Material and Methods: We selected 44 published studies which were critically evaluated concerning the etiology, physiopathology, clinical aspects, and treatment of the pelvic chronic pain syndrome in men and women.

Results: An explanation is given why interstitial cystitis, prostatodynia and urethral syndrome have been grouped together concerning clinical symptoms, although occurring in different organs, and also an explanation is presented for the orchialgia and penile pain with a neurological and/or psychological origin.

Conclusions: The association of multidisciplinary specialists (urologists, gynecologists, proctologists, neurologists, psychologists and pain specialists) is needed at the present time to broaden the understanding and to improve the treatment and the quality of life of chronic pelvic pain syndrome patients.

Key words: pelvis; pain; interstitial cystitis; prostate; urethra; testis; penis

Braz J Urol, 27: 60-71, 2001

INTRODUÇÃO

Recentemente Collins (1) demonstrou que a síndrome da dor pélvica crônica (SDPC) ocorre na prática clínica de forma frequente e somente a prostatodinia representa aproximadamente 15% das consultas urológicas. Habitualmente o paciente refere mais de 6 meses de história, e a descrição clínica dos sintomas é complexa.

As manifestações clínicas são bastante variadas, pouco definidas e mesmo utilizando o arsenal diagnóstico avançado, poucas vezes podemos identificar a doença primária. Alguns autores preconizam que esta síndrome seja causada por distúrbios psicosomáticos, entretanto, outros autores identificaram uma causa orgânica associada a muitos destes casos (2). Esta dificuldade diagnóstica acarreta confusão e é frustrante tanto para os pacientes quanto para os médicos.

Entre as principais doenças envolvidas na SDPC, destacamos a cistite intersticial (3-5),

prostatodinia, síndrome uretral, orquialgia, dor peniana, dor perineal, vulvodinia, coxigodinia e proctodinia (2). Assim sendo, para melhor avaliação da SDPC recomenda-se uma abordagem multidisciplinar com urologista, ginecologista, proctologista, neurologista e psicoterapeuta. Este fato tem propiciado diversos trabalhos com novos conceitos e novas estratégias de abordagem diagnóstica e terapêutica desta síndrome, a fim de elaborar um tratamento mais adequado para cada caso.

Neste artigo, descreve-se a visão atual das doenças urológicas envolvidas na SDPC, pois segundo Wesselmann “o primeiro passo importante para os pacientes que sofrem da síndrome dolorosa crônica, é encontrar um médico que saiba que ela exista” (2).

CISTITE INTERSTICIAL

A cistite intersticial (CI) é caracterizada basicamente por desconforto suprapúbico, dor pélvica ou perineal, dor vesical, polaciúria, urgência miccio-

nal e noctúria (3,5), ocorrendo de modo cíclico e crônico.

A etiopatogenia permanece pouco conhecida, apesar das diversas pesquisas nesta área, sendo considerada uma síndrome dentro de outra mais abrangente que é a SDPC.

A estatística mais recente nos EUA demonstra que mais de 700 mil americanos sofrem de CI (6) e o estudo epidemiológico feito por Curhan et al. (7) revelou que a prevalência da CI situa-se aproximadamente em 60/100 mil habitantes, sendo 50% maior que as descritas anteriormente, e 3 vezes maior quando comparadas às estatísticas européias. As referências clássicas demonstram uma incidência de 90% nas mulheres e 10% nos homens, entretanto tem havido uma tendência de alteração desses números em razão do crescente diagnóstico de CI em homens com diagnóstico prévio de prostatodinia (3,5,8).

Etiopatogenia

A etiopatogenia da CI ainda não está definida, apesar das muitas teorias propostas e estudadas. É consenso entre os pesquisadores que distintos fatores isolados ou associados possam ser responsáveis pelos sintomas. As teorias mais aceitas são: a agressão vesical persistente por diferentes substâncias tóxicas presentes na urina; a ação de toxinas bacterianas decorrentes de infecções urinárias crônicas; doença auto-imune ou imuno-alérgica; hipóxia em razão de espasmos vasculares decorrentes de reflexos simpáticos anômalos e, finalmente, a teoria mais recente é sobre o aumento da permeabilidade epitelial, decorrente de defeitos na sua camada protetora constituída pelos glicosaminoglicanos (GAGs) sulfatados (3,9).

Maskell (10) e Naber (11) sugerem o fator infeccioso como principal fator etiopatogênico da CI e da síndrome uretral. O papel da infecção na CI permanece indefinido, porém Naber acredita que o desenvolvimento de técnicas mais sensíveis, como a biologia molecular, permitirá a detecção do DNA ou RNA de microrganismos responsáveis pela CI (11).

Outra teoria seria aquela na qual infecções urinárias sucessivas levariam a lesão da camada dos GAGs do urotélio, promovendo um processo infla-

matório inespecífico reacional e favorecendo uma reação auto-imune na bexiga (12).

Parsons (9), em 1990, apresenta a teoria de que um defeito na barreira de proteção urotelial constituída pelos GAGs tais como: ácido hialurônico, heparina, sulfatos de condroitina, dermatina e queratina, seja o principal fator envolvido na etiopatogenia da CI. Esta camada de mucopolissacarídeo teria duas funções básicas: evitar a aderência bacteriana, prevenindo infecções urinárias, e evitar a penetração de toxinas urinárias ou de outros produtos presentes na urina que sejam agressivos ao tecido vesical. A causa primária desta deficiência das GAGs ainda não está elucidada, entretanto Moskowitz et al. (13) e Bushman et al. (14), em 1994, demonstraram, respectivamente, que alterações da glicoproteína GP1 da superfície de mucina e anomalias do DNA do epitélio vesical estariam envolvidas neste defeito da camada protetora da bexiga.

Quanto à presença de mastócitos nos processos inflamatórios, tidos antigamente como patognomônicos da CI, já se tem demonstrado sua presença em diversas outras doenças (15). Entretanto, ocorre infiltrado mastocitário comprovado em 20% das cistites intersticiais não ulceradas e em 60% daqueles com úlcera de Hunner (3). A importância deste fenômeno é que a histamina liberada pela degranulação dos mastócitos provoca hipercontratilidade detrusora, hiperemia e fibrose na bexiga. Atualmente, considera-se que a mastocitose deva estar envolvida na patogênese da CI, embora não seja patognomônica, será identificada num subgrupo bem definido destes pacientes (3,15), visto que a CI é considerada uma síndrome causada por vários fatores.

A teoria auto-imune na CI ainda não está definida, podendo ser apenas um fator secundário e circunstancial na opinião de diversos autores, com destaque para os estudos de Anderson (16) & Miller (17). Porém é importante dar ênfase à associação da CI com doenças auto-imunes, tais como lúpus eritematoso e esclerodermia, onde a CI é 20 a 30 vezes mais prevalente do que na população em geral (18).

As alterações neurológicas, psicológicas e hormonais na mulher podem constituir outros fato-

res envolvidos na etiopatogenia da CI, ainda que necessitem de um número maior de pesquisas que comprovem estes fatos (3).

Diagnóstico

Na atualidade, o diagnóstico da CI é feito por exclusão de outras doenças vesicais ou das estruturas pélvicas relacionadas. Deve-se considerar o quadro clínico já mencionado, persistente, mesmo após algumas tentativas frustradas de tratamento e os critérios do Instituto Nacional de Diabetes, Doenças Digestivas e Renais (NIDDK). Após uma proposta inicial em 1987, o NIDDK realizou vários seminários objetivando estabelecer critérios de consenso para o diagnóstico da CI, sendo definidos em 1988 como são relatados a seguir (3,19):

Critérios de Inclusão

Glomerulações e/ou úlcera de Hunner à cistoscopia com hidrodistensão, dor associada ao enchimento vesical e urgência miccional.

Critérios de Exclusão

- 1)- Capacidade da bexiga acima de 350 ml à cistometria
- 2)- Ausência de forte desejo de urinar com mais de 150 ml à cistometria
- 3)- Demonstração de contrações não inibidas à cistometria
- 4)- Duração dos sintomas menor que 9 meses
- 5)- Ausência de noctúria
- 6)- Alívio dos sintomas com antibióticos, anti-sépticos, anticolinérgicos ou anti-espasmódicos
- 7)- Freqüência urinária diurna menor que 8 vezes
- 8)- Diagnóstico de cistite bacteriana ou prostatite no período de 3 meses
- 9)- Cálculo vesical ou ureteral
- 10)- Herpes genital ativo
- 11)- Câncer do útero, colo uterino, vagina ou uretra
- 12)- Divertículo uretral
- 13)- Cistite química ou pela ciclofosfamida
- 14)- Cistite tuberculosa
- 15)- Cistite actínica
- 16)- Tumores benignos ou malignos da bexiga
- 17)- Vaginites
- 18)- Idade inferior a 18 anos

Estes critérios têm sido considerados úteis para uniformizar pesquisas e comparar resultados, porém são muito rígidos para serem aplicados na prática clínica. O grupo de estudos do Banco de Dados da Cistite Intersticial (ICDB), Hanno et al. (19) têm aconselhado uma análise mais flexível e menos rigorosa dos dados, podendo-se assim diagnosticar casos mais brandos e tratá-los com melhores resultados.

O exame físico ajuda pouco, revelando o sítio da dor apenas em alguns casos. Os exames de urina, urocultura, citologia oncoética e ultra-sonografia são sempre solicitados na avaliação subsidiária. Um diário miccional por 3 dias é importante, no qual o paciente deve anotar o volume e o número das micções, pois, além de ajudar no diagnóstico, facilita o controle do tratamento (20).

O estudo urodinâmico revela hipersensibilidade vesical, sensação de dor, desconforto hipogástrico ou vaginal e forte desejo de urinar, com enchimento ao redor de 100 ml. Estes sintomas são mais intensos com a distensão vesical progressiva, sem a presença de instabilidade detrusora e de déficit de complacência, porém com capacidade máxima abaixo de 350 ml em mais de 90% dos pacientes (3,20).

A cistoscopia com hidrodistensão e biópsia, sob sedação, constitui-se em eficiente método diagnóstico. A cistoscopia poderá revelar a úlcera de Hunner que ocorre na freqüência de 6 a 8% (20) e possíveis cicatrizes de biópsias anteriores. A hidrodistensão é feita com infusão lenta de soro fisiológico colocado a uma altura de 80 a 100 cm do púbis até atingir a distensão máxima da bexiga, devendo permanecer assim por 2 a 5 minutos (3,20). Anota-se o volume e a seguir faz-se o esvaziamento sob visão endoscópica direta. O volume vesical dos pacientes com CI e sob sedação poderá atingir 800 a 1.100 ml (4), mesmo com a referência de urinar em média 120 ml e a cistometria registrar tolerância inferior a 350 ml. A visualização da úlcera de Hunner e/ou glomerulações difusas em pelo menos 3 quadrantes da mucosa vesical, mesmo não sendo específicas, na prática definem o diagnóstico de CI (3). A intensidade dessas lesões é inversamente proporcional à capacidade vesical, tanto na cistometria quanto na cistoscopia sob sedação (4). A biópsia deve ser feita após a hidrodistensão, não apresentando alterações

específicas e mesmo sendo normal não afasta a CI. Por outro lado, pode revelar carcinoma in situ em alguns pacientes.

Na investigação diagnóstica, às vezes, as avaliações ginecológica e neurológica são importantes, e podem identificar doenças que simulam a CI tais como: endometriose, cervicite, vulvodynia, neuropatias, tumores, etc.

A avaliação psicológica em alguns casos é de grande valia para o diagnóstico e para a orientação terapêutica.

Tratamento

O objetivo da terapia da CI é sintomático e não curativo, já que na maioria das vezes o agente etiológico não é encontrado. Como orientações gerais, recomenda-se que o paciente controle o estresse, faça exercícios de relaxamento, banhos quentes e mantenha sua atividade habitual. Na dieta devem ser evitados cafeína, alcoólicos, alimentos ácidos ou condimentados e indicar uma leve alcalinização do pH da urina.

Em alguns casos, a hidrodistensão diagnóstica associada à biópsia em 4 pontos aleatórios promove benefícios sintomáticos iniciais. Mas a hidrodistensão terapêutica deve ser feita em média por 8 minutos e a remissão ou alívio dos sintomas pode chegar até 50% dos casos nos 3 meses seguintes (3). Para os casos de recidiva ou para os de grande desconforto inicia-se a terapia medicamentosa. Indica-se a amitriptilina na dose de até 75 mg administrada em uma vez à noite, conforme a necessidade, associada ou não a 5 mg de diazepínico pela manhã. A amitriptilina possui algumas propriedades importantes: ação anticolinérgica central e periférica; bloqueio pré-sináptico reduzindo a liberação de serotonina e noradrenalina; efeito sedativo central e anti-histamínico. Alguns autores relataram bons resultados em 60% a 90% dos casos, obtidos a partir de 4 a 8 semanas de tratamento (21).

A hidroxizina (antagonista H-1) é um anti-histamínico eficiente na dose inicial de 25 mg e conforme a aceitação poderá ser utilizada até 75 mg, sendo 25 pela manhã e 50 à noite. Os benefícios podem ser observados em 25% a 50% dos casos (3), em 4 a 6 semanas, sobretudo se for associado a anticolinérgicos como oxibutinina ou tolterodina.

O polissulfato de pentosano sódico (Elmiron), medicamento sintético similar aos GAGs, constitui eficiente opção na terapia da CI e já foi liberado pelo FDA. Está amplamente testado com resultados recentemente publicados por Ho e Parsons (22), na dosagem de 100 mg, 3 vezes ao dia, promovendo cura ou alívio importante em 55% dos casos, sem efeitos colaterais significativos.

A L-arginina, favorecendo a síntese do óxido nítrico (miorelaxante), foi recentemente testada na dosagem de 1.500 mg ao dia e proporcionou 30% de melhora dos sintomas (23).

Analgésicos simples, opiáceos, antinflamatórios, anti-espasmódicos e anticolinérgicos usuais não têm eficácia terapêutica na CI.

A terapia intravesical como segunda linha de opções tem boa indicação na falha da terapia oral. Atualmente o produto mais indicado é o dimetilsulfóxido (DMSO), com propriedades antinflamatórias, analgésicas, anti-histamínicas e atravessa a membrana mucoepitelial, agindo na dissolução do colágeno e relaxando o detrusor. O método consiste em introduzir por cateter vesical 50 ml da solução a 50%, por 15 minutos, uma vez por semana durante 6 semanas, quando os resultados deverão ser avaliados e se positivos, o procedimento deverá ser repetido mensalmente por 4 a 6 meses. Os resultados são satisfatórios em 55% dos casos aproximadamente, mas, existem publicações de até 90% de cura ou alívio dos sintomas, sobretudo, se associado à solução de heparina, esteróides ou bicarbonato de sódio (3,20).

Se ao longo do tempo houver fracasso terapêutico com as medidas anteriores, iniciam-se as opções de terceira linha, onde na maioria das vezes a doença já se encontra em evolução crítica. O oxicloroseno sódico (Cloropactin WCS-90) é uma droga para instilação vesical, devendo ser aplicada sob rigorosos cuidados e anestesia, pois é agressiva e dolorosa, sendo poucas vezes utilizada, visto que pode promover acentuados efeitos colaterais e seus resultados são duvidosos. Para sua aplicação, deve-se introduzir a sonda de Foley com o balão tracionado sobre o colo vesical para impedir o extravasamento, depois injetam-se 200 ml da solução a 0.4% que devem permanecer na bexiga por 15 a 25 minutos. Após

retirar o medicamento pela sonda, a bexiga deve ser irrigada com soro fisiológico por algumas horas e o paciente recebe alta, permanecendo com a sonda por 1 a 2 dias. Apesar da piora inicial, 50% referem alguma melhora após 4 a 6 semanas (3,20).

A lidocaína e outras drogas tais como BCG, doxorubicina, capsaicina, cromolyn sódico, etc., estão ainda em fase experimental.

Quando a evolução é precária, deve-se considerar a opção cirúrgica: fulguração ou RTU das úlceras de Hunner; derivação urinária; cistectomia supratrígona que muitas vezes fracassa ou cistectomia total, um método de exceção definitivo e eficiente (3).

PROSTATODINIA

Esta patologia, que hoje tende a ser classificada como quadro clínico indistingüível ou semelhante à prostatite não bacteriana, é quase sempre lembrada na SDPC do homem. É a patologia prostática mais diagnosticada, representando aproximadamente 95% dos quadros de prostatite (1,24). A prostatodinia caracteriza-se por queixa persistente de urgência urinária, disúria, redução do jato urinário, dor à ejaculação e desconforto ou dor uretral (peniana), além de dor perineal, suprapúbica, sacral e virilha, podendo estes sintomas dolorosos apresentarem-se isolados ou associados. Habitualmente é uma condição pouco compreendida, porque os sinais e sintomas não são característicos e freqüentemente é tratada de modo inadequado, podendo causar desconforto tal em alguns pacientes que prejudica sua qualidade de vida. Em geral, estes pacientes são ansiosos primária ou secundariamente, em razão da dificuldade diagnóstica e freqüente insucesso terapêutico. Entretanto, a fisiopatologia da prostatodinia e/ou prostatite não bacteriana tem novos conceitos que esclarecem melhor a etiopatogenia desta doença, e permite uma abordagem mais adequada, tornando possível se não a cura destes pacientes, pelo menos, o alívio de sua sintomatologia. Este fato se deve em especial ao NIDDK que criou em 1995 um grupo de estudos multicêntrico nos EUA denominado Chronic Prostatitis Collaborative Research Network (CPCRN). Eles publicaram recentemente um trabalho profundo e amplo, criando um índice e um escore de

sintomas envolvendo 3 aspectos: dor, função miccional e qualidade de vida (25). Outros estudos deverão avaliar sua aplicabilidade clínica, colaborando para melhor orientação a nossos pacientes.

Etiopatogenia

As pesquisas desde a década de 70 foram exaustivas em múltiplos centros, procurando evidenciar a presença de bactérias desconhecidas nos pacientes com prostatodinia. De la Rosette et al., em 1992, tratando com antibioticoterapia 409 casos de prostatodinia demonstraram alívio dos sintomas em 36% dos pacientes e cura em 24% (26). No entanto, aqueles pacientes que não receberam antibióticos tiveram resultados semelhantes: 32% melhoraram e 30% estavam curados, no mesmo período de observação. Os estudos de Doble et al. (27) apontaram falhas na metodologia dos trabalhos anteriores e com investigação mais apropriada não demonstraram a existência de qualquer tipo de bactéria envolvida na etiologia da prostatodinia. A tendência moderna é validar estas conclusões, porém outros estudos continuam buscando possíveis bactérias desconhecidas relacionadas à prostatodinia.

Na atualidade, a etiologia da prostatodinia mais aceita é a prostatite química, assim denominada por Meares (24). O mecanismo proposto relaciona-se com aumento da pressão da uretra posterior, provocando o refluxo da urina para os canalículos prostáticos e para o conduto ejaculador, podendo atingir as vesículas seminais, deferentes e epidídimos. Deste modo, além do desconforto pela distensão dos canais seminíferos pode ocorrer a agressão química aos tecidos. Este mecanismo é comprovado pela video-urodinâmica e também foi demonstrado de modo irrefutável por Kirby et al. (28) que instilou solução de partículas de carbono na bexiga de 10 pacientes que iam ser submetidos à RTU da próstata e na bexiga de cinco homens com prostatodinia. Após 3 dias, o carbono foi encontrado no tecido prostático de 70% dos pacientes submetidos à RTU e nos macrófagos da secreção prostática de 100% daqueles com prostatodinia.

Este refluxo de urina também justificaria muitos casos de calcúlo próstato-vesicular associados à prostatodinia. Ramirez et al. (29) fez um estu-

do com análise cristalográfica de vários casos de cálculos prostáticos e encontrou componentes exclusivamente urinários tais como: uratos, fosfatos e cistina. As obstruções totais ou parciais dos canalículos e ductos seminais, primárias ou secundárias a inflamações, cistos ou cálculos também podem causar a prostatodinia (24).

As causas imunológicas e alérgicas, isoladas ou associadas ainda carecem de mais pesquisas e melhor esclarecimento. Miller et al. (30), partindo da idéia de que a CI é causa freqüente de mialgia pélvica ou SDPC na mulher, fizeram um estudo interessante: selecionaram 20 homens com prostatodinia e neles fizeram a cistoscopia com hidrodistensão e biópsias randomizadas. Petéquias ou glomerulações na mucosa foram desenvolvidas em 12 casos (60%) e as biópsias foram inespecíficas. Estes pacientes evidenciaram nítida melhora dos sintomas apenas com a hidrodistensão diagnóstica. Fizeram, então, a analogia entre CI e prostatodinia por apresentarem sintomatologia e possível mecanismo etiopatogênico semelhantes incidindo em órgãos distintos. Recentemente, o estudo de Berger et al. (31) com 60 casos de prostatodinia e o trabalho de Novicki et al. (5) com 29 casos de CI em homens comprovaram também como esses quadros clínicos são parecidos, induzindo a confusões diagnósticas e erros terapêuticos.

Alguns pesquisadores vêm tentando comprovar o envolvimento neurológico do plexo hipogástrico inferior e do nervo pudendo associado ou não a alterações ortopédicas na região sacrococcígea (2). Estas neuropatias podem desencadear um quadro clínico semelhante ao da prostatodinia, porém, ainda hoje existe dificuldade de precisar este diagnóstico. Em alguns casos, a eletromiografia pode registrar espasmos do esfíncter externo ou do assoalho pélvico e, em outros, mais raramente, a ressonância magnética pode demonstrar a presença de cistos meningeais e meningomas de medula lombo-sacra. A osteíte pública que não é tão infreqüente nos esportistas, também pode mimetizar os sintomas de prostatodinia (32).

Finalmente existe quase uma unanimidade entre os pesquisadores e urologistas quanto à interferência decisiva do fator psicossomático. O estresse ou

perturbações psiquiátricas podem ser os agentes primários que determinam as alterações urodinâmicas já mencionadas ou agir secundariamente sobre as doenças pélvicas existentes, intensificando ou perpetuando a sintomatologia. Berghuis et al. (33) identificou a presença de angústia e depressão em aproximadamente 60% dos pacientes portadores de prostatodinia.

Diagnóstico

Na avaliação diagnóstica da prostatodinia, o exame físico da próstata freqüentemente é normal e, às vezes, há referência de dor prostática de intensidade variada. Alguns casos apresentam pequeno aumento de leucócitos, mas não se detecta supuração ou bactérias no exame da secreção prostática ou na urina colhida após massagem da próstata.

A ultra-sonografia transretal da próstata e a ressonância nuclear magnética, poucas vezes solicitada, além de revelarem a próstata normal, são úteis para afastar a presença de outras patologias associadas.

A cistoscopia pode revelar esfíncter externo espástico, hipertrofia do colo vesical, graus variados de trabeculação vesical e ausência de outras patologias vésico-prostáticas. Nos casos em que houver dúvida da presença de CI, deve ser indicada também a hidrodistensão diagnóstica.

A avaliação urodinâmica ou a video-urodinâmica, são consideradas muito importantes para o diagnóstico da prostatodinia. Os achados principais são a redução do fluxo urinário, relaxamento incompleto do colo vesical e uretra prostática, pressão máxima de oclusão uretral anormalmente elevada em repouso, abertura parcial do esfíncter externo durante a micção e refluxo prostático ou para o ducto ejaculador registrados pelo vídeo.

A investigação neurológica deve ser indicada nos casos suspeitos de presença de neuropatias. A avaliação psicológica é muito importante num subgrupo de pacientes, já que alterações emocionais são constatadas com muita freqüência (33).

Tratamento

As novas perspectivas para o tratamento da prostatodinia fundamentam-se nos novos conhecimentos, sobretudo nos diagnósticos diferenciais e no planejamento terapêutico multidisciplinar.

Alguns autores ainda recomendam o uso de pelo menos um ciclo de 20 a 30 dias de antibióticos (quinolonas ou sulfas), face aos 60% de melhora ou cura já mencionados (26), entretanto não há base científica para tal procedimento. Existe um consenso na literatura e também é nossa opinião que se faça uma adequada investigação da condição clínica em cada caso estudado e, nessa condição, devem-se escolher os medicamentos mais apropriados. Em razão das alterações urodinâmicas descritas, o tratamento deve ser iniciado com um bloqueador alfa-adrenérgico por 6 meses tal como a doxazosina 4 mg ou a tansulosina 0.4 mg em dose única diária. A associação de ibuprofem 600 mg 3 a 4 vezes ao dia, por 7 a 10 dias, promove um alívio mais rápido dos sintomas (24). Se houver reincidência do quadro clínico, a medicação deverá ser repetida, toda vez que for necessário. Em pacientes estressados e portadores de mialgia tensional do assoalho pélvico, o diazepam 5 mg 3 vezes ao dia ou a amitriptilina 25 mg 2 a 3 vezes ao dia, proporciona bons resultados e poderá ser prescrito isoladamente ou associado aos alfa-bloqueadores (24). Medidas simples como banhos quentes e exercícios de relaxamento podem ajudar. Se não houver sucesso e na possibilidade do fator neurogênico estar presente, os neurologistas aconselham técnicas de biofeedback, eletro-estimulação ou modulação mioneural, até ser conseguido o equilíbrio tensional do assoalho pélvico (2).

É imprescindível conscientizar sempre os pacientes de que eles não são portadores de doença grave, apesar da frustração de alguns tratamentos mal sucedidos. Outra atitude importante é indicar a psicoterapia objetiva ou de suporte toda vez que for necessário.

SÍNDROME URETRAL

A síndrome uretral (SU) é outro quadro crônico bem definido de expressão dolorosa pélvica identificada principalmente na mulher. Foi conceituada pela primeira vez em pacientes que além dos sintomas dolorosos apresentavam polaciúria, disúria, urgência e hesitância miccional e nos quais não se definiu qualquer patologia urológica (3). A SU também pode ser episódica e a literatura refere que pelo

menos uma vez por ano aproximadamente 25% das mulheres apresentam sintomas irritativos vésico-uretrais transitórios, sendo a análise de urina e a urocultura normais (3,34).

Para alguns autores a SU apresenta quadro clínico sobreposto à CI, podendo mesmo ser seu estágio inicial (3,34). Desta forma existe na SU, tal qual na CI, a mesma complexidade de compreensão da etiopatogenia e as mesmas dificuldades diagnósticas e terapêuticas.

Etiopatogenia

A etiologia da SU ainda permanece indefinida. Diversos autores tentaram e não conseguiram demonstrar a teoria infecciosa nos casos crônicos (3). As investigações visaram identificar microrganismos habitualmente não detectados como a clamídia, micoplasma, gonococo, tricomonas, fungos e herpes genital determinantes de possíveis uretrites.

A teoria obstrutiva é a que tem mais defensores, porém sem existir ainda uma consistência científica na avaliação de Hanno (3). A fibrose periuretral com acúmulo de colágeno e perda das fibras musculares como causa de obstrução infravesical, ainda não foi comprovada. A estenose uretral na mulher é rara, e a obstrução dinâmica em razão da hipertonia esfínteriana, facilmente demonstrável pela urodinâmica, poderia sugerir o envolvimento neurogênico na SU. Entretanto estas alterações sofram influência da ação voluntária e, assim, a interpretação destes dados fica comprometida.

Como em outras síndromes dolorosas, na ausência de patologias orgânicas demonstráveis, a teoria psicogênica é sempre considerada. Baldoni et al. (35) demonstraram alta incidência da SU em pacientes ansiosos, depressivos, histéricos, hipocondríacos e nos submetidos a altos níveis de estresse.

Diagnóstico

Por ser doença de exclusão, o diagnóstico é feito com base na sintomatologia já mencionada e afastando outras doenças urinárias por meio de exames de urina, citológico, ultra-sonografia, cistografia, urodinâmica e cistoscopia.

Os exames laboratoriais habitualmente são normais e a ultra-sonografia exclui algumas doenças urológicas, evidenciando volume vesical normal. A

cistografia na fase miccional pode revelar divertículo uretral e estenose da uretra ou do meato uretral, simulando os sintomas da SU.

A cistoscopia simples pode excluir patologias uretrovesicais e a cistoscopia com hidrodistensão, sob sedação, é indicada nos casos crônicos e resistentes ao tratamento inicial, pois, às vezes, revela alterações inerentes à CI já descritas.

O estudo urodinâmico ou video-urodinâmico na SU demonstra os seguintes dados: pressão máxima de fechamento uretral instável e elevada, baixo fluxo urinário, abertura incompleta do colo vesical, calibre da uretra distal reduzido durante a micção, ausência de discinergia vésico-esfínteriana e capacidade funcional da bexiga normal (36). Estas alterações típicas da SU e semelhantes às da Pd definem o diagnóstico diferencial com a CI. A eletromiografia quando realizada concomitante ao estudo urodinâmico ou, eventualmente, na avaliação neurológica, pode registrar contrações espásticas da musculatura estriada do assoalho pélvico ou do esfínter uretral, presentes em algumas neuropatias (36).

As avaliações ginecológica e psicológica sempre que necessário também são importantes.

Tratamento

Na estratégia do tratamento desta síndrome, recomenda-se iniciar com medidas conservadoras e só após o fracasso destas, avaliar a necessidade de métodos invasivos.

Diversos autores aconselham (3), para casos recentes ou ainda não tratados, um ciclo de antibioticoterapia com doxiciclina, eritromicina, trimetoprim-sulfametoaxazol ou metronidazol, objetivando tratar eventuais bactérias não detectadas pelos exames habituais. Em mulheres menopausadas a suplementação estrogênica pode ser efetiva, mas é necessário cuidado com uso rotineiro e persistente da estrogenoterapia local. Para os pacientes nos quais a urodinâmica revele nítido aumento da pressão uretral e colo vesical, a doxazosina 2 a 4 mg ao dia ou a tansulosina 0.4 mg ao dia, entre os diversos alfa-bloqueadores disponíveis, promove a melhora do fluxo urinário com alívio da sintomatologia (3). Se houver um nível de estresse significativo, a associação do diazepam, de 5 a 15 mg ao dia, proporciona bom

equilíbrio tensional do assoalho pélvico. Nos casos de espasticidade do esfínter uretral e/ou hiperatividade do assoalho pélvico, deve-se indicar um agente miorrelaxante, tal como o baclofeno na dose inicial de 5 a 10 mg ao dia e aumento progressivo a cada 3 dias até atingir 10 mg 3 vezes ao dia. Ele atua como inibidor da contração do músculo esquelético, diminuindo o espasmo do diafragma urogenital por ação medular. Nestes pacientes, associar um diazepínico como já descrevemos também é muito eficaz (2).

Para os casos de evolução crônica, em que o quadro sintomático é semelhante à CI ou à Pd nos homens, deve ser considerada a estratégia terapêutica já descrita anteriormente para tais patologias, com benefícios imprevisíveis, até por haver muitas resoluções espontâneas.

Em razão da crença de que a constrição por fibrose em torno da uretra distal era a causa da SU, a dilatação uretral foi por muito tempo a principal terapêutica urológica (3). Atualmente poucos serviços ainda adotam este procedimento, pois não há base científica para utilização de tal método.

Procedimentos cirúrgicos referidos por Hanno (3) em sua revisão da literatura, como uretroplastia externa da uretra distal, fulguração ou criocirurgia para eliminar supostas uretrites, somente devem ser indicados em situações extremas.

Os melhores resultados terapêuticos ocorrem nas abordagens multidisciplinares, incluindo a psicoterapia, essencial para muitos pacientes em que é notória a presença do fator psicogênico (35).

ORQUIALGIA

A dor crônica nos testículos, constante ou episódica, sem causa orgânica definida, quase sempre é um problema de difícil.

A incidência e a prevalência deste problema são desconhecidas, mas a média de idade da maioria dos pacientes é ao redor dos 30 anos (37). A dor testicular pode ser uni ou bilateral, pode estar circunscrita ao escroto ou irradiar-se para a virilha, pênis, períneo, abdome, pernas ou dorso. Em raros casos há referência de disfunção erétil concomitante. A dor surge, em geral, espontaneamente, sem um fator desencadeante, sobretudo se ela é primária. A

orquialgia crônica muitas vezes é secundária a várias doenças que devem ser lembradas como hérnia inguinal, varicocele, hidrocele, espermatocèle, infecção crônica, processo inflamatório traumático repetido do escroto (moto, bicicleta, cavalo, calça apertada, etc.) e torção parcial do testículo. Também poderá ocorrer no pós-operatório de cirurgias do testículo e bolsa escrotal, inclusive vasectomia (37). Wesselman et al. (2) revisou a literatura e citou outras doenças que podem estar envolvidas na orquialgia: patologias ureterais distais; neuropatias primárias do nervo ilio-inguinal, iliofemural ou do plexo hipogástrico superior e inferior (nervos que suprem os componentes escrotais); neuropatias dos nervos citados em razão de aneurisma da aorta ou da artéria ilíaca comum; hérnias de disco; diabetes e 8% a 25% das fibroses retroperitoneais abdomino-pélvicas. Os envolvimentos da varicocele, hidrocele e espermatocèle são questionáveis e considerados achados coincidentes.

A história cuidadosa, o exame físico geral e o exame urológico criterioso podem nos induzir ao diagnóstico. Exames de Rx, ultra-som, tomografia e ressonância são importantes para diagnosticar ou excluir algumas doenças pélvicas que possam justificar a orquialgia.

Se apesar dessa ampla avaliação, o diagnóstico primário não for feito e houver persistência da dor, torna-se necessário uma detalhada avaliação neurológica. No entanto, deve-se ter em mente que aproximadamente 25% dos pacientes continuarão sem diagnóstico etiológico (2). A avaliação psicológica é fundamental, pois com certa freqüência a etiologia pode ser excesso de estresse e/ou fatores depressivos, que além da dor também influenciam o comportamento e até a vida sexual dos pacientes.

O tratamento visa identificar a causa da síndrome dolorosa e tratá-la adequadamente sempre que for possível. Nos pacientes nos quais não se detecta a causa primária, o urologista precisa tomar cuidado para não realizar cirurgias desnecessárias que podem levar ao insucesso. Costabile et al. (37) estudaram 48 pacientes com orquialgia crônica, nos quais já tinham sido feitas 74 cirurgias, ou seja, em média 1.6 cirurgias por paciente sem sucesso. As cirurgias foram: epididimectomia em 11, varicocelectomia em 11, exploração inguino-escrotal em 10, orquiectomia

em 10, vasectomia em 9, herniorrafia inguinal em 7, ressecção transuretral da próstata ou colo vesical em 3 e outros procedimentos (não especificados) em 13.

Antes de qualquer medida invasiva e irreversível, deve-se tentar o tratamento clínico. O uso de antibióticos e antinflamatórios não tem base clínica e não leva a bons resultados. A indicação mais apropriada são os anti-depressivos, ansiolíticos ou opiáceos com resultados satisfatórios. Nos pacientes em crise dolorosa não controlável, pode-se optar pelo bloqueio lombar simpático ou do cordão espermático com anestésico local. O bloqueio lombar simpático é indicado ocasionalmente e pode ser realizado por especialista em caráter ambulatorial (38). O bloqueio do cordão espermático é mais habitual e facilmente realizado ambulatorialmente pelo urologista, injetando cerca de 5 ml de cloridrato de bupivacaína a 0.5% sem vasoconstritor, associado ou não a 2 a 3 ml cloridrato de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, no trajeto dos elementos do cordão. Mesmo sem comprovação evidente, a associação de 40 mg de metilprednisolona aos anestésicos citados parece proporcionar resultados melhores e mais duradouros (39). Se não houver sucesso com as terapias conservadoras seqüencialmente, indica-se a denervação completa do cordão espermático, preferencialmente, por microcirurgia (40). A denervação por via laparoscópica parece propiciar os melhores resultados, de acordo com o estudo recente de Cadeddu et al. (41). Epididimectomia e orquiectomia são medidas lembradas, porém somente devem ser utilizadas como último recurso (37,39).

Finalmente, a psicoterapia é imprescindível para o apoio terapêutico e para o alívio dos transtornos depressivos em situações mais complexas.

DOR PENIANA

Contrastando com a síndrome dolorosa crônica dos outros órgãos genitais, a dor peniana crônica parece ser rara, quer seja primária ou secundária. Existem poucas referências na literatura sobre a dor crônica do pênis. Os episódios agudos são mais freqüentes como consequência de diversas formas de traumatismo, parafimose, priapismo, doença de Peyronie, herpes genital e injeção de drogas por

disfunção erétil (42,43). Todos estes quadros, tratados ou não, raramente se tornam crônicos. Entretanto, os pacientes com implante de prótese peniana, que em geral evoluem com discreta dor transitória, podem sofrer de dor crônica em razão de rejeição ao material ou por causa da deformidade da prótese (43). A hérnia inguinal, provavelmente promovendo a irritação constante do nervo ilio-inguinal que supre a base do pênis, é outra causa possível de dor persistente (44). A dor peniana crônica pode ser um sintoma associado às queixas de prostatodinia. Outras causas possíveis são os traumatismos e inflamações persistentes do nervo pudendo ou a existência de outras doenças neurológicas regionais. O envolvimento específico de fatores psicológicos é desconhecido, sendo pouco comum a coexistência de disfunção erétil.

O diagnóstico da dor peniana crônica visa a determinação da causa, pois o tratamento dela quando identificada, em geral, soluciona o problema. Raramente há dificuldades terapêuticas que exijam medidas drásticas como, eventualmente, ocorrem nas demais doenças que ocasionam a síndrome da dor pélvica crônica.

REFERÊNCIAS

1. Collins M, Stafford R, Barry M: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol*, 159: 1224-1228, 1998.
2. Wesselmann U, Burnnet AL, Heinberg LJ: The urogenital and rectal pain syndromes. *Pain*, 73: 269-294, 1997.
3. Hanno PM: Interstitial Cystitis and Related Diseases. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, Wein JA (eds.). *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Sanders Company, pp. 631-652, 1998.
4. Nigro DA, Wein AJ, Foy M, Parsons CL, Williams M, Nyberg LM Jr., Landis R, Cook YLM, Simon LJ, The ICDB Study Group: Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the interstitial cystitis data base (ICDB) study. *Urology*, 49: 86-92, 1997.
5. Novicki DE, Larson TR, Swanson SK: Interstitial cystitis in men. *Urology*, 52: 621-624, 1998.
6. Ratner V, Taylor N, Wein AJ, Hanno PJ: Epidemiology of interstitial cystitis: population based study (Letters to the Editor). *J Urol*, 162: 500, 1999.
7. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ: Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*, 161: 549-552, 1999.
8. Berger RE, Miller JE, Rothman I, Krieger JN, Muller CH: Bladder petechiae after cystoscopy and hydrodistension in men diagnosed with prostate pain. *J Urol*, 159: 83-85, 1998.
9. Parsons CL: The role of the glycosaminoglycan layer in bladder defense mechanisms and interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*, 4: 373-379, 1993.
10. Maskell R: Broadening the concept of urinary tract infection. *Br J Urol*, 76: 2-8, 1995.
11. Naber SP: Molecular Pathology: diagnosis of infectious disease. *N Engl J Med*, 331: 1212-1215, 1994.
12. Warren JW: Interstitial cystitis as an infectious disease. *Urol Clin North Am*, 21: 31-39, 1994.
13. Moskowitz MO, Byrne DS, Callahan HJ, Parsons CL, Valderrama E, Moldwin RM: Decreased expression of a glycoprotein component of bladder surface mucin (GP1) in interstitial cystitis. *J Urol*, 151: 343-345, 1994.
14. Bushman W, Goolsby C, Grayhack JT, Schaffer AJ: Abnormal flow cytometry profiles in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 152: 2262-2266, 1994.
15. Galli SJ: New concepts about the mast cell. *N Engl J Med*, 328: 257-265, 1993.
16. Anderson JB, Parivar F, Lee G, Wallington AG, MacIver AG, Bradbrook RA, Gingell JC: The enigma of the interstitial cystitis: an autoimmune disease? *Br J Urol*, 63: 58-63, 1989.
17. Miller CH, Mac Dermott JP, Quattrocchi GA, Broderick GA, Stone AR: Lymphocyte function in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 147: 592-595, 1992.
18. Wroclawski ER: Envolvimento vesical no lupus eritematoso sistêmico. (Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), 1987.
19. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kuzek J, Nyberg L Jr., The Interstitial Cystitis Database

CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

- Study Group: The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol*, 161: 553-557, 1999.
- 20. Bruschini H, Simonetti R: Cistite intersticial. In: Schor N, Srougi M (eds.). *Nefrologia e Urologia Clínica*. São Paulo, Savier, pp. 176-180, 1998.
 - 21. Hanno PM: Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 21: 89-92, 1994.
 - 22. Ho NJ, Koziol JA, Parsons CL, Barlow W, Weis NS: Natural history of interstitial cystitis in 274 patients receiving sulfated polysaccharide therapy. *Urology*, 53: 1133-1139, 1999.
 - 23. Korting CE, Smith SD, Wheeler MA, Weiss RM, Foster HE Jr.: Randomized double -blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 161: 558-565, 1999.
 - 24. Meares EM Jr.: Prostatitis and related disorders. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, Wein JA (eds.). *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Sanders Company, pp. 618-628, 1998.
 - 25. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, Alexander RB, Farrar JT, O'Leary MP, Chronic Prostatitis Collaborative Research Network: National Institute of Health chronic prostatitis syndrome index development and validation of new outcome measure. *J Urol*, 162: 369-375, 1999.
 - 26. De La Rosette JJMCH, Hubregtse MR, Karhaus HFM, Debruyne FMJ: Results of a questionnaire among Dutch urologists and general practitioners concerning diagnostics and treatment of patients with prostatitis syndrome. *Eur Urol*, 22: 14-19, 1992.
 - 27. Doble A, Thomas BJ, Walker MM: The role of chlamydia trachomatis in chronic abacterial prostatitis: a study using ultrasound guided biopsy. *J Urol*, 141: 332-337, 1989.
 - 28. Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KED: Intra-prostatic urinary reflux: an antibiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol*, 54: 729-732, 1982.
 - 29. Ramirez CT, Ruiz JA, Gomez ZA, Orgaz RE, Del Rio Samper S: Crystallographic study of prostatic calculi. *J Urol*, 124: 840-843, 1980.
 - 30. Miller JL, Rothman I, Bavendam TG, Berger RE: Prostatodynia and interstitial cystitis: one and the same? *Urology*, 45: 587-589, 1995.
 - 31. Berger RE, Miller JE, Rothman I, Krieger JN, Muller CH: Bladder petechiae after cystoscopy and hydrodistension in men diagnosed with prostate pain. *J Urol*, 159: 83-85, 1998.
 - 32. Buck AC, Crean M, Jenkins IL: Osteitis pubis as a mimic of prostatic pain. *Br J Urol*, 54: 741-744, 1982.
 - 33. Berghuis JP, Heiman JR, Rothman I, Berger RE: Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. *J Psychosom Res*, 41: 313-325, 1996.
 - 34. Wilkins EGL, Payne SR, Pead PJ, Moss ST, Maskell RM: Interstitial cystitis and the urethral syndrome: a possible answer. *Br J Urol*, 64: 39-44, 1989.
 - 35. Baldoni F, Baldaro B, Ercolani M, Emili E, Trombini G: Urethral syndrome: a study in psychosomatic urology. *Psychoter Psychosom*, 52: 114-118, 1989.
 - 36. Barbalias GA, Meares EM Jr.: Female urethral syndrome: clinical and urodynamic perspectives. *Urology*, 23: 208-212, 1984.
 - 37. Costabile RA, Hahn M, Macleod DG: Chronic orchialgia in the pain prone patient: the clinical perspective. *Am Urol Ass*, 146: 1571-1574, 1991.
 - 38. Plancarte RB, Velazquez R, Patt RB: Neurolytic Blocks of Sympathetic Axis. In: Patt RB (eds.). *Cancer Pain*. Philadelphia, JB Lippincott Company, pp. 404-425, 1993.
 - 39. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K: Management of chronic orchialgia of unknown etiology. *Int J Urol*, 2: 47-49, 1995.
 - 40. Levine LA, Matkov TG, Lubenou TR: Microsurgical denervation of the spermatic cord: treatment of chronic orchialgia. *J Urol*, 155: 1005-1007, 1996.
 - 41. Cadeddu JA, Bishoff JT, Chan DY, Moore RG, Kavoussi LR, Jarrett TW: Laparoscopic testicular denervation for chronic orchialgia. *J Urol*, 162: 733-736, 1999.
 - 42. Godschalk M, Gheorghiu D, Katz PG, Mulligan T: Alkalization does not alleviate penile pain in-

- duced by intracavernous injection of prostaglandina E1. J Urol, 156: 999-1000, 1996.
43. Moncada I, Hernández C, Jara J, Hernández L, Lafuente J, Lledó E, Rodriguez E, Tejada IS: Buckling of cylinders may cause prolonged penile pain after prosthesis implantation: a case control study using magnetic resonance imaging of the penis. J Urol, 160: 67-71, 1998.
44. Corder AP: Penile pain and direct inguinal hernia. Br J Hosp Med, 42: 238, 1989.

Received: February 1, 2000

Accepted after revision: November 13, 2000

Correspondence address:

Dr. Arcílio De Jesus Roque
Alameda dos Jurupis, 455, Cj. 64 / 65
São Paulo, SP, 04088-001, Brazil
Fax: ++ (55) (11) 5052-1965

THE HISTORY OF BRAZILIAN REPUBLIC WAS ALMOST CHANGED BY A BLADDER STONE

E. ALEXSANDRO DA SILVA

Urogenital Research Unit, State University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ABSTRACT

Purpose: The transition from Empire to Republic was a very troubled period in the Brazilian political history. Prudente de Moraes (1841-1902) was the first civilian president of Brazil and suffered from bladder calculi during his government (1894-1898). The author aims to report the impact of the President's urological treatment on the establishment of Brazilian Republic.

Materials and Methods: An extensive review of the literature and analysis of original documents and personal letters were performed and evaluated.

Results: Prudente de Moraes suffered from bladder calculi since the beginning of his mandate. His symptoms worsened and surgery was needed. Drs. Pedro Afonso and Oscar Bulhões performed a suprapubic cystolithotomy on October 29, 1896. There was a political conspiracy to replace the president during his convalescence. However, he recovered his good health and returned to presidential activities. He governed until the end of his mandate, defending the republican regime.

Conclusion: The establishment of Brazilian Republic was almost changed by a bladder calculus.

Key words: bladder; bladder calculous; history of medicine; lithotomy

Braz J Urol, 27: 72-77, 2001

INTRODUÇÃO

Prudente José de Moraes Barros nasceu em Itú, a 4 de outubro de 1841. Cresceu em uma época onde as idéias republicanas e abolicionistas se fortaleciam progressivamente. Entrou para a política ainda jovem e participou da fundação do Partido Republicano, que iria sustentar a oposição aos monarquistas. Sua carreira foi coroada de sucessos, uma ascensão contínua, que culminou com a presidência do país. Ele foi o primeiro presidente civil e eleito pelo povo (1).

Entretanto, é preciso compreender que o momento que o Brasil então vivia era grave. A passagem de Monarquia para República era recente e o novo regime necessitava de uma consolidação maior. Prudente de Moraes, recém eleito presidente, tinha os florinistas e os monarquistas que se opunham radicalmente. As palavras de seu secretário Rodrigo Otávio nos

transmitem bem o clima político daquela época: “A hostilidade à nova ordem de coisas que Prudente encarnava, era manifesta, palpável, flagrante. Pouca gente, mesmo, acreditava na transmissão regular e pacífica do poder; muito poucos esperavam que esses derradeiros dias do período Constitucional fossem, de fato, os derradeiros dias do governo do Marechal (Floriano)...” (2,3). Temia-se a instalação de uma ditadura, que felizmente não aconteceu. Prudente de Moraes assumiu a presidência da República dos Estados Unidos do Brasil a 15 de novembro de 1894. Entretanto, os temores continuaram. Durante um governo difícil, ameaçado por um golpe de Estado, complicado por várias revoluções internas, problemas internacionais de divisas territoriais e para piorar mais a sua situação, padeceu de um cálculo vesical, sendo necessário uma litotomia que até então era considerada uma temível intervenção cirúrgica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma extensa revisão sobre a calcose vesical de Prudente de Moraes durante o seu governo na presidência do Brasil (1894-1898). Foram pesquisados jornais da época, os acervos bibliográficos do Centro de Referência da República, no Museu da República, Palácio do Catete (RJ), os da Biblioteca Nacional (RJ), os do Museu Republicano da Convenção de Itú (SP), os do Museu Prudente de Moraes em Piracicaba (SP) e os da Academia Nacional de Medicina (RJ). Foram analisados o tratamento cirúrgico e a repercussão da sua enfermidade sobre o processo de consolidação da república brasileira.

RESULTADOS

Embora seja difícil precisar quando Prudente de Moraes começou a tornar-se sintomático, está claro que seu cálculo vesical foi uma enfermidade crônica, como ele mesmo descreveu: "...meu organismo, já depauperado pelos sofrimentos ocasionados durante alguns anos pelo cálculo na bexiga..." (4). Seguramente ele já era portador do cálculo quando assumiu a presidência. Em carta de janeiro de 1895, disse a uma de suas filhas: "...eu vou me aguentando: há quinze dias voltou-me o incômodo da bexiga, mas felizmente, durou pouco..." (4). As crises começaram a ser mais freqüentes e intensas, causando um grande desconforto. Em outra carta, enviada ao seu amigo Antônio Teixeira Mendes, datada de 9 de outubro de 1895 pode-se ler: "...Cheguei aos 54 anos - mas tão cansado e abatido como se tivesse chegado aos 64: envelheci 10 anos por antecipação – resultado da enfermidade e do enorme peso que suporto há longos 11 meses..." (5). Irritado com a oposição política e também com o cálculo vesical que o faz a todo momento recordar que possui uma bexiga, Prudente escreve a seu grande amigo e companheiro político Bernardino de Campos, no dia 10 de janeiro de 1896: "...O meu maior desejo é ver-me livre deste inferno – e ocupar-me, durante o resto da vida, de minha saúde arruinada..." (5). Os sintomas começaram a se intensificar de tal modo que lhe dificultavam o trabalho. Em 29 de setembro de 1896 escreveu ao seu filho Antônio: "...Continuo a sofrer mais ou menos dos

meus incômodos, tendo dias em que impedem-me completamente de trabalhar..." (4). Agravou-se o seu estado de saúde, tornando-se indispensável uma intervenção cirúrgica para retirar o cálculo da bexiga.

No dia 29 de outubro de 1896, às 9 horas da manhã, na sua residência de verão, no Morro do Inglês (atual Ladeira do Ascurra, Cosme Velho, no Rio de Janeiro), Prudente de Moraes foi operado pelo Dr. Barão de Pedro Afonso Franco (Figura-1), acompan-



Figure 1 - Dr. Pedro Afonso de Carvalho Franco (1845-1920).

nhado do Dr. Oscar de Bulhões (Figura-2) e auxiliados pelos Drs. Toledo Dodsworth e Paulino Werneck. Assistiram à operação os Drs. Barata Ribeiro, Rodrigues Lima e Cesário Motta (6,7). Foi realizada



Figure 2 - Dr. Oscar Adolfo de Bulhões Ribeiro (1846-1898).

uma talha hipogástrica (cistolithotomia suprapúbica), sendo retirado um cálculo de cerca de 3.5 cm de diâmetro. A intervenção durou aproximadamente uma hora (6,8). A incisão foi suturada por planos e foram colocados um dreno hipogástrico e sonda vesical via uretral de demora. Realizava-se lavagem vesical com solução bórica. No quinto dia do pós-operatório foi fechada a sonda de demora e se esvaziava a bexiga a cada 2 ou 3 horas. No sexto dia de pós-operatório se realizou a retirada do dreno hipogástrico. Entretanto, ao oitavo dia depois da cirurgia, apresentou extravasamento de urina para o espaço perivesical, sendo reinstalado um dreno hipogástrico. Em uma rápida conferência entre os Drs. Barão de Pedro Afonso, Oscar Bulhões e Barata Ribeiro, decidiu-se realizar no mesmo dia, às 16:00 h, a sifonagem da bexiga (tipo de drenagem vesical) (9,10).

O estado de saúde do presidente piorou, desencadeando uma crise política. Diante da conhecida mortalidade dos pacientes submetidos à talha vesical, criou-se um clima de expectativa. Discutiu-se muito a questão de sua substituição. A esse respeito, o então senador Manuel de Moraes escreveu ao amigo Antônio Teixeira de Mendes: "...O presidente, no dizer dos 5 médicos que o estão tratando, não corre mais perigo algum, mas está muito magro, com a

ferida da operação ainda aberta e sofrendo de empaixações por estarem os intestinos em estado de preguiça. A convalescença será algum tanto demorada – demora que aconselha a passagem do governo ao vice-presidente..." (4,5).

Em carta do dia 10 de novembro de 1896, a conselho do Dr. Pedro Afonso, Prudente de Moraes passou temporariamente o cargo de presidente da República a Manuel Vitorino Pereira, que era seu Vice (11). Divulgada a notícia do estado de saúde do presidente e o seu afastamento para recuperar-se, manifestou-se abertamente a conspiração que se vinha processando. Vitorino sugeriu que Prudente de Moraes renunciasse amigavelmente ao cargo, mas encontrou uma grande resistência: Bernardino de Campos. O senador e grande amigo de Prudente de Moraes percebeu que a idéia de Vitorino seria um golpe irregular na legalidade do regime republicano (4).

Por recomendação médica, Prudente de Moraes deixou o Morro do Inglês e foi completar sua convalescença em Teresópolis (RJ). O Presidente escreveu a uma de suas filhas em 8 de dezembro de 1896: "...Desta vez deixei o Morro do Inglês sem saudades, porque sofri muito ali, onde quase morri..." (5). A idéia de haver-se aproximado da morte leva a Prudente de Moraes preocupar-se demasiado com a saúde dos seus familiares e amigos, como fica claro numa carta a uma de suas filhas, datada de 22 de dezembro de 1896: "... você tem aproveitado o remédio do Dr. Rocha Faria, sentindo-se já mais forte e animada: deve, pois, continuar a usar..." e segue "...vossa mãe – que está sendo incomodada por umas dores reumáticas no tornozelo do pé direito... Diga-me se o Faria ainda é vivo: tenho dúvida a respeito – porque durante toda minha enfermidade, que foi longa, recebi cartas, visitas e telegramas de amigos, conhecidos e até de desconhecidos, e só nada recebi de Faria...". Também a sublimação religiosa e a superstição estiveram presentes: "...Incluo 10\$000 para você cumprir a promessa que fez à aleijadinha – pelo meu restabelecimento – que, felizmente, se realizou..." e "...que todos os vossos gozem de saúde durante este ano (1897) – que deve ser melhor que o passado porque não é bissexto..." (5). Acreditava que pudera haver sido influência do ano bissexto o seu infortúnio cirúrgico.

Manuel Vitorino continuou com sua estratégia. Mudou a sede do governo para o palácio do Catete, nomeou novos ministros, deu uma nova orientação política e administrativa ao país, provocando a cisão do Partido Republicano Federal (3). Bernardino era o defensor mais forte de Prudente contra a voluptuosa investida de Vitorino e companheiros. Entretanto, pressionado em demasia, reclamava a volta de Prudente, que lhe contestou: "...Convém-me muito, para restauração completa das forças esgotadas, conservar-me em descanso por mais tempo; é mesmo o conselho dos médicos;... mas se for preciso prescindir-me disso...". Pouco tempo depois cede às pressões e volta para o governo: "...mas para que você não saia – entrarei eu, embora com sacrifício de saúde..." (5).

Prudente de Moraes reassume o governo no dia 4 de março de 1897, sem aviso prévio, para surpresa da oposição e do povo brasileiro. A volta inesperada do Presidente deixou a impressão de que assim procedera para salvar os interesses da República, como que denotando ter concorrido para isto a administração de Manuel Vitorino (12).

DISCUSSÃO

A litotomia, devido a uma altíssima mortalidade, gozou de má fama por vários séculos. Sabia-se que os pacientes que sobreviviam, tinham o estilo de vida alterado, ficavam deprimidos devido às seqüelas da cirurgia (13). Por isso, até finais do século XIX e princípios do XX, o diagnóstico de cálculo vesical ainda causava enorme apreensão, como foi o caso de Prudente de Moraes.

A talha vesical é considerada a cirurgia precursora da urologia, pois trouxe como consequência os litotridores cegos e os instrumentos endoscópicos, verdadeiros marcos a especialidade (13). Apesar de que a talha hipogástrica já havia sido realizada no século XVI, devido a uma inaceitável taxa de mortalidade foi abandonada em favor das talhas perineais. Até que em 1880 Petersen descreve, em um trabalho clássico, a obtenção de bons resultados com a talha hipogástrica, usando um balão endoretal e técnica asséptica (14). Este procedimento ganhou adeptos em todo mundo, embora fosse usa-

do somente nos casos muito complicados e ainda assim continha um risco considerável. As taxas de mortalidade européias da época eram de 22-30% e a pequena experiência brasileira no final do século XIX contava com 6 mortes entre 8 operados (15). Uma assustadora taxa de mortalidade de 75%. O vice-presidente Manuel Vitorino, que também era médico e cirurgião, conhecia as reais possibilidades do presidente (16). Só que inesperadamente, Prudente de Moraes reassumiu o governo depois de mais de 4 meses de convalescença.

A situação não havia melhorado desde que se afastara. A verdade é que piorara: uma tentativa de golpe, um Ministério novo e uma revolução em andamento (Guerra de Canudos). No congresso vociferava a oposição. Transbordava uma grave crise financeira. Pelo menos já não tinha mais aquela pedra na bexiga.

O primeiro a realizar no Rio de Janeiro uma litotomia com o procedimento de Bigelow foi o Dr. Barão de Pedro Afonso Franco, um ilustre cirurgião da época (15) (Figura-1). Gozava de muito prestígio, o que lhe valeu a responsabilidade pelo tratamento cirúrgico do Presidente. Posteriormente dedicou-se a assuntos diferentes da carreira, tendo sido diretor do Instituto Vacinogênico Municipal, onde Oswaldo Cruz iniciou sua atividade no Rio de Janeiro (8).

O primeiro a realizar com sucesso uma cistolithotomia suprapúbica no Rio de Janeiro foi o Dr. Oscar Adolfo de Bulhões Ribeiro, em 1886 (15) (Figura-2). Embora fora controvérsia médica da época, Bulhões defendia a não sutura das paredes vesical e abdominal porque acreditava que os materiais e a técnica de sutura da bexiga não estavam aperfeiçoados o bastante e a ocorrência de fístula seria a regra (15). Infelizmente assim foi o caso de Prudente de Moraes, que teve de sofrer reintervenção ao modo de Bulhões. É provável que além de outros fatores clínicos, as conveniências políticas e o desejo de pronto restabelecimento do presidente tenham influenciado na decisão inicial do tipo de abordagem a ser usada (17). Bulhões foi presidente do primeiro Congresso Cirúrgico realizado no Rio de Janeiro em 1889, onde apresentou brilhante monografia sobre os cálculos vesicais (15). Ele ainda se tornaria membro da Academia Nacional de Medicina um ano depois da cirur-

gia bem sucedida que realizou no presidente Prudente de Moraes.

Estes 2 pioneiros da cirurgia do cálculo urinário no Brasil, foram apenas 2 de vários outros grandes nomes existentes na época. Apesar de existirem alguns trabalhos, de muito boa qualidade, a bibliografia da história da urologia brasileira ainda é carente de grandes obras e isso dificulta muito qualquer trabalho histórico (18-20).

CONCLUSÃO

Nunca se saberá o que ocorreria se Prudente de Moraes não reassumisse o governo. O certo é que, com Manuel Vitorino no poder, homem com personalidade oposta à de Prudente de Moraes, a administração seria distinta, como realmente foi nos seus meses de interinidade (16). Por isso, pode-se afirmar que a história da república brasileira quase foi alterada por um cálculo vesical.

REFERÊNCIAS

1. Fleury, RS: Prudente de Moraes. São Paulo, Edições Melhoramentos, 1978.
2. Colectânea: Prudente de Moraes: O Primeiro Centenário de seu Nascimento (1841-1941). São Paulo, 1942.
3. Octávio Filho R: Prudente de Moraes: Sofrimento e Grandeza de um Governo. Rio de Janeiro, 1942.
4. Amaral AB: Prudente de Moraes: Uma Vida Marcada. São Paulo, Instituto Histórico e Geográfico, 1971.
5. Peixoto S: A tormenta que Prudente de Moraes Venceu! Editora Guaira Ltda, 1942.
6. Gazeta de Notícias. Rio de Janeiro: 30 de outubro de 1896. Ano XXII, N. 304
7. Jornal do Brasil. Rio de Janeiro: 30 de outubro de 1896. Ano VI, N. 304
8. Porto AG: Cirurgia e Cirurgiões. Rio de Janeiro, Irmãos Pongetti Editores, 1959.
9. Jornal do Brasil. Rio de Janeiro: 7 de novembro de 1896. Ano VI, N. 312
10. Gazeta de Notícias. Rio de Janeiro: 7 de novembro de 1896. Ano XXIII, N. 312
11. Jornal do Brasil. Rio de Janeiro: 11 de novembro de 1896. Ano VI, N. 316
12. Gazeta de Notícias. Rio de Janeiro: 5 de março de 1897. Ano XXIII, N. 64
13. Murphy LJT: The History of Urology. Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 1972.
14. Pousson A: Précis des Maladies des Voies Urinaires. Paris, Octave Doin, Éditeur, 1909.
15. Bulhões O: Freqüência dos Cálculos Vesicaes no Brasil: Resultados Operatórios. Trabalho apresentado ao Primeiro Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, em setembro de 1888. Rio de Janeiro, Typ. e Lith de Machado, 1888.
16. Porto AG: Factos e Perfis da Cirurgia Brasileira. Rio de Janeiro, Imprensa Nacional, 1919.
17. O Jornal. Rio de Janeiro: 11 de novembro de 1896. Ano I, N. 7
18. Condé E: A Urologia e sua História. Ministério da Educação e Cultura, 1958.
19. Manso EC: História da Urologia Paulista. São Paulo, 1951.
20. Aguinaga S: História da Sociedade Brasileira de Urologia. 1926-1999. Rio de Janeiro, BG Cultural, 1999.

Received: July 21, 2000

Accepted after revision: February 20, 2001

Correspondence address:

Dr. E. Alexsandro da Silva
Rua Almirante Tamandaré, 41 / 1112
Rio de Janeiro, RJ, 22210-060, Brazil
Fax: + + (55) (21) 587-6121
E-mail: uroalex@bol.com.br

COMENTÁRIO EDITORIAL

Nos últimos anos a mídia tem noticiado o envolvimento de personalidades nacionais e internacionais com doenças urológicas. São conhecidos os casos de carcinoma prostático do presidente François Mitterrand (1916-1996) que durante quatorze anos governou a França, aliás, o mais longo mandato desde Napoleão III, e dos ex-governadores do Estado de São Paulo, Paulo Salim Maluf (1979-1982) e Orestes Quérzia (1987-1991). Da mesma forma, recentemente faleceu o governador de São Paulo, Mário Covas Júnior (1995-1998 e 1998-2001), 2 anos após ter sido operado por carcinoma vesical.

O artigo em questão apresenta a mesma correlação. Entretanto, uma doença hoje considerada de baixa morbidade, a litíase vesical, quase tirou a vida do ex-presidente do Brasil, Prudente de Moraes e, por pouco, não alterou a história da política nacional há cerca de um século. A propósito, Prudente José de Moraes Barros juntamente com Francisco Rangel Pestana e Joaquim de Souza Murza formaram a Junta Governativa do Estado de São Paulo de 16/11/1889 a 14/12/1889. Ademais, Prudente de Moraes foi o pri-

meiro governador do Estado de São Paulo (14/12/1889 a 18/10/1890).

Este particular médico da vida de Prudente de Moraes, com certeza é desconhecido pela maioria não somente dos urologistas, como também dos médicos brasileiros. O autor tem o mérito de não somente trazer à baila um fato que merece ser conhecido, como também por ter sido extraído de ampla pesquisa realizada em diversas instituições médicas e culturais de diferentes cidades.

Infelizmente, a urologia brasileira está muito longe de valorizar a pesquisa que envolve a história da própria especialidade como um todo, bem como de seus protagonistas, que no meu modesto modo de ver, tem o mesmo valor de que o de uma pesquisa básica pura. Assim, temos muito que aprender com várias instituições médicas europeias, que concernentes com a nossa especialidade, estão congregadas na associação europeia de urologia.

É de se esperar, pois, que mais e mais trabalhos nesta área sejam incentivados, realizados e divulgados.

Dr. Hélio Begliomini
São Paulo, SP

EFFECTS OF L-ARGININE AND L-NAME ON RENAL ISCHEMIA - REPERFUSION IN RATS

**ERNANI L. RHODEN, CLÁUDIO TELÖKEN, CARLOS A.V. SOUTO, CLÁUDIA R. RHODEN,
MÁRCIO L. LUCAS, A. BELLÓ-KLEIN**

Divisions of Urology and Pharmacology, Federal Foundation School of Medicine of Porto Alegre (FFFCMPA),
and Laboratory of Cardiovascular Physiology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRS), RS, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Nitric oxide (NO) is a very important peripheral and renal vasodilator derived from L-arginine in a reaction modulated by nitric oxide synthase (NOS). We here analyze the role of L-arginine/NO in the renal function and oxidative stress in rats submitted to renal ischemia-reperfusion.

Material and Methods: For the renal function, we used four groups of animals: control group; ischemia-reperfusion group; a group pretreated with L-NAME (an inhibitor of NOS); and a group pretreated with L-arginine. Serum creatinine was measured in the 24, 96, and 192 hours of reperfusion. In another six groups, we analyzed the oxidative stress through chemiluminescence initiated by tert-butyl hidroperoxide (QL). We used ANOVA, followed by Bonferroni's t test ($p < 0.05$) for statistical analysis.

Results: Renal ischemia-reperfusion significantly increased both renal dysfunction and oxidative stress, when compared with the control groups, in 24 and 96 hours of reperfusion ($p < 0.05$). L-NAME increased the levels of serum creatinine in 24 and 96 hours ($p < 0.05$), and also increased the oxygen species activity ($p < 0.05$) during renal ischemia-reperfusion. Furthermore, L-arginine significantly protected the renal function and also inhibited the increase in chemiluminescence induced by L-NAME ($p < 0.05$) during 24 and 96 hours of reperfusion.

Conclusion: Our results suggest that Nitric oxide (NO) has a protective effect against renal ischemia-reperfusion-induced injury in rats.

Key words: kidney; renal ischemia; nitric oxide; free radical; L-NAME; L-arginine
Braz J Urol, 27: 78-83, 2001

INTRODUÇÃO

No rim, a injúria tecidual decorrente da síndrome isquêmica-reperfusional é uma causa importante de disfunção orgânica em transplante renal, cirurgias de revascularização da artéria renal, nefrectomias parciais, bem como no tratamento cirúrgico de aneurismas da aorta supra-renal (1,2). Os mecanismos propostos para explicar a lesão secundária à isquemia-reperfusão tecidual são diversos: liberação de espécies ativas de oxigênio (EAO) durante a reoxigenação tecidual; acumulação leucocitária; e subsequente liberação de EAO adicionais e enzimas líticas (1,3). Fisiologicamente, o processo isquêmico,

no rim, é caracterizado por diminuição do fluxo sanguíneo renal, decréscimo da filtração glomerular e diminuição do coeficiente de ultrafiltração renal, além de disfunção tubular secundária à obstrução e dano do epitélio tubular (1,3,4).

O óxido nítrico (NO), conhecido como fator relaxante derivado do endotélio (FRDE), é um substrato do aminoácido L-arginina resultante da ação enzimática da óxido nítrico sintase (NOS). Revisões recentes têm demonstrado que o NO, além de ser um importante vasodilatador endógeno, parece exercer papéis relevantes dentro do contexto fisiopatológico do organismo humano (5-7). Além disso, supõe-se que o NO tenha papel ambíguo durante a isquemia-

reperfusão tecidual: na isquemia, ele parece proteger o tecido devido sua propriedade vasodilatadora e ação contra o acúmulo leucocitário; contudo, durante a reoxigenação do tecido isquêmico, o NO pode reagir com moléculas de superóxido (O_2^-) e formar o radical peroxinitrito ($ONOO^-$), um importante agente causador da lipoperoxidação de membranas celulares (6).

O objetivo de nosso estudo é verificar o comportamento da função renal de ratos pré-tratados com L-arginina (precursor do NO) ou com L-NAME (N^G -nitro-L-arginina-metil-éster - um inibidor da NOS) e submetidos à isquemia-reperfusão renal. Além disso, deseja-se estudar a participação do NO sobre a atividade das EAO na mesma situação. Com isso, pretende-se avaliar, indiretamente, a importância da via L-arginina/NO durante o evento isquêmico-reperfusional no rim.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 97 ratos Wistar, adultos, pesando entre 250 e 330 g, criados no Biotério da Disciplina de Farmacologia de nossa Faculdade. Durante o experimento, os animais foram mantidos em condições controladas de luz (ciclo claro das 7 às 19 horas) e temperatura ($22 \pm 2^\circ C$), recebendo água potável e ração padronizada ad libitum. Todos os experimentos foram aprovados por um Comitê Institucional de Uso e Cuidado de Animais em Experimentação.

Para o estudo da participação do NO sobre a função renal, no evento isquêmico-reperfusional, 39 animais foram divididos, aleatoriamente, em quatro grupos. Grupo C (controle/n = 10): ratos em que se dissecou o pedículo renal esquerdo, expondo-o por um período de 50 minutos (operação simulada). Grupo I-R (n = 10): grupo submetido à dissecção e clampeamento (com pinças vasculares atraumáticas) do pedículo renal esquerdo (com exceção do ureter) por um período de 50 minutos, seguida de reperfusão tecidual. Grupo L-NAME + I-R (n = 10): animais pré-tratados com L-NAME (Sigma, Brasil) (20 mg/kg; via intraperitoneal) 20 minutos antes da cirurgia de clampeamento da artéria e veia renais esquerdas, por um tempo de 50 minutos, com reoxigenação, logo a seguir, do rim isquêmico. Grupo L-arg + I-R (n =

10): grupo pré-tratado com L-arginina (Sigma, Brasil), na dose de 200 mg/kg (via i.p.), 20 minutos antes da cirurgia conforme o grupo anterior.

Todos os animais foram anestesiados com tiopental sódico (Cristália, Brasil) (50 mg/kg; via i.p.). O fechamento da cavidade nos animais, foi feito por planos, utilizando-se fios absorvíveis para o músculo e fios inabsorvíveis para a pele. Logo após as cirurgias, os animais foram acondicionados em gaiolas de plástico (17 x 34 x 18 cm), em número de 3 ou 4 ratos por gaiola, nas condições do biotério conforme citadas anteriormente. Procedeu-se, então, à coleta de amostras de sangue periférico (plexo retro-ocular) para dosagem das creatininas séricas de todos os ratos nos tempos de 24, 96 e 192 horas após o término dos procedimentos correspondentes a cada grupo. Para a coleta de sangue, os ratos foram anestesiados com éter etílico inalatório.

Para o estudo da interação entre o NO e as EAO durante a isquemia-reperfusão renal, 58 ratos foram divididos, aleatoriamente, em seis grupos. Grupo C (controle/n = 9): ratos em que se dissecou o pedículo renal esquerdo, expondo-o por um período de 50 minutos. Grupo I (isquêmico/n = 9): animais submetidos apenas à isquemia renal esquerda por 50 minutos. Grupo I-R (n = 10): grupo submetido ao clampeamento pedículo renal esquerdo (com exceção do ureter) por um período de 50 minutos, seguida de reperfusão tecidual por 50 minutos. Grupo L-NAME + I-R (n = 10): animais pré-tratados com L-NAME, 20 mg/kg (via i.p.), 20 minutos antes da cirurgia renal. Grupo L-arg + I-R (n = 10): grupo pré-tratado com L-arginina, na dose de 200 mg/kg (via i.p.), 20 minutos antes da cirurgia conforme o grupo anterior. Grupo L-NAME + L-arg + I-R (n = 10): animais submetidos ao pré-tratamento com L-NAME e, em seguida, com L-arginina, 20 minutos antes da cirurgia.

A indução anestésica foi feita conforme descrição anterior. Após os procedimentos, realizou-se, em seguida, as nefrectomias totais de todos os rins esquerdos dos animais, com o objetivo de utilizarmos o tecido renal para análise da atividade das EAO através do método de quimioluminescência iniciada por hidroperóxido de tert-butil (QL), que mede, em contas por segundo por miligrama de proteína (cps/mg de proteína), a ener-

gia luminosa emitida pelo retorno ao estado fundamental de carbonilas excitadas e oxigênio singlet durante o estresse oxidativo nas células renais (8).

Os níveis de creatinina sérica (em mg/dl) e os valores obtidos pela QL (em cps/mg de proteína), todos representados pela média \pm desvio padrão, foram submetidos à análise de variância de uma via (ANOVA), seguida pelo teste t de Bonferroni, sempre considerando-se um intervalo de confiança de 95% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Os valores médios de creatinina sérica para cada grupo, nos diferentes tempos de reperfusão re-

nal, estão representados graficamente na Figura. Os resultados demonstraram que a isquemia-reperfusão renal foi responsável por um acréscimo significativo dos níveis de creatinina sérica nas 24 e 96 horas de reperfusão ($p < 0.05$). Entretanto, os níveis de creatinina do grupo I-R demonstraram-se iguais aos do grupo controle nas 192 horas de reoxigenação tecidual (0.45 ± 0.07 vs. 0.42 ± 0.01 mg/dl; $p > 0.05$).

O pré-tratamento com L-NAME não trouxe um aumento significativo na disfunção renal, durante a síndrome isquêmica-reperfusional, nos períodos de 24 e 96 horas de recuperação pós-isquemia ($p > 0.05$); contudo, os níveis séricos de creatinina, quando comparados as do grupo isquêmico não tratado,

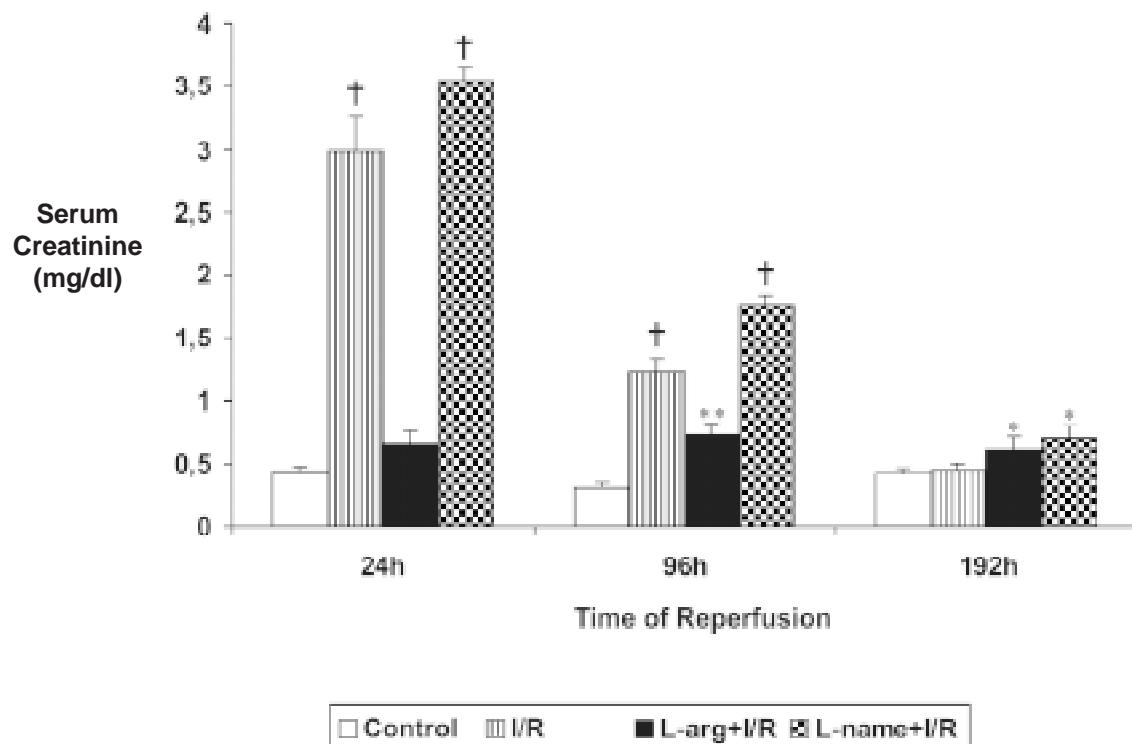


Figure 1 - Serum concentration of creatinine (Cr_s) in different periods of renal reperfusion in ischemic kidneys of rats submitted to previous treatment with L-arginine or L-NAME. †= $p < 0.05$, compared to Control, and to L-arginine (L-arg) + Ischemia/Reperfusion (I/R) groups. ** $p < 0.05$, when compared to Control Group. * $p < 0.05$, when compared to Control and Ischemia/Reperfusion (I/R) groups. Control Group: without renal Ischemia/Reperfusion (I/R); Ischemia/Reperfusion (I/R) Group: renal ischemia for 50 min; L-arginine + Ischemia/Reperfusion (I/R) Group: treated previously with L-arginine and submitted to renal ischemia; L-NAME + Ischemia/Reperfusion (I/R) Group: treated previously with L-NAME and submitted to renal ischemia.

Concentrações séricas de creatinina (Cr_s) em diferentes períodos de reperfusão renal de rins isquêmicos em ratos submetidos ao pré-tratamento com L-arginina ou L-NAMÉ. †= $p < 0.05$ quando comparados aos grupos Controle e L-arginina + Isquemia/Reperfusão. ** $p < 0.05$ quando comparado ao grupo Controle. * $p < 0.05$ quando comparados aos grupos Controle e Isquemia/Reperfusão. Grupo Controle: sem isquemia-reperfusão renal; Grupo Isquemia/Reperfusão (I/R): isquemia renal por 50 min; Grupo L-arginina + I/R: pré-tratado com L-arginina e submetido à isquemia renal; Grupo L-NAME + I/R: pré-tratado com L-NAME e submetido à isquemia renal.

mantiveram-se significativamente elevados ao término de 192 horas de reperfusão renal (0.70 ± 0.27 vs. 0.45 ± 0.07 mg/dl; $p < 0.05$).

A administração prévia de L-arginina diminuiu, significativamente, os níveis de creatinina sérica após 24 e 96 horas de reperfusão nos animais submetidos à isquemia renal ($p < 0.05$). No entanto, tal efeito benéfico da L-arginina não foi evidenciado após as 192 horas de reperfusão, visto que, neste momento, os níveis de creatinina demonstraram-se significativamente superiores aos do grupo isquêmico não tratado (0.61 ± 0.08 vs. 0.45 ± 0.07 mg/dl; $p < 0.05$).

Quanto à QL, os resultados obtidos estão arrolados na tabela. A isquemia per se não foi capaz de aumentar, significativamente, a atividade das EAO quando em comparação com o grupo controle (6360 ± 715 vs. 3763 ± 633 cps/mg de proteína; $p > 0.05$). Durante a isquemia-reperfusão renal, a expressão das EAO tornou-se significativamente maior em relação aos grupos isquêmico e controle ($p < 0.05$). No entanto, a L-arginina diminuiu, significativamente, o grau de lipoperoxidação das membranas renais durante após o procedimento de isquemia-reperfusão (5574 ± 909 vs. 13660 ± 1104 cps/mg de proteína; $p < 0.05$).

A administração prévia de L-NAME provocou um aumento significativo do estresse oxidativo das membranas renais, medido através da QL, durante o evento isquêmico-reperfusional ($p < 0.05$). Contudo, nos animais em que administrámos, simultaneamente, L-arginina e L-NAME, observamos um efeito protetor sobre os níveis de QL quando comparado ao grupo tratado apenas com L-NAME (5510 ± 767 vs. 17482 ± 4397 cps/mg de proteína; $p < 0.05$).

DISCUSSÃO

Sintetizando nossos achados, podemos verificar que a síndrome de isquemia e reperfusão renal causou um decréscimo importante da função renal e aumentou significativamente a atividade das EAO quando em comparação aos grupos controles. Além disso, houve um acréscimo significativo nos níveis de QL através da inibição da síntese de NO após a cirurgia ($p < 0.05$). Notou-se, ainda, que a adminis-

Table - Oxidative stress measured by the quimioluminescence (QL) technique in rats submitted to renal ischemia/reperfusion (I/R) and treated previously with L-NAME or L-arginine (L-arg).

Estresse oxidativo mensurado através da técnica de quimioluminescência (QL) em ratos submetidos à isquemia-reperfusão renal e tratados com L-NAME ou L-arginina (L-arg).

Groups	QL (cps/mg of protein)
Control (n = 9)	3763 ± 633
I (n = 9)	6360 ± 715
I/R (n = 10)	$13660 \pm 1104^*$
L-NAME + I/R (n = 10)	$17482 \pm 4397^{**}$
L-arg + I/R (n = 10)	5574 ± 909
L-NAME + L-arg + I/R (n = 10)	5510 ± 767

* $p < 0.05$ compared to Control; I; L-arg + I/R and L-NAME + L-arg + I/R groups; ** $p < 0.05$ compared to Control; I; L-arg + I/R and L-NAME + L-arg + I/R groups. Control Group: submitted to sham operation; I Group: renal ischemia for 50 min; I/R Group: renal ischemia-reperfusion on left side; L-NAME + I/R Group: previously treated with L-NAME and submitted to renal ischemia/reperfusion; L-arg + I/R Group: previously treated with L-arginine and submitted to renal ischemia/reperfusion; L-NAME + L-arg + I/R Group: previously treated with L-NAME + L-arginine and submitted to renal ischemia/reperfusion. The values represent the mean \pm standard deviation.

* $p < 0.05$ quando comparado aos grupos Controle; I; L-arg + I/R e L-NAME + L-arg + I/R; ** $p < 0.05$ vs. grupos Controle; I; L-arg + I/R e L-NAME + L-arg + I/R. Grupo Controle: submetido à cirurgia simulada; Grupo I: isquemia renal esquerda por 50 minutos; Grupo I/R: isquemia-reperfusão renal à esquerda; Grupo L-NAME + I/R: pré-tratado com L-NAME e submetido à I/R renal; Grupo L-arg + I/R: pré-tratado com L-arginina e submetido à I/R renal; Grupo L-NAME + L-arg + I/R: pré-tratado com as duas drogas e submetido à I/R renal. Cada valor representa média \pm desvio padrão.

tração prévia de L-arginina foi capaz de proteger a função renal e amenizar a atividade das EAO nos animais submetidos à isquemia-reperfusão renal. Evidenciamos, também, que os ratos pré-tratados ou com L-NAME ou com L-arginina demonstraram um retardamento na recuperação da integridade renal após o evento isquêmico, visto que esses animais apresentaram níveis séricos de creatinina estatisticamente superiores aos do grupo isquêmico não tratado, após 192 horas de reperfusão.

Durante a isquemia-reperfusão tecidual, as EAO, como o radical superóxido

(O_2^-), o radical hidroxil (OH^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) podem produzir injúria celular através das reações de lipoperoxidação das membranas mitocondriais, lisossômicas e plasmáticas, alterando, então, a estrutura e a função dessas membranas (8 + 9). No rim, tais alterações são responsáveis por um aumento da permeabilidade tubular com perda das funções de transporte, bem como redução da fosforilação oxidativa mitocondrial e liberação inapropriada de enzimas líticas lisossômicas que acelerariam o processo de degradação celular, com consequente diminuição da função renal (1,9,10).

A integridade da função renal depende do balanço entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores. Na isquemia renal, o dano sofrido pelo endotélio pode desencadear um ciclo vicioso de lesão isquêmica pelo aumento da liberação de substâncias vasoconstritoras (p.ex. endotelinas) e diminuição de substâncias vasodilatadoras (p.ex. NO) (1). Além disso, alguns autores supõem que o rim seja mais sensível às diminuições das reservas de NO do que outros tecidos, visto que a infusão prévia de L-NAME é capaz de reduzir, significativamente, a natriurese, a diurese e a filtração glomerular sem, contudo, causar alteração substancial dos níveis pressóricos médios (11,12).

Durante a fase de reoxigenação tecidual, o radical superóxido (O_2^-) pode reagir com o NO e formar o peroxinitrito ($ONOO^-$), um importante radical livre que medeia, ao menos em parte, as reações de lipoperoxidação das membranas celulares no evento isquêmico-reperfusional (11). Em nossos experimentos, vimos que a inibição da produção de NO pode exacerbar e o aminoácido L-arginina pode amenizar o dano causado pelas EAO durante a isquemia-reperfusão renal em ratos. Nossos resultados concordam com achados prévios, demonstrando que precursores do NO, especialmente L-arginina, podem exercer efeitos benéficos na isquemia-reperfusão tecidual (13,14). Isso talvez demonstre que a interação entre NO e as EAO seja um tanto benéfica, ressaltando o fato de que o NO, ao reagir com O_2^- , na formação de $ONOO^-$, atuaria como scavenger de O_2^- , impedindo, assim, a ação dessa última molécula sobre as membranas celulares, bem como a origem de outros radi-

cais (H_2O_2 e OH^-), causadores de injúria oxidativa (8,15). Com uma alteração do balanço na relação NO/ O_2^- , haveria uma tendência maior na produção de PAF (fator agregante plaquetário) e LTB_4 (leucotrieno B_4), através de reações envolvendo os radicais O_2^- e H_2O_2 , o que estimularia a adesão leucocitária, com consequente aumento da injúria oxidativa decorrente da isquemia-reperfusão tecidual (15).

A produção basal de NO é necessária para a manutenção da função glomerular normal, pois a inibição da síntese de NO é responsável por aumento da resistência arteriolar eferente, aumento da pressão dos capilares glomerulares e mudanças expressivas da histologia renal (4). Tem-se demonstrado, também, que a inibição do NO exacerbaria a disfunção renal, ao mesmo tempo que os precursores do NO são capazes de aumentar a função renal (16). De acordo com os achados de nosso estudo, tem-se verificado que o dano funcional do rim causado pela depleção das reservas de NO é transitório; isto é, após um período de disfunção renal, o órgão é capaz de retornar à sua função normal em poucos dias (11). Tal fato pode-se dever, em grande parte, à grande reatividade e à pequena duração do tempo de meia-vida do NO (6,7).

Bhardwaj et al. (1989) demonstraram que a L-arginina é capaz de diminuir, de modo significativo, a resistência vascular renal após evento isquêmico em rim isolado (17). Esse efeito protetor atribuído ao NO pode ser resultante de sua ação inibitória sobre o acúmulo leucocitário e da sua propriedade vasodilatadora durante a fase isquêmica (6).

Tendo-se em vista os nossos resultados, podemos concluir que o NO tem uma função relevante durante a isquemia-reperfusão renal, pois, com a inibição da produção de NO, há uma tendência em aumentar o grau de disfunção renal, bem como exacerbar os índices de estresse oxidativo ocasionado pelas EAO medido através da técnica de QL durante o evento isquêmico-reperfusional renal em ratos. Além disso, o aminoácido L-arginina é capaz de proteger a integridade funcional e diminuir a lesão provocada pelas EAO em rins pós-isquêmicos. Resta-nos saber, agora, a real eficácia dos precursores do NO em preservar a fisiologia renal, garantindo um efeito protetor total na síndrome de isquemia-reperfusão. Para isso, é preciso a utilização de novos parâmetros de análise da função renal, tais como

diurese, natriurese, Na^+ excretado e depuração da creatinina endógena, bem como utilização de novas dosagens e vias de administração do L-NAME e da L-arginina e emprego de novas técnicas para mensuração da atividade das EAO e da expressão da via L-arginina/NO durante a isquemia-reperfusão renal. Todo esse esforço objetivará, em futuro próximo, o possível emprego benéfico de substâncias moduladoras da via L-arginina/NO em diferentes situações clínico-cirúrgicas, especialmente naquelas em que o rim é submetido ao processo de isquemia e reperfusão.

REFERÊNCIAS

1. Bonventre JV: Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int*, 43: 1160-1178, 1993.
2. Defraigne JO, Detry O, Pincemail J, Franssen C, Meurisse M, Lamy M, Limet R: Direct evidence of free radical production after ischaemia and reperfusion and protective effect of desferrioxamine: ESR and vitamin E studies. *Eur J Vasc Surg*, 8: 537-543, 1994.
3. Weinberg JM: The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int*, 39: 476-500, 1991.
4. Waz WR, Van Liew JB, Feld LG: Nitric oxide metabolism following unilateral renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Pediatr Nephrol*, 12: 26-29, 1998.
5. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs A: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 43: 109-142, 1991.
6. Gross SS, Wolin MS: Nitric oxide: pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol*, 57: 737-769, 1995.
7. Lucas ML, Rhoden CR: Potencial terapêutico dos inibidores da óxido-nítrico-sintase. *Rev Bras Clin Terap*, 25: 28-36, 1999.
8. Rhoden EL, Rhoden CR, Mauri M, Lucas ML, Belló-Klein A, Telóken C, Souto CAV: Modelo experimental de isquemia-reperfusão renal em ratos: estudo do estresse oxidativo provocado pelos radicais livres derivados do oxigênio. *J Bras Urol*, 25: 431-436, 1999.
9. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*, 74: 1156-1164, 1984.
10. Baker GL, Corry RJ, Autor AP: Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion: protective effect of superoxide dismutase. *Ann Surg*, 202: 628-641, 1985.
11. Salazar FJ, Pinilla JM, López F, Romero JC, Quesada T: Renal effects of prolonged synthesis inhibition of endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension*, 20: 113-117, 1992.
12. Lahera V, Salom MG, Miranda-Guardiola F, Moncada S, Romero C: Effects of N^{G} -nitro-L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure. *Am J Physiol*, 261: F1033-F1037, 1991.
13. Nilsson B, Yoshida T, Delbro D, Andrius S, Friman S: Pretreatment with L-arginine reduces ischemia-reperfusion injury of the liver. *Transplant Proc*, 29: 3111-3112, 1997.
14. Burra P, Ferrarese M, Cadrobbi R, Calabrese F, Cardin R, Parnigotto A, Carraro P, Rigotti P: Effect of L-arginine and oligotide on liver ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc*, 29: 1992-1993, 1997.
15. Grisham MB: Interaction between nitric oxide and superoxide: role in modulating leukocyte adhesion in the posischemic microvasculature. *Transplant Proc*, 27: 2842-2843, 1995.
16. Chintala MS, Chiu PJS, Vemulapalli S, Watkins RW, Sybertz EJ: Inhibition of endothelium derived relaxing factor (EDRF) aggravates ischemic acute renal failure in anesthetized rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 348: 305-310, 1993.
17. Bhardwaj R, Moore PK: The effect of arginine and nitric oxide on resistance blood vessels of the perfused rat kidney. *Br J Pharmacol*, 97: 739-743, 1989.

Received: April 5, 2000

Accepted after revision: January 11, 2001

Correspondence address:

Dr. Ernani Luís Rhoden
Rua Jaraguá, 370/302
Porto Alegre, RS, 90450-140, Brazil