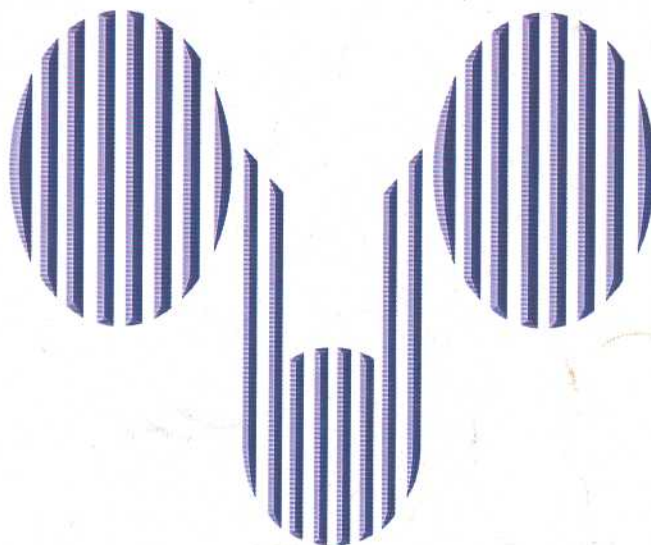


Brazilian Journal of

UROLOGY

(Founded in 1971 as Jornal Brasileiro de Urologia)
Official Journal of the Brazilian Society of Urology
Volume 27, number 5, September - October, 2001



XXIX Brazilian Congress of Urology
October 25-30, 2003 - Goiania - GO

Full Text Online Access Available
brazjurol.com.br

CONTENTS

421 Editor's Comment

CLINICAL UROLOGY

- 423 **Lithogenic Metabolic Profile Related to Gender in Patients with Calcium-containing Urinary Stones**
J. A. Lancina, S. Novas, J. Rodríguez-Rivera, G. Suárez, A. Blanco, M. González (Editorial Comment by P.S. Chandhoke)
- 432 **Epidemiological and Metabolic Evaluation in Renal Stone Patients Living in an Specific Region of Brazil**
W. S. Almeida, N. Schor
- 440 **Flexible Ureterorenoscopy with Holmium Laser in the Treatment of Symptomatic Caliceal Diverticulum**
M. Maríngolo, J. F. A. Claro, N. Gattas, M. Srougi
- 447 **Prospective Analysis of the Biochemical Recurrence of Prostate Carcinoma after Preservation of the Bladder Neck in Radical Prostatectomy**
L. J. Nesrallah, M. Srougi, A. Nesrallah, K. R. M. Leite
- 454 **Free to Total Prostatic Specific Antigen Ratio for the Diagnosis of Prostate Cancer**
E. L. Rhoden, C. E. Riedner, R. Maffessoni, D. Gobbi, C. Telöken, C. A. V. Souto (Editorial Comments by G.F. Carvalhal and H. Arruda)
- 461 **Analysis of the Association between Human Papillomavirus with Penile Carcinoma**
A.O. Gil, A.C. L. Pompeo, P. J. Goldstein, L. B. Saldanha, J. L. B. Mesquita, S. Arap

CASE REPORT

- 469 **Retroperitoneal Ganglioneuroma Endocrinologically Active**
G. C. Guimarães, B. M. Rossi, A. Lopes
- 472 **Post-Traumatic High Flow Priapism Treated with Superselective Embolization with Polyvinyl Alcohol**
M. El A. Müller, C. A. P. Centola Jr, A. A. Peixoto (Editorial Comment by L.C.D. Miranda)
- 475 **Priapism Due to "S" and "C" Hemoglobinopathy Successfully Treated with Finasteride**
H. Begliomini

PEDIATRIC UROLOGY

- 478 **The Role of Refluxing Distal Ureteral Stumps after Nephrectomy**
U. Barroso Jr., A. A. Calado, M. Zerati Filho

CONTENTS - continued from previous page

UROLOGICAL NEUROLOGY

- 483 Pubovaginal Sling Using the Porcine Small Intestine Submucosa for Stress Urinary Incontinence**
P. C. R. Palma, M. Dambros, C. L. Z. Riccetto, V. Herrmann, N. R. Netto Jr.
- 489 Detrusor Overactivity Symptoms Among Women with Stress Urinary Incontinence. Is the Medical History Reliable?**
C. A. Bezerra, P. E. Fuganti, J. M. C. Ruano, C. P. Barbosa, E. R. Wroclawski

INVESTIGATIVE UROLOGY

- 495 Urinary and Serum Cytokine Levels in Patients Undergoing SWL**
M. DüNDAR, İ. Koçak, Ç. Yenisey, M. Serter, B. Özeren
- 500 Effects of Malnutrition in the Testis**
E. C. Mota, A. M. Santos, F. P. Toste, F. J. B. Sampaio, C. F. Ramos

UROLOGICAL SURVEY

- 508 Endourology and Laparoscopy**
L. N. Castilho, M. L. Lima
- 510 Imaging**
A. Prando, N. M. G. Caserta
- 512 Oncology**
A. F. Toledo, N. Rodrigues Netto Jr., O. Clark
- 515 Urological Neurology**
A. C. Dias Filho, M. Rodrigues Netto

GENERAL INFORMATION

- 518 Information for Authors**
- 524 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.

EDITOR'S COMMENT

The September – October 2001 issue of the Brazilian Journal of Urology presents important contributions from different countries and the Editor would like to highlight some papers.

Doctor Lancina and colleagues (page 423) from La Coruña, Spain, present information on metabolic changes in relation to gender in patients with urolithiasis after studying 226 males and 274 females with comprehensive metabolic evaluation. They found that hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypocitraturia were more common in men than in women. Men excrete higher levels of calcium, phosphate, oxalate, uric acid and magnesium than women do; nevertheless, the differences in the calcium values were not statistically significant. On the other hand, women excrete higher levels of citrate than men. The authors concluded that these findings might afford women a metabolic profile of lower lithogenic risk.

Doctor Rhoden and co-workers (page 454) from Federal Foundation School of Medicine of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, attempted to determine the best free to total PSA ratio for the diagnosis of prostate cancer and BPH after studying 149 patients with PSA levels ranging from 4.1 to 10 ng/ml. All patients underwent ultrasound guided prostatic biopsy and 26.9% were found to have prostate carcinoma. The free to total PSA ratio for carcinoma and BPH was 12.6% and 21.2%, respectively. The authors found that a threshold of 11% is more accurate for the diagnosis of carcinoma in patients with PSA levels between 4.1 and 10 ng/ml.

Doctor Gil and associates (page 461) from State University of São Paulo, Brazil, studied the association of human papillomavirus (HPV) with penile epidermoid carcinoma in an impressive series of 55 patients. The authors found that HPV is strongly associated with penile carcinoma (30.9% of the cases). The relative risk of death for patients with penile carcinoma and HPV type-16 was 7.59 times greater than that for the virus negative group. The detection of coilocytosis presented a significant correlation with the presence of HPV type-16. Overall, it was found that the existence of HPV type-16 in the tumors was associated with increased mortality of the patients.

Doctor Barroso and co-workers (page 478) from São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil, studied the natural history of the remaining refluxing distal ureteral stump for a period of 17 years. The authors analyzed 25 patients submitted to nephrectomy followed by partial ureterectomy for vesicoureteral reflux into a non-functional kidney. They concluded that the remaining ureteral stump after total or partial nephrectomy presented a low rate of complications even in the presence of a high-grade reflux.

EDITOR'S COMMENT - *continued*

Doctor Dündar and associates (page 495) from Adnan Menderes University Medical School, Aydin, Turkey, evaluated the urinary and serum cytokine levels of Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in 21 patients, before and 2 hours after shock wave lithotripsy (SWL). The authors found no statistically significant difference in serum and urine cytokine levels before and after SWL. Therefore, SWL does not seem to cause an inflammatory response detectable with IL-1 β , IL-6 and TNF- α .

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

LITHOGENIC METABOLIC PROFILE RELATED TO GENDER IN PATIENTS WITH CALCIUM-CONTAINING URINARY STONES

JUAN A. LANCINA, SERAFÍN NOVAS, JAVIER RODRÍGUEZ-RIVERA, GERMÁN SUÁREZ, ANTONIO BLANCO, MARCELINO GONZÁLEZ

Department of Urology, Lithiasis and Renal Lithotripsy Unit, Juan Canalejo Hospital, La Coruña, Spain

ABSTRACT

Purpose: Little information is available on the metabolic changes found in relation to gender in patients with urolithiasis. In this study a comparison has been made of the metabolic profiles in men and women with calcium-containing urinary stones in order to identify possibly significant differences.

Materials and Methods: In the past five years, a total of 500 patients with calcium-containing urinary stones, 226 male (45.2%) and 274 female (54.8%), have undergone comprehensive metabolic evaluation. The mean age of the males was 46.3 years and of the females 46.9 years, with a range of 20 to 75 years for both sexes. A comparison has been made of the frequency of metabolic changes, the urinary biochemical parameters and the supersaturation index [AP (CaOx)] between a group of men and a group of women with calcium-containing urinary stones. The patients collected a 24-hour urine specimen after following a low calcium diet and the following measurements were made: total volume, creatinine, calcium, phosphate, uric acid, oxalate, magnesium and citrate. Specific gravity, pH and ammonia were determined in an isolated sample of urine. A calcium overload test was then performed in order to determine the calcium and creatinine in a 4-hour urine sample.

Results: Hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypocitraturia were more common in men than in women, whilst in women, hypercalciuria and a low urinary volume were more frequent with respect to men, though the differences in hypercalciuria were not statistically significant. Men excrete higher levels of calcium, phosphate, oxalate, uric acid and magnesium than women do, though the differences in the calcium values were not statistically significant. On the other hand, women excrete higher levels of citrate than men. The AP (CaOx) index is significantly higher in men than in women do.

Conclusions: Differences were observed between the metabolic profiles of men and women with calcium-containing urinary stones. In women, the lower urinary excretion of calcium, phosphate, oxalate and uric acid together with the higher excretion of citrate compared to men, affords them a metabolic profile of lower lithogenic risk; this is consistent with the lower reported prevalence of lithiasis and the lower tendency to recurrence in women compared to men.

Key words: urolithiasis; metabolism; calcium; risk factors; gender

Braz J Urol, 27: 423-431, 2001

INTRODUCTION

There is a clinical predominance of urolithiasis in men, with a ratio of 2-3: 1 compared to women (1). It has also been shown that a larger

percentage of women than men suffer their first episode of urinary stone disease at over 50 years of age. Furthermore, the probability of recurrence of urinary stones is higher in men than in women, with a ratio of 1.5: 1 (2). All these observations appear to

suggest the existence of different lithogenic metabolic profiles in men and in women that could explain the different clinical presentations. The pathogenic mechanism leading to this higher morbidity from urinary stone disease in men is still not fully understood. Although there could be a relationship with lifestyle and dietary habits, it is thought that the sex hormones, testosterone and the estrogens, are the true causative factors. Up to now, very few studies that report on the metabolic alterations observed in urinary stone disease have taken gender into account. This paper presents a study of the relationship between the lithogenic metabolic risk factors and gender in a group of patients with calcium-containing urinary stones.

MATERIALS AND METHODS

Over the past 5 years, a metabolic evaluation has been carried out on a total of 500 patients, 226 male (45.2%) and 274 female (54.8%), with calcium-containing urinary stones (calcium oxalate and/or phosphate). The mean age of the males was 46.3 years and of the females 46.9 years, with a range of 20 to 75 years for both sexes (Table-1). The patients were included in the study consecutively. The women were more inclined to agree to a metabolic evaluation. Any patient in whom a methodological error occurred in any phase of the study was excluded from the statistical analysis, as were patients with renal insufficiency (serum creatinine > 1.5 mg %), patients who had received treatment to reduce the urinary stone formation in the previous 6 months, the presence of urinary infection at the time of metabolic evaluation, patients with calculi of > 30 mm largest diameter, the finding of morphological or functional changes of the urinary tract (congenital or acquired) which predispose to urinary stone formation, the presence of foreign bodies in the urinary tract, or patients with a history of reconstructive surgery of the urinary tract, surgical urinary derivation (internal or external) or renal transplant.

The metabolic evaluation is designed in stages, following a protocol established for outpatients that we have described in a previous publication (3). The patient is asked to follow a low calcium (400-mg

calcium), purine-free diet for 3 days. A 24-hour urine sample is collected during the second and third days after starting the diet. One of the containers for the collection contains 20 ml of fuming hydrochloric acid at 37%. The patient is asked to drink similar volumes of water during the two days of the collection. On the fourth day after starting the low calcium diet, a fasting blood test is taken and a freshly voided urine sample is collected. After centrifugation of the blood sample, automatic analysis is carried out on an aliquot using a Technicon RA-1000 autoanalyser, measuring the creatinine, uric acid, calcium, phosphate and magnesium. In a second aliquot, using an apparatus with selective electrodes, the sodium, potassium, chloride and total carbonate are measured. A sample of the freshly voided urine specimen was used for determination of the pH, specific gravity, titratable acid, ammonium and study of the sediment; a second sample was cultured for microbiological examination.

Table 1 - Series of patients with urolithiasis.

	No. of Patients	Age (years)	
		Mean	Range
Total	500	47.4	75-20
Males	226 (45.2%)	46.3	75-20
Females	274 (54.8%)	49.9	75-20

The total volume of the 24-hour urine specimen was measured. The calcium, phosphate, oxalate, magnesium and citrate were measured in a sample of urine from the acid containing collection bottle and the creatinine, sodium, potassium, chloride and uric acid were measured in the urine from the container with no added acid. The analytical methods used for these determinations were the same as those for the blood sample except for the determination of citrate that was carried out manually using the citrate lyase enzyme method (Boehringer Mannheim reagent). The magnesium was determined by non-deproteinised calmagite colorimetry (BioMérieux Mg-Kit reagent) and the oxalate by the oxalate oxidase-peroxidase enzyme method (Sigma Diagnostics Oxalate reagent). The same day on which the patient attended for the laboratory tests, and after extraction of the blood test and collection of the freshly voided urine sample, the patient underwent

an oral calcium overload (1 g) test, with collection of the urine produced during the following 4 hours; the patient was advised that he should drink 500-1000 ml of water during this period. The volume of urine passed is noted and the calcium and creatinine determined.

After recording the analyses carried out in the blood sample, the freshly passed urine and the 24-hour urine after the low calcium diet and the 4-hour urine after calcium overload, a series of indices and quotients are calculated automatically by the Emusys computer program, facilitating the laboratory work enormously. The following calculations are made in the 24-hour urine: excretion of creatinine, calcium, calcium/kg weight, phosphate, oxalate, uric acid, magnesium, citrate, sodium, potassium and chloride; creatinine and uric acid clearances; tubular reabsorption of calcium and phosphate; the calcium / creatinine, phosphate / creatinine, oxalate / creatinine, uric acid / creatinine, magnesium / creatinine, citrate / creatinine, sodium / creatinine, potassium / creatinine and chloride / creatinine ratios. In the 4-hour urine specimen, the excretion of creatinine and calcium, the calcium / creatinine quotient and the creatinine clearance are calculated. Finally, the super-saturation index for calcium oxalate [AP (CaOx)] proposed by Tiselius (4) is calculated.

The metabolic alterations evaluated are: hypercalciuria (males: > 300 mg/d, females >250 mg/d); hyperoxaluria (> 45 mg/d); hyperuricosuria (> 800 mg/d); hypocitraturia (< 320 mg/d), hypomagnesuria (< 35 mg/d), low urinary volume (< 1.200 ml/d), changes in the urinary pH and distal renal tubular acidosis. The hypercalciuria could be absorptive, renal or resorptive. The absorptive hypercalciuria is divided into Pak types I, II or III. The resorptive hypercalciuria could be secondary to primary hyperparathyroidism or of other origin. Hyperoxaluria is divided into absorptive and endogenous. Absorptive hyperoxaluria could be dietary or enteric. Hyperuricosuria is divided into entero-renal and endogenous. The changes in urinary pH could be of acid (pH < 5.3) or alkaline (pH > 6.0) tendency. The criteria used for the diagnosis of these metabolic changes have been described in previous publications (3). In dietary absorptive hyperoxaluria

the oxalate decreases (< 45 mg/d) after dietary oxalate restriction. In enteric absorptive hyperoxaluria the oxalate keeps over 45 mg/d after dietary oxalate restriction with malabsorption syndrome. In endogenous hyperoxaluria the oxalate keeps over 45 mg/d after dietary oxalate restriction but without malabsorption syndrome. In entero-renal hyperuricosuria the serum uric acid is normal, but in endogenous hyperuricosuria is increased. In distal RTA the ammonium chloride loading test doesn't decrease urinary pH under 5.3.

The SPSS statistical package was used for the statistical analysis of the data. The Chi-squared (χ^2) test was used to compare the frequencies of the categorical variables between the study groups, calculating the Pearson p-value and the p-value of the likelihood ratio. The Yates correction and the Fisher test were applied when necessary. A one-way analysis of variance (one-way ANOVA) was used to compare the values of the different continuous variables between the study groups. When a significant difference was detected between any of the numerical variables using this test, the Scheffé test was used to demonstrate in which study groups these differences had occurred. When comparison of the variables between the study groups gave rise to statistically significant differences, these are expressed by a p-value of $p < 0.05$, $p < 0.01$ or $p < 0.001$. If no statistically significant difference was found, this is expressed as NS.

RESULTS

The most frequent metabolic alterations observed were, in decreasing order of frequency: hypercalciuria, acid pH, hyperuricosuria, hyperoxaluria, and hypocitraturia (Table-2). In the males, the changes were hypercalciuria, hyperuricosuria, acid pH, hyperoxaluria and hypocitraturia. In the females, the changes were hypercalciuria, acid pH, hyperuricosuria, hyperoxaluria and low urinary volume. Hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypocitraturia were more frequent in the males than in the females, whilst hypercalciuria and low urinary volume were

METABOLIC PROFILE RELATED TO GENDER

Table 2 - Frequency of metabolic changes.

	Total (%)	Males (%)	Females (%)	p (χ^2)
Hypercalciuria	45.0	42.0	47.4	NS
Hyperoxaluria	16.0	20.4	12.4	< 0.05
Hyperuricosuria	23.6	31.4	17.2	< 0.001
Hypocitraturia	9.2	12.8	6.2	< 0.05
Hypomagnesuria	4.8	5.3	4.4	NS
Acid pH	27.8	27.4	28.1	NS
Alkaline pH	2.8	2.2	3.3	NS
Distal RTA	8.2	7.1	9.1	NS
Low Urinary Volume	6.8	4.0	9.1	< 0.05
Normal	17.2	16.4	17.9	NS

RTA: renal tubular acidosis; p (χ^2): p value of the Chi-squared test.

more frequent in the females, however, the difference in the frequency of hypercalciuria was not statistically significant. The frequency of hypomagnesuria, acid pH, alkaline pH and distal renal tubular acidosis was similar in males and females.

With respect to hypercalciuria, the absorptive form was the most frequent presentation for both sexes (Table-3). In the males, there was a predominance of Pak types III and I whilst, in the females, type II was more frequent. Renal and

resorptive hypercalciuria were more frequent in the females, though a statistically significant difference compared to the males was only found for the resorptive form. All forms of hyperoxaluria were more frequent in the males though only the absorptive form showed statistical significance. Both the entero-renal and the endogenous forms of hyperuricosuria were more frequent in the males.

Of the urinary biochemical parameters analyzed, it was shown in the 24-hour urine sample that the males excreted higher levels of calcium,

Table 3 - Frequency of the subtypes of metabolic changes.

	Total (%)	Males (%)	Females (%)	p (χ^2)
Absorptive hypercalciuria	35.2	36.3	34.3	NS
Type I	9.4	14.6	5.1	< 0.01
Type I	19.4	11.1	26.3	< 0.001
Type III	6.4	10.6	2.9	< 0.01
Renal hypercalciuria	3.4	1.8	4.7	NS
Resorptive hypercalciuria	6.6	4.0	8.8	< 0.05
PHPT	3.4	1.8	4.7	NS
Other types	3.2	2.2	4.0	NS
Absorptive hyperoxaluria	9.8	12.8	7.3	< 0.05
Dietary	9.6	12.4	7.3	NS
Enteric	0.2	0.4	0.0	NS
Endogenous hyperoxaluria	6.2	7.5	5.1	NS
Entero-renal hyperuricosuria	21.0	26.2	16.8	< 0.05
Endogenous hyperuricosuria	2.6	5.3	0.4	< 0.01

PHPT: Primary hyperparathyroidism; p (χ^2): p value of the Chi-squared test.

METABOLIC PROFILE RELATED TO GENDER

phosphate, oxalate, uric acid and magnesium than females, though the difference in the calcium values were not statistically significant (Table-4). However, the calcium / creatinine ratio is significantly higher in the females. On the other hand, the females excreted higher levels of citrate than males in the 24-hour urine

sample. Though the females show a tendency towards a more alkaline urinary pH, no significant difference was found compared to the males. The urinary volume was higher in the males than in the females but without showing statistically significant differences. The AP (CaOx) index is significantly higher in males.

Table 4 - Biochemical parameters in urine and supersaturation index.

	Total	Males	Females	p
Diuresis, ml/24 h	1938 ± 479	1974 ± 445	1708 ± 504	NS
pH	5.6 ± 0.6	5.5 ± 0.6	5.6 ± 0.6	NS
Calcium, mg/24 h	184 ± 92	191 ± 99	178 ± 85	NS
Calcium, mg/Kg weight/d	2.7 ± 1.3	2.6 ± 1.3	2.8 ± 1.3	NS
Calcium/Creatinine	0.15 ± 0.08	0.13 ± 0.06	0.17 ± 0.08	< 0.001
TRCa	98.1 ± 0.9	98.2 ± 0.9	98.0 ± 1.0	NS
Phosphate, mg/24 h	876 ± 364	926 ± 371	835 ± 353	< 0.01
Phosphate/Creatinine	0.73 ± 0.30	0.64 ± 0.26	0.81 ± 0.31	< 0.001
TRP	76.9 ± 11.4	77.0 ± 11.6	76.8 ± 11.2	NS
Oxalate, mg/24 h	32.4 ± 16.8	34.7 ± 17.0	30.6 ± 16.4	< 0.01
Oxalate/Creatinine	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	< 0.001
Uric acid, mg/24 h	633 ± 250	688 ± 263	588 ± 228	< 0.001
Uric acid/Creatinine	0.52 ± 0.18	0.47 ± 0.16	0.56 ± 0.18	< 0.001
Cua, ml/minute	10.3 ± 5.0	9.3 ± 4.2	11.2 ± 5.5	< 0.001
Citrate, mg/24 h	630 ± 263	600 ± 256	656 ± 267	< 0.05
Citrate/Creatinine	0.55 ± 0.27	0.42 ± 0.19	0.65 ± 0.28	< 0.001
Magnesium, mg/24 h	90.3 ± 38.5	95.6 ± 4.6	85.9 ± 35.3	< 0.01
Magnesium/Creatinine	0.07 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.03	< 0.001
AP (CaOx) index	0.89 ± 0.61	0.95 ± 0.63	0.83 ± 0.59	< 0.05

Values expressed as mean and standard deviation; TRCa: Tubular reabsorption of calcium; TRP: Tubular reabsorption of phosphate; Cua: Uric acid clearance; p: p value for the one-way analysis of variance.

DISCUSSION

In most series published, it has been found that urolithiasis is more common in males than females though, to date, it has not been possible to give a satisfactory explanation of why this difference exists. This information may not be valid as almost all of the available publications are case control studies; this could lead to a selection bias by including a smaller number of women. In epidemiological studies carried out on large population samples,

Yoshida (5), in Japan, found that lithiasis is more frequent in males than in females with a ratio of 2.4:1. Ljunghall (6), in Sweden, found a prevalence of the urinary lithiasis of 8.9% in males and of only 3.2% in females. However, Rousaud & Pedrajas (7), in Spain, found a prevalence of 4.5% in males, only slightly higher than the 3.8% observed in females. In an epidemiological study on a population in the North of Italy, Trinchieri et al. (8) found an increase in frequency of lithiasis between the years 1986 and 1998, both in males and females, though this increase

was only statistically significant in males (a rise from 6.8% to 11.9%, $p < 0.01$), not in females (a rise from 4.9% to 6.7%). Thus, from this study, it may be deduced that urinary lithiasis is not only more frequent in males but also that this higher frequency is now more significant than in previous years.

A higher incidence of the disease has also been seen in males. Curhan et al. (9) found an annual incidence of 0.31% in cohort of 45,289 adult males with no previous history of lithiasis, followed up for a period of 6 years. In another study by the same authors (10), an annual incidence of 0.10% was found in 91,731 adult females, also with no previous history of lithiasis, followed up for a period of 12 years. It has also been reported that the risk of recurrence is higher in males. In a prospective study of 54 patients presenting a first episode of lithiasis, Ljunghall & Danielson (2) found that 53% of the patients had repeat episodes during the follow-up period of 8 years. However, whilst repeat episodes occurred in 63% of the males, they were only seen in 18% of the females ($p < 0.01$). In another prospective study of patients with lithiasis, Marshall et al. (11) also found a higher recurrence rate in males. On the other hand, Lonsdale (12), in an autopsy study, found similar frequencies of lithiasis in both sexes, without being able to explain adequately the reason for the lower clinical expression of the urinary stone disease in the females.

There is still insufficient knowledge on the pathogenic mechanisms that determine the higher morbidity from urinary stones seen in males. Without excluding completely the possible contribution of dietary and lifestyle factors, it is suspected that the sex hormones may be the truly determining factor. There is very little information on the influence of these hormones on the pathogenesis of the urinary stones. The higher frequency of urinary stone disease found in males, when considering the adult population, is not seen in children (13). Research in rats found that an increase in the serum levels of testosterone led to an increase in the endogenous production of oxalate due to an increase in the activity of the enzyme glycolate oxidase in the liver (14). Castrated male rats formed fewer calculi when hyperoxaluria was induced by the administration of ethylene glycol (15) but formation increased when

testosterone was given subcutaneously (16). These observations suggest that low levels of serum testosterone may contribute to protecting females and male children against the formation of calcium oxalate stones.

Similarly, it has been observed that estrogens reduce the production of oxalate (17) and also appear to affect calcium metabolism, favoring the tubular reabsorption of calcium and inhibiting bone resorption. On the other hand, it has been shown that the estrogens cause an increase in the urinary excretion of citrate (18). Lee et al. (16) showed that the excretion of citrate falls significantly after oophorectomy in rats. These investigators also observed that the formation of calculi is higher when these castrated rats are administered testosterone subcutaneously. All these actions of the estrogens, therefore, should have a marked reducing effect on urinary stone formation. However, doubt was cast on the protective role of the estrogens by previous studies by these same investigators (15) as they did not observe a higher frequency of stone formation induced by ethylene glycol in female rats after oophorectomy.

There is very little research on the different metabolic changes observed in males and females separately. Tiselius (4), in a series of patients with calcium-containing stones, found a higher frequency of hyperoxaluria and hypomagnesuria in females with similar frequencies of hypercalciuria, hypocitraturia, low urinary volume and AP (CaOx) index in males and females. Teodosio et al. (19), in a series of 65 patients with urinary stones, found no significant differences in the frequencies of hypercalciuria, hyperuricosuria or hypocitraturia. However, of the different types of hypercalciuria, these authors found differences in the renal form ($p < 0.05$), more frequent in females, but not in the absorptive or unclassified forms. Yagisawa et al. (20), in a series of 181 patients with recurrent calcium-containing urinary lithiasis, showed that the males had a significantly higher number of metabolic disturbances than females (2.12 versus 1.65, $p < 0.05$). In males, hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypocitraturia were more frequent and in the females, low urinary volume; however, only the hypocitraturia showed

statistical significance for the group of patients below 45 years of age. In the present study, hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypocitraturia were significantly more frequent in the males. On the other hand, low urinary volume was more frequent in the females. There is a particularly high frequency of Pak type II absorptive hypercalciuria in females; this could be related to a degree of incompetence in females of the entero-renal mechanisms, which regulate urinary calcium after exogenous calcium overload. Further research is needed into this disturbance as, if it is confirmed, a more strict control to avoid excessive dietary calcium in females may be advisable due to the higher risk of stone formation compared to males. The predominance of resorptive hypercalciuria in females is explained by the higher frequency of bone pathology affecting females, particularly from the fifth decade of life onwards, and which also occurs in primary hyperparathyroidism (21).

Nor is there sufficient information on the levels of the urinary excretion of calcium, phosphate, oxalate, uric acid, citrate and magnesium observed separately in males and females. Hesse et al. (22) report that the urinary levels of calcium, oxalate and uric acid are higher in males than in females, whilst the levels of citrate are lower, both in patients with urinary stones and in normal subjects. Parks & Coe (23), in a series of 330 patients with calcium oxalate stones, found that the males had a higher 24-hour urinary volume (1,626 ml in males versus 1,370 ml in females, $p < 0.05$) and higher levels of oxalate per litter of urine (25 mg/l in males versus 23 mg/l in females, $p < 0.05$), whilst the females had higher levels of citrate per litter of urine (349 mg/l in males versus 463 mg/l in females, $p < 0.001$). The urinary levels of calcium, phosphate, uric acid and magnesium are higher in males than in females but without these differences reaching statistical significance. Trinchieri et al. (24), in a series of 104 patients with recurrent idiopathic calcium urinary stones, found that up to 20 years of age there was no significant difference in the urinary excretion of citrate and magnesium between males and females. In older patients, the differences were still not significant but the citrate/creatinine ratio was higher in females. Yagisawa et al. (20) found that males

had a higher AP (CaOx) index and higher levels of calcium, phosphate, oxalate, uric acid, magnesium and urinary volume in a 24-hour urine sample and that the females had higher levels of citrate; the significance levels of these data were not calculated. The observations in the present study are in total agreement with those reported by the above authors, finding statistical significance for the higher levels of phosphate, oxalate, uric acid, magnesium and the AP (CaOx) index in the males and for the higher levels of citrate in females. These data are supported by data from experimental studies in which it has been shown that testosterone favors and increase in urinary oxalate and that the estrogens favor an increase in urinary citrate whilst also having a reducing effect on the urinary excretion of oxalate and calcium.

CONCLUSIONS

The present study shows differences in the metabolic alterations observed in men and women with calcium-containing urinary stones. In females, the lower urinary excretion of calcium, oxalate and uric acid and the higher excretion of citrate produce a metabolic profile of the lower lithogenic risk. The higher prevalence, incidence and recurrence of urinary stone disease that have been reported in males compared to females could well be related to this low lithogenic risk metabolic profile in the latter. On the other hand, the greater response of women to an oral calcium overload, increasing urinary calcium excretion, could make stricter control of possible excesses in the calcium content of the diet in women compared to men advisable due to the higher risk of stone formation.

REFERENCES

1. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT: Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int*, 16: 624-631, 1979.
2. Ljunghall S, Danielson BG: A prospective study of renal stone recurrences. *Br J Urol*, 56: 122-124, 1984.

3. Lancina JA: Metabolic evaluation in stone disease. *Urol Integr Invest*, 4: 438-455, 1997.
4. Tiselius HG: Investigation of single and recurrent stone formers. *Miner Electrolyte Metab*, 20: 321-327, 1994.
5. Yoshida O: Epidemiology of stones in Japan. *Jap J Urol*, 70: 975-983, 1979.
6. Ljunghall S: Incidence and natural history of renal stone disease and its relationship to calcium metabolism. *Eur Urol*, 4: 424-428, 1978.
7. Rousaud A, Pedrajas A: Survey on urolithiasis in Spain. Spanish Urological Association. Urolithiasis Group. Barcelona, Wellcome Studies Center / Spain, 1986.
8. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisan E: Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol*, 37: 23-25, 2000.
9. Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ: Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J Urol*, 151: 838-841, 1994.
10. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting risk for kidney in women. *Ann Intern Med*, 7: 497-504, 1997.
11. Marshall V, White RH, Chaput de Saintonge M, Tresidder GC, Blandy JP: The natural history of renal and ureteric calculi. *Br J Urol*, 47: 117-124, 1975.
12. Lonsdale K: Human stones. *Science*, 159: 1199-1207, 1968.
13. Malek RS, Kelalis PP: Pediatric nephrolithiasis. *J Urol*, 113: 545-551, 1975.
14. Richardson KE: Effect of testosterone on the glycolic acid oxidase levels in male and female rat liver. *Endocrinology*, 74: 128-132, 1964.
15. Lee YH, Huang WC, Chiang H, Chen MT, Huang JK, Chang LS: Determinat role of testosterone in the pathogenesis of urolithiasis in rats. *J Urol*, 147: 1134-1138, 1992.
16. Lee YH, Juang WC, Huang JK, Chang LS: Testosterone enhances whereas estrogen inhibits calcium oxalate stone formation in ethylene glycol treated rats. *J Urol*, 156: 502-505, 1996.
17. Sharma V, Murphy MS, Thind S, Nath R: Effect of sex hormone on oxalate synthesizing enzymes in weanling rats. *Biochem Int*, 3: 507-515, 1981.
18. Shorr E, Bernheim A, Taussky H: The relation of urinary citric acid excretion to menstrual cycle and the steroidal reproductive hormones. *Science*, 95: 606-607, 1942.
19. Teodosio MR, Brandt FT, Cavalcante F, Oliveira EC, De Freitas CL, Antunes MT: Epidemic and metabolic analysis of renal lithiasis: Regional characteristics. *J Bras Urol*, 24: 161-166, 1998.
20. Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A, Kobayashi C, Okuda H, Ishikawa N, Toma H: Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. *Eur Urol*, 38: 297-301, 2000.
21. Fuss M, Pepersack T, Corvilain J, Vandewalle JC, Van Geertruyden J, Simon J, Kinnaert P: Infrequency of primary hyperparathyroidism in renal stone formers. *Br J Urol*, 62: 4-6, 1988.
22. Hesse A, Classen A, Klocke N, Vahlensieck W: The Significance of Sexual Dependency of Lithogenic and Inhibitory Substances in Urine. In: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds.). *Urolithiasis and Related Clinical Research*. New York, Plenum Press, pp 25-27, 1985.
23. Parks JH, Coe L: A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int*, 30: 85-90, 1986.
24. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Longo G, Pisani E: The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol*, 67: 230-236, 1991.

Received: February 19, 2001

Accepted after revision: July 13, 2001

Correspondence address:

Dr. Juan Alberto Lancina Martín
Avenida General Sanjurjo, 24, 5
15006 La Coruña, Spain
Fax: ++ (34) (981) 178-052
E-mail: lancina@teleline.es

EDITORIAL COMMENT

Although differences between the sexes with regards to the incidence of nephrolithiasis may be decreasing, why women form less stones than men remains an interesting clinical observation. The main focus of studies related to this issue has been to identify a biophysical parameter(s) in urine that is (are) less lithogenic in women. Various processes in the stone formation cascade: urine supersaturation, crystal nucleation and aggregation, crystal-tissue interaction, and/or crystal retention may be altered between the sexes. In addition to the concentrations of crystal components (calcium, oxalate, phosphate), micromolecular inhibitors (magnesium, citrate) and several macromolecular inhibitors have been looked at previously.

This study evaluates the 24-hour urine excretions of various chemicals in the urine from a Stone Clinic in calcium stone formers. The present study confirms that women excrete more citrate, and perhaps at a higher urine concentration, than men.

Although the concentrations of the various chemicals are not given, women were found to have a higher calcium/creatinine, oxalate/creatinine, and uric acid/creatinine ratios than men. As women also had a lower AP (CaOx) index than men did, this implies that the reduced urine concentration of magnesium and/or the higher urine concentration of citrate in women overrode the effects of higher calcium, and oxalate urine concentrations in women.

As concentrations of chemicals determine the crystallization process, it is hoped that future reports would focus on concentration rather than the amount of the chemical excreted over a 24 period even though this parameter may be normalized with the patient's weight or creatinine excretion.

Dr. Paramjit S. Chandhoke

Chairman, Division of Urology

University of Colorado Health Science Center

Denver, Colorado, USA

EPIDEMIOLOGICAL AND METABOLIC EVALUATION IN RENAL STONE PATIENTS LIVING IN AN SPECIFIC REGION OF BRAZIL

WALDEMAR S. ALMEIDA, NESTOR SCHOR

Division of Nephrology, Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Objectives: 1)- To evaluate the epidemiological and metabolic factors in renal stone patients (RSP) in the central region of Brazil; 2)- To study the bone mass (BW) of RSP with and without hypercalciuria (HCa) [HCa > 4 mg/kg of BW/24 h] through bone mineral density (BMD).

Material and Methods: RSP (n = 120) have been studied through a laboratory protocol previously presented. Bone mineral density was analyzed in 35 patients. Sixteen were hypercalciuric and nineteen were not.

Results: Main metabolic alterations were hyperuricosuria in 91 (76%); hypocitraturia in 52 (43%); reduced urinary volume (< 20 ml/kg of BW) in 59 (49%); mild hyperoxaluria in 17 (14%); renal tubular acidosis in 4 (3%); cistinuria in 2 (2%); idiopathic hypercalciuria detected in 17 patients (14%). Osteopenia was found in 12 (75%) of the 16 hypercalciuric patients evaluated, especially in 5 (71%) of 7 hypercalciuric men with average of 29 ± 16 years, and absent in 9 (100%) of 9 normocalciuric men with average of 36 ± 15 years.

Conclusions: 1)- Environmental and nutritional factors can cause and/or increase the metabolic risk for kidney stone formation; 2)- It was possible to find out metabolic disturbances in 98% of RSP, showing a positive relationship between the cost and benefit; 3)- The presence of osteopenia in hypercalciuric young men suggests bone participation in the pathophysiology and therefore bone evaluation must be carried through in the presence of this metabolic alteration.

Key words: kidney calculi; metabolic disease; risk factors; calcium; urolithiasis
Braz J Urol, 27: 432-439, 2001

INTRODUÇÃO

A nefrolitíase tem aumentado nos países industrializados e naqueles em desenvolvimento, atingindo de 10% a 15% da população (1). Nos Estados Unidos, a doença determina de 7 a 10 em cada 1000 admissões hospitalares. A recorrência é de 15% em 1 ano, 50% em 5 anos e chega a 80% em 25 anos, após o primeiro episódio de cólica nefrética (2).

Na dependência da região estudada em nosso país, devido à extensão continental, diferenças climáticas, raciais, sócio-econômico-culturais e de hábitos alimentares, a morbidade da litíase urinária tornam a frequência variável. Desta maneira, estudos clínicos prospectivos, estudando populações regionais

devem ser realizados para contribuir para o conhecimento das alterações metabólicas e dos fatores epidemiológicos envolvidos.

Foi estabelecido um ambulatório especializado em litíase urinária Campo Grande-MS. Esta região do centro-oeste, que inclui a maior parte do Pantanal Mato-grossense, tem índice pluviométrico de 1.087,8 milímetros, clima quente com média anual de 25°C de temperatura, atingindo 39°C durante o verão e umidade relativa do ar anual em torno de 65%, sendo que nos meses de inverno esta média chega a níveis muito reduzidos (< 30%), conforme dados obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A população tem hábito alimentar rico em proteínas animais, especialmente carne vermelha, e chá de erva-mate em infusão gelada ou quente.

MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes com imagem positiva para cálculo urinário na ultra-sonografia renal (USR), urografia excretora (UGE) ou passado com episódio(s) de cólica(s) ou cirurgia do aparelho urinário para retirada de cálculo, com creatinina plasmática de até 1.3mg% foram incluídos no estudo.

A investigação foi exclusivamente ambulatorial, sob dieta e ingestão hídrica habituais na ausência do uso de medicamentos que alterem a composição físico-química da urina.

O estudo incluiu 120 pacientes, sendo 56 homens e 64 mulheres com idades de 40 ± 14 e 42 ± 14 anos, respectivamente.

Na história clínica deu-se ênfase a antecedentes familiares de litíase e patológicos como presença de hematuria, infecção urinária, episódios de cólicas com eliminação espontânea de cálculo, ou retirados por litotripsia extracorpórea por Ondas de Choque (LECO)/cirurgia. Outras variáveis como fatores nutricionais, ambientais, ingestão de líquidos, rendimento médio mensal e atividade física, também foram examinados.

O rendimento médio mensal das pessoas de 10 anos ou mais de idade, residentes em área urbana é dado em salários mínimos segundo a classificação do IBGE:

a)- mais de 20 salários mínimos; b)- mais de 10 a 20 salários mínimos; c)- mais de 5 a 10 salários mínimos; d)- mais de 3 a 5 salários mínimos.

A atividade física diária foi inferida de acordo com as informações colhidas:

a)- muito leve: sentado, estudando, conversando, em pé até 2 horas; b)- leve: professor, comércio, laboratório, datilógrafo, caminha pouco; c)- moderada: lides do lar, mecânico, jardinagem, senta pouco, caminha de 6 a 7 km/dia; d) - pesada: serviço braçal, dança, atletismo.

Os pacientes inicialmente foram submetidos a exames laboratoriais: dosagens sanguíneas de creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico e paratormônio fração intacta (PTH-i), urocultura com antibiograma e cistina qualitativa.

Na segunda etapa, sob dieta habitual e com urocultura negativa, duas coletas de urina de 24 h

foram obtidas, com intervalo mínimo de uma semana, para dosar creatinina, cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, cistina quantitativa e sódio. Os frascos para coletar urina para dosagens de cálcio, citrato e oxalato, continham ácido clorídrico 20 ml/l a 50%. Nos frascos para coletar urina para dosar o ácido úrico, o conservante era carbonato de sódio 5 g/l de urina.

Para medir pH urinário, uma amostra de urina matinal foi colhida sob vaselina, após restrição de líquidos por 12 h. Se este fosse maior do que 5.5 repetíamos a medida do pH urinário após sobrecarga oral de cloreto de amônio (100 mg/Kg de peso). Mantida a incapacidade de acidificação, o diagnóstico de Acidose Tubular Renal fica estabelecido.

As técnicas laboratoriais utilizadas foram as convencionais: método enzimático colorimétrico para ácido úrico, cálcio e cistina; método de recristalização do ácido amino naftal sulfônico para o fósforo; método do picrato alcalino, segundo reação de Jaffé, para a creatinina; reação enzimática utilizando-se citrato-lyase para o citrato; determinação quantitativa enzimática usando oxalato oxidase (Sigma Kit) para o oxalato; através do eletrodo íon seletivo marca AVL Mod. 9180, o sódio; através de pHmetro o pH urinário; por quimioluminescência (IMMULITE) o PTH-I.

A hiperoxalúria leve (HOx1) foi diagnosticada quando as dosagens de oxalato na urina eram de 44 - 50 mg/24 h.

Foram solicitados exames de imagem (US, UGE) para os pacientes que ainda não os tinham realizado ou quando esses não eram elucidativos.

Em 35 pacientes foi realizada a densitometria óssea (DMO) da coluna lombar em AP e do 1/3 proximal do fêmur. Os valores densitométricos utilizados foram os estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e recomendados pela Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea, considerando-se como referência o desvio padrão (DP) em relação à média dos valores do adulto jovem (T score).

Para análise estatística, aplicaram-se:

- 1)- teste t de Student para amostras independentes;
- 2)- teste para comparação de duas proporções;
- 3)- teste exato de Fisher. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão ($X \pm DP$). As significâncias estatísticas foram definidas como $p < 0.05$.

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 1 - General characteristics of the studied population.

Patients n = 120	Males 47%	Females 53%	Total 100%
Age (years)	40 ± 14	42 ± 14	41 ± 14
IBM (kg/m ²)	26 ± 3*	24 ± 4	25 ± 4
Whites	42%	51%	93%
Other races	2%	5%	7%
Physical activities (low/moderate)	70%-30%	50%-50%	60%-40%
Social status level (B/C/D)	15%-30%-10%	20%-15%-10%	35%-45%-20%

*IBM = index of body mass; mean ± standard deviation; *p < 0.05 vs. females.*

RESULTADOS

Foram estudados 120 pacientes litíasicos quanto aos prováveis fatores de risco, epidemiológicos, metabólicos urinários. As Tables-1-8 expressam os resultados observados.

DISCUSSÃO

Possivelmente o somatório: dieta rica em proteína animal, considerada o principal fator dietético na formação de litíase renal (3); a maior ingestão de oxalato, no chá de erva-mate em infusão; características climáticas da região, que por ser ensolarada é quente no verão e, no inverno de baixa umidade relativa do ar, sejam os fatores de risco (4), preponderantes nesta série. Neste estudo foram examinados 120 pacientes litíasicos, a maioria (93%) da raça branca como noutras séries (5), provavelmente devido a fatores genéticos, o que explicaria a menor frequência da litíase urinária em outras raças, em especial na raça negra.

Houve maior número de pacientes litíasicos com atividade física leve e sobrepeso, fatores considerados de risco para a formação de litíase renal. A nefrolitíase predominou entre os pacientes das classes B e C, com rendimento médio mensal superior a 5 salários mínimos, portanto, em pacientes de maior poder aquisitivo, semelhante a outras séries publicadas (6-8). Estes dados sugerem aumento no consumo de proteína animal (9), acarretando anormalidades metabólicas, talvez de maior impacto que o sedentarismo e a obesidade.

Nesta série, as alterações metabólicas estiveram presentes em 98% dos casos, sendo que a minoria, menos de 10%, tinha apenas uma alteração metabólica; mais de 30%, duas anormalidades e próximo de 60%, três ou mais alterações. Estes números são expressivos e confirmam a importância da multiplicidade de fatores na gênese do cálculo.

É sabido que a HEAcUr têm incidência bastante variável, dependendo da região estudada, e tem grande impacto epidemiológico pois esta população de litíasicos apresenta maior recorrência

Table 2 - Serum biochemical parameters (mg / %).

Exams	Males	Females	Total
Uric acid	5.4 ± 1.4*	3.8 ± 1.2	4.5 ± 1.5
Creatinine	0.95 ± 0.25*	0.73 ± 0.17	0.84 ± 0.2
Calcium	9.5 ± 0.6	9.5 ± 0.6	9.5 ± 0.7
Phosphorus	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.6	3.5 ± 0.7

*mean ± standard deviation, *p < 0.05 vs. females.*

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 3 - Urinary biochemical parameters.

Exams	Males	Females	Total
Creatinine (mg/l)	1585 ± 377*	960 ± 154	1252 ± 420
Calcium (mg/24h)	199 ± 76*	170 ± 75	184 ± 76
Calcium (mg/Kg/24h)	2.7 ± 1	2.9 ± 1.5	2.8 ± 1.3
Sodium (mEq/24h)	202 ± 45*	178 ± 43	182 ± 42
Uric Acid (mg/24h)	802 ± 229*	646 ± 194	720 ± 224
Oxalate (mg/24h)	36 ± 11	33 ± 10	35 ± 11
Citrate (mg/24h)	512 ± 215	470 ± 202	490 ± 209
pH pre	5.7 ± 0.6	5.9 ± 0.7	5.8 ± 0.6
Urinary volume (ml/kg/24h)	20 ± 8	26 ± 11†	23 ± 10

mean ± standard deviation; **p* < 0.05 vs. females; † vs. males.

(10), acrescida de maior morbidade. Neste estudo foi detectada em 76% dos casos, incidência elevada quando comparada com a frequência de 25% verificada nos EUA (11), entretanto, próxima da incidência relatada em Israel (75%) (12) e em algumas séries nacionais (13,14), provavelmente reflexo da grande e variada ingestão de proteína animal, principal via de produção do ácido úrico. A elevada ingestão de proteína animal bovina é comum na população estudada, que tem na pecuária de corte a grande fonte de renda do Estado. É importante ressaltar que a hiperuricemia e a hiperuricosúria isoladas foram pouco frequentes e que as principais anormalidades metabólicas associadas aqui listadas, por ordem de frequência, a hipocitratúria (HCit), hipercalcúria (HCa) e hiperoxalúria leve (HOxl), também são relacionadas à dieta. Estes distúrbios metabólicos urinários múltiplos, somados à diurese reduzida, facilitariam e potencializariam a saturação da urina, a nucleação, a agregação e retenção de cristais nos rins, ocasionando alterações biológicas celulares e moleculares e a formação do cálculo.

Vale lembrar que em apenas 10% dos pacientes os cálculos eram radio-transparentes, puros de ácido úrico. Na grande maioria a nefrolitíase era cálcica, resultante de cristais de ácido úrico que podem funcionar como núcleo heterogêneo para promover a cristalização de oxalato de cálcio ou através de outros mecanismos possíveis ainda não bem entendidos (10).

A hipocitratúria (HCit) ocorreu isoladamente em apenas 2% e em 43% dos casos estava associada

a outros distúrbios. Esta frequência é semelhante a de outras séries internacionais, que indicam hipocitratúria em 20 a 60% dos pacientes (15,16), e brasileiras (14,17-19). Estas diferenças poderiam corresponder a maior e variável ingestão de proteína animal, que também levaria a outros distúrbios associados nesta série e descritos em ordem decrescente de frequência: HEAcUr + HEAcUrm, HCa e HOxl. Nestes pacientes hipocitratúricos, a presença de volume urinário reduzido, em 48%, pode estar contribuindo para a formação de cálculo.

O volume urinário inferior a 20 ml/Kg/24 h em presença de hiperoxalúria e hipocitratúria é considerado o principal fator indutor da cristalização do oxalato de cálcio, (20, 21). Além disso, propõe-se que a lentificação do fluxo urinário favoreça a

Table 4 - Incidence of patients with urolithiasis and the correspondent metabolic disease.

Metabolic Disease	Cases (n = 120)	Incidence (%)
Hyperexcretion of uric acid	91	76
Hypocitratúria	52	43
Reduced diuresis	59	49
Low hyperoxaluria	17	14

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 5 - Urinary parameters of patients with and without incomplete renal tubular acidosis (IRTA).

Patients with Urolithiasis	Calcium mg/24h	Citrate mg/24h	Oxalate mg/24h	pH pre	pH after Ammonium Chloride
With IRTA (3%)	250 ± 56	310 ± 43*	40 ± 7	6.9 ± 0.5*	5.7 ± 0.05*
Without IRTA (97%)	184 ± 76	490 ± 209	34 ± 11	5.8 ± 0.6	5 ± 0.3

mean ± standard deviation; *p < 0.05 vs. without IRTA.

retenção de cristais (22). Nesta série foi encontrado em 49% dos casos, frequência elevada quando comparada a outras séries descritas na literatura internacional, que em média atinge de 13% a 19% dos pacientes com litíase urinária, bem como nas séries nacionais (14,18,19).

São vários os métodos utilizados para dosar a oxalúria; nenhum deles é considerado ideal e, por conseguinte, os valores normais de oxalúria variam muito na literatura (23). Nesta série, observou-se que a excreção de oxalato foi de 35 ± 11 mg/24h, numericamente superior aos padrões de excreção de oxalato descritos, que variam entre 27 e 30 mg/24h em pacientes com ingestão de cálcio em torno de 1000 mg/dia (24). Tem sido observado correlação positiva entre dieta rica em proteína animal e maior oxalúria (25). Além disso, é importante lembrar que a nossa população ingere reduzida quantidade de cálcio, o que propiciaria maior absorção de oxalato e hiperoxalúria leve (44 - 50 mg/24 h) (26), que nesta série foi encontrada em 14% dos pacientes, número semelhante quando comparado a outras séries da literatura. No presente estudo, todos os casos de (HOxI) estavam associados a alguma outra anormalidade urinária. Aproximadamente 50% da excreção urinária de oxalato, na maioria dos indivíduos, é dependente do oxalato dietético. Nos últimos anos tem sido dada maior importância à oxalúria leve como fator de risco

para a litogênese (27). É sabido que, devido à relação de Ca/Ox na urina ser de 5 : 1, pequenas alterações nas concentrações urinárias de oxalato elevam significativamente a saturação do oxalato de cálcio na urina e o risco de formação de cálculo (27).

A acidose tubular renal incompleta (ATRi) foi diagnosticada em apenas 3% dos pacientes litíásicos, frequência superior à de outros estudos nacionais (14,17,19). Nos pacientes com ATRi a hipocitratúria foi significativamente menor em relação àqueles que normalmente acidificam a urina, propiciando a agregação de cristais e formação de cálculos urinários. Talvez o fato mais importante é se ter comprovado que um simples exame de urina, coletada em jejum sob vaselina após 12 h de restrição de líquidos e uma segunda coleta após adequada sobrecarga ácida com cloreto de amônio (28) através de pHmetro, seja bastante para este diagnóstico.

A cistinúria foi detectada em 2% dos casos. Na literatura é descrita a sua incidência em 0.05% na população e em 0.9 a 6.8% em pacientes litíásicos (15).

A HCa, superior a 4 mg/Kg/24 h para ambos os sexos, ocorreu em 14%. Incidência aquém de outras citações (29). Provavelmente, esta diferença de incidência se deva ao método de dosagem, pois não foi utilizada a espectrofotometria de absorção atômica, que apresenta maior precisão. Nos últimos

Table 6 - Incidence of patients with and without osteopenia in the groups of patients With and Without idiopathic hypercalciuria (HCa), according to age and sex (n = 35).

Males / Females	With HCa (7 / 9)	Without HCa (9 / 10)	Age
With Osteopenia	75% †	16%	
Males / Females	5 / 7	0 / 3	29 ± 16* / 46 ± 12
Without Osteopenia	25%	84%	
Males / Females	2 / 2	9 / 7	36 ± 15 / 39 ± 15

mean ± standard deviation, p < 0.05 † vs. without osteopenia, *vs. females.

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 7 - Distribution of patients with osteopenia, according to sex, age, urinary calcium and intact parathormone [PTH-i]-1 (n = 12).

Region	Standard Deviation / T-score	Ca mg/24h	PTH-I pg/ml	Age
Males (n = 5)				
Femur	0.14	301 ± 84	24 ± 7	29 ± 16*
Spine	- 1.21			
Female (n = 7)				
Femur	- 0.70	269 ± 74	27 ± 6	48 ± 11
Spine	- 1.18			

mean ± standard deviation; p < 0.05 *vs. females T-score = mean values of osseous density in young adults.

anos tem sido proposto que a hipercalcúria idiopática seria resultante de reabsorção óssea, na ausência de hiperparatireoidismo e de hipercalcemia. Em estudo realizado no nosso meio, concluiu-se que a nossa população tem reduzida ingestão de cálcio, em torno de 558 ± 329 mg/dia entre as mulheres e 564 ± 220 mg/dia para os homens (24), o que causaria balanço negativo de cálcio, aumentando o risco de desmineralização óssea. A dieta rica em proteína animal, comum entre pacientes litíasicos, causa acidose metabólica leve e como consequência reabsorção óssea para tamponamento dos íons hidrogênio, além de redução da reabsorção tubular renal de cálcio, por efeito direto, ambos contribuindo para a hipercalcúria (30,31). Mediante estes dados, tem sido postulado um novo critério diagnóstico para a hipercalcúria, como resultante de uma doença óssea primária (5,32). Na presente pesquisa o estudo ósseo foi realizado, através da densitometria (DMO), em um subgrupo de 35 litíasicos.

Neste subgrupo a osteopenia esteve presente em 16% dos pacientes normocalciúricos, todos de sexo feminino, e em 75% dos pacientes com hipercalcúria que, quando separada por sexo, atinge 42% e 58% dos homens e mulheres, respectivamente.

Esta frequência é semelhante à descrita em estudo recente (33).

Quando os pacientes osteopenicos foram separados por sexo e idade, detectou-se que os homens jovens hipercalcúricos apresentavam desmineralização óssea semelhante às mulheres que tinham mais do que 45 anos de idade. O mesmo não ocorreu com homens em faixa etária mais elevada e normocalciúricos, cujas densitometrias ósseas estavam normais em 100%. É necessário ressaltar que mulheres hipercalcúricas, após a menopausa, podem ter sua perda óssea intensificada ou acelerada (34). Por outro lado, a redução da massa óssea em homens é de fato importante, pois, sabidamente, é reconhecido que homens apresentam osteopenia só em determinadas situações patológicas ou iatrogênicas que não estavam até então relacionadas com a HCa (35). É certo que estudos, com maior número de casos, prospectivos e randomizados com utilização de novos marcadores de consumo e produção óssea, bem como histomorfometria óssea, precisam ser realizados para a confirmação de que o comprometimento ósseo seja causa ou consequência da hipercalcúria. Espera-se que em futuro próximo, através de técnicas de biologia celular e molecular, novas informações permitam que

Table 8 - Distribution of male patients presenting urolithiasis with and without idiopathic hypercalciuria (HCa), which presented osteopenia.

Osseous Density	With HCa (7)	Without HCa (9)	Age
With osteopenia	5 (71%)*	0 (0%)	29 ± 16
Without osteopenia	2 (29%)	9 (100%)†	36 ± 15

p < 0.05 *vs. without HCa; † vs. osteopenia.

os pesquisadores adquiram maior conhecimento dos genes responsáveis pela osteogênese, possibilitando a sua manipulação terapêutica. É importante lembrar que as dosagens de PTH-I foram normais e comparáveis nos pacientes com ou sem hipercalemiúria (35). Por outro lado, não se afasta que, apesar de resultados em média normais, possa ocorrer excesso relativo de PTH-I em pacientes, mesmo dentro da faixa de normalidade.

CONCLUSÃO

Foi possível diagnosticar alterações metabólicas em 98% dos pacientes estudados, indicando relação muito positiva entre custo-benefício.

Medidas dietéticas como aumento da ingestão hídrica e redução da hiperuricosúria (através de menor consumo de carne vermelha) poderão contribuir para a diminuição da formação e recorrência de cálculo, especialmente de oxalato de cálcio.

A presença de osteopenia em homens jovens e hipercalemiúricos, nesta série, sugere que a hipercalemiúria idiopática seja reabsortiva primária ou secundária a maior ingestão de proteína animal.

Quando em presença de hipercalemiúria idiopática, sugere-se que seja realizado estudo da densidade mineral óssea.

REFERÊNCIAS

1. Preminger GM, Pak CYC: Nephrolithiasis. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds.). *The Principles and Practice of Nephrology*. St Louis, Sarvier, 149: 1015-103, 1995.
2. Wasserstein AG: Nephrolithiasis: acute management and prevention. *Dis Mon*, 44: 196-213, 1998.
3. Curhan GC: Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation. *Miner Electrolyte Metab*, 23: 261-264, 1997.
4. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H: Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int*, 46: 893-899, 1994.
5. Weisinger JR: News insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int*, 49: 1507-1518, 1996.
6. Goldfarb S: Diet and nephrolithiasis. *Annu Rev Med*, 45: 235-243, 1994.
7. Martini LA, Heilberg IP, Cuppari L, Medeiros FAM, Draibe AS, Ajzen H, Schor N: Dietary habits of calcium stone formers. *Braz J Med Biol Res*, 26: 805-812, 1993.
8. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA, Swaminathan R: The Risk of Calcium Stone Formation in Relation to Influence and Dietary Animal Protein. In: Brockis JG, Finlayson B (eds.). *Urinary Calculi - International Stone Conference*. Littleton, PSG Publishing Co, 1: 3-12, 1981.
9. Baumann JM: Stone prevention: why so little progress? *Urol Res*, 26: 77-81, 1998.
10. Bruce Ettinger: Hyperuricosuria and calcium oxalate lithiasis: a critical review and future outlook. *Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis*. Parma, Italy, 51-57, 1999.
11. Coe FL: Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*, 24: 392-403, 1983.
12. Atsmon A, Devries A, Frank M: *Uric Acid Lithiasis*. Amsterdam, Elsevier, pp.1, 1963.
13. Pinheiro ME, Schor N: Nefrolitíase por Ácido Úrico. In: Schor N, Heilberg LP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 7, pp. 53-69, 1995.
14. Veronese FV, Giugliani MC, Barros EJG, Mariano M. Multilit - Rio Grande do Sul. In: Schor N, Heilberg IP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 33, pp. 323-331, 1995.
15. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med*, 98: 50-59, 1995.
16. Pak CYC: Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab*, 20: 371-377, 1994.
17. Heilberg IP, Laranja SMR, Coêlho STSN, Schor N. Multilit - São Paulo. In: Schor N, Heilberg IP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 33, pp. 336-338, 1995.
18. Ayusso LL: Desenvolvimento de Serviço de Litíase Renal em Região de Clima Quente. Tese de Mestrado. Escola Paulista de Medicina, Unifesp. São Paulo, 1999.

19. Silva JAM, Penido MGMG. Multilit - Minas Gerais. In: Schor N, Heilberg IP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 33, pp. 307-315, 1995.
20. Stapleton FB: Clinical approach to children with urolithiasis. *Semin Nephrol*, 16: 389-397, 1996.
21. Hess B: Diagnostic markers in calcium nephrolithiasis: current and traditional ideas with a new look. *Schweiz Med Wochenschr*, 125: 2460-2470, 1995.
22. Doré B, Dussol B: Lithiase Calcique: Aspects Néphrologiques et Urologiques. In: *Encycl Méd Chir*. Paris, Elsevier, Néphrologie-Urologie, 18104A40, p.12, 1998.
23. Zerwekh JE, Drake E, Gregory J, Griffith D, Hofmann AF, Menon M, Pak CYC: Assay of urinary oxalate: six methodologies compared. *Clin Chem*, 29:1977-1980, 1983.
24. Hess B, Jost C, Zipperle L, Takkinen R, Jaeger P: High-calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant*, 13: 2241-2247, 1998.
25. Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, Hanes FA, Swaminathan R: The effect of high animal protein intake on the risk of calcium-stone formation in the urinary tract. *Clin Sci*, 57: 285-288, 1979.
26. Pak CYC: Kidney stones. *Lancet*, 351:1797-1801, 1998.
27. Willian G. Robertson: Mild hyperoxaluria: a critical review and future outlook. *Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis - Parma, Italy*, pp. 33-42, 1999.
28. Lash JP, Arruda JAL: Laboratory evaluation of renal tubular acidosis. *Clin Lab Med*, 13: 117-129, 1993.
29. Heilberg IP, Martini LA, Draibe SA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N: Sensitivity to calcium intake in calcium stone forming patients. *Nephron*, 73: 145-153, 1996.
30. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 66: 140-146, 1988.
31. Goldfarb S: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int*, 34: 544-555, 1988.
32. Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín Font E, Blasini AM, Rodriguez MA, Paz Martínez V, Martinis R: Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int*, 49: 244-250, 1996.
33. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E: A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stones formers with low bone mineral content. *J Urol*, 3: 654-657, 1998.
34. Audran M, Legrand E, Chappard D, Bigorgne JC, Basle MF: Osteoporosis in males. *Ann Med Interne*, 151: 399-407, 2000.
35. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Draibe AS, Ajzen H, Ramos OL, Schor N: Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol*, 42: 175-182, 1994.

Received: May 30, 2001

Accepted after revision: September 25, 2001

Correspondence address:

Dr. Nestor Schor
Rua Botucatu, 740
São Paulo, SP, 04023-900, Brazil
Fax: ++ (55) (11) 5573-9652
E-mail: nestor@nefro.epm.br

FLEXIBLE URETERORENOSCOPY WITH HOLMIUM LASER IN THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC CALICEAL DIVERTICULUM

MARCELO MARÍNGOLO, JOAQUIM F.A. CLARO, NELSON GATTAS, MIGUEL SROUGI

Division of Urology, Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), Kidney Stone Treatment Unit, São José do Rio Pardo, SP, Brazil

ABSTRACT

Objective: To analyze the treatment of symptomatic renal calicial diverticulum through the retrograde approach by using flexible ureterorenoscopy with the Holmium laser.

Material and Methods: In the period from October 1999 to March 2001 we treated 16 patients (4 males and 12 females) presenting symptomatic calicial diverticulum containing calculi. Among the treated diverticula, 14 were type-I and only 2 were type-II. The incision of the diverticular neck was performed with the Holmium laser at the 6 o'clock position, previously to the fragmentation of the calculi when the neck did not allow the passage of the endoscope and after the fragmentation when it was possible to approach the diverticulum. The incision was made through the full thickness of the diverticular wall, until visualization of the fat that involves the intra-renal collecting system was achieved.

Results: The ultrasonographic and radiologic control demonstrated that 15 patients were stone-free or presented fragments smaller than 3 mm, 30 days after the treatment. It was necessary to repeat the treatment in 1 patient. A double-J catheter was inserted in all patients after the procedure. In 11 cases it was possible to insert the proximal end of the double-J stent inside the diverticulum and it was maintained for 21 days. In 6 cases the size of the diverticulum did not allowed this approach and the proximal end of the double-J stent was left inside the renal pelvis for 7 days. Macroscopic hematuria disappeared after one week and lumbar pain was managed with regular analgesic.

Conclusions: The flexible ureterorenoscopy associated with the Holmium laser constitutes a good option for treatment of symptomatic calicial diverticulum containing calculi. Compared to the other therapeutic methods it presents fewer complications, high success rate and the advantage of being performed in an outpatient basis.

Key words: kidney; diverticulum; kidney calculi; treatment; ureteroscopy; Holmium laser
Braz J Urol, 27: 440-446, 2001

INTRODUÇÃO

Os divertículos calicinais sintomáticos, contendo ou não cálculos, são acompanhados de sintomas como dor lombar, quadros de pielonefrite e mesmo sepsis urinária. Sinais como hematúria ou piúria acompanham esta patologia em 26% e 50% dos casos, respectivamente (1). Entretanto, os casos assintomáticos, que representam cerca de 2/3 dos pacientes, possuem potencial para desenvolver problemas em alguma fase da vida do paciente.

Entende-se divertículo calicinal sintomático como sendo uma cavidade cística, não secretora, que não contém papilas, revestida por epitélio de transição, periférica aos pequenos cálices ou à pelve renal, e conectada a eles por um estreito canal (colo). Diferencia-se dos cistos renais pelo fato destes não apresentarem canal de comunicação com a via excretora e serem revestidos por epitélio formado por células cubóides.

Os divertículos são classificados em tipo-I, quando margeiam os pequenos cálices e estão a eles

conectados pelo óstio diverticular, e tipo-II, que são maiores, de localização parapiélica, comunicando-se diretamente com a pelve renal. São encontrados 4,5 vezes em cada 1.000 urografias excretoras. Não existe preferência por lado ou sexo. Sua situação mais freqüente é no cálice superior (1).

Os divertículos calicinais sintomáticos podem ser congênitos ou adquiridos. No embrião com 5 mm, alguns ramos ureterais de terceira ou quarta geração, que comumente degeneram, podem persistir como ramo isolado, resultando na formação do divertículo calicinal. Como fatores adquiridos responsáveis pela formação secundária dos divertículos calicinais sintomáticos, podem ser citados: abscesso cortical drenando para o cálice, obstrução calicinal secundária a cálculo e fibrose no infundíbulo, acalásia, espasmo ou disfunção dos esfíncteres que circundam os pequenos cálices também podem ser responsáveis pela origem do divertículo (2).

Davis & Fucks, em 1989 (3) foram os primeiros autores a descrever a abordagem retrógrada para tratamento dos divertículos calicinais sintomáticos utilizando ureterorenoscópio flexível.

Também utilizando a via transureteral, Batter & Dretler demonstraram as vantagens do método no tratamento de 26 pacientes portadores de divertículos calicinais sintomáticos, quando a técnica foi comparada às demais abordagens, sendo enfatizada a melhor taxa de sucesso e a menor morbidade (4).

MATERIAL E MÉTODOS

No período de outubro de 1999 a março de 2001 foram tratados 16 pacientes, sendo 4 do sexo masculino e 12 do sexo feminino, todos portadores de divertículos calicinais que continham cálculos. Todos pacientes encontram-se ainda em seguimento, sem qualquer intercorrência no pós-operatório tardio. Os pacientes eram polissintomáticos, sendo que a dor lombar incaracterística foi queixa de todos os pacientes, hematúria nas mais variadas intensidades em 62.5%, infecção do trato urinário em 43.75%, e quadros de pielonefrite que motivaram hospitalização em 12.5%.

Em nossa casuística, os divertículos calicinais sintomáticos estavam localizados junto ao grupo

calicial superior em 37.5% (Figures-1 e 2), no grupo calicial médio em 18.75% e no grupo calicial inferior em 43.75%. O tamanho dos divertículos variou entre 30 x 25 mm e 6 x 04 mm. Todos continham um ou mais cálculos. A idade dos pacientes esteve compreendida entre 27 a 69 anos, com média em 43 anos.

Foi realizada uma incisão na posição de 6 horas em 11 pacientes e duas incisões na posição de 6 e 12 horas em seis pacientes, para que o óstio diverticular ficasse com diâmetro semelhante ao dos infundíbulos calicinais normais (Figure -1). A duração do procedimento foi de 48 a 140 minutos, com tempo médio de 94 minutos.

Os pacientes foram submetidos a investigação quanto à existência de infecção do trato urinário, e aqueles com cultura de urina positiva foram tratados conforme o antibiograma, e o procedimento foi postergado até a normalização deste parâmetro. Urografia excretora e ultra-sonografia renal foram os exames de imagem realizados. No início do ato cirúrgico, já com o endoscópio na pelve renal, utilizando-se o canal de trabalho, foi injetado meio de contraste iodado (diatrizoatos de meglumina e sódio a 76%) diluído a 80% em água destilada. A injeção do meio de contraste tem a finalidade de em associação com a radioscopia, facilitar o correto posicionamento da extremidade do equipamento flexível, e auxiliar no diagnóstico diferencial do divertículo com cálice dilatado contendo cálculos impactados no infundíbulo. Neste ato foram excluídos quatro pacientes que inicialmente tinham sido rotulados como portadores de divertículos calicinais sintomáticos.

A rotina do procedimento com a ureterorenoscopia flexível, por nós já descrito anteriormente (5), foi nestes pacientes realizado com o ureterorenoscópio flexível URFP3 (Olympus America Inc, Melville, New York). O equipamento de Holmium laser empregado foi o Medilas H, com 15 W de potência (Dornier Medical Systems, Germering, Alemanha). Utilizou-se para a incisão dos óstios diverticulares, junto aos grupos calicinal superior e médio, fibras de quartzo de 365 µm de diâmetro, e no grupo calicinal inferior, 200 a 150 µm (InnovaQuartz, Phoenix, Arizona), conforme

CALICEAL DIVERTICULUM

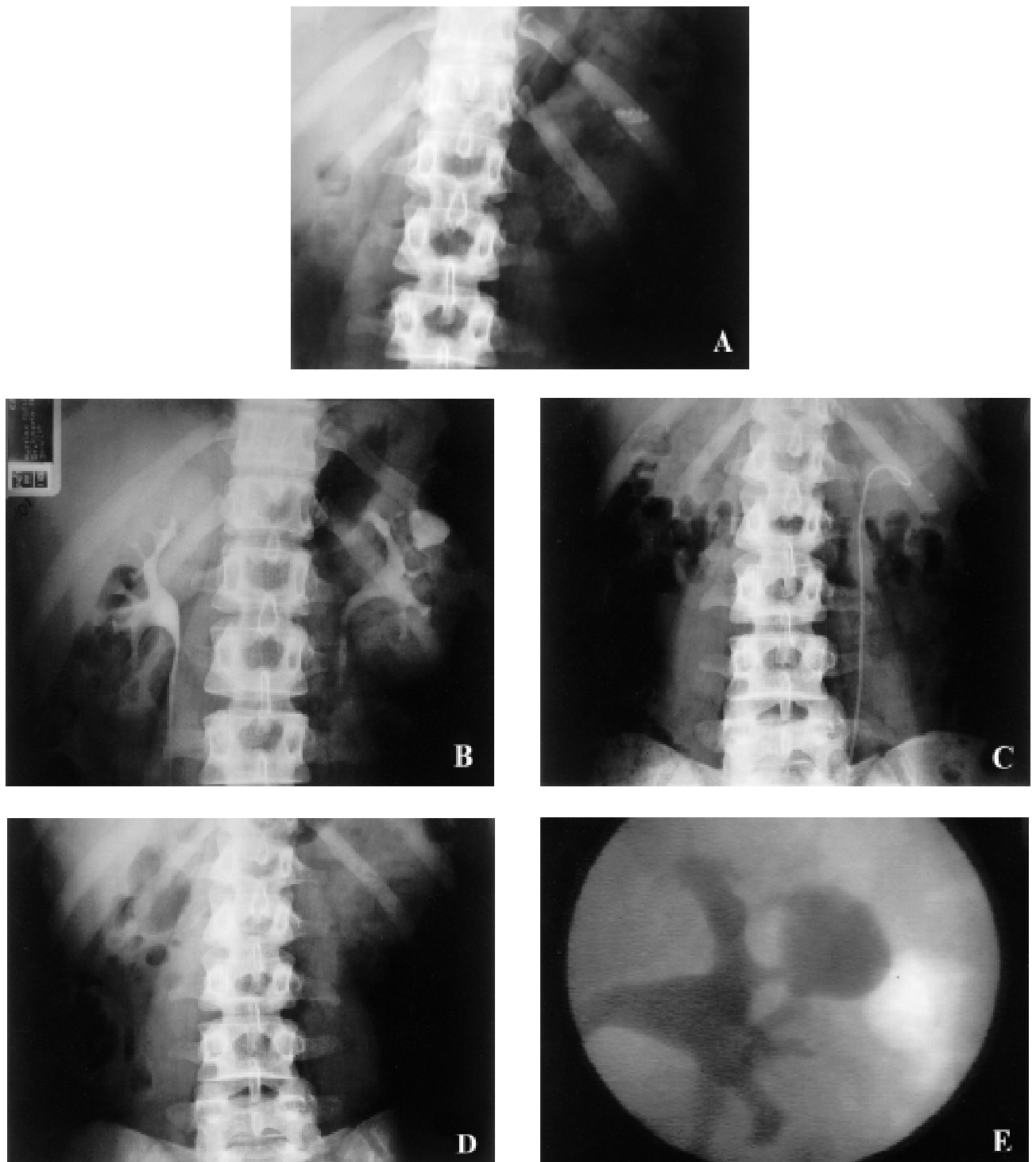


Figure 1 - A)- Plain x-ray film shows calculi in superior pole of a left kidney; B)- Intravenous pyelogram demonstrating a caliceal diverticulum containing multiple calculi; C)- Double-J stent inside de diverticular cavity after calculi removal and opening of the diverticular neck; D)- Plain x-ray film demonstrating stone-free status; E)- Retrograde pyelogram demonstrating the diverticulum and the connecting channel (neck) 6 months after procedure.

necessidade de maior deflexão do ureteroscópio. Para tratamento do óstio diverticular, empregando as fibras de maior calibre, a potência foi de 1.2 J/pulso e a frequência de 10 Hz. Já com as demais fibras, foi empregada a mesma frequência, entretanto, a potência variou entre 0.6 a 0.8 J/pulso. Reduzimos a frequência entre 5 e 6 Hz e utilizamos o mesmo valor dos pulsos para fragmentar os cálculos. Não foi feito cauterização das paredes do divertículo. Em todos os pacientes foi utilizado cateter duplo-J (Circon, Surgitek, Racine, Wisconsin) com diâmetro de 4.5F e comprimento 22 a 28 cm, variável determinada pela extensão do ureter. Quando o volume diverticular permitiu, a porção proximal do cateter foi colocada em seu interior, em

11 procedimentos, por 21 dias. Na impossibilidade, na pelve, em seis procedimentos, e removido após 7 dias.

RESULTADOS

Dos 16 pacientes submetidos ao tratamento proposto, 13 ficaram na condição “livre de cálculos” após o primeiro tratamento; em 2 foram identificados cálculo ainda dentro do divertículo, com tamanho inferior a 3 mm, sendo que um destes pacientes apresentava fragmentos de cálculo que se deslocaram da posição intra diverticular para outros grupos calicinais (Figure-2). O único caso em que foi

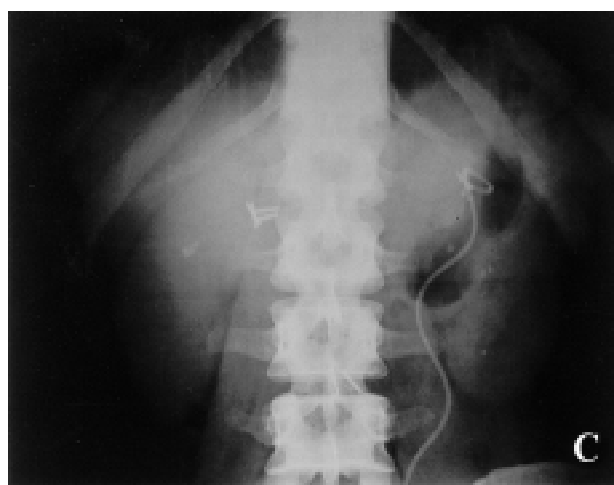


Figure 2 - A)- Plain x-ray film shows calculi in superior pole of a left kidney; **B)-** Intravenous pyelogram demonstrating a caliceal diverticulum containing multiple calculi; **C)-** Double-J stent inside de diverticular cavity after calculi removal and opening of the diverticular neck. There were calculi fragments in other calyces.

necessário ser repetido o procedimento, existia o divertículo localizado em grupo calicial superior do rim esquerdo, já que o primeiro controle radiológico evidenciou litíase residual com tamanho praticamente idêntico ao de antes do tratamento. A visão endoscópica durante o segundo procedimento mostrou o óstio diverticular ainda estreitado, mas o cálculo em seu interior estava completamente fragmentado. Neste caso foi repetida a incisão na posição de 6 e outra na posição de 12 horas. Os fragmentos foram removidos da cavidade diverticular apenas com lavagem, usando-se o mesmo de líquido de irrigação, sob pressão, pelo canal de trabalho do endoscópio. Todos os pacientes apresentaram dor lombar moderada no pós-operatório. Apenas um paciente necessitou sedação com analgésicos potentes por três dias.

O controle clínico pós-operatório mostrou que a dor lombar, como queixa inicial, desapareceu em 13 pacientes e melhorou nos outros três. Nos exames de controles 14 dias após a retirada do cateter duplo-J, apenas dois pacientes apresentavam hematúria microscópica, porém em nível inferior ao de antes do tratamento. Até a presente data nenhum dos pacientes apresentou quadro de infecção do trato urinário.

DISCUSSÃO

A escolha da técnica de abordagem dos divertículos calicinais representou difícil dilema cirúrgico, e ainda não existe consenso quando tenta-se definir uma terapia minimamente invasiva realmente efetiva.

A cirurgia tradicional foi por muito tempo a única opção de tratamento dos divertículos calicinais sintomáticos. Tentou-se desde a simples incisão com a retirada dos cálculos, preenchimento da cavidade com aproximação do próprio parênquima, ou com colocação de gordura, incisão em cunha do local, tentativas de fechamento do canal de comunicação por via intradiverticular ou intra-sinusal, nefrectomia polar e a ressecção da cúpula com fechamento do canal de comunicação. Estas duas últimas abordagens foram relatadas por Mitre, em 1980, como as mais lógicas e eficientes (6).

Consideramos atualmente como abordagens minimamente invasivas para esta patologia a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO), a cirurgia renal percutânea, a ureterorenoscopia flexível com tratamento do óstio diverticular e do cálculo com Holmium laser.

A LECO é pouco efetiva no tratamento desta patologia e seus resultados favoráveis variam, segundo os mais diversos autores, de 20 a 58%. Somente casos selecionados podem ser tratados efetivamente por este método, especialmente quando os cálculos são relativamente pequenos e o canal de comunicação possui diâmetro adequado, o que pode ser verificado com o enchimento do divertículo pelo meio de contraste, quer por via venosa ou retrógrada (7). No entanto, a indicação da LECO continua a ser controversa, pois a causa de formação dos cálculos não é eliminada e a sua recidiva é previsível.

A cirurgia renal percutânea, a despeito de ser mais invasiva que a LECO, pode ser atraente pelo fato de fragmentar e remover os cálculos, permitir a cauterização do urotélio nas paredes do divertículo e tratar o óstio diverticular, quer seja por dilatação ou incisão. Pode ser de difícil realização técnica nos divertículos com pequeno tamanho e repletos de cálculo. Quando os mesmos estão localizados na face anterior do rim, o trajeto percutâneo transfixa significativa porção do parênquima renal, e, uma vez atingido o divertículo, existe dificuldade para que o fio guia consiga fazer trajeto inverso ao da punção para alcançar o óstio diverticular e atingir o sistema coletor (8).

Atualmente técnicas videolaparoscópicas têm sido adaptadas, e a abordagem tem sido para aqueles divertículos localizados na face anterior do rim e que sejam recobertos por camada de parênquima relativamente fino. Em recente publicação, Brunet & Meria realizaram em 3 pacientes uma associação da cirurgia video-laparoscópica e cirurgia renal percutânea para acesso e tratamento de cálculos em divertículos calicinais localizados na face anterior do rim (9).

Foi relatado por Clayman et al. que antes da incisão para ampliar o diâmetro do óstio diverticular, deve-se examinar a área a ser seccionada, evitando-se assim áreas onde existem pulsações arteriais,

escolhendo o local para incisão com 1 a 2 mm de profundidade. Se necessário, quando o infundíbulo permanecer estreito, uma segunda incisão deverá ser realizada, em lugar diferente da primeira, com o objetivo de não lesar vasos de grosso calibre (10). Batter & Dretler realizaram em 6 pacientes a incisão do óstio diverticular com eletrodo e o modo da unidade de eletrocirurgia em coagulação, nas posições das 3 e 9 horas (4). No entanto, utilizando os princípios anatômicos descritos por Sampaio, objetivando a cirurgia intra-renal (11) e como o óstio diverticular tem a mesma origem embriológica do infundíbulo calicial, realizamos a primeira incisão no quadrante inferior, ou melhor, na posição das 6 horas, colocando o endoscópio em frente ao óstio diverticular. Não se deve ater à medida de profundidade definida por Clayman para tal incisão, mas toda parede do óstio diverticular deve ser seccionada, até que seja visto a gordura que envolve o sistema coletor intra-renal. Mesmo assim, se o diâmetro ainda permanecer reduzido, uma segunda incisão, nos mesmos moldes, deve ser realizada na posição das 12 horas. Obedecendo a estes posicionamentos para as incisões, e respeitando este limite de profundidade, não tivemos nenhum sangramento importante.

Não realizamos cauterização no epitélio do divertículo, conforme postulado por alguns autores, pelo fato de não existir consenso de que a cauterização da mucosa não secretora do divertículo poderá levar à obliteração da cavidade. O período de seguimento de nossos pacientes é reduzido, entretanto, Batter & Dretler com acompanhamento de 84 meses, também sem cauterização da mucosa diverticular, não relataram problemas, desde que o canal de comunicação com a via excretora continuasse pérvio (4).

Todos nossos pacientes tratados tiveram diminuição das queixas iniciais ou tornaram-se assintomáticos. Da mesma forma, todos os divertículos ficaram sem cálculos e o óstio com bom diâmetro, oferecendo assim excelente drenagem. Em apenas um paciente esta condição foi obtida após um segundo procedimento. Até o momento não foi necessário qualquer tratamento associado à

ureterorenoscopia flexível durante o mesmo ato cirúrgico, ou em ato cirúrgico complementar, para a abertura do óstio diverticular e tratamento dos cálculos.

CONCLUSÃO

A técnica de tratamento dos divertículos calicinais sintomáticos por ureterorenoscopia flexível associada ao Holmium laser é na atualidade considerada por nós como menos traumática que a cirurgia renal percutânea e mais efetiva que a LECO.

As incisões na parede do óstio diverticular podem ser feitas nas posições das 6 e 12 horas; e a profundidade deve atingir, em toda extensão, a gordura que envolve o sistema coletor intra-renal. Obedecendo a estes posicionamentos para as incisões e respeitando o limite de profundidade relatado, não tivemos nenhum sangramento importante.

A ureterorenoscopia flexível, isolada ou associada ao uso do Holmium laser, é método diagnóstico e terapêutico pouco difundido em nosso meio. Existe uma curva de aprendizado longa, utilizam-se equipamentos de elevado custo e reduzida vida útil. Isto constitui preocupação entre os urologistas que se interessam pela técnica apresentada, quando soma-se o fato de que a inexperiência está sempre associada a maior danos aos equipamentos.

No entanto, com o domínio técnico do método, observam-se invariavelmente muito bons resultados. A patologia usualmente é tratada em regime ambulatorial, e é sempre muito bem aceita pelos pacientes, quando oferecida como alternativa à LECO e à cirurgia renal percutânea.

REFERÊNCIAS

1. Timmons JW Jr, Malek RS, Hattery RR, DeWeerd J: Caliceal diverticulum. *J Urol*, 114: 6-9, 1975.
2. Middleton AW Jr, Pfister RC: Stone-containing pyelocaliceal diverticulum: Embriogenic, anatomic and clinical characteristics. *J Urol*, 111: 2-6, 1974.
3. David RD, Fuchs GJ: Flexible ureterorenoscopy, dilatation of narrow caliceal neck, and SWL: a

- new minimal invasive approach to stones in caliceal diverticula. J Endourol, 3: 255-263, 1989.
4. Batter SJ, Dretler SP: Ureterorenoscopic approach to the symptomatic caliceal diverticulum. J Urol, 158: 709-713, 1997.
 5. Maringolo M, Claro JFA, Srougi M: Flexible ureteroscopy for treatment of residual calculi in the kidney after ESWL. Braz J Urol, 26: 156-162, 2000.
 6. Mitre AI: Divertículo Caliceal. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1980.
 7. Psihamis KE, Dretler SP: ESWL of diverticula calculi. J Urol, 138: 707-711, 1987.
 8. Huber JC, Reddy PK, Hunter DW: Percutaneous techniques for the management of calyceal diverticula containing calculi. J Urol, 135: 225-227, 1986.
 9. Bruney P, Meria P, Mahe P, Danjou P: Laparoscopically assisted percutaneous nephrolithotomy for the treatment of anterior calyceal diverticula. BJU International, 86: 1088-1089, 2000.
 10. Clayman RV, Hunter D, Sarga V: Percutaneous intrarenal electrosurgery. J Urol, 131: 864-867, 1984.
 11. Sampaio FJB: Review: Anatomic background for intrarenal surgery. J Endourol, 6: 301-304, 1992.

Received: April 4, 2001

Accepted after revision: October 10, 2001

Correspondence address:

Dr. Marcelo Maríngolo
 Rua Campos Salles, 1250
 São José do Rio Pardo, SP, 13720-000, Brazil
 Fax: + (55) (19) 680-2592
 E-mail: mm001@uol.com.br

PROSPECTIVE ANALYSIS OF THE BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE CARCINOMA AFTER PRESERVATION OF THE BLADDER NECK IN RADICAL PROSTATECTOMY

LUCIANO J. NESRALLAH, MIGUEL SROUGI, ADRIANO NESRALLAH, KATIA R. M. LEITE

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

ABSTRACT

Objectives: The preservation of the bladder neck in radical prostatectomy has been supported in literature as an important step in the urinary continence maintenance. In this prospective study a comparison was made of the urinary continence rates and neoplasm control based on preservation or resection of the bladder neck.

Material and Methods: Patients with stage T1c – T2c prostate adenocarcinoma treated by radical prostatectomy, were randomized during the surgery, by drawing, either for the bladder neck preservation or for resection. The continence was evaluated in an interview 2 days after the Foley catheter removal and in the second and sixth months after the surgery. The same pathologist examined the surgical margins systematically. The neoplasm control was assessed by prostate specific antigen (PSA) dosage in the second month after the surgery and later, semiannually.

Results: An interim analysis of the first 70 patients, showed a high incidence of exclusively involvement of the bladder neck surgical margin in the preservation group and, due to this finding, the study was closed prematurely. Each group was assigned 35 patients but the bladder neck could not be preserved in 4 and 1 died, leaving 31 in the preservation group and 38 in the resection group. There was no statistical difference between the 2 groups as to the early or late urinary incontinence rates. Two days after the catheter removal and in the second and sixth months after the surgery the respective rates were: 21%, 13% e 5% in the bladder neck resection group and 32%, 13% e 3% in the bladder neck preservation group. The PSA dosage showed a biochemical recurrence of the neoplasm (> 0.3 ng/ml) in six of the 30 (20%) patients submitted to bladder neck preservation and in five of the 33 (15.15%) patients submitted to bladder neck resection, after a median of 27 months of follow-up (25 to 30 months). The difference between the two groups was not statistically significant ($p = 0.74$).

Conclusions: The bladder neck preservation in radical prostatectomy does not improve the postoperative continence rates, shows a tendency to produce more positive surgical margins at the bladder neck level, but the neoplasm evolution is not different when compared to patients submitted to bladder neck resection.

Key words: prostate; prostatic neoplasia; prostatectomy; urinary incontinence

Braz J Urol, 27: 447-453, 2001

INTRODUCTION

The increase of prostate cancer detection in initial stages (T1 – T2) resulted in a significant increase in the number of radical prostatectomies. Having as objective the decrease of morbidity related to the surgical procedure, many researchers are

studying procedures to refine the prostatectomy technique, but always with the concern of not compromising the neoplasm cure.

The radical prostatectomy is a procedure associated to undesirable outcome such as sexual impotence and urinary incontinence. The pioneering studies of Walsh et al.(1) described precisely the

pelvic anatomy of man and allowed for a surgery performed with smaller risks of sexual impotence and urinary incontinence, more acceptable by the patients. The surgical technique described by Walsh includes the bladder neck resection with the prostate and the seminal vesicles. The author reports that 91% of the treated patients remain continent and do not use any urinary pad (2).

Moderate or pronounced urinary incontinence is seen in 2% to 40% (3-6) of the patients submitted to radical prostatectomy. The lower rates are seen in those operated by teams that have greater experience with the surgical technique. The mechanism of continence after prostatectomy has been studied and there are two functionally independent anatomical structures involved in this mechanism: the external or distal sphincter and the internal or proximal sphincter, in the bladder neck.

Several attempts to improve continence rates after radical prostatectomy, sparing these anatomical structures have been reported: bladder neck preservation (7,8); bladder neck tubularization (9,10); puboprostatic ligaments sparing (11) and careful dissection of the urethra sparing the striated sphincter (12).

The bladder neck preservation has been supported as an important maneuver in the urinary continence maintenance, without compromising the patients cure rate (7,8).

This randomized, controlled, double-blind study of patients with a localized prostate cancer diagnosis was performed to evaluate prospectively the results of the bladder neck preservation in radical prostatectomies in what concerns the urinary continence rates, tumor free surgical margins and the neoplasm control.

MATERIAL AND METHODS

Participants: All the patients with clinical diagnosis of prostate adenocarcinoma T1 and T2 who were candidates to radical prostatectomy in this institution, from May to October 1998, participated in this study. Patients with a previous history of prostate transurethral resection and those with

neurogenic dysfunction of the lower urinary tract were excluded. Two patients stage T3a who were considered borderline between T2 and T3 were included. All patients were clinically staged using the TNM classification (13). For this purpose, the patients were analyzed through digital rectal exam, prostate specific antigen and total and prostate acid phosphatases dosages in the serum, bone scan, computerized tomography of the abdomen and chest X-ray. At the end of the evaluation, forty patients had the disease stage T1c (57%), thirteen, stage T2a (18%), eight, stage T2b (12%), seven, stage T2c (10%) and two patients, stage T3a (3%).

The study was planned to have with 120 patients with prostate adenocarcinoma, stages T1 – T3a. This to have a power of 80% in the detection of a difference of 15% in the urinary incontinence rates between the groups; but, at the end, 70 patients were evaluated and included in the study due to ethical reasons. The interim analysis of the results showed a high frequency of positive margins exclusively at the bladder neck level in the bladder neck preservation group and the study was interrupted.

Surgery: All patients were submitted to radical prostatectomy by the same surgeon (MS), according to a technique previously published (14), preserving the maximum of the distal sphincter complex. Drawing, during the surgery made the decision of preserving or resecting the bladder neck. The bladder neck preservation technique was described by Malizia et al. (7) and the bladder neck resection technique was described by Walsh et al. (1).

Histopathological study: All specimens were prepared and analyzed by the same pathologist (KRL). The surgical specimens were fixed in 10% buffered formaldehyde, for a period of four to sixteen hours. The whole gland was analyzed histologically according to methods previously described (15). The whole gland was included in the exam after its margins were stained with India ink.

For the histologic study the specimens were treated as usual with dehydration in alcohol and clarification in xylol, followed by inclusion in paraffin. Cuts of 4 a 6 μ m were stained with hematoxylin and eosin and analyzed in a light microscope.

The histopathological study of the surgical specimen included the assessment of the Gleason score (16), tumor volume (17) and surgical margins. Margins were considered positive when infiltrate tumor was found in the thin cuts in the prostate apex and in the bladder neck as well as when the tumor was interrupted at the borders stained with India ink.

Criteria for evaluation: After the Foley catheter removal, on the fourteenth postoperative day, the patients of both groups were evaluated as to urinary continence in the following periods: 48 hours, two months and six months. Urinary incontinence was defined as the need to use more than one pad per day. Besides, immediate postoperative complications (up to the thirtieth postoperative day) and delayed (between the first and the sixth postoperative months) were recorded, including urinary fistulas and bladder neck strictures. The same researcher (LJN) interviewed the patients, and he had no knowledge about the type of procedure that the patient had had.

To assess the surgery efficiency in what concerns the tumor removal, the incidences of positive margins in both groups were compared, emphasizing the study of the bladder neck.

The neoplasm postoperative control was performed by dosage of specific prostate antigen, total and prostate acid phosphatases in the serum and digital rectal exam in the second month and at every six months after the first dosage as well as yearly bone scan and chest radiography.

Statistical analysis: To analyze the characteristics of both groups the Chi-square test was used to

compare age, stage, PSA and Gleason score. The Fisher exact test was used to compare the results of continence at two and six months, in the histopathological analysis and in the neoplasm biochemical recurrence analysis. The Chi-square test was used to analyze the results of continence in 48 hours. To reject the hypothesis of nullity the critical level $\alpha = 5\%$ ($p = 0.05$) was considered.

RESULTS

Patients characteristics: The age of the patients ranged from 46 to 74 years (median = 62.5), 68 were Caucasian and two, Asiatic. Thirty-five patients were initially allocated to the bladder neck preservation group and the other 35 were submitted to bladder neck resection. In four of the 35 patients of the preservation group it was not possible to spare the neck because the median lobe was enlarged. These patients were included in the bladder neck resection group, then with 39 patients. One patient died in the thirteenth postoperative day due to a pulmonary embolism. The final groups had 38 patients in the bladder neck resection group and 31 in the bladder neck preservation group. Both groups were comparable as to age, stage, PSA and Gleason score (Table-1).

Urinary continence: Among the 38 patients submitted to bladder neck resection, eight (21%) reported urinary incontinence 48 hours after the Foley catheter removal, 5 (13%) after two months and 2

Table 1 - Patients characteristics in each experimental group.

		Bladder Neck Preservation	Bladder Neck Resection	p
Age	< 65	20	25	0.97
	> 65	11	14	
Stage	T1c – T2a	26	27	0.16
	T2b – T2c	5	12	
PSA	< 10	21	26	0.92
	> 10	10	13	
Gleason	2 – 6	22	26	0.70
	7 – 10	9	13	

(5%) after 6 months. Among the patients who had the bladder neck spared, urinary incontinence was seen in 31 patients (33%) after 48 hours, four (13%) after two months and one (3%) after 6 months. As to urinary incontinence there was no statistically significant difference between the two groups at any time.

Surgical Margins: The pathological evaluation of the surgical specimens showed positive margins at the bladder neck level in six of the 70 patients (8%), with involvement by the neoplasm only in the bladder neck in three of the 31 patients (10%) in whom these structures were spared. In none of the patients submitted to bladder neck resection was bladder neck involvement seen. Positive surgical margins were seen in other sites and bladder neck in one patient of the preservation group and in two patients of the resection group. Although there was a greater incidence of positive margins only in the preservation group bladder neck, the figures showed no statistically significant difference ($p = 0.082$).

Biochemical recurrence: The specific prostate antigen dosage showed biochemical recurrence of the neoplasm (> 0.3 ng/ml) in 6 (20%) of the 30 patients submitted to bladder neck preservation and in 5 (15.15%) of the 33 submitted to bladder neck resection (Table-2), after a median of 27 months of follow-up (25 to 30 months). The difference between the 2 groups was not statistically significant ($p = 0.74$). Adjuvant androgen suppressive therapy was introduced for 3 of the 30 patients of the preservation group and for three of the 33 patients submitted to bladder neck resection because they showed a high-risk histopathological study (Gleason > 8 or involvement of the seminal vesicle by the neoplasm). Raised PSA was seen in all patients with involvement of the surgical margin at the bladder neck level.

DISCUSSION

Although in this study no urinary continence improvement was seen with the e bladder neck preservation, other authors have shown that sparing the bladder neck during radical prostatectomy, improves urinary continence in the postoperative. Malizia et al. (7) reported 100% of early urinary continence and adequate surgical margins in 20 patients submitted to radical prostatectomy with bladder neck preservation. Shelfo et al. (8) studied retrospectively 365 patients submitted to the same technique, and have found 88% of urinary continence. Even though they have found 32% of involved surgical margins, they emphasized that the bladder was the only site involved in just 0.5% of the cases. They concluded that the bladder neck sparing in prostatectomy does not alter the chances of cure and improves the urinary continence rates when compared to historical controls. In a prospective and sequential study, Lowe (18) performed prostatectomy with bladder neck resection in 99 patients in the first year and, in the next year, 91 patients had the bladder neck preserved. There was total continence after one month and one year, respectively, in 11.2% and 86.3% in the resection group and in 23.3% and 89.4% in the preservation group. According to him, the bladder neck sparing could not be carried out in 15% of the planned cases due to technical difficulties. He concluded that urinary continence returns faster in the patients with bladder neck preservation but this difference disappears nine months after the surgery. Gaker et al.(19) have seen more favorable rates of early continence in the bladder neck preservation and they state that this maneuver prevents the anastomotic strictures that would compromise the continence.

Table 2 - Incidence of biochemical recurrence in the experimental groups.

	Preservation	Resection	Total	p
Recurrence (PSA > 0.3)	6 / 30 (20%)	5 / 33 (15.15%)	11 / 63 (17.46%)	0.744
Hormone	3 / 30 (10%)	3 / 33 (9.09%)	3 / 63 (9.52%)	0.999

On the other hand, Licht et al. (20) evaluated, prospectively, 206 patients submitted to radical prostatectomy with bladder neck preservation and concluded that there is no improvement in urinary continence with the preservation, yet this maneuver is associated to a smaller chance of the vesico-urethral anastomosis stricture. They found 7% of positive margins in the bladder neck and this fact is related to great volume tumors and extra-prostate involvement.

Recently, Kaye et al. (21) evaluated the bladder neck preservation technique associated to three types of prostate apex dissection: “sphincter damaging” (ligature and section of the dorsal vein complex); “sphincter repairing” (the venous complex as part of the striated sphincter is incorporated in the anastomoses); and “sphincter preserving” Myers technique (22). The continence rates were of 90%, 93% and 97% and the average time for its recovery was of 100, 52 and 30 days with the first, second and third techniques, respectively, thus proving the importance of the external sphincter preservation in the early return of continence.

In this study all patients were operated preserving at most the integrity of the distal sphincter complex. Continence was obtained 48 hours after the Foley catheter removal in 67% of the patients with bladder neck preservation and in 79% of the patients who had resection. After 2 months both groups presented continence rates of 87%, without any statistical difference between the 2 groups. This showed that the urinary continence after radical prostatectomy depends on the distal sphincter mechanism.

During this study an interim analysis showed involvement of the surgical margin exclusively at the bladder neck level in 10% of the patients submitted to this structure sparing and in none of the cases where the bladder neck was resected. Epstein et al. (23) assessed the clinical impact of positive surgical margin after prostatectomy. In 47% of the cases with positive margins there was a progression of the disease while in the patients with negative margins, progression was seen in 18% of the cases. This fact led to the interruption of the study, as no greater continence rate was seen with the bladder neck preservation and at the same time there was a greater

incidence of positive margins exclusively in the bladder neck in this group. In a previous study, we compared bladder neck preservation and resection in a randomized trial, looking at continence rates and surgical cancer controls (24). It must be emphasized that in this previous study (24), we found that a difference of positive surgical margins at the bladder neck level did not reach statistical significance, but the value of “p” was near to the significance level ($p = 0.082$). This number suggests that the bladder neck preservation technique has a tendency to produce more positive margins at the bladder neck level and this tendency might reach a statistical significance if a greater number of patients were to be studied in each group. Due to ethical reasons this hypothesis could not be explored.

The delayed postoperative analysis (27 months) of the experimental groups showed that all the patients who had positive margins in the bladder neck evolved with increase of PSA, proving that a positive surgical margin is followed by high rates of neoplasm recurrence. On the other hand, it was seen that the increase of PSA was the equivalent in both groups ($p = 0.74$), probably due to other variables of the neoplasm that act as factors of progression, besides the involvement of the bladder neck.

CONCLUSION

The bladder neck preservation in radical prostatectomies does not improve the postoperative continence rates, tends to produce more positive surgical margins at the bladder neck level, but the neoplasm evolution shows no difference when compared to patients submitted to bladder neck resection.

REFERENCES

1. Walsh PC, Marschke P, Ricker DD, Burnett AL: Potency and continence following anatomic radical prostatectomy: patient versus physician reported outcomes. *J Urol*, 161(suppl): 387, 1999.

2. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*, 4: 473-485, 1983.
3. Klein EA: Early continence after radical prostatectomy. *J Urol*, 148: 92-95, 1992.
4. Donnellan SM, Duncan HJ, Macgregor RJ, Russell JM: Prospective assessment of incontinence after radical retropubic prostatectomy: objective and subjective analysis. *Urology*, 49: 225-230, 1997.
5. Talcott JA, Riecker P, Propert KJ, Clark JA, Wishnow KI, Loughlin KR, Richie JP, Kantoff PW: Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*, 89: 1117-1123, 1997.
6. Srougi M: Complicações cirúrgicas da prostatectomia radical: experiência pessoal com 974 casos. *J Bras Urol*, 25: 42-52, 1999.
7. Malizia AA, Banks DW, Newton NE, Walton GR, Walton KN: Modified radical retropubic prostatectomy: double continence technique. *J Urol*, 141(suppl): 316, 1989.
8. Shelfo SW, Obek C, Soloway MS: Update on bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: impact on pathologic outcome, anastomotic strictures, and continence. *Urology*, 51: 73-78, 1998.
9. Connolly JA, Presti JC Jr, Carroll PR: Anterior bladder neck tube reconstruction at radical prostatectomy preserves functional urethral length: a comparative urodynamic study. *Br J Urol*, 75: 766-770, 1995.
10. Seaman EK, Benson MC: Improved continence with tubularized bladder neck reconstruction following radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 47: 532-535, 1996.
11. Poore RE, Mccullough DL, Jarow JP: Puboprostatic ligament sparing improves urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 51: 67-72, 1998.
12. Dekernion J, Patel A, Franklin J: Radical retropubic prostatectomy: improved continence after a modified apical dissection. *J Urol*, 157 (suppl): 158, 1997.
13. Shroder FH, Hermanek P, Denis L, Fair WR, Gospodarowicz MK, Pavone-Macaluso m: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate*, 4 (suppl): 129-138, 1992.
14. Srougi M: Prostatectomia Radical com Preservação da Potência Sexual. In: Srougi M, Simon SD (eds.). *Câncer Urológico*. São Paulo, Platina, pp. 361, 1990.
15. Bostwick DG, Foster CS: Examination of Radical Prostatectomy Specimens: Therapeutic and Prognostic Significance. In: Foster CS, Bostwick DG. *Pathology of Prostate*. Philadelphia, WB Saunders Company, vol.34, p.172, 1998.
16. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*, 23: 273-279, 1992.
17. Humphrey PA, Vollmer RT: Intraglandular tumor extent and prognosis in prostatic carcinoma: application of a grid method to prostatectomy specimens. *Hum Pathol*, 21: 799-804, 1990.
18. Lowe BA: Comparison of bladder neck preservation to bladder neck resection in maintaining postprostatectomy urinary continence. *Urology*, 48: 889-893, 1996.
19. Gaker DL, Gaker LB, Stewart JF, Gillenwater JY: Radical prostatectomy with preservation of urinary continence. *J Urol*, 156: 445-449, 1996.
20. Licht MR, Klein EA, Tuason L, Levin H: Impact of bladder neck preservation during radical prostatectomy on continence and cancer control. *Urology*, 44: 883-887, 1994.
21. Kaye KW, Creed KE, Wilson GJ, D'Antuono M, Dawkins HJS: Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: analysis and synthesis of contributing factors: a unified concept. *Br J Urol*, 80: 444-451, 1997.
22. Myers RP: Improving the exposure of the prostate in radical retropubic prostatectomy: longitudinal bunching of the deep venous plexus. *J Urol*, 142: 1282-1284, 1989.
23. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC: Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow up. *J Urol*, 149: 1478-1481, 1993.

24. Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, Nesrallah A, Leite KM: Urinary continence and pathological outcome after bladder neck

preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. J Urol, 165: 815-818, 2001.

Received: March 23, 2001

Accepted after revision: July 26, 2001

Correspondence address:

Dr. Luciano Nesrallah
Rua Peixoto Gomide, 515 / 73
São Paulo, SP, 01409-001, Brazil
Fax: ++ (55) (11) 3266-3695
E-mail: ljnesra@uol.com.br

FREE TO TOTAL PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN RATIO FOR THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

ERNANI L. RHODEN, CHARLES E. RIEDNER, RAFAEL MAFFESSONI, DANIEL GOBBI, CLÁUDIO TELÖKEN, CARLOS A. V. SOUTO

Division of Urology, Federal Foundation School of Medicine of Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS, Brazil

ABSTRACT

Objectives: This study was carried out to determine the best free to total prostatic specific antigen (PSA) ratio (FTR) for the diagnosis of prostate cancer (PC) and benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and Methods: A hundred and forty-nine patients with total prostatic specific antigen (PSA) levels ranging from 4.1 to 10 ng/ml assessed by the chemoluminescence method were selected for this study. The mean age of the patients was 65.2 years old and the mean PSA level was 5.63 ng/ml. All patients underwent ultrasound guided prostate biopsy and 40 (26.89%) were found to have prostate carcinoma. A Receiver Operating Characteristic Curve (ROC curve) was used as a method to compare the diagnosis of PC and BPH. The Chi-square test was used for statistical analysis.

Results: The FTR for PC and BPH was 12.6% and 21.2%, respectively. The ROC curve demonstrated that the most sensible and specific percentage for FTR in the PC diagnosis was 11%.

Conclusion: According to our results, the FTR threshold of 11% seems to be more accurate for the diagnosis of PC in patients with PSA levels between 4.1 and 10 ng/ml.

Key words: prostate; prostate-specific antigen; prostatic neoplasms; prostatic cancer; diagnosis
Braz J Urol, 27: 454-460, 2001

INTRODUÇÃO

A dosagem sérica do PSA confere um aumento na taxa de detecção do CAP da ordem de 81% sobre o toque digital da glândula isoladamente (1-3). Ainda, o diagnóstico de CAP localizado, potencialmente curável, é duplicado com o emprego do PSA (4).

Entretanto, para o subgrupo seletivo de pacientes com PSA na faixa de 4 a 10 ng/ml, a utilidade deste marcador não tem sido totalmente esclarecida, em função da sua baixa especificidade (5).

Com concentrações de PSA acima de 10 ng/ml é referida uma taxa de detecção de CAP da ordem de 53% (6,7). Por outro lado, abaixo de 4 ng/dl verifica-se taxas muito baixas de detecção de

neoplasia. Todavia, entre 4 e 10 ng/ml, a probabilidade de um CAP ser detectado à biópsia atinge cifras de 26%, o que leva à conclusão de que teremos 75% de biópsias desnecessárias se todos os indivíduos fossem submetidos a esse procedimento (3,7).

Com o intuito de aumentar a especificidade do PSA, têm-se empregado diversos artifícios, tais como os diferentes pontos de corte de PSA baseados na idade do paciente, o PSA-densidade (PSAT dividido pelo volume da próstata) e a determinação da fração livre do PSA, expressa sob a forma da relação entre esta e a fração total – relação PSAL/PSAT ($RLT = \text{PSA livre} / \text{PSA total}$). Trabalhos demonstram que o PSAL encontra-se diminuído na neoplasia prostática, bem como a RLT (8,9).

Nesse aspecto, diversos autores apresentaram pontos de corte divergentes e por vezes contraditórios

para a RLT (9-12). Muito desta divergência tem sido causada pela utilização de métodos de determinação da concentração de PSAT e PSAL distintos (13).

Com a finalidade de encontrar, em nosso meio, o ponto de corte a partir do qual RLT é mais preditiva de CAP e de hiperplasia benigna da próstata (HPB), analisamos amostras de uma série de pacientes com PSAT entre 4.1 e 10 ng/ml, determinado pelo método de quimiluminescência.

MATERIAL E MÉTODOS

Cento e quarenta e nove pacientes consecutivos com PSAT na faixa de 4.1 a 10 ng/ml foram estudados, no período de 1999 a 2000.

Excluiu-se do presente estudo pacientes sondados, com quadro clínico e diagnóstico de prostatite, infecção urinária ou aqueles que haviam sido submetidos a alguma manipulação do trato urinário baixo em um período de 3 semanas prévio à determinação do PSA.

A idade dos pacientes variou de 42 a 81 anos, com média de 65.2 anos e mediana de 66 anos. 123 pacientes eram brancos (93.2%) e 9 (6.8%) eram pretos. Quarenta e um (27.5%) apresentavam toque retal com nódulo, sendo que 45 (30.2%) apresentavam nódulo na ecografia transretal.

Todas as dosagens de PSAT foram determinadas no mesmo laboratório, através do método de quimiluminescência, utilizando-se para tal "kits" ACSPSA, laboratório Ciba-Corning, o qual tem como limites de referência da normalidade os valores de 0 a 4 ng/ml. O valor do PSAT variou de 4.1 a 10.0 ng/ml, com média de 5.63 ng/ml e mediana de 4.93 ng/ml.

A dosagem da fração livre do PSA foi realizada concomitantemente à determinação da fração total deste, através da técnica de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho ACS:Centaur e kit 2-ADVIA-Centaur (Bayer®), o qual tem como limites de referência valores inferiores a 0.7 ng/ml. O valor do APEL variou de 0.02 a 3.01 ng/ml, com média de 1.21 ng/ml e mediana de 1.10 ng/ml.

A RLT do PSA foi obtida através da divisão do valor do PSAT pela dosagem da fração livre deste, sendo seu valor expresso sob a forma de percentagem.

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia prostática guiada por ecografia transretal, obtendo-se no mínimo 3 fragmentos de cada lobo. Os exames anatomopatológicos das biópsias, todos realizados no laboratório de patologia desta instituição, mostraram CAP em 40 (26.84%) e HPB em 109 (73.2%).

Os diferentes pontos de corte da RLT e o diagnóstico anatomopatológico da biópsia de próstata foram analisados através do teste do chi-quadrado. Calculou-se a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de CAP e de HPB para cada valor da RLT, analisando-se estes dados a seguir através da construção de uma Receiver Operating Characteristic Curve (curva ROC), através do programa StatsDirect®.

Analisou-se dessa forma os dados, identificando-se os pontos de corte da RLT ideais para o diagnóstico de HPB e de CAP, baseado na maior sensibilidade e especificidade possíveis, obtendo-se a razão de chances para cada uma das patologias, ou seja, quantas vezes é mais (ou menos) provável obter uma RLT diagnóstica nestas situações.

Considerou-se estatisticamente significativo um erro alfa de 99% ($p < 0.01$).

RESULTADOS

A RLT variou entre 0.3% a 52%, com média e mediana de 18%.

No subgrupo de pacientes com diagnóstico de CAP, esta relação variou de 0.3% a 40%, com média de 12.6% e mediana de 10.5%.

Nos pacientes com HPB, a RLT variou de 0.3% a 52%, com média de 21.2% e mediana de 20%.

Esse intervalo de valores, analisado mediante a construção de uma curva ROC (Figure-1), mostra que a RLT de 11% ($RLT < 0.110238$) é a fração que, nesta amostra, apresentou proporcionalmente as melhores taxas de sensibilidade (65%) e de especificidade (86.23%) para o diagnóstico de CAP ($p < 0.001$), apresentando razão de chances de 11.64 (IC de 95% = 4.58 a 30.20). O mesmo valor foi o mais adequado para o diagnóstico de HPB (Figure-2), com sensibilidade de 86.23% e especificidade de 65%

FREE TO TOTAL PSA RATIO

quando $RLT \geq 11\%$ ($p < 0.001$), apresentando razão de chances idêntica à citada para o diagnóstico de CAP.

A análise das curvas ROC para o diagnóstico de CAP e de HPB, conforme as diversas RLT, são expostas na Figure-3.

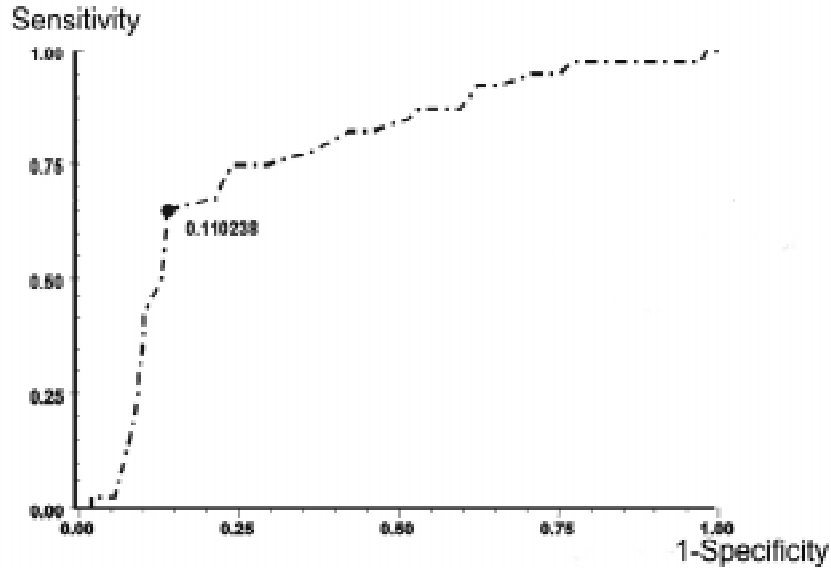


Figure 1 - Free to total PSA ratio: cut off point for CAP diagnosis. Area under ROC curve by extended trapezoidal rule = 0.772133; Wilcoxon estimate (95% CI) of area under ROC curve = 0.772133 (0.675709 to 0.868557); Optimum cut-off point selected = 0.110238; Sensitivity = 0.65; Specificity = 0.862385; Odds-ratio = 11.64 (95% IC = 4.58 to 30.20); Chi-square = 38.52.

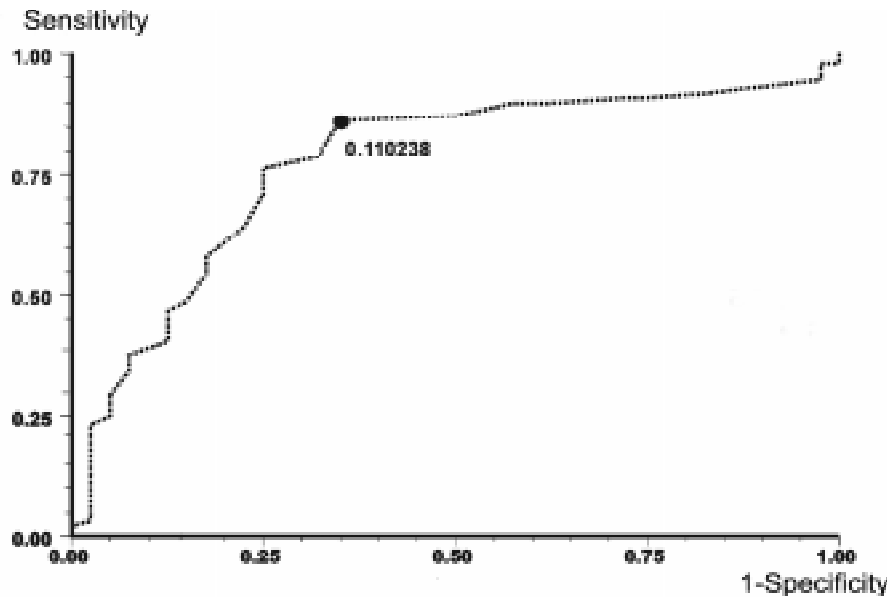


Figure 2 - Free to total PSA ratio: cut off point for BPH diagnosis. Area under ROC curve by extended trapezoidal rule = 0.772133; Wilcoxon estimate (95% CI) of area under ROC curve = 0.772133 (0.690756 to 0.85351); Optimum cut-off point selected = 0.110238; Sensitivity = 0.862385; Specificity = 0.65; Odds-ratio = 11.64 (95% IC = 4.58 to 30.20); Chi-square = 38.52.

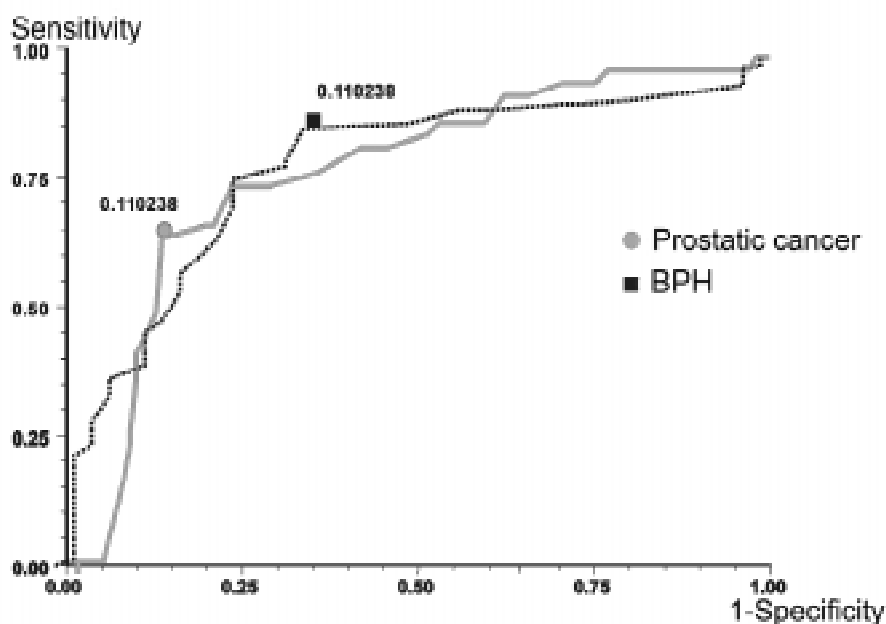


Figure 3 - ROC curve superposition for Prostatic cancer and BPH according to free to total PSA ratio.

DISCUSSÃO

O valor sérico do PSA a partir do qual devemos realizar uma biópsia prostática tem sido alvo de controvérsias. Smith et al. (5) citam que 2.5 ng/ml seria o valor ideal, enquanto a maioria dos autores utilizam 4 ng/ml (14). Todavia, é acima de 10 ng/ml que a proporção de pacientes com neoplasia, aproximadamente 50%, é significativamente alta para justificar a realização de biópsias prostáticas de uma forma mais generalizada (6,7).

Já na chamada zona intermediária (gray-zone), ou seja, valores de PSA abaixo de 10 ng/ml e acima de 4 ng/ml (ou 2.5 ng/ml), a taxa de falsos positivos do método é significativa (aproximadamente 75%), imputando em desconforto e morbidade, representados pelas biópsias desnecessárias em parcela significativa dos indivíduos (3,7).

Neste aspecto, autores têm empregado diversas táticas com fins de aumentar a especificidade do PSAT, cada qual imputando em respectivas tendências. O PSA-velocidade, por exemplo, apresenta a variabilidade diária do valor do PSA sérico (aproximadamente de 30%) e a variabilidade

intrínseca ao teste (8 a 15%) como fatores de confusão (15,16). O PSA-densidade tem a necessidade de emprego de ecografia de rotina, com certa limitação para obtenção do volume glandular exato (17). O PSA-idade apresenta diminuição do número de diagnósticos de câncer de próstata em pacientes idosos (20% na faixa de 60 a 69 anos e 60% na faixa de 70 a 79 anos) (3). Similarmente, a determinação do PSAL e da RLT tem nos seus distintos pontos de corte possíveis e nas suas variações, conforme o método de determinação utilizado, suas principais tendências.

O método de dosagem do PSAT e do PSAL tem repercussão direta na utilidade da RLT como indicativa de câncer em pacientes com PSAT na faixa de 4.1 a 10 ng/ml. Patel et al. (13), verificou que a RLT só é útil clinicamente quando as duas dosagens são feitas pela mesma técnica. Ainda, verificaram que o ponto de corte ideal variava dentro da faixa de 10% a 20%, conforme o método de dosagem do PSA total e livre.

Usando o método de Hybritec®, tem-se relatado 95% de sensibilidade para o diagnóstico de CAP com a utilização do ponto de corte de 15% para a RLT, apesar de 46% dos casos de HPB terem níveis

inferiores a este valor (10). Higashihara et al. (12) consideram 12% o valor ideal da RLT, sendo este da ordem de 18% segundo Christensson et al (9). Já Chen et al. (11) citam que a RLT seria diagnóstica de neoplasia de próstata apenas quando inferior a 7% e de benignidade quando superior a 25%, sendo os valores neste íterim não-diagnósticos.

Ainda, a procura pelo ponto de corte mais adequado para a RLT tem sido também estudada recentemente por Catalona et al. (3), que, mediante análise da curva ROC, estabeleceu como ideal o valor de 25%, o qual apresentava sensibilidade de 95% e especificidade de 20%, com o emprego da técnica de Hybritec ®. Este aspecto representa, sem dúvida, a preocupação do autor com a detecção do CAP de uma forma extremamente ampla, porém com taxas de especificidade muito baixas. Ou seja, muito provavelmente um contingente grande de indivíduos foi submetido a biópsia prostática desnecessariamente. Certamente este aspecto reflete a intenção de não deixar passar despercebido indivíduos com CAP (alta sensibilidade) em detrimento da especificidade do método. Em nossa série, utilizando-se a técnica de quimiluminescência para a dosagem do PSA livre, o valor correspondente, que possui 95% de sensibilidade e 26% de especificidade, foi de 26%.

Entretanto, nos parece que o melhor método diagnóstico é aquele que apresenta as maiores taxas de sensibilidade e especificidade possíveis, haja vista que a biópsia da próstata não é isenta de complicações e também implica em aumento significativo de custos ao sistema de saúde, principalmente se considerarmos países em desenvolvimento e com sérios problemas econômicos.

Portanto, em função do exposto e dos dados obtidos nesta série, considerando-se pacientes na faixa de 4.1 a 10 ng/ml de PSAT e utilizando-se o método de quimiluminescência, a RLT menor que 11% parece ser aquela que reúne proporcionalmente as melhores taxas de sensibilidade e especificidade no diagnóstico de CAP. O mesmo ocorre quando a RLT for maior que 11%, considerando-se o diagnóstico de HPB.

Apesar desta citada óptica estatística, deve-se ressaltar que a escolha de um ponto de corte através da curva ROC é sempre arbitrária, ao se considerar

sua aplicabilidade clínica. Esta, idealmente, requereria um teste com sensibilidade e especificidade próximas a 100%. Entretanto, ao selecionar um método com maior especificidade, perde-se em sensibilidade. Em nossa série, 35% dos casos de CAP não apresentavam RLT inferior ao ponto de corte selecionado (11%).

CONCLUSÃO

A utilização do ponto de corte de 11% para a RLT ($RLT < 0.11$) nos parece a mais adequada para o auxílio no diagnóstico de CAP mediante análise de nossa série, ao permitir associar-se a detecção do maior número de pacientes com neoplasia prostática e o menor número de falso-positivos. O mesmo valor parece ser o mais adequado para o diagnóstico de HPB ($RLT \geq 0.11$).

REFERÊNCIAS

1. Gold MH, Brawer MK. PSA: The Most Effective Serum Tumour Marker in Oncology. In: Belldegrun A, Kirby R, Oliver T (eds.). *New Perspectives in Prostate Cancer*. Oxford, Isis Med Media, pp 117-133, 1998.
2. Oesterling J: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 145: 907-923, 1991.
3. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR: Comparison of percent free PSA, PSA density and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*, 56: 255-260, 2000.
4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*, 270: 948-954, 1993.
5. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD: Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA*, 276: 1309-1315, 1996.
6. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH: Screening for prostatic

- carcinoma with PSA. *J Urol*, 147: 841-845, 1992.
7. Prestigiacomo AF, Stamey TA: Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J Urol*, 157: 189-194, 1997.
 8. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK: Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostics performance of PSA in the diagnostic gray zone of total PSA. *Urology*, 46: 187-194, 1995.
 9. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H: Serum prostate-specific antigen complexed to alfa-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150: 100-105, 1993.
 10. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert RL, Stamey TA: A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol*, 156: 350-354, 1996.
 11. Chen Z, Komatsu K, Prestigiacomo A, Stamey TA: Addition of purified prostate specific antigen to serum from female subjects: studies on the relative inhibition by alfa2-macroglobulin and alfa1-antichymotrypsin. *J Urol*, 47: 1357-1363, 1996.
 12. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, Kato M, Sugisaki H, Tomaru T: Significance of serum free prostatic-specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol*, 156: 1964-1968, 1996.
 13. Patel D, White PAE, Milford W: A comparison of six commercial assays for total and free prostate specific antigen (PSA): the predictive value of the ratio of free to total PSA. *BJU*, 85: 686-689, 1999.
 14. Myrtle JF, Klimley PG, Ivor LP, Bruni JF: Clinical Utility of Prostate Specific Antigen (PSA) in the Management of Prostate Cancer. In: *Advances in Cancer Diagnostics*. San Diego, Hybritech Inc, pp. 1-4, 1986.
 15. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK: Biological variation of prostate-specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*, 157: 2183-2190, 1997.
 16. Guess HÁ, Heyse JF, Gormley GJ: The effect of finasteride on prostate specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 22: 31-37, 1993.
 17. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH: Prostate-specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 147: 815-816, 1992.

Received: March 30, 2001

Accepted after revision: August 13, 2001

Correspondence address:

Dr. Ernani Luis Rhoden
 Rua Jaraguá, 370 / 302
 Porto Alegre, RS, 90450-140, Brazil
 Fax: ++ (55) (51) 3333-3144
 E-mail: ernanirh@terra.com.br

COMENTÁRIO EDITORIAL - I

Os autores apresentam dados de material original no qual investigam a efetividade da relação entre os níveis de PSA livre e PSA total no diagnóstico do câncer de próstata em 149 pacientes submetidos a biópsia prostática.

Nesta série, o diagnóstico de câncer ocorreu em 27% dos pacientes, valor similar ao encontrado pelas séries de St. Louis. O achado por si só é importante, pois há pouca literatura nacional sobre o assunto. Por exemplo, em uma série de 115 pacientes com PSA sérico entre 4.1 e 10.0 ng/ml analisados prospectivamente na Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas de São Paulo, a taxa de detecção de câncer foi bem menor (11.3%), utilizando-se biópsias sextantes da próstata (1).

A utilização das curvas ROC para determinar o melhor ponto de corte a ser utilizado por um teste diagnóstico é um método amplamente utilizado na literatura, mas nem sempre o critério matemático se aplica idealmente à prática clínica. A escolha do ponto de corte ideal reside na sensibilidade e na especificidade desejáveis de acordo com o desempenho do teste. Alguns, como Catalona, preferem perder em especificidade (fazendo um número importante de biópsias desnecessárias), mas ganhar em sensibilidade (não deixando de diagnosticar a maioria dos casos de câncer). Quando se escolhe um ponto de corte com base na curva ROC, sempre que se ganha em especificidade se perde em sensibilidade, e vice-versa. Desta forma, as curvas apresentadas pelos autores em sua casuística devem ser consideradas, mas a escolha do ponto de corte ideal ainda reside no julgamento clínico de cada um (2).

A necessidade de indicar uma biópsia prostática a um paciente com PSA elevado na “zona cinzenta” do diagnóstico (entre 4.1 e 10.0 ng/ml) deve ser definida por uma série de outras considerações, a saber: idade do paciente, história familiar, volume prostático, velocidade do PSA, densidade do PSA, toque retal, e expectativa de vida do mesmo, além da relação entre PSA livre e PSA total. Da mesma forma, as probabilidades de se encontrar câncer na biópsia

com base nestes achados devem ser discutidas com o paciente, e a decisão de indicar a biópsia deve ser sempre tomada em conjunto com o mesmo (2).

Referências

1. Carvalho GF: Diagnóstico do câncer de próstata em pacientes com dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) entre 4.1 e 10.0 ng/ml – estudo prospectivo de 115 pacientes. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1997.
2. Catalona WF, Ramos CG, Carvalho GF, Yan Y: Lowering PSA cutoffs to enhance detection of prostate cancer. *Urology*, 55: 791-795, 2000.

Gustavo Franco Carvalho
Division of Urology
Catholic University of PUCRS
Porto Alegre, RS, Brazil

COMENTÁRIO EDITORIAL - II

Os autores apresentam de modo claro e elegante uma avaliação com pacientes de nosso meio, de como melhor otimizar o uso da relação PSA livre sobre total, para se indicar criteriosamente a biópsia prostática. Encontraram um ponto de corte de 11%, a partir do qual é mais preditivo o câncer ou a hiperplasia benigna, quando o PSA total encontra-se entre 4 e 10 ng/ml.

Como toda opção estatística, sempre quando se aumenta a sensibilidade do método, perde-se em especificidade. Mas, certamente, o fato necessita ser considerado, quando se pretende fazer o máximo pelo paciente.

Homero Arruda
Division of Urology
Federal University of São Paulo (Unifesp)
São Paulo, SP, Brazil

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN HUMAN PAPILLOMAVIRUS WITH PENILE CARCINOMA

ANTONIO O. GIL, ANTONIO C. L. POMPEO, PAULO J. GOLDSTEIN, LUIZ B.
SALDANHA, JOSÉ L. B. MESQUITA, SAMI ARAP

Division of Urology, General Hospital, School of Medicine, State University of São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence and which type of human papillomavirus (HPV) was more prevalent in penile epidermoid carcinoma. To determine the influence of HPV in the biological behavior of the tumor in relation to the following variables: coilocytosis, clinical and pathological staging and histological grading. Prognostic factors like survival curve and death risk from the tumor are also studied in relation to the presence of HPV.

Material and Methods: Fifty-five patients with penile epidermoid carcinoma, surgically treated between 1979 and 1995, were retrospectively studied. The mean follow-up was 31.6 months. The presence of HPV was studied by polymerase chain reaction (PCR) on the most representative surgical specimens of the primary tumor and metastasis. The patients whose tumors had HPV type-16 were placed into groups separated from those uninfected by the virus and those infected by any other viral type.

Results: Patients having HPV type-16 in their tumors were submitted to major surgical procedures to remove the primary tumor ($p = 0.04$). The relative risk of death for patients with HPV type-16 was 7.59 times greater than that for the virus negative group. Also, patients presenting HPV type-16 in the tumor presented a lower tendency for survival (without statistical significance). Coilocytosis was detected in 12 patients, presenting a significant correlation with the presence of HPV type-16 ($p = 0.026$).

Conclusion: The infection by HPV was strongly associated with penile epidermoid carcinoma (30.9%). Also, the presence of coilocytosis is strongly associated with viral infection. The presence of HPV type-16 in the tumors was associated with increased tumor-related mortality.

Key words: penis; penile carcinoma; epidermoid carcinoma; tumors; human papillomavirus
Braz J Urol, 27: 461-468, 2001

INTRODUÇÃO

O câncer de pênis constitui neoplasia rara, correspondendo a 0.4% das neoplasias malignas no homem em países desenvolvidos (1). No Brasil a incidência varia conforme a região estudada, de 5.5% a 16% nas regiões Norte e Nordeste e de 1 a 4% nas regiões Sul e Sudeste (2).

A incidência maior de câncer de pênis ocorre entre a quarta e sétima décadas de vida (3), com 97% dos casos representados pelo carcinoma epidermóide (CE).

Apesar de não haver provas inequívocas da associação da infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) e carcinoma de pênis, alguns trabalhos publicados na literatura demonstraram associação de 30% a 50% do HPV, principalmente o tipo 16, com este tumor (4,5).

A presença do HPV em carcinoma de pênis foi demonstrada pela primeira vez em 1983, por Durst et al. (6). No Brasil, Mccance et al. (7) e Villa & Lopes (8) encontraram o vírus em 8 de 18 e 27 de 53 pacientes, respectivamente.

Os HPV's de alto risco, particularmente os tipos 16 e 18, são capazes de produzir proteínas que alteram a função normal de replicação das células. A proteína E6 dos HPV's de alto risco tem a capacidade de complexar e inativar a proteína supressora de tumores p53, inibindo a resposta normal de parada do ciclo celular, favorecendo o acúmulo de mutações e deterioração maligna (9).

O CEP é doença com disseminação regional, e sua extensão no pênis e em linfonodos inguinais e/ou ilíacos tem relação com o prognóstico e sobrevida dos pacientes.

As diversas formas de tratamento dessa neoplasia visam sobrevida livre do tumor com mínima morbidade e poucas seqüelas funcionais após o tratamento.

O intuito desse trabalho foi determinar a prevalência do HPV em células de carcinoma epidermóide de pênis, avaliando a influência do HPV nestes tumores quanto ao estágio clínico inicial, estágio patológico, graduação histológica, presença de coilocitose nas células adjacentes ao tumor e a influência do HPV no prognóstico e sobrevida dos pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 55 pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide primário de pênis, tratados cirurgicamente de janeiro de 1979 a dezembro de 1995. Em todos os casos havia material anátomo patológico e prontuários para análise.

A faixa etária dos pacientes variou de 23 a 80 anos e o tamanho das lesões penianas de 1 a 8 cm no maior eixo, com médias de 57.20 anos e 3.40 cm.

Dos 55 pacientes, 48 tiveram seguimento pós-operatório satisfatório, que variou de 5 a 120 meses, com média de 31.6 meses.

Todos os pacientes foram submetidos a estadiamento clínico do tumor com exame físico, ultra-sonografia abdominal, radiografia de tórax e, em alguns casos, tomografia computadorizada de abdome.

Para avaliação do estágio clínico foram utilizados os critérios propostos por Jackson (10), com

a seguinte distribuição: estágio I - 17 casos (30.9%), estágio II - 22 (40.0%), estágio III - 14 (25.5%) e estágio IV - 2 casos (3.6%). Esta foi adotada pois a classificação TNM ainda não era adotada universalmente no início deste trabalho e, conforme alguns relatos, existe grande correlação entre estas classificações no CEP (11).

A amputação de pênis foi realizada em todos os pacientes, sendo parcial em 44 casos, total em 8, e 3 emasculações com ressecção parcial de escroto. Nos casos de amputação total do pênis ou emasculação, uretostomia perineal foi realizada.

Trinta e nove pacientes foram submetidos à linfadenectomia inguinal bilateral pelo menos 1 mês após o tratamento do tumor primário, e 2 à linfadenectomia ilíaca (11).

O diagnóstico histopatológico das peças cirúrgicas foi revisado por um único patologista, utilizando para a graduação histológica a classificação de Broders (12).

Após essa análise, foram selecionados os blocos de anátomo-patológico mais representativos dos tumores e realizados novos cortes para estudo da prevalência de infecção pelo HPV pela técnica de reação de cadeia de polimerase (PCR) segundo a seguinte metodologia (13):

- 1)- Realizou-se 1 corte de 12 micra no bloco de parafina e tratou-se a amostra para desparafinização da mesma e posterior exposição do DNA da amostra;
- 2)- As lâminas de corte foram trocadas após cada corte para se evitar contaminação das peças;
- 3)- Verificou-se a qualidade da amostra, realizando-se, inicialmente, a técnica de PCR para a presença de beta-globina, fazendo-se a amplificação do gene e análise em gel de acrilamida corado pela prata. A amplificação para os genes do HPV é realizada com 1 par de iniciadores: MY09 e MY11 que reconhecem todos os tipos de HPV conhecidos (Perkin Elmer, Foster City, Ca, USA). Como controle positivo, utiliza-se DNA extraído de linhagem celular SIHA, derivada de carcinoma de colo uterino, e também um controle negativo e outro com nenhum DNA. Para se aumentar a sensibilidade do teste, foi utilizado também nos cortes inicialmente negativos para a presença do HPV, a amplificação com um segundo tipo de iniciador, que é capaz de identificar um

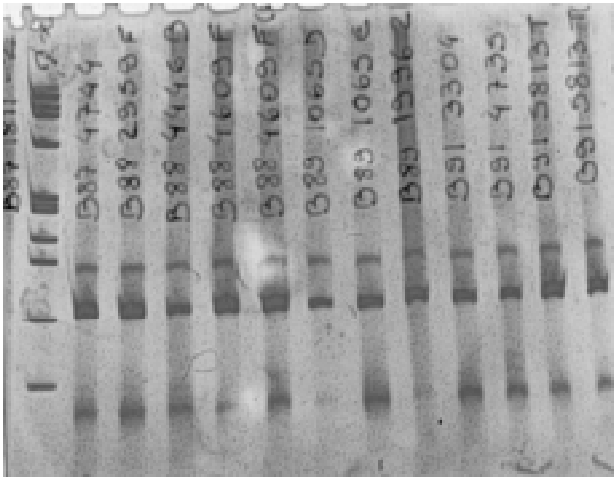


Figure 1 - Negative reaction for HPV.

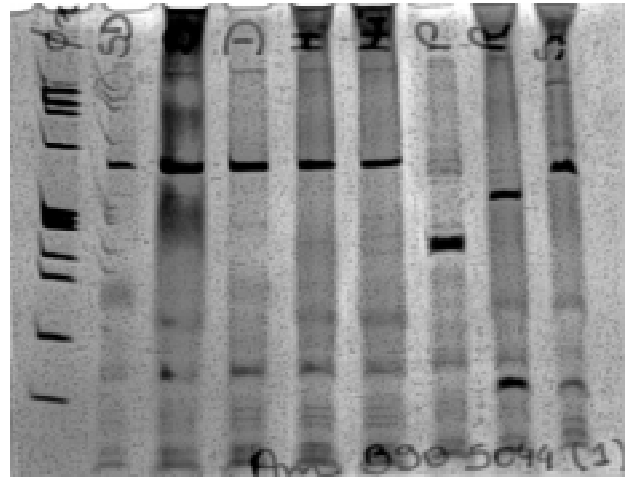


Figure 2 - Positive reaction for HPV type 16 by using polymerase chain reaction.

fragmento menor de DNA, que aqueles observados pelos iniciadores MY09 e MY11. A identificação do tipo de HPV foi realizada por aplicação em gel de poli-acrilamida do produto da digestão dos casos positivos com 7 enzimas de restrição. Após a eletroforese os fragmentos foram visualizados por coloração em nitrato de prata e análise das bandas conforme os mapas de restrição dos diversos tipos de HPV (Figures- 1 e 2).

Os outros fatores analisados como: graduação histológica, estágio clínico e patológico, coilocitose e óbito pelo tumor também foram estudados em relação à presença do DNA do HPV.

A análise estatística visou determinar fatores associados com a apresentação clínica desses tumores e também fatores prognósticos, utilizando-se o teste de χ^2 (qui-quadrado) ou o teste exato de Fisher. Para comparação de comportamento dos 2 métodos de avaliação do estadiamento foi utilizado o índice de reprodutibilidade Kappa.

A expectativa de sobrevida foi avaliada por meio das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, com relação à presença do HPV.

Para a obtenção de fatores preditivos de óbito pelo tumor foi utilizada a regressão logística. Os resultados das análises dos riscos de óbito foram obtidos segundo a técnica de regressão de Cox.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

RESULTADOS

Durante o estudo de 48 pacientes com seguimento houve 14 óbitos (30.4%), sendo 12 (27.3%) relativos ao tumor.

Das 41 linfadenectomias realizadas, 19 apresentaram metástases para linfonodos (46.3%), sendo 11 unilaterais e 7 bilaterais para linfonodos inguinais e 1 para linfonodos ilíacos. Este paciente com metástase para linfonodos ilíacos apresentou

Table 1 - Clinical stage (CS) in relation to the presence of HPV (n = 55).

HPV \ CS	I	%	II	%	III	%	IV	%	Total
Negative	14	36.84	14	36.84	8	21.05	2	5.26	38
Positive	3	42.86	2	28.57	2	28.57	0	0	7
Positive type 16	0	0	6	60.00	4	40.00	0	0	10
n	17		22		14		2		55

Fisher p = 0.208

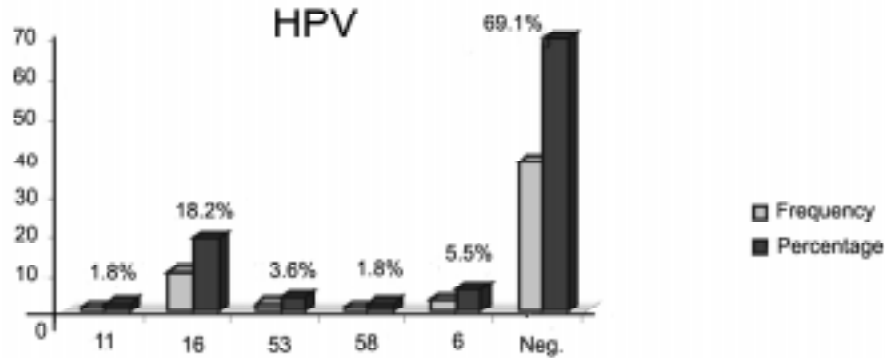


Figure 3 - Distribution of patients with HPV types 11, 15, 53, 58 and 6, as well as patients negative for HPV in the studied population ($n = 55$).

metástases inguinais previamente. Durante o estudo, ocorreram 3 recidivas (5.4%) em penectomias parciais e 4 recidivas em leito de linfadenectomia.

A presença do HPV foi detectada em 17 pacientes (30.9%), sendo 18.2% com infecção pelo tipo 16, e o restante dividido entre os outros tipos de vírus (Figure-3).

A maior parte dos tumores tinha graduação baixa ou intermediária, sendo 18 casos (32.7%) com grau I, 26 (47.3%) grau II e 11 casos (20.0%) grau histológico III. Os pacientes com HPV 16 nas células tumorais apresentaram tendência maior à histologia desfavorável, porém esses dados não obtiveram significância estatística ($p = 0.221$).

Não houve diferença significativa quanto aos estádios clínico ou patológico em relação à presença do HPV, conforme as Tables-1 e 2.

A coilocitose foi detectada em 12 pacientes, tendo associação estatisticamente significativa com a presença do HPV 16 ($p = 0.026$).

O óbito pelo tumor também foi influenciado pela presença do DNA do HPV, tendo os pacientes com o HPV 16 pior prognóstico que os outros grupos (Table-3).

Os pacientes com o HPV 16 foram submetidos a operações maiores, com significância estatística quando colocados no mesmo grupo os pacientes submetidos a emasculação e penectomia total. A Table-4 mostra estes resultados.

Os pacientes com presença do tipo 16 do HPV nos tumores apresentaram risco relativo de óbito 7.59 vezes maior que o grupo negativo para a presença do vírus.

As curvas de sobrevida mostram prognóstico pior para os pacientes com presença do tipo 16 do HPV, porém sem significância estatística. (Figure-4).

DISCUSSÃO

O índice de associação do CEP com o HPV pode variar de acordo com a metodologia aplicada

Table 2 - Relation between the presence of HPV and the pathological stage [PS] ($n = 41$).

HPV	PS	I	%	II	%	III	%	IV	%	Total
Negative	7	24.14	10	34.48	7	24.14	5	17.24	29	
Positive	2	40.00	2	40.00	0	0	1	20.00	5	
Positive 16	0	0	4	57.14	1	14.29	2	28.57	7	
n	9		16		8		8		41	

Fisher $p = 0.606$.

Table 3 - Relation between the presence of HPV16, other HPV types and tumor related death (n = 46)

Death	HPV		+ HPV		+ HPV 16		Total
	Neg.	%	%	%	%		
No	25	73.53	5	14.71	4	11.76	34
Yes	5	41.67	2	16.67	5	41.67	12
n	30		7		9		46

Lost of follow-up = 9; Fisher p = 0.045.

para a detecção do vírus, tendo a análise de material a fresco positividade maior que o material parafinado (14). No nosso estudo, a porcentagem de casos onde não foi possível a obtenção de DNA para análise mesmo após amplificação foi de 5.53%.

Kulski et al. (15), utilizando hibridização in situ, encontraram DNA do HPV em 2 de 10 espécimes de carcinoma de pênis. Villa & Lopes (8) encontraram o vírus em 8 de 18 pacientes, utilizando a técnica de Southern blot.

A infecção pelo HPV foi determinada nesse estudo pela PCR, método mais sensível atualmente, identificando o vírus em 17 dos 55 pacientes ou 30.9%, sendo compatível com a literatura (16).

Chan et al. (17), estudando a presença do HPV pela PCR em 34 pacientes com carcinoma epidermóide de pênis encontraram os tipos 16 e/ou 18 em 6 pacientes (17.6%).

Gregoire et al. (18) estudaram 117 pacientes com carcinoma de pênis e encontraram o HPV por meio da PCR em 26 casos (22.2%), sendo estes associados a tumores mais indiferenciados. Na nossa casuística encontramos vários tipos, porém o tipo 16 foi o mais prevalente, sendo detectado em 60% dos pacientes positivos, correspondendo a 18.2% de todos os casos.

Todos esses estudos têm demonstrado frequência maior dos HPVs de alto risco, principalmente o tipo 16, à exceção do trabalho de Villa & Lopes (8) que encontraram o tipo 18 na maioria dos casos.

O estudo da influência do HPV na apresentação clínica e características anatomopatológicas do carcinoma de pênis é importante pois estes podem apresentar maior anaplasia quando associados à infecção viral (19).

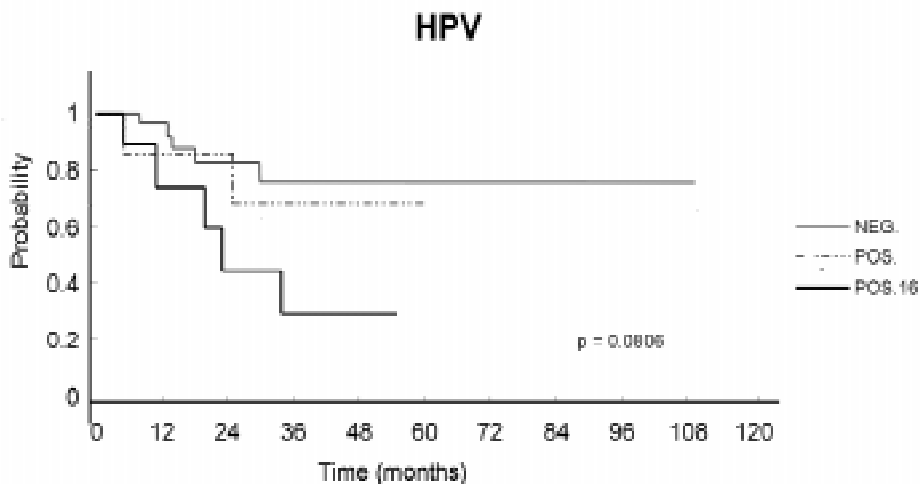


Figure 4 - Survival curve in relation to the presence of HPV (n = 48).

Table 4 - Relation between the surgical intervention on the primary tumor and the presence of HPV (n = 55).

Surgery	HPV		+ HPV		+ HPV 16		Total
	Neg.	%	%	%	%		
PA	33	75.00	6	13.64	5	11.36	44
TA + EM	5	45.54	1	9.09	5	45.45	11
Total	38		7		10		55

Fisher - $p = 0.04$; PA = partial amputation; TA = total amputation; EM = emasculation.

Esses dados são conflitantes, pois Wiener et al. (16) estudaram 29 pacientes com carcinoma de pênis invasivo, encontrando positividade para o HPV nesses tumores de 31%, porém nenhuma diferença estatisticamente significativa com respeito à graduação histológica ou presença de metástases foi encontrada.

O CEP, conforme a literatura, é neoplasia que se caracteriza por apresentar diferenciação boa ou moderada na maioria dos casos (19). A graduação histológica dos tumores na nossa população segue esses dados, tendo 80% dos casos histologia bem ou moderadamente diferenciada, e apenas 20% tumores indiferenciados. O grupo positivo para infecção pelo HPV 16 apresentou-se com tumores mais anaplásicos que os outros grupos, porém sem significância estatística.

Chan et al. (17) encontraram apenas 15% de 41 pacientes com positividade para o DNA do HPV, que foram dos tipos 16 e 18 exclusivamente, e os tumores menos diferenciados também apresentaram maior prevalência do vírus.

A maior parte dos pacientes em nossa casuística apresentava-se com moléstia localizada quando vistos da primeira vez, reproduzindo dados da literatura (20). O estágio patológico comprovou estes achados, pois 65.5% dos pacientes estavam nos estádios I e II de Jackson e 34.5% nos estádios III e IV.

Observamos tendência dos pacientes com HPV 16 nas células tumorais apresentarem moléstia metastática, tendo 50% desses estádios III e IV, contra 31.58% dos pacientes negativos e 28.58% dos pacientes positivos para outros tipos. Wiener et al. (16) não encontraram essa tendência, havendo distribuição homogênea entre os pacientes com e sem metástases, e infecção pelo HPV nos tumores.

Merece destaque a correlação significativa encontrada entre coilocitose e presença do HPV. Sob o ponto de vista prático, estas alterações histológicas devem ser interpretadas como muito sugestivas de infecção pelo HPV.

A nossa casuística compreendeu pacientes com amputações parciais ou totais, com índice de recidiva local de 5.4% apenas nas amputações parciais. Quando se agruparam as operações de maior porte no tumor primário em um mesmo grupo, pudemos verificar que os pacientes com HPV 16 são frequentemente submetidos a procedimentos maiores, portanto com maior morbidade, sendo esta tendência estatisticamente significativa.

Durante o período de estudo, a sobrevida total dos pacientes foi de 70.8%, havendo 12 óbitos relacionados ao tumor. A presença do HPV 16 nos tumores influenciou negativamente o prognóstico dos pacientes, pois de 9 pacientes positivos para o tipo 16 com seguimento, 5 morreram devido ao tumor no período de seguimento, correspondendo a 41.67% do total de óbitos pela neoplasia. Estes dados obtiveram significância estatística e, como pudemos ver na curva de sobrevida dos pacientes com relação à presença do vírus, os pacientes com positividade para o HPV 16 tendem a ter menor sobrevida que os outros grupos (Figure-4). A odds ratio para óbito nos pacientes com tipo 16 foi de 7.59, com intervalo de confiança de 95%.

A busca de fatores prognósticos para pacientes portadores de neoplasia tem sido uma das metas da medicina, visando a melhora na qualidade e aumento na expectativa de vida. No caso do CEP, dados da literatura e os demonstrados neste trabalho mostram a importância da presença do HPV em relação ao comportamento biológico desses tumores.

CONCLUSÕES

O HPV demonstrou associação significativa com o carcinoma de pênis (30.9%), com maior prevalência do tipo 16.

Existe correlação expressiva entre coilocitose e infecção viral.

A presença do HPV 16 demonstrou tendência a influenciar negativamente a evolução dos pacientes, os quais apresentaram maior mortalidade e menor tempo de sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Droller, MJ: Carcinoma of the penis an overview. *Urol Clin North Amer*, 7: 783-784, 1980.
2. Brunini R, Torloni H, Henson DE, Gotlieb SLD, De Souza JMP: Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976 - 1980. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, 1982.
3. Narayana AS, Olney LE, Loenig SA, Weimar GW, Culp DA: Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. *Cancer*, 49: 2185-2191, 1982.
4. Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ, Cupp MR: Human papillomavirus infection and intraepithelial, in situ, and invasive carcinoma of the penis. *Urology*, 42: 159-170, 1993.
5. Della Torre G, Dongi R, Longoni A: HPV DNA in intraepithelial neoplasia and carcinoma of the vulva and penis. *Diagn Molec Pathol*, 1: 25-30, 1992.
6. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H: A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci*, 80: 3812-3815, 1983.
7. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P, Doll R: Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Cancer*, 37: 55-59, 1986.
8. Villa LL, Lopes A: Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *Int J Cancer*, 37: 853-855, 1986.
9. Scheffner M, Werness BA, Hulbregtse JM, Levine AJ, Howley PM: The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*, 63: 1129-1136, 1990.
10. Jackson SM: The treatment of carcinoma of the penis. *Br J Surg*, 53: 33-35, 1966.
11. Pompeo ACL: Linfadenectomia Inguinal Estadiada em Câncer do Pênis: Avaliação Prospectiva de 50 Pacientes. Tese (Livre Docência). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 124p., 1993.
12. Broders AC: Epithelioma of the genito-urinary organs. *Ann Surg*, 75: 574-604, 1922.
13. Pinto AP, Villa LL: A spin cartridge system for DNA extraction from paraffin wax embedded tissues. *Mol Pathol*, 51, 48-49, 1998.
14. Levi JE: Associação entre Papillomavirus Humano e Expressão do Gene p53 em Carcinomas de Pênis. Dissertação (Mestrado). Departamento de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, 95p., 1993.
15. Kulski JK, Demeter, T, Mutavdzic S, Sterrett GF, Mitchell KM, Pixley MB: Survey of histologic specimens of human cancer for human papillomavirus types 6/11/16/18/ by filter in situ hybridization. *AJCP*, 94: 566-570, 1990.
16. Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA, Yu L, Liu ET, Walther PJ: Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J. Cancer*, 50: 694-701, 1992.
17. Chan KW, Lam KY, Chan ACL, Lau P, Srivastava G: Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in penile carcinoma: a study of 41 cases using PCR. *J Clin Pathol*, 47: 823-826, 1994.
18. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, Haas GP, Lancaster WD: Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous Cell Carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 87: 1705-1709, 1995.

19. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisenescky A, Campos F, De Moraes JR: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol*, 151: 1244-1249, 1994.
20. Fraley EE, Zhang G, Sazama R, Lange PH: Cancer of the penis: prognosis and treatment plans. *Cancer*, 55: 1618-1624, 1985.

Received: November 23, 2000

Accepted after revision: September 29, 2001

Correspondence address:

Dr. Antonio Otero Gil
Rua Cotoxó, 611 / 105
São Paulo, SP, 05021-000, Brazil
E-mail: doctorgil@u-net.com.br

RETROPERITONEAL GANGLIONEUROMA ENDOCRINOLOGICALLY ACTIVE

GUSTAVO C. GUIMARÃES, BENEDITO M. ROSSI, ADEMAR LOPES

Department of Pelvic Surgery, A.C. Camargo Cancer Hospital, São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Case report: A 30-years old female was referred with abdominal pain and height loss. The physical examination demonstrated a right flank mass, high arterial blood pressure and flushing. Laboratory demonstrated that dopamine and norepinephrine serum levels were elevated. Computed tomography (CT) scan showed a well-delimited mass (13.5 x 10.0 cm) and the magnetic resonance imaging (MRI) showed high intensity signal on T2 images. The iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy was positive. Based on findings, the diagnosis of pheochromocytoma was suspected. Surgical resection was carried out after preoperative use of alpha-1 bloc agent, without blood pressure disturbance. The histopathological analysis revealed a benign ganglioneuroma.

Discussion: Ganglioneuromas are rare benign neoplasms that arise in neural crest. The most common location is the posterior mediastinum and retroperitoneum. Macroscopically, the tumors are large, encapsulated masses with firm consistency. The CT scan common finding is a large heterogeneous mass. MRI shows predominant high signal intensity on T2 images. Catecholamine synthesis is a constant feature of this tumor, but rarely leads to symptoms. Also, there is a considerable variation in the degree of catecholamine production, but in over 95%, some laboratory abnormality can be detected. The clinical and radiological findings may suggest the diagnosis and the first line therapy is surgical removal.

Key words: retroperitoneum; tumor; ganglioneuroma; endocrine activity; catecholamine

Braz J Urol, 27: 469-471, 2001

INTRODUÇÃO

Ganglioneuromas são tumores raros. O quadro clínico decorre do seu crescimento, sendo raras as anormalidades endócrinas com repercussão clínica. Relatamos um caso com sintomatologia endócrina exuberante, simulando feocromocitoma (1-3).

RELATO DE CASO

Mulher branca, 30 anos, com dor no flanco direito, extremidades frias e emagrecimento (10 kg) há 3 anos. Apresentava massa em flanco direito, rubor facial e hipertensão arterial moderada (170 x 110 mmHg) ao exame. Dopamina sérica de 717 pg/ml (normal = 49 a 189) e noradrenalina de 745 pg/ml (normal = 145 a 352).

A tomografia computadorizada (TC) mostrava massa abdominal bem delimitada, com densidade de partes moles, com realce heterogêneo medindo 13.5 x 10.0 cm. O rim direito e a veia cava inferior encontravam-se rechaçados (Figure-1). A ressonância magnética nuclear (RMN) apresentava hipersinal em T2 e sinal intermediário em T1. A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG-¹³¹I), demonstrava nas imagens tardias, área de hiperconcentração do radioindicador, compatível com feocromocitoma.

Após alfa bloqueio pré-operatório foi realizado exeres completa da tumoração que transcorreu sem alteração hemodinâmica. O exame anatomopatológico evidenciou ganglioneuroma retroperitoneal sem área de transformação ou



Figure 1 - Inferior view of a computed tomography scan, demonstrating a retroperitoneal tumor in the upper pole of the right kidney, displacing the kidney inferiorly and the inferior vena cava laterally.

associação a outros tumores. A imunohistoquímica, foi positiva para proteína S-100 e neurofilamentos, corroborando o diagnóstico.

DISCUSSÃO

O ganglioneuroma é um tumor benigno derivado das células ganglionares simpáticas. Acomete geralmente crianças e adultos jovens (1). É o mais bem diferenciado dos tumores originados na crista neural (paragangliomas). Embora raro, representa a neoplasia mais comum do sistema nervoso simpático em adultos.

Pode surgir após quimio ou radioterapia para neuroblastomas, ou ao acaso (1). Podem ser múltiplos e/ou raramente associados com outras neoplasias neurogênicas (neuroblastomas e feocromocitomas), sendo a hipertensão arterial mais freqüente quando ocorre esta associação. Acomete preferencialmente o mediastino posterior, seguido do retroperitônio (1-3).

Macroscopicamente caracteriza-se por grandes massas encapsuladas, de consistência firme e aspecto sólido e homogêneo, com superfície de corte apresentando aparência edematosa focal. Áreas hemorrágicas, de cor ou consistência diferentes (friabilidade) sugerem indiferenciação ou transformação (1,2).

Microscopicamente assemelha-se ao neurofibroma, exceto pela presença de células

ganglionares, freqüentemente com mais de um núcleo e entremeadas por células de Schwann (Figure-2) (1,2).

Radiologicamente caracterizam-se por massas bem delimitadas, volumosas, deslocando órgãos adjacentes. Na TC apresentam baixo grau de atenuação na fase com contraste, e na RMN apresentam hipersinal em T2 e hiposinal em T1.

Habitualmente o diagnóstico é incidental. Quando dão sintomas, os mesmos são decorrentes do tamanho tumoral ou da compressão de órgãos adjacentes (1). Raramente podem manifestar-se como tumores endócrinos funcionantes, sendo dor abdominal, perda de peso, diarréia, sudorese, hipertensão, virilização ou miastenia gravis, as manifestações mais comuns (3).

Existe variação na produção relativa destas substâncias pelas células tumorais, mas em mais de 95% dos casos alguma anormalidade clínica ou laboratorial pode ser detectada. Muito da produção bioquímica é de precursores de catecolaminas, levando a excreção de ácido-vanil-mandélico, ácido homovanílico na urina (2). Apesar da síntese de catecolaminas ser quase uma constante nos tumores desta linhagem, raramente levam a sintomatologia (2,3).

O diagnóstico pode ser sugerido por exames radiológicos e laboratoriais associados ao quadro clínico, entretanto a confirmação anatomopatológica é necessária e o tratamento é eminentemente cirúrgico (1,3).

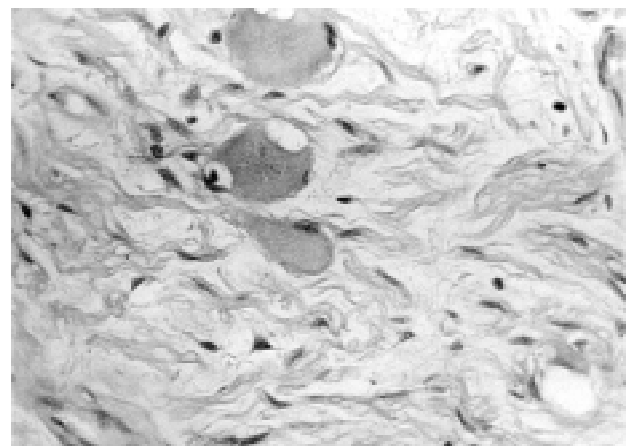


Figure 2 - Ganglionic cells and nerves fibers (HE, 400 X).

REFERÊNCIAS

1. Almudi EH, Calleja JLG, Gonzales JB, Laspra ECD, Garcia MJC, Marco FDR, Luque MAM: Ganglioneuroma retroperitoneal: a propósito de un caso. Arch Esp Urol, 50: 202-204, 1997.
2. Rosai J: Adrenal Gland and Other Paraganglia. In: Rosai J (ed.). Acherman's Surgical Pathology. Missouri, Mosby-Year Book, 8th ed., pp. 1015-1058, 1996.
3. Tosaka A, Ando M, Arisawa C, Okano T: Endocrinologically active retroperitoneal ganglioneuroma with positive iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Int J Urol, 6: 471-474, 1999.

Received: March 1, 2001

Accepted after revision: September 17, 2001

Correspondence address:

Dr. Gustavo Cardoso Guimarães
Departamento de Cirurgia Pélvica
Hospital do Câncer - Liberdade
Rua Prof. Antônio Prudente, 211
São Paulo, SP, 15009-010, Brazil
E-mail: guimaraesgc@uol.com.br

POST-TRAUMATIC HIGH FLOW PRIAPISM TREATED WITH SUPERSELECTIVE EMBOLIZATION WITH POLYVINYL ALCOHOL

M. EL AMMAR MÜLLER, CRECÊNCIO A. P. CENTOLA JR, ANTÔNIO A. PEIXOTO

Institute of Urology and Nephrology, Regional Center for Interventional and Vascular Radiology, São José do Rio Preto, SP, Brazil

ABSTRACT

Priapism is the persistent penile erection in the absence of sexual desire or after orgasm. It is classified as veno-occlusive or low-flow and arterial or high-flow. Despite diagnosis and treatment of veno-occlusive priapism is well established, the therapeutic management of arterial priapism remains controversial as many techniques and materials have been used. In the present paper we report a case of a 23-year-old man with a post-traumatic arterial priapism. Diagnosis was made by color Doppler ultrasound and angiography. Treatment was performed with transcatheter superselective embolization with polyvinyl alcohol (PVA). After a 3 month follow-up the patient is well and potent, suggesting that this procedure should be an effective and appropriate therapeutic approach for the treatment of high flow priapism.

Key words: penis; penile erection; priapism; post-traumatic; high-flow; treatment; embolization
Braz J Urol, 27: 472-474, 2001

INTRODUÇÃO

Priapismo é a persistência da ereção independente do desejo sexual e que se mantém mesmo após o orgasmo. É classificado em 2 tipos: veno-oclusivo ou de baixo fluxo e arterial ou de alto fluxo (1). O tratamento do veno-oclusivo é bem estabelecido. Entretanto, o tratamento ideal para o arterial ainda é controverso (2). Apresentamos um caso de priapismo arterial pós-traumático que foi tratado por embolização superseletiva transcateter.

RELATO DO CASO

Paciente de 23 anos procurou atendimento 2 dias após trauma peniano durante partida de futebol. Havia tido relação 24 horas após o trauma e o pênis permanecia em ereção não dolorosa.

Como primeira opção foi feita punção cavernosa e gasometria que mostrou padrão arterial (PO₂ 60 mm Hg). Houve detumescência com a punção, mas a ereção retornou em algumas horas. O eco-

Doppler peniano evidenciou turbilhão em artéria cavernosa esquerda. Foi realizada arteriografia seletiva da hipogástrica esquerda que demonstrou fístula artéria cavernosa (Figure-1). A embolização superseletiva foi feita no mesmo tempo com uso de álcool polivinil (PVA) com partículas de 250 a 300 micra (Figure-2).

O paciente evoluiu com resolução do priapismo e retorno da potência em 3 semanas. O Doppler de controle mostrou ausência de fístula.

DISCUSSÃO

O priapismo arterial resulta do fluxo arterial não controlado para os espaços lacunares, decorrente de fístula artério-lacunar. Esta fístula geralmente provém de trauma perineal ou peniano (2).

Clinicamente o priapismo arterial caracteriza-se por ereção indolor tardia ao trauma (geralmente após relação sexual ou ereção noturna) e com rigidez incompleta e persistente que pode aumentar com o estímulo sexual.

Associados a anamnese, o exame físico, a gasometria do aspirado dos corpos cavernosos e o Doppler colorido estabelecem o diagnóstico definitivo. O Doppler mostra área focal de fluxo turbulento sugestiva de fístula artério-lacunar. A arteriografia não deve ser utilizada como método primário no diagnóstico nem no controle tardio. É indicada para estudo anatômico da fístula antes da embolização (2).



Figure 1 - Pudendal arteriogram demonstrating the arterial-lacunar fistula.

A embolização super-seletiva transcater como tratamento do priapismo de alto fluxo foi descrita inicialmente em 1977 por Wear et al. (3). Desde então, casos isolados foram relatados com utilização de materiais como coágulo autólogo, esponja de gelatina absorvível, micromolas de platina, PVA e bucrilato. A única série publicada é de Goldstein et al. (2). Em 6 dos 7 casos houve sucesso na embolização e retorno à potência em 2 semanas a 5 meses. O PVA foi utilizado por ser de baixo custo, eficaz e de fácil manejo. As complicações mais comuns são hematoma e dor no local da punção.

Diversas formas de tratamento têm sido propostas. A compressão mecânica e o uso de agentes farmacológicos como azul de metileno e metaraminol, um alfa-agonista, têm baixos índices de resolução. A ligadura cirúrgica da artéria cavernosa ou pudenda interna tem bons resultados, com a desvantagem de ser mais invasiva e ter maior associação com impotência quando comparada à embolização seletiva (2).



Figure 2 - Post-embolization arteriogram with the microcatheter in place, demonstrating the resolution of the fistula.

A embolização superseletiva transcater parece ser uma forma de tratamento efetiva do priapismo de alto fluxo, com retorno da capacidade erétil na maioria dos casos e mínimas complicações.

REFERENCES

1. Lue TF: Physiology of Peile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and Priapism. In: Walsh PC (ed.), Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, pp. 1157-1179, 1998.

2. Goldstein I, Bastuba MD, Tejada IS, Dinlenc CZ, Sarazen A, Krane RJ: Arterial priapism: diagnosis, treatment and long-term followup. *J Urol*, 151: 1231-1237, 1994.
3. Wear JB, Crummy AB, Munson BO: A new approach to the treatment of priapism. *J Urol*, 117: 252-254, 1977.

Received: March 1, 2001

Accepted after revision: August 20, 2001

Correspondence address:

Dr. Márcio El Ammar Müller
Instituto de Urologia e Nefrologia
Rua Voluntários de São Paulo, 3826
São José do Rio Preto, SP, 15015-200, Brazil
Fax: + + (55) (17) 232-2230
E-mail: urolog@ig.com.br

COMENTÁRIO EDITORIAL

O período de disfunção erétil que se segue após o tratamento guarda relação com o calibre da artéria acometida. Não raro, microtraumas se resolvem, enquanto lesões maiores causam disfunção

erétil prolongada. A importância do procedimento radiológico está no conceito de minimamente invasivo, preservando ao máximo as estruturas arteriolares e lacunares.

Luiz Carlos Duarte de Miranda

Division of Urology

Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ)

Rio de Janeiro, RJ, Brazil

PRIAPISM DUE TO "S" AND "C" HEMOGLOBINOPATHY SUCCESSFULLY TREATED WITH FINASTERIDE

HELIO BEGLIOMINI

Humanae Vitae Institute of Medicine, São Paulo, SP, Brazil

ABSTRACT

Priapism is a prolonged painful erection of the corpora cavernosa unaccompanied by sexual desire. It has been classified into two main groups, primary (idiopathic) and secondary, which are attributed to more than 38 different causes. The more common conditions associated with secondary priapism include sickle cell anemia, trauma, leukemia, cancerous invasion of the penis, drugs, alcohol ingestion, various thromboembolic diseases, and intravenous fat for parenteral nutrition.

Priapism associated with sickle cell anemia was first described in 1934. Recurring periods of prolonged and painful erection, less than three hours, unrelated to sexual activity are troubling to the patient. Priapism is a complication of sickle cell anemia in 2.4 to 5% of male patients. On the other hand, of the men who seek medical attention for the treatment of priapism 10 to 20% have sickle cell anemia.

We report a 32-year-old black man who was referred by a hematologist with a diagnosis of priapism due to S and C hemoglobinopathy. The patient had a 10-year history of nocturnal prolonged and painful erections, lasting in average from 3 to 6 hours (up to 12 hours), and occurring almost every night. He had already used strong analgesics, such as tramadol chloride, to decrease pain during erections. Sexual intercourse did not always reduce erection intensity. He was otherwise healthy and serum electrophoresis demonstrated hemoglobin $A_1 = 0\%$, $A_2 = 4.5\%$, $S = 48.2\%$ and $C = 46.4\%$. The patient was placed on a regimen of a 5-alpha-reductase inhibitor (finasteride) administered orally 5-mg twice a day. The prolonged and painful erections decreased subjectively in an average of 70% in the first month of treatment.

Key words: priapism; anemia; treatment; sickle cell anemia; finasteride

Braz J Urol, 27: 475-477, 2001

INTRODUÇÃO

O priapismo é considerado uma urgência urológica e de ocorrência infreqüente na prática da especialidade. É definido como uma ereção prolongada e dolorosa dos corpos cavernosos, não acompanhada de desejo sexual. Tem sido classificado em 2 grupos principais: primário (idiopático) e secundário incluindo aqui mais de 38 diferentes causas. As condições mais comuns associadas ao priapismo secundário são: anemia falciforme, trauma, leucemia, invasão tumoral do pênis, drogas, ingestão alcoólica, doenças troboembólicas, e administração de lipídios em nutrição parenteral (1,2).

O priapismo associado a anemia falciforme foi descrito pela primeira vez em 1934. Apresenta

períodos recorrentes de ereções dolorosas e prolongadas, geralmente menores do que 3 horas, e não relacionadas ao coito (3).

O priapismo aparece como complicação de anemia falciforme em 2.4 a 5% dos pacientes masculinos. Por sua vez, dos pacientes que procuram atendimento médico para o priapismo, 10 a 20% têm anemia falciforme (1,4).

A hemoglobinopatia falciforme resulta da herança de 1 a 2 genes que codificam erroneamente a hemoglobina S. Cerca de 0.15% dos negros norte-americanos são homozigotos para a hemoglobina S e tem a anemia falciforme e, aproximadamente 8% são heterozigotos e são portadores de traços da anemia falciforme. Além disso, alguns negros norte-americanos herdam o gene da hemoglobina S e um

segundo gene que codifica outra hemoglobina anômala, tais como a B – talassemia ou a hemoglobina C (4).

RELATO DO CASO

SDC 32 anos, masculino, negro foi encaminhado pela hematologia para tratamento urológico devido a priapismo por hemoglobinopatia S e C. O paciente referia que vinha apresentando ereções noturnas diárias há cerca de 10 anos, muito dolorosas e prolongadas, que se mantinham de 3 a 6 horas chegando até um período de 12 horas. Já havia utilizado a pentoxifilina, e a alcalinização com o bicarbonato de sódio. Usava analgésicos potentes, tais como cloridrato de tramadol para amenizar o quadro doloroso peniano durante as ereções. A relação sexual nem sempre atenuava a intensidade das ereções.

Não apresentava alterações ao exame físico. Os exames laboratoriais, incluindo a dosagem de ferro e ferritina encontravam-se normais, com exceção da eletroforese de hemoglobina (Hb) que apresentava hemoglobina fetal 0.9% (Variação Normal – VN = 1.0 – 2%), Hb A₁ = 0% (VN = 95 a 97%); Hb A₂ = 4.5% (VN = 1.0 – 3.5%); Hb S = 48.2% (VN = ausente); Hb C = 46.4% (VN = ausente).

Foi prescrito finasterida 5 mg 12/12 h. O paciente apresentou já no primeiro mês de tratamento melhora subjetiva estimada em 70% com o uso do inibidor da 5 alfa redutase, uma vez que as ereções noturnas tornaram-se indolores e não prolongadas. O paciente tem apresentado resposta efetiva ao tratamento com o uso da finasterida por um ano de seguimento.

COMENTÁRIOS

A anemia hemolítica crônica e fenômenos vasoclusivos recorrentes que produzem crises dolorosas e injúrias isquêmicas tissulares são as principais manifestações da anemia hemolítica. O fenômeno vasoclusivo resulta da diminuição da maleabilidade eritrocitária e obstrução capilar, podendo conduzir à necrose óssea, retinopatias, ulcerações cutâneas dos membros inferiores, e deterioração da função pulmonar, hepática, cardíaca e renal. As complicações isquêmicas da anemia

falciforme são incomuns em pacientes com traços falciformes, mas podem ser vistas naqueles com B talassemia e anemia falciforme (4).

O priapismo é outra complicação da anemia falciforme. Acredita-se que a estagnação do sangue nos sinusóides dos corpos cavernosos durante a ereção fisiológica, aumente a rigidez eritrocitária e prejudique o retorno venoso. Ereções prolongadas e dolorosas induzem a isquemia do tecido cavernoso, podendo levar a fibrose peniana e disfunção do tecido erétil em até 60% dos casos ao longo do tempo (4).

O priapismo afeta 42% dos adultos e 6% das crianças com anemia falciforme. Contudo, mais que 2/3 apresentam episódios repetitivos, intermitentes que duram de 20 minutos a 3 horas e são de resolução espontânea, denominado na literatura inglesa de “priapismo gago” (“stutter priapism”).

Devido a frequência e a natureza autolimitada do priapismo em pacientes com anemia falciforme, são propostas primeiramente, medidas conservadoras de tratamento, tais como hidratação, alcalinização, analgésicos, vasodilatadores, tais como a pentoxifilina, antiandrógenos (leuprolide e flutamida), estrógenos (estilbestrol), pseudo-efedrina, imipramina, ácido acetil salicílico; transfusões sanguíneas para diminuir os níveis de hemoglobina S a 30 – 40% e injeção intracavernosa de agonistas alfa-adrenérgicos (epinefrina, metaraminol, fenilefrina e etiefrina) (4). Isto é particularmente verdadeiro se a duração da ereção antes da admissão hospitalar tenha sido menor do que seis horas. Contudo, não existem dados seguros concernentes à duração do priapismo e os riscos de impotência. A realização da descompressão cavernosa cirúrgica, não necessariamente conduz a impotência, opinião essa não compartilhada por vários autores. Outros alegam que a impotência pode ser devida à injúria isquêmica do tecido cavernoso resultante do atraso de se indicar um tratamento cirúrgico (1,4).

O priapismo recidivante, sobretudo após a puberdade, poderá predispor a longo prazo, uma maior deterioração da potência. Alguns autores advogam que se deve considerar o tratamento cirúrgico no priapismo por anemia falciforme, quando o quadro não ceder após 48 horas de medidas clínicas tradicionais (4).

O caso relatado demonstra que a finasterida apresentou respostas satisfatórias quanto a redução e da intensidade da dor nas ereções do priapismo devido a hemoglobinopatia S e C.

REFERÊNCIAS

1. Chakrabarty A, Upadhyay J, Dhabuwala CB, Sarnaik S, Perlmutter AD, Connor JP: Priapism associated with sickle cell hemoglobinopathy in children: long-term effects on potency. *J Urol*, 155: 1419-1423, 1996.
2. Begliomini H: Priapismo. In: Bendhack DA, Damião R (eds.). *Guia Prático de Urologia*. São Paulo, BG Cultural, pp 293-297, 1999.
3. Costabile RA: Successful treatment of stutter priapism with an antiandrogen. Case report. *Tech Urol*, 4: 167-168, 1998.
4. Fowler Jr JE, Koshy M, Strub M, Chinn SK: Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence, natural history and sequelae. *J Urol*, 145: 65-68, 1991.

Received: April 9, 2001

Accepted after revision: September 9, 2001

Correspondence address:

Dr. Helio Begliomini
Rua Bias, 234
São Paulo, SP, 02371-020, Brazil
Fax: ++ (55) (11) 6982-5573
E-mail: heomini.ops@terra.com.br

THE ROLE OF REFLUXING DISTAL URETERAL STUMPS AFTER NEPHRECTOMY

UBIRAJARA BARROSO JR., ADRIANO A. CALADO, M. ZERATI FILHO

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

ABSTRACT

Objectives: Classically, the refluxing distal ureteral stump has been removed at nephrectomy through a flank and a lower abdominal incision. There is little data in the literature about the natural history of these stumps. In the present work we evaluated the possible complications affecting the ureteral stump after total or partial nephrectomy for vesicoureteral reflux.

Material and Methods: Between June of 1974 and May of 1991, 25 nephrectomies followed by partial ureterectomy for vesicoureteral reflux into a non-functional kidney, were performed at our institution. Sixteen total and 9 partial nephrectomies respectively were performed. The reflux to operated units was graded according to the International Grading System as grade 1 (n = 1), grade 2 (n = 4), grade 3 (n = 9), grade 4 (n = 8) and grade 5 (n = 1).

Results: Ureteral stump removal was performed in 3 patients (13%). No correlation between the need for ureteral stump removal and age, sex, grade of preoperative reflux, associated contralateral reflux and ureteral histology became apparent.

Conclusion: The remaining ureteral stump after total or partial nephrectomy for vesicoureteral reflux presents a low rate of complications even in the presence of a high-grade reflux.

Key words: ureter; vesico-ureteral reflux; nephrectomy; reflux

Braz J Urol, 27: 478-482, 2001

INTRODUCTION

Classically, the refluxing distal ureteral stump has been removed at nephrectomy through a flank and a lower abdominal incision. Little data about the natural history of these stumps is available in the literature. The theoretical advantage of removing the ureteral stump ("stumpectomy") is to avoid infection and development of symptoms mimicking pyelonephritis (1). Krarup & Wolf recommend a dual approach, removing the whole ureter along with the kidney when it is associated with a reflux of a high grade (2). In cases of complete ureteral duplication, conjoint reimplantation of the double ureter and either high or low ipsilateral ureteroureterostomy has been performed when both renal units are functioning. Although some authors have recommended a lower ureteroureterostomy in

these cases to avoid the retention of a remaining long ureteral stump remaining (3), others have found little complications when a long, refluxing ureteral stump is left in place after partial nephrectomy or ureteroureterostomy (4,5). The natural history of refluxing ureteral stumps still requires further study. We present here an evaluation of the complications affecting ureteral stump after total or partial nephrectomy and ureterectomy for vesicoureteral reflux.

MATERIAL AND METHODS

Twenty-five nephrectomies and a partial ureterectomy for vesicoureteral reflux into a non-functional kidney were performed at our institution between June of 1974 and May of 1991. The

diagnosis of nonfunctioning kidney was made by intravenous urography or by DMSA. Nephrectomy was performed through a flank incision, and partial ureterectomy was made at level of the iliac vessels. After this interval (1991), the patients with reflux who undergone nephrectomy had a total ureterectomy performed by a dual approach by flank and lower abdominal incision and were not included in the study. Our patient population was divided in 2 groups: The first consisted of 20 patients with vesicoureteral reflux associated with simple or double systems, but free of complex lower urinary tract anomalies (the primary reflux group); the second group included 5 patients with posterior urethral valves or ureterocele. There were no dysfunctional voiding symptoms in the primary reflux group.

The mean age of the patients (one male and 19 female) of the primary reflux group was 6.5 years, ranging from 15 days to 28 years. The vesicoureteral reflux was unilateral in 19 patients and bilateral in 1. Thirteen patients presented simple ureteral reflux to a single system, 3 to the lower and 4 to the upper pole of a complete duplicated system. All 7 patients with a double system underwent partial nephrectomy. Data from all patients are presented on the table. Reflux was associated with posterior urethral valves in 3 and with ureterocele in 2 patients. Reflux to the operated units was graded according to International Grading System (6), as grade 1 (n = 1), grade 2 (n = 4), grade 3 (n = 9), grade 4 (n = 8), grade 5 (n = 1), and in 2 patients the grade was not determined. Nephrectomy was performed at the right side in 14 patients and at the left side in 11.

It was used Fisher's test to compare proportions. The differences were statistically significant when p value was lower than 0.05.

RESULTS

Ureteral stump removal was performed in 3 patients, one in the primary reflux group (5%) and 2 in the second group (40%). A 4-year-old seen 1-1/2 years after nephrectomy for grade 3 reflux to the lower unit presented 3 episodes of lower urinary tract infection considered to have originated at the ureteral

stump. The stump was removed and a good outcome without any further urinary infection was observed. A 6-month-old boy with posterior urethral valve had grade 5, and contralateral grade 4 refluxes. After 2 episodes of asymptomatic bacteriuria promptly treated with antibiotics, he presented fever due to a retroperitoneal abscess secondary to a stump infection. The ureteral stump was removed (2 years and 9 months following nephrectomy), and the retroperitoneal abscess drained. Due to a solitary kidney nephropathy, this patient underwent kidney transplantation. A 4-year-old girl had upper pole nephrectomy due to ureteral reflux and ureterocele. She presented postoperative lower and upper urinary tract infections and had the ureteral stump removed 10 months after nephrectomy.

No correlation between the need for ureteral stump removal and age, Sex, degree of preoperative reflux, presence of associated contralateral reflux, and ureteral histology was found (Table). Evidence of ureteral chronic inflammation was observed at histology in all cases that needed stump removal, as well in 80% of those who did not required it. No secondary surgery was necessary (stumpectomy) for the 13 patients with simple vesicoureteral reflux to a single system. Among 10 patients with high-grade reflux (4 or 5), only one (10%) needed a stump operation.

DISCUSSION

The natural history of the refluxing ureteral stump in a duplicated system after partial nephrectomy seems well established. Huismann et al. studied 20 children with ureteral duplication and vesicoureteral reflux who had undergone ipsilateral ureteroureterostomy (4). Ureteral stumps left in 13 patients did not lead to recurrence urinary infection. Mor et al. studied the long term outcome of cases of 39 children with duplex systems and vesicoureteral reflux who underwent lower pole heminephrectomy for treatment of nonfunctioning lower renal moieties (5). Only 3 patients developed recurring urinary infection, requiring "stumpectomy". Jelloul & Valayer found no ureteral stump complications in 19 ipsilateral ureteroureterostomies (7).

Table - Patients demographic data, distribution of ipsilateral and contralateral vesicoureteral reflux (VUR- according to its grade), postoperative urinary tract infection (UTI) with and without fever (according to the episodes of infection), ureteral histology after partial upper ureterectomy, and “stumpectomy”.

Patient	Age (months)	Sex*	Diagnosis	Ipsilateral VUR	Contralateral VUR	UTI without Fever	UTI with Fever	Ureteral Histology	Stumpectomy
1	10	F	Simple VUR †	4	0	0	0	Normal	No
3	3	F	Simple VUR	4	0	0	0	NI‡	No
4	300	F	Duplex system	3	0	3	1	CI	No
5	14	F	Duplex system	4	0	1	0	CI	No
7	10	F	Simple VUR	3	0	0	0	Normal	No
8	120	F	Simple VUR	4	0	0	0	CI	No
9	24	F	Duplex system	2	0	0	0	CI	No
10	216	F	Simple VUR	3	0	0	0	CI	No
11	72	F	Simple VUR	4	0	0	0	Normal	No
14	36	F	Simple VUR	3	0	0	0	CI	No
15	0.5	M	Simple VUR	5	0	0	0	Normal	No
16	36	F	Simple VUR	4	0	2	0	Normal	No
17	48	F	Duplex system	3	0	1	0	CI	No
18	15	F	Duplex system	2	2	0	0	CI	No
19	336	F	Simple VUR	2	0	0	0	CI	No
20	36	F	Simple VUR	3	0	0	0	CI	No
21	108	F	Simple VUR	4	0	2	0	CI	No
25	48	F	Duplex system	3	0	3	0	CI	Yes
2	24	F	Duplex system	2	0	6	1	CI**	No
22	48	F	Simple VUR	3	0	0	0	Normal	No
6	7	F	Ureterocele, duplex system	3	0	0	0	NI	No
23	48	F	Voiding dysfunction, ureterocele, duplex system	NI	0	2	1	CI	Yes
12	6	M	Posterior urethral valve	4	3	0	0	CI	No
13	24	M	Posterior urethral valve	NI	0	0	0	CI	No
24	6	M	Posterior urethral valve	5	4	2	0	CI	Yes

* F - female, M - male; **CI - chronic inflammation; ‡ No information finding in the chart; † Simple vesicoureteral reflux to a single system.

There have been only few series demonstrating the natural history of the ureteral stump after nephrectomy and partial ureterectomy in a solitary collecting system. According to some authors, the ureteral stump is a reservoir of urinary infections and should be removed by a dual approach with complete excision of the kidney and ureter (1,2,8). Krarup & Wolf reported cases of 2 patients who presented urinary tract infection due to a residual ureter (2), and recommended the excision of the entire ureter when severe reflux is present. Persad et al., evaluated 8 patients with refluxing ureteric stumps, who presented recurring urinary tract infection and symptoms mimicking pyelonephritis (1). The stump was removed in all cases, and as expected, histological examination of the previously removed kidney confirmed severe reflux nephropathy in all 8 cases. They concluded by recommending that the entire ureter should be excised when total or partial nephrectomy is undertaken in cases of reflux nephropathy. However, this conclusion was not supported by the fact that the number of nephrectomies for vesicoureteral reflux performed at their institution was not reported. Therefore, the number of non-infected stumps cannot be evaluated. To our knowledge only one series of studies has addressed this issue: Cain et al., studied 38 patients who underwent nephrectomy or partial nephrectomy and ureterectomy for reflux into a non-functioning kidney (9). A follow-up for up to 45 months showed an average of positive urine cultures in 6 patients. Among these, 2 presented symptomatic urinary infection and underwent ureteral stump removal. Urinary tract infections were more frequent in patients with urological problems more complex than simple primary reflux.

We found a low (5%) incidence of stump removal after a total or partial nephrectomy for primary reflux. In similarity to findings by Cain et al. (9), none of our 13 patients with primary reflux into a single system needed "stumpectomy" suggesting that stump removal be correlated to more complex cases. Our results did not support the view that patients with a high-grade reflux have a higher rate of stump complications as stated by Krarup & Wof (2). Nine out of 10 patients (90%) with refluxes grade 4 or 5,

did not need "stumpectomy". Furthermore, ureteral histological findings were not predictive for ureteral stump removal. The small number of patients with posterior urethral valves or ureterocele, limits the capacity of our series to permit significant conclusions, even though in the five patients cited, the reoperative rate was 40%. Also, we do not have an urodynamic study of the patients who needed stump removal. Thus, the role of the voiding dysfunction in the prediction of reoperation could not be established. One of the patients who underwent stump removal, presented bladder dysfunction refractory to medication, and had presented many episodes of febrile urinary infection after nephrectomy. Whether his recurring urinary tract infections were due to a residual stump, bladder dysfunction, or a combination of both could not be clarified.

CONCLUSION

The ureteral stump left after total or partial nephrectomy for primary vesicoureteral reflux presents a low rate of complications even when there is reflux of a high grade. Although the number of patients was too low to permit significant conclusions, more complex cases such as posterior urethral valves and ureterocele presented a high rate (40%) of reoperative rate.

REFERENCES

1. Persad R, Kamineni S, Mouriquand PD: Recurrent symptoms of urinary tract infection in eight patients with refluxing ureteric stumps. *Br J Urol*, 74: 720-722, 1994.
2. Krarup T, Wolf H: Refluxing ureteral stump. *Scand J Urol Nephrol*, 12: 181-183, 1978.
3. Bockrath JM, Maizels M, Firlit CF: The use of lower ipsilateral uretero-ureterostomy to treat vesicoureteral reflux or obstruction in children with duplex ureters. *J Urol*, 129: 543-544, 1983.
4. Huisman TK, Kaplan GW, Brock WA, Packer MG: Ipsilateral uretero-ureterostomy and pyeloureterostomy: a review of 15 years of experience with 25 patients. *J Urol*, 138: 1207-1210, 1987.

5. Mor Y, Mouriquand PD, Quimby GF, Soonawalla PF, Duffy PG, Ransley PG: Lower pole heminephrectomy: its role in treating nonfunctioning lower pole segments. *J Urol*, 156: 683-685, 1996.
6. Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux study in children. *Pediatrics*, 67: 392-400, 1981.
7. Jelloul L, Valayer J: Ureteroureteral anastomosis in the treatment of reflux associated with ureteral duplication. *J Urol*, 157: 1863-1865, 1997.
8. Amar A: Refluxing ureteral stump: reservoir of urinary tract infection. *J Urol*, 94: 493-495, 1964.
9. Cain MP, Pope JC, Casale AJ, Adams MC, Keating MA, Rink RC: Natural history of refluxing distal ureteral stumps after nephrectomy and partial ureterectomy for vesicoureteral reflux. *J Urol*, 160: 1026-1027, 1998.

Received: July 27, 2000

Accepted after revision: August 13, 2001

Correspondence address:

Dr. Ubirajara Barroso Jr.
Rua Alameda dos Antúrios, 212 / 602
Salvador, BA, 40280-620, Brazil
Fax: + + (55) (71) 247-3553
E-mail: ubarroso@uol.com.br

PUBOVAGINAL SLING USING THE PORCINE SMALL INTESTINE SUBMUCOSA FOR STRESS URINARY INCONTINENCE

PAULO C.R. PALMA, MÍRIAM DAMBROS, CÁSSIO L.Z. RICCETTO, VIVIANE HERRMANN, NELSON RODRIGUES N. JÚNIOR

Division of Urology, State University of Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Introduction and Objectives: A new sling material derived from porcine small intestine submucosa (SIS) is now available for surgical treatment of stress urinary incontinence (SUI). It consists of a natural matrix of collagen and other tissue components, which provide the strength and flexibility important to an effective sling device. In this study, we report on the early outcomes with the SIS for treatment of SUI.

Material and Methods: Since March 2000 thirty women with proven stress incontinence underwent a suburethral sling procedures using the SIS biomaterial as the sling material. The average patient age was 50 years (30 to 73 years). Among the 30 63.3% had had some previous surgical treatment for SUI and 40% had some degree of cystocele. Valsalva leak point pressure (VLPP) revealed anatomic SUI in 43.3% (mean VLPP 102 cm H₂O) and sphincteric intrinsic deficiency was diagnosed in 56.7% (mean VLPP 52 cm H₂O). The dry SIS biomaterial (the configuration was a 2 x 10 cm, multi-layer strip) was soaked in antibiotic solution (15 minutes) to hydration prior to use. The surgical protocol involved transvaginal placement of the SIS sling suspended by polypropylene sutures fixed to the rectus fascia.

Results: The mean follow up was 8 months (range 1 to 13 months). Of the 30 patients, 28 (93.3%) were cured of stress incontinence and 1 reported improvement. Postoperative urinary retention was observed in 3 patients (10%). Neither urinary nor wound infection was detected, and no patient developed postoperative urinary irritative symptomatology. There was no evidence of local or systemic reaction to the material in any of the patients.

Conclusion: SIS is a simple, safe and effective procedure. Our early results warrant further evaluation of the SIS as a sub urethral sling for use in surgical repair of Stress Urinary Incontinence.

Key words: urinary incontinence, stress; treatment; pubovaginal sling; porcine
Braz J Urol, 27: 483-488, 2001

INTRODUÇÃO

A criação de alças pubovaginais ou slings aponeuróticos datam do início do século passado (1). Esta técnica é atualmente aceita como a mais eficiente no tratamento da Incontinência Urinária de Esforço (IUE) por lesão do mecanismo intrínseco da uretra (2), bem como naqueles casos onde há risco de falha das cistoretropexias, tais como em pacientes obesas, portadoras de doença pulmonar obstrutiva crônica e falha de cirurgias prévias (3,4).

A confecção de alças pubovaginais autólogas exige a realização de grandes incisões abdominais

quando se utiliza a aponeurose dos músculos retos abdominais (4), ou incisão na coxa quando se utiliza a fâscia lata (5).

Para conferir características minimamente invasivas e realizar este tipo de cirurgia com apenas um dia de internação, vários materiais sintéticos foram utilizados, tais como o teflon, goretex e mersilene, dentre outros (4,6,7). Entretanto, infecção do implante e a erosão da uretra ou bexiga foram as principais complicações observadas com a utilização destes materiais (4).

Com a finalidade de superar muitas das limitações dos materiais de suporte acima citados, foi

desenvolvido um novo biomaterial derivado da submucosa do intestino delgado suíno (SIS). Este material oferece um procedimento cirúrgico mais rápido, com tempo de cirurgia diminuído e uma rápida permanência no hospital.

O SIS é atualmente utilizado para correção, reforço e substituição do tecido mole, incluindo aplicações cirúrgicas urológicas, ginecológicas e gastroenterológicas. Testes pré-clínicos demonstraram características de biocompatibilidade com vários hospedeiros e ausência de reações alérgicas locais e sistêmicas (8). Recentemente, foi configurado em uma tira para aplicação específica como suporte suburetral e estudo inicial, com seguimento curto, demonstrou cura em todas os casos avaliados, sem complicações significativas (9).

No presente estudo os autores relatam sua experiência com a utilização do novo biomaterial no procedimento do sling pubovaginal para o tratamento da Incontinência Urinária de Esforço.

MATERIAL E MÉTODOS

Casuística

No período de março de 2000 a abril de 2001, 30 mulheres com queixas de Incontinência Urinária de Esforço foram submetidas ao procedimento de Sling Pubovaginal com implante de um novo material biológico, o STRATASIS®, para o tratamento cirúrgico da incontinência. A mediana de idade foi 50 anos (variando de 30 a 73 anos) e 63.3% referiu história prévia de correção cirúrgica antiincontinência, sendo mais freqüente o procedimento de Kelly-Kenedy (referido por 78% das pacientes).

Ao exame clínico, 40% das mulheres apresentaram algum grau de cistocele (variando do grau I ao III).

O exame urodinâmico indicou a presença de hiper mobilidade do colo vesical em 43.3% das pacientes, com Pressão de Perda sob Esforço (PPE) média de 102 cm H₂O, variando de 92 a 119 cm H₂O. Em torno de 56.7% das pacientes apresentaram PPE média de 52 cm H₂O, variando de 38 a 85 cm H₂O, indicando a presença de deficiência esfíncteriana (2).

Material Implantado

O material utilizado constitui-se de uma tira de camada múltipla, com tamanho de 2 x 10 cm e aproximadamente 0.4 mm de espessura (STRATASIS®, COOK®) (Figure-1).

O biomaterial foi conservado em temperatura ambiente, em estado desidratado que, imediatamente antes do implante, foi imerso em solução fisiológica com antibiótico a fim de que o mesmo adquirisse suas propriedades naturais de estiramento e força tensil.

A faixa é extraída da submucosa do intestino delgado suíno que, após processamento, torna-se uma estrutura acelular formada por uma matriz de colágeno (tipos I, III e V) e fatores de crescimento (TGF-beta e FGF-2).

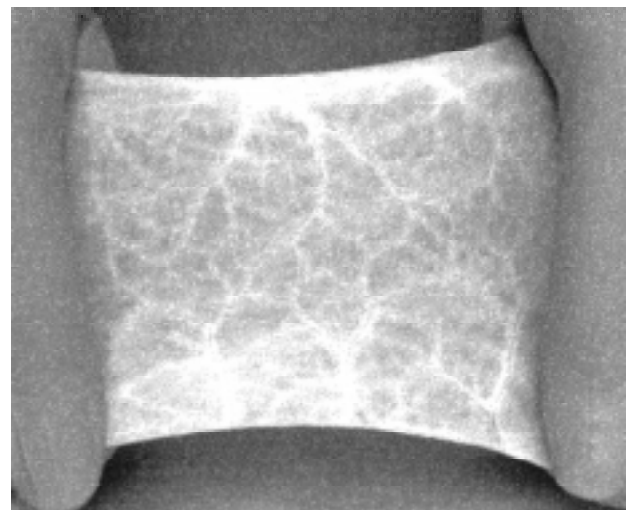


Figure 1 - STRATASIS® is a biomaterial measuring 2x10 cm, which after hydration acquires stretching properties and tensile force that provide adequate sub-urethral support until tissue remodeling takes place.

Técnica Cirúrgica

O procedimento foi realizado com raquianestesia e com a paciente em posição de litotomia. Após a anti-sepsia do campo operatório, realizou-se uma incisão em U invertido na parede vaginal, iniciando 1 cm abaixo do meato uretral externo e estendendo-se em direção ao colo vesical, que foi identificado pelo balão do cateter de Foley número 18F colocado previamente na bexiga. Realizou-se dissecação com tesoura, lateralmente ao ramo ascendente do ísquio e a seguir a fásia endopélvica foi perfurada, atingindo-se assim o

espaço de Retzius. Teve-se o cuidado de colocar a tesoura de Metzemaum tangenciando o ísquio e apontada para o ombro homolateral da paciente. O colo vesical e a uretra foram liberados de possíveis aderências da parede vaginal. A seguir, o sling de colágeno que mediu cerca de 10 cm de comprimento por 2.0 cm de largura foi imerso em solução contendo 50 ml de soro fisiológico e 240 mg de gentamicina. Esta imersão fez com que a faixa de colágeno absorvesse líquido e antibiótico, o primeiro permitindo que o sling adquirisse flexibilidade e

força tensil e o segundo evitando contaminação e infecção do enxerto biológico. O sling foi suturado nas extremidades com fios de polipropileno número zero que foram levados até a região supra-púbica através de uma agulha de Stamey introduzida na região supra-púbica e avançada sobre o periósteo do púbis até a incisão vaginal (Figure-2). A mesma manobra foi repetida do outro lado. A incisão vaginal foi suturada com fio de categut 3.0 e um cateter de Foley intra-vesical, posicionado via uretral, foi deixado durante 24 horas.



Figure 2 - The repair strands are picked up with a Stamey needle and the extremities of the sling are taken into the supra-pubic region.

Seguimento das Pacientes

As pacientes retornaram mensalmente ao ambulatório para avaliação clínica. Naquele momento foram questionadas sobre a presença de micção espontânea, perda urinária involuntária, sintomas irritativos vesicais e dor vaginal e supra-púbica.

Na ausência da queixa de perda urinária, mesmo que mínima, as pacientes foram classificadas

como curadas. Na presença do sintoma as mesmas foram agrupadas conforme a gravidade da perda referida por elas: a)- referiam melhora de mais de 75% dos sintomas pré operatórios; b)- referiam melhora entre 50 - 75% dos sintomas pré operatório; c)- referiam melhora inferior a 50% e d)- não houve modificações dos sintomas após a cirurgia ou piora dos mesmos.

RESULTADOS

O seguimento médio das pacientes foi 8 meses, variando de 1 mês a 13 meses.

Todas as pacientes urinaram espontaneamente dentro de uma semana de pós-operatório, sendo que 90% urinou em até 36 horas após o procedimento, sem auxílio de cateterismo vesical.

Quinze por cento das mulheres referiram sintomas irritativos leves como disúria e polaciúria, nos primeiros 7 dias após o implante, sendo que, após este período nenhuma paciente referiu persistência das queixas.

Não foram detectadas reações no local da incisão vaginal como inflamação, infecção ou sinais de rejeição do material implantado. Não foram relatadas queixas de sensação de corpo estranho ou desconforto vaginal em decorrência do material implantado.

Até o período médio de seguimento, 28 mulheres (93.3%) apresentavam-se curadas da incontinência urinária e 1 (3.3%) referiu melhora de aproximadamente 75% da perda urinária. Somente 1 paciente (3.3%) relatou permanência dos sintomas pré operatórios.

DISCUSSÃO

Uma ampla variedade de materiais tem sido utilizada para confecção do Sling pubovaginal (1). Encontram-se descritos na literatura o uso de fâscia lata, aponeurose do músculo reto do abdome, polipropileno, derme de porco, mersilene, todos com resultados iniciais favoráveis, porém com relatos de complicações (8,10,11). A utilização de mersilene pode levar a erosão uretral com conseqüente formação de fístula uretro-vaginal ou ainda estar associado à formação de cálculos (12). Foram descritos infecção da ferida operatória utilizando a derme de porco (8) e formação de granuloma e erosão vaginal com o uso de mersilene (13). Foi encontrada rejeição ao dacron em 19.3% dos pacientes e ao Goretex em 30% (14). Recentemente, Martucci et al. demonstraram 90% de complicações pós-operatórias com a utilização do Sling de pericárdio bovino (15). Algumas teorias foram propostas para explicar o mecanismo da

rejeição induzida pelos materiais sintéticos: presença de infecção e reação do tipo corpo estranho, sendo que a infecção pode ser um fator de rejeição precoce (14). A utilização de material rígido pode levar a formação de úlcera facilitando a infecção secundária. O material sintético desencadeia uma reação tecidual, promovendo uma reação imune de hipersensibilidade tardia, sendo esta resposta maior ou menor na dependência da biocompatibilidade do material utilizado (14).

Quando se opta pela utilização do material sintético para a confecção do Sling, o uso de um material que leve a mínima reação do tipo corpo estranho, pequeno risco de infecção, rejeição e erosão são necessários para o sucesso da correção cirúrgica.

O uso de biomateriais para a correção e substituição de tecidos moles está se desenvolvendo rapidamente, em parte deve-se à possibilidade da regeneração tecidual ser estimulada pela aplicação de biomateriais naturalmente compatíveis e também pela disponibilidade destes produtos.

O Sling uretral formado a partir da submucosa do intestino delgado suíno tem sido utilizado desde 1999 no tratamento cirúrgico da Incontinência Urinária de Esforço (9). Este material é composto de matriz extracelular de colágeno e, depois de implantado, incorpora-se ao tecido hospedeiro e é substituído por ele. O SIS é remodelado pelo tecido receptor e não forma um tecido fibrótico generalizado. Em estudos pré-clínicos este biomaterial demonstrou maior resistência à infecção bacteriana, quando comparado a enxertos com material sintético (8). Isto ocorre, provavelmente, devido à rápida neovascularização que inicia logo após o implante do material. A utilização deste material na confecção de Sling suburetrais tem como finalidade promover um suporte, a longo prazo, necessário para minimizar a hiper mobilidade do colo vesical e melhorar a coaptação da mucosa uretral em pacientes com incontinência urinária e forte componente esfinteriano.

No presente estudo, não detectamos sinal de infecção e rejeição ao material implantado. No seguimento das pacientes, não observamos reação fibrótica no local da incisão vaginal e nenhuma paciente referiu desconforto nesta região ou

dispareunia. Em um estudo clínico semelhante, envolvendo 18 pacientes, foi realizado ultra-som transvaginal 3 meses após a cirurgia e observado que o Sling foi completamente substituído por tecido do hospedeiro, não sendo possível detectá-lo após este período (9).

Observamos que, após 1 semana de procedimento cirúrgico, todas as pacientes estavam urinando espontaneamente e após este mesmo período, nenhuma referiu queixas de sintomas urinários irritativos. Comparando aos resultados descritos com a técnica de Sling pubovaginal onde utilizou-se material sintético ou mesmo autólogos, detectou-se índices maiores de sintomas de obstrução infra-vesical nestes casos. Acreditamos que a remodelação tecidual imposta pelo biomaterial implantado levando ao desenvolvimento de um tecido natural seja responsável pela formação de um suporte suburetral com propriedades de estiramento e flexibilidade que promovam uma sustentação mais anatômica e fisiológica. Entretanto, este mecanismo ainda não é completamente conhecido.

O alto índice de cura obtido neste estudo (93%), bem como o baixo índice de complicações, fazem desta técnica uma possibilidade promissora no tratamento da incontinência urinária de esforço, caso os resultados demonstrem-se duradouros no seguimento mais longo.

CONCLUSÃO

A despeito de resultados ainda precoces os dados encontrados no presente trabalho apontam a utilização do biomaterial, formado por uma matriz acelular de colágeno, como alternativa promissora no tratamento cirúrgico da incontinência urinária de esforço.

O Sling pubovaginal, utilizando material extraído da submucosa do intestino suíno, demonstrou-se procedimento rápido e simples e, associado ao fato que a maioria dos Urologistas conhece a técnica descrita, pode-se concluir sobre a possibilidade deste biomaterial, se mantidos os bons resultados iniciais, tornar-se parte do arsenal terapêutico da incontinência urinária de esforço.

*O material implantado
foi fornecido gratuitamente
pela Cook Urological Incorporated.*

REFERÊNCIAS

1. Goebel R: Zur operativen Beseitigung der Angeborenen Incontinentia Vesicae. Z Gynak Urol, 2: 187-190, 1910.
2. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, Bloom D, Sanvordenker J, Ritchey M, Gormley EA: Clinical assessment of Urethral Sphincter Function. J Urol, 150: 1452-1454, 1993.
3. Blaivas JG, Olsson CA: Stress incontinence: classification and surgical approach. J Urol, 139: 727-731, 1988.
4. Noris JP, Boslin DS, Staskin DR: Use of synthetic material in sling surgery: a minimally invasive approach. J Endourol, 3: 227-230, 1996.
5. Low J: Management of severe anatomic deficient of urethral sphincter function by a combined procedure with a fascia lata sling. Am J Obstet Gynecol, 105: 149-153, 1969.
6. Morgan JE, Forrow GA, Stewart FE: The marlex sling operation for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: a 16 year review. J Am Obstet Gynecol, 151: 224-227, 1995.
7. Stanton SL, Brindley GS, Holmes DM: Silastic sling for urethral sphincter incompetence in women. J Obstet Gynecol, 92: 747-750, 1985.
8. McGuire EJ, Lytton B: Experience with pubovaginal slings for urinary incontinence at the University of Michigan. J Urol, 138: 525-526, 1987.
9. Lai R, Alexianu M, Badlani G: Favorable results from the porcine small intestine submucosa (SIS) in pelvic floor surgery. J Endo, 14: suppl 1, A64, 2000.
10. Juma S, Little NA, Raz S: Vaginal wall sling: four years later. Urology, 39: 424-428, 1992.
11. Iosif CS: Porcine corium sling in the treatment of urinary stress incontinence. Arch Gynecol, 240: 131-136, 1987.

12. Melnick I, Lee RE: Delayed transection of the urethra by mersilene tape. *Urology*, 8: 580-582, 1976.
13. Myers DI, LaSala CA: Conservative surgical management of Mersilene mesh suburethral sling erosion. *Am J Obst Gynecol*, 179 (6 Pt1): 1424-1428, 1998.
14. Debodinance P, Cosson M, Burlet G: Tolerance of synthetic tissues in touch with vaginal scars: review to the point of 287 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 87: 23-30, 1999.
15. Martucci RC, Ambrogini A, Calado AA, Zerati M, Muller MEA: Pubovaginal sling with bovine pericardium for treatment of stress urinary incontinence. *Braz J Urol*, 26: 208-214, 2000.

Received: June 6, 2001

Accepted after revision: August 13, 2001

Correspondence address:

Dra. Míriam Dambros
Rua Engenheiro Edward de Vita Godoy, 966 / 12
Cidade Universitária, Distrito de Barão Geraldo
Campinas, SP, 13084-090, Brazil
E-mail: miriamdambros@hotmail.com

URINARY AND SERUM CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING SWL

MEHMET DÜNDAR, İZZET KOÇAK, ÇIĞDEM YENİSEY,
MUKADDER SERTER, BURÇIN ÖZEREN

Adnan Menderes University Medical School, Departments of Urology and Biochemistry, Aydin, Turkey

ABSTRACT

Cytokines may have a role as non-invasive markers of renal damage and inflammation. In this study, we aimed to evaluate urinary and serum cytokine levels in patients undergoing shock wave lithotripsy (SWL). Twenty-one patients (5 females, 16 males), with the mean age 42 (range: 32-63), were enrolled in this study. None of them had any additional systemic diseases. Routine urine examination and urine culture were obtained to exclude urinary infection. Two hours after the SWL application, urine and serum samples were obtained. Urine and serum cytokine levels of Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) were measured by IMMULATE hormone analyzer via chemiluminescent immunometric assay using BIODPC (Los Angeles, USA) before and 2 hours after SWL. Mean values \pm SEM (pg/ml) for IL-1 β , IL-6 and TNF- α in urine were 21.14 ± 9.10 , 20.18 ± 4.10 and 9.43 ± 1.02 , respectively before SWL, while 24.00 ± 7.22 , 26.01 ± 4.74 and 10.07 ± 1.52 , respectively after SWL. Mean serum values \pm SEM (pg/ml) for IL-1 β , IL-6 and TNF- α were 5.30 ± 0.30 , 15.66 ± 7.02 and 10.02 ± 3.84 , respectively before SWL and 4.94 ± 0.05 , 8.54 ± 1.13 and 6.54 ± 1.74 after SWL. No statistically significant difference was observed in serum and urine cytokine levels before and after SWL. SWL does not seem to cause an inflammatory response detectable with IL-1 β , IL-6 and TNF- α . However, further studies are needed to get more accurate results.

Key words: kidney; lithiasis; lithotripsy; urolithiasis; cytokine
Braz J Urol, 27: 495-499, 2001

INTRODUCTION

Urolithiasis is one of the most common urological diseases with various modalities for its treatment. One of these modalities is shock-wave lithotripsy (SWL), which is preferred by the urologist and patients due to its low morbidity and high treatment success (1). Although it is mostly non-invasive in nature, shock waves are reported to cause acute and rarely chronic damage in the kidneys and other organs (2).

Some markers including proinflammatory cytokines are gaining importance in urological practice (3-5). Cytokines are a group of peptides that regulates the humoral and cellular components of immune system and in vivo inflammatory responses. Interleukin-6 (IL-6) is an inducer of activation and

differentiation of B and T cells during inflammatory responses. It also activates the vascular endothelium in the process of inflammation (6).

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) is produced by many cells in vivo. Increased and prolonged release of TNF- α is harmful and causes inflammation and tissue damage (7). IL-6 and TNF- α in urine can be used as a marker to predict renal paranchymal damage (8).

Another proinflammatory cytokine, interleukin-1 (IL-1) is a prototype of proinflammatory cytokines. Similar to TNF- α , IL-1 can affect any kind of cell (9).

In our study, we investigated the acute injurious effects of SWL on the renal parenchyma by using proinflammatory cytokines as markers.

Table 1 - Cytokine levels in the urine before and after SWL (\pm SEM)

SWL	IL-1 β (p = 0.460)	IL-6 (p = 0.136)	TNF- α (p = 0.763)
Before	21.14 \pm 9.10	20.18 \pm 4.10	9.43 \pm 1.02
After	24.00 \pm 7.22	26.01 \pm 4.74	10.07 \pm 1.52

SEM: standard error of mean

MATERIAL AND METHODS

Twenty-one patients (5 females, 16 males), with the mean age 42 (range: 32-63), were enrolled in this study. None of the patients received any previous treatment for stones, nor did they have any additional systemic diseases. Patients on immunosuppressive agents were excluded from study. Routine urine examination and urine culture, before and after SWL, were obtained to exclude urinary infection. The patients did not have an indwelling stent. The SWL procedure was undertaken at the lithotripsy unit of Aydın State Hospital via electrohydraulic bathless lithotripter of Elmed (1001, Turkey). Approximately 3000-4000 shock waves at the range of 8 - 20 kilovolt were applied to every individual. Fentanyl (1.5 μ g/kg) was used for the anesthesia and cephalosporine (1 g) for prophylaxis. Before and two hours after SWL, urine and serum samples were obtained to evaluate the acute effects of the procedure.

The blood samples were centrifuged as soon as possible at 4000 rpm for 10 minutes at 4°C. The serum samples were divided into aliquots and stored at -85°C for the assessment performed in weekly intervals. The same process was applied to urine samples.

Cytokine concentrations were measured using the commercial BIODPC (Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) kit (cat. No: LKL11 for IL-1 β ; cat no: LK6P1 for IL-6; cat no: LKNF1 for TNF- α)

by IMMULATE hormone autoanalyzer via chemiluminescent immunometric assay.

The reference value for IL-1 β was < 5.0 pg/ml for healthy controls. The reference range for IL-6 was nondetectable to 5.4 pg/ml for healthy controls. The reference range for TNF- α was nondetectable to 8.1 pg/ml for healthy controls. To note date, 99% of samples yielded results that were nondetectable in given procedure. 500 μ l sample was put into sample cuvettes for IL-1 β , IL-6 and TNF- α determination. Approximately, 100 μ l sample was taken by probe automatically for cytokine determination.

Statistical Analysis

Wilcoxon test was used for the statistical analyses, via the software of SPSS.

RESULTS

We found no significant differences between the cytokine levels in the urine samples taken before and two hours after SWL (p > 0.05) (Table-1). Some changes in serum cytokine levels were observed, but they were not significant (Table-2) (p > 0.05).

No evidence of infection before and after SWL in the urine examination and cultures were found. Macroscopic hematuria was observed in 6 patients while in the remaining 15 patients microscopic hematuria was detected.

Table 2 - Cytokine levels in the serum before and after SWL (\pm SEM).

SWL	IL-1 β (p = 0.180)	IL-6 (p = 0.535)	TNF- α (p = 0.310)
Before	5.30 \pm 0.30	15.66 \pm 7.02	10.02 \pm 3.84
After	4.94 \pm 0.05	8.54 \pm 1.13	6.54 \pm 1.74

SEM: standard error of mean

DISCUSSION

Numerous studies have examined the effects of SWL on renal tubular and glomerular cells. Gilbert and associates demonstrated reversible, nephrotic-range proteinuria in patients after electrohydraulic shock wave lithotripsy (10). Reversible changes in urinary levels of substances such as N- β -acetylglucosaminidase, beta galactosidase, gamma-glutamyl/transferase, creatinine phosphokinase, lactate dehydrogenase and alpha₂ macroglobulin have also been demonstrated in both animal and human studies (1,2,11). Such substances may eventually serve as markers that allow the determination of optimal treatment parameters to minimize the possibility of renal damage after SWL.

Urine and serum levels of proinflammatory cytokines became important markers in the evaluation of urological disorders recently (3). Epithelial cells form a barrier between submucosa and environment and release the proinflammatory cytokines and other response molecules to activate the protective mechanisms against the harmful agents like bacteria and toxins. Activated epithelial cells interact also with other cellular elements in the submucosa and at distant locations (12). The lack of correlation between urine and serum levels of cytokines indicates that these cytokines are produced locally (13).

Various localizations of human urinary system were stained in favor of evidence for cytokines. There are differences in the cytokine staining between conditions with and without pathology of the urinary tract epithelium (14). Epithelial cells of bladder and kidney can produce IL-6 as a response to external stimuli (15). It is also a product of inflammatory cells like mononuclear phagocytes, mast cells and lymphocytes. On the other hand, IL-6 is a cytokine that is expressed in epithelial and smooth muscle cells, endothelium and fibroblasts of the normal bladder, as well. Due to its widespread cellular sources, IL-6 expression increases in various conditions and thus it can serve as a useful marker (16).

Elevation of IL-6 in urine has been detected in interstitial cystitis, mesangial glomerulonephritis and urinary infection (13,16). A close correlation has been observed between pain severity and IL-6 level in

interstitial cystitis. Although IL-6 levels in urine samples obtained from ureters were similar, IL-6 levels in bladder samples were different depending on the severity of the disease. These results strongly suggest the bladder to be the production-site of IL-6 in interstitial cystitis (16). In another study, Rhee has showed that urinary IL-6 level increases in urolithiasis independently, which can be explained by stone irritation (18). Also serum IL-6 level increases in acute bacterial infections and probably accompanied by fever (19). Urinary IL-6 elevation in urolithiasis may help to differentiate from bacterial cystitis. While IL-1 α , IL-1 β and IL-6 are increased in bacterial cystitis, only IL-6 among them displays an increase in urolithiasis. IL-6 and TNF- α elevations were also detected in patients with microhematuria (20).

IL-1 β , like TNF, affects almost all types of cells (9). Significant elevations in IL-1 β and α levels were observed in patients with bacterial cystitis and microscopic hematuria (17). Correlation between pyuria and IL-1 β was more prominent (17,21). It was thought that peripheral monocytes infiltrating the kidney were the main source of TNF. However, recent evidence indicates that glomerular mesangial cells are important sources of TNF (22). So, elevated TNF levels can be expected due to urolithiasis and shock waves of SWL.

We found elevated cytokine levels in urine samples after SWL, but this elevation was not statistically significant.

Igarashi et al. evaluated the serum IL-6 level one day after different urological operations. They found the increase of serum IL-6 level in minimally invasive surgery like endourology, laparoscopy and SWL to be lower than that in the open surgery (4). Other studies have shown that the maximum levels of urinary cytokines were observed 2 to 8 hours after bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. The cytokine levels returned to baseline values within 24 hours (23,24). Plasma TNF level increased within 1 hour and then returned to baseline within 3 hours after endotoxin administration (25). Also the plasma concentration of IL-6 showed an increase in 2 to 4 hours following intravenous endotoxin (26). IL-1 was detected in 60 min and high levels occurred in 3 hours following lipopolysaccharide stimulation of monocytes (27). Peak levels of IL-1 β were also observed at 3 hours

during experimental endotoxemia (28). Based on this data, in our study the cytokine levels were measured only at the second hour after SWL.

Changes in urinary cytokines had not been investigated previously in patients undergoing SWL. In our study, we performed a single application of SWL for each patient. The total number of shock waves (4000 shock waves) and total energy for each patient were the same except two patients who had pain and thus the number of shock waves was reduced to 3000. After every 500 shock waves, energy was increased by 2 kilovolts (8-20 kilovolts).

We found no significant differences between the cytokine levels in urine samples taken before and two hours after SWL. In urine samples obtained after SWL, cytokine levels were slightly elevated, but this was not statistically significant. This slight increase after SWL may be the result of shock waves or the irritation caused by the stone itself. This finding is consistent with the Rhee's study. Some changes in serum cytokine levels were observed, but they were not remarkable, either. There was no concordance between serum and urine cytokine levels. This finding supports that cytokines are produced locally.

The lack of the significance in the increase of plasma IL-1, TNF- α and IL-6 levels may be due to the sampling method, which collect urine and serum once at a specific time. Further studies that measure the cytokine levels at various intervals after the SWL treatment may help to investigate the association between cytokine levels and SWL treatment.

CONCLUSIONS

These results did not support a definitive role of proinflammatory cytokines in the evaluation of effects of SWL on kidneys. We conclude that more elaborated studies should be designed to get more accurate results.

REFERENCES

1. Lingeman JE, Newman D, Mertz JHO, Mosbaugh PG, Steele RE, Kahnoski RJ, Coury TA, Woods JR: Extracorporeal shock wave lithotripsy: the Methodist Hospital of Indiana experience. *J Urol*, 135: 1134-1137, 1986.
2. Lingeman JE, Woods J, Toth PD, Evan AP, McAteer JA: The role of lithotripsy and its side effects. *J Urol*, 141: 793-797, 1989.
3. Alexandroff AB, Jackson AM, Chisholm GD, James K: Cytokine modulation of epidermal growth factor receptor expression on bladder cancer cells is not a major contributor to the antitumour activity of cytokines. *Eur J Cancer*, 31A: 2059-2066, 1995.
4. Igarashi T, Takahashi H, Tanaka M, Murakami S: Serum interleukin-6 levels after urologic operations. *Int J Urol*, 3: 340-2, 1996.
5. Junker U, Haufe CC, Nusser K, Rebstock K, Steiner T, Wunderlich H, Junker K, Reinhold D: Elevated plasma TGF- β 1 in renal diseases: cause or consequence? *Cytokine*, 12: 1084-1091, 2000.
6. Hirano T, Teranishi T, Lin B: Human helper T-cell factor(s). IV. Demonstration of a human late-acting cell differentiation factor acting on *Staphylococcus Aureus* Cowan I-stimulated B-cells. *J Immunol*, 133: 798-802, 1984.
7. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*, 234: 470-474, 1986.
8. Ninan GK, Jutley RS, Eremin O: Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy *J Urol*, 162: 1739-1742, 1999.
9. Dinarello CA: Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev*, 8: 253-265, 1997.
10. Gilbert BR, Riehle RA Jr, Vaughan Ed Jr: Extracorporeal shock wave lithotripsy and its effect on renal function. *J Urol*, 139: 482-485, 1988.
11. Assimos DG, Boyce WH, Furr EG, Espeland MA, Holmes RP, Harrison LH, Kroovand RL, McCullough DL: Selective elevation of urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 142: 687-690, 1989.
12. Hedges S, Bjarnadottir M, Agace W, Hang L, Svanborg C: Immunoregulatory cytokines modify *Escherichia coli* induced uroepithelial cell IL-6 and IL-8 responses. *Cytokine*, 8: 686-697, 1996.
13. Hedges S, Stenqvist K, Lidin-Janson G, Martinell J, Sandberg T, Svanborg C: Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in

- women with acute pyelonephritis and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*, 166: 653-656, 1992.
14. Hang L, Wullt B, Shen Z, Karpman D, Svanborg C: Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. *J Urol*, 159: 2185-2192, 1998.
 15. Ohta K, Takano N, Seno A, Yachie A, Mitawaki T, Yokoyama H, Tomosugi N, Kota E, Taniguchi N: Detection and clinical usefulness of urinary interleukin-6 in the disease of the kidney and the urinary tract. *Clin Nephrol*, 38: 185-189, 1992.
 16. Lotz M, Villiger P, Hugli T, Koziol J, Zuraw BL: Interleukin-6 and interstitial cystitis. *J Urol*, 152: 869-873, 1994.
 17. Martins SM, Darlin DJ, Lad PM, Zimmern PE: Interleukin-1b: A clinically relevant urinary marker. *J Urol*, 151: 1198-1201, 1994.
 18. Rhee E, Santiago L, Park E, Lad P, Bellman GC: Urinary IL-6 is elevated in patients with urolithiasis. *J Urol*, 160: 2284-2288, 1998.
 19. Chen YM, Whang-Peng J, Chern CH, Kuo BI, Wang SY, Perng RP: Elevation of serum IL-6 levels in patients with acute bacterial infection. *Chung Hua Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 56: 239-243, 1995.
 20. Davidoff R, Yamaguchi R, Leach GE, Park E, Lad PM: Multiple urinary cytokine levels of bacterial cystitis. *J Urol*, 157: 1980-1985, 1997.
 21. Candela JV, Park E, Gerspach JM, Davidoff R, Stout L, Levy SM, Leach GE, Bellman GC, Lad PM: Evaluation of urinary IL- alpha and IL-beta in gravid females and patients with bacterial cystitis and microscopic hematuria. *Urol Res*, 26: 175-180, 1998.
 22. Baud L, Oudinet JP, Bens M, Noe L, Peraldi MN, Rondeau E, Etienne J, Ardaillou R: Production of tumor necrosis factor by rat mesengial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int*, 35: 1111-1118, 1989.
 23. Bohle A, Nowc C, Ulmer AJ, Musehold J, Gerdes J, Hofstetter AG, Flad HD: Elevations of cytokines interleukin-1, inteleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Urol*, 144: 59-64, 1990.
 24. De Boer EC, De Jong WH, Steerenberg PA, Aarden LA, Tetteroo E, De Groot ER, Van der Meijden AP, Vegt PD, Debruyne FM, Ruitenberg EJ: Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6 and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guarin in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 34: 306-312, 1992.
 25. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*, 318: 3972, 1988.
 26. Rosenberg HF, Gallin JI: Inflammation, In: Paul WE (ed.). *Fundamental Immunology*. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, pp: 1051-1066, 1999.
 27. Santos-Rosa M, Bienvenu J, Whicher J. Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia, WB Saunders Company, pp: 541-617, 1999.
 28. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW, Endres S, Lonnemann G, Corsetti J, Chernow B: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock experimental endotoxin fever. *J Infect Dis*, 161: 79-84, 1990.

Received: November 16, 2000

Accepted after revision: June 20, 2001

Correspondence address:

Dr. Mehmet Dündar
 Department of Urology
 Adnan Menderes Univ. Med. School
 Aydın, 09100 Turkey
 Fax: ++ (90) (256) 212-0146
 E-mail: medundar@hotmail.com

EFFECTS OF MALNUTRITION IN THE TESTIS

ELAINE C. MOTA, ALBA M. SANTOS, FABIANE P. TOSTE, FRANCISCO J.B. SAMPAIO,
CRISTIANE F. RAMOS

Laboratory of Molecular Biology, Urogenital Research Unit, State University of Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Androgens are important to spermatogenesis in the testes, to sperm maturation in the epididymis and to development and function of male accessory glands. The goal of this study is to investigate the effect of mother's malnutrition in the androgen receptor expression of post-weaning rat testis.

Material and Methods: At delivery, Wistar rats were assigned to one of the following groups: control (C) = diet with 23% of protein; protein-restricted (PR) = diet with 8% of protein; energy-restricted (ER) = diet with 23% of protein in restricted quantities, according to the ingestion of PR group. At the end of lactation period, the animals were sacrificed, the testes excised, weighted and the androgen receptor determined by Western blotting technique.

Results: Testicular weight was significantly lower ($p < 0.001$) in both groups at the end of lactation, when compared to controls (64.7% in the PR and 60.1% in the ER group). Both PR and ER groups had a significant ($p < 0.001$) increase in the relative quantity of androgen receptor, but this increment was higher in the PR group.

Conclusion: The observed increase in the relative quantity of androgen receptor in response to the maternal malnutrition can be consequent to alterations in the serum concentrations of gonadotropins, estrogen and androgen, since the androgen receptors are regulated by these factors.

Key words: testis; malnutrition; rats; androgen receptor; Western blotting
Braz J Urol, 27: 500-506, 2001

INTRODUÇÃO

Os hormônios androgênicos são importantes para a manutenção da espermatogênese no testículo, para a maturação do espermatozóide no epidídimo e para o desenvolvimento e funções dos órgãos sexuais acessórios masculinos (1).

Através de técnicas de imunocitoquímica, o receptor de androgênio (AR) foi localizado em tecidos do sistema reprodutor de homens e ratos de ambos os sexos (2,3). O receptor de androgênio é uma proteína com peso molecular entre 100 e 110 kd (4), já tendo sido clonada (5,6).

Os níveis de AR são regulados por androgênio nas células de Sertoli de animais adultos (7,8), enquanto em animais imaturos o hormônio folículo estimulante (FSH) parece ser o principal regulador (9,10). Shan et al. (11) demonstraram ainda que nas células de Leydig ocorre o inverso, os níveis de AR são estimulados por androgênios nos animais imaturos, não tendo efeito nos animais adultos.

Cardone et al. (12) utilizando cultura de células testiculares demonstraram que tanto estrogênios como androgênios podem autoregular a expressão dos RNA mensageiros dos seus próprios receptores, e ainda que os estrogênios podem diminuir a expressão dos RNA mensageiros nos receptores de

androgênio. Foi demonstrado que o androgênio circulante, independente do conteúdo luminal, é responsável pela regulação da expressão dos receptores de androgênio (13).

A restrição alimentar pode inibir tanto a manutenção como o início da capacidade reprodutiva (14,15). Camundongos adultos submetidos à restrição alimentar de 30% por até 8 semanas apresentam redução de 42% na concentração de testosterona sérica, redução de 27% na massa testicular e um aumento na apoptose, que pode ser responsável pela regressão testicular que ocorre em resposta à restrição alimentar (16).

Não encontramos na literatura estudos sobre os efeitos da desnutrição materna no período de lactação sobre os tecidos do sistema urogenital de ratos. Assim, o presente estudo tem como objetivo investigar a expressão dos receptores de androgênio nos testículos de filhotes de ratas lactantes desnutridas.

MATERIAL E MÉTODOS

Ratas Wistar fêmeas, nulíparas, foram mantidas em biotério com temperatura estável ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) e ciclo claro-escuro (7:00h - 19:00h) controlados. Foram utilizados os princípios descritos em "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" para os cuidados no uso e manuseio dos animais (17).

Aos 3 meses de idade estes animais foram acasalados na proporção de 2 fêmeas para 1 macho, recebendo ração comercial (23% de proteína) até o nascimento dos filhotes, quando então foram divididas em 3 grupos de tratamento:

1)- Controle (C): com livre acesso a água e a dieta normal (ração comercial com 23% de proteína).

2)- Restrição protéica (RP): com livre acesso a água e a dieta hipoprotéica (8% de proteína).

3)- Restrição calórica (RC): com livre acesso a água, porém submetido a dieta normal (ração comercial com 23% de proteína) restrita às mesmas quantidades ingeridas no dia anterior pelo grupo em dieta hipoprotéica.

O grupo de animais em restrição calórica, pareados pela quantidade de ração ingerida pelo grupo

em dieta hipoprotéica, foi estudado a fim de diferenciar os efeitos causados pela carência exclusiva de proteína daqueles causados pela restrição calórica, uma vez que já foi demonstrado que ratas lactantes submetidas à restrição protéica ingerem uma quantidade menor de ração em relação às ratas controles (18,19).

A dieta hipoprotéica foi preparada manualmente em nosso laboratório e sua composição é mostrada na Table. A fonte protéica (8%) desta dieta foi a ração comercial macerada (Labina - Purina Nutrientes Ltda.) e as calorias foram compensadas pelo acréscimo de amido de milho a fim de se obter uma dieta hipoprotéica e isocalórica. As vitaminas e os minerais foram suplementados de maneira a se obter a mesma composição da ração comercial que é baseada nas recomendações do National Research Council e do National Institute of Health, USA (20).

A dieta hipoprotéica foi administrada a partir do dia do nascimento dos filhotes quando a ninhada foi ajustada em número de 6. Este número de filhotes foi escolhido porque segundo Fishbeck & Rasmussen parece ser este o número de animais que confere o maior potencial lactotrófico (21). Provavelmente, o tamanho da ninhada influencia muito mais na quantidade de leite produzida do que em sua composição (22).

Aos 21 dias de lactação os animais foram anestesiados com tiopental (0.1 ml/100g peso corporal), os testículos foram excisados, pesados e armazenados a -70°C para posterior determinação dos receptores de androgênio pela técnica de Western blotting.

Os testículos foram homogeneizados em tampão de homogeneização (50mM TRIS pH 7.4, 1.5mM EDTA, 50mM NaCl, glicerol 10%, 5mM DTT, 10 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina e 30 $\mu\text{l/g}$ tecido de PMSF) em um volume de 250 μl . O homogenato foi então centrifugado a 100.000 Xg, por 2h, a 4°C . O sobrenadante foi coletado e armazenado a -20°C . A quantidade de proteína total do sobrenadante foi determinada utilizando-se o método de Bradford (23).

As proteínas foram separadas em gel de acrilamida 8% (SDS-PAGE). Foram adicionados cerca de 60 μg de proteína das amostras em cada slot do gel. Logo após, as amostras foram transferidas para uma membrana de nitrocelulose, a qual foi bloqueada

EFFECT OF MALNUTRITION IN THE TESTIS

Table - Composition of the Control and Protein-Restricted diets

	Control §	Protein-Restricted*
Ingredients (g / Kg)		
Soybean + Wheat	230.0	80.0
Corn starch	676.0	826.0
Soybean oil	50.0	50.0
Vitamin mix †	4.0	4.0
Mineral mix †	40.0	40.0
Macronutrient composition (%)		
Protein	23.0	8.0
Carbohydrate	66.0	81.0
Fat	11.0	11.0
Total energy (KJ / Kg)	17038.7	17038.7

§ Standard diet for rats (Nuvilab-Nuvital Nutrients Ltd., Paraná, Brazil). * The low-protein diet was prepared in the laboratory using the control diet and replacing part of its protein content with corn starch. The amount of corn starch added was calculated to replace the energy content that was decreased by the protein reduction. † Vitamin and mineral mixtures were formulated to meet the American Institute of Nutrition AIN-93G recommendation for rodent diets (ref. 20).

com tampão towbin (31mM TRIS pH 7.4, 3.4 mM KCl, 0.17M NaCl, 0.05mM vermelho de fenol, 0.1% tween 20) contendo 5% de leite desnatado, por 1h, com agitação. Posteriormente a membrana foi incubada com anticorpo específico (rabbit polyclonal 200 µg/ml, Santa Cruz proced) em tampão towbin contendo 0.25% de leite desnatado “overnight”, com agitação, lavada 3 vezes com tampão towbin, seguindo-se então uma incubação adicional com o segundo anticorpo (peroxidase-conjugated donkey IgG, 1:2000), por 1h, com agitação. Após lavagem

da membrana 3 vezes com tampão towbin, a membrana foi incubada com reagente de detecção ECL (Amersham) por 5 minutos e exposta num hiperfilme ECL para autoradiografia (Amersham). A densitometria foi feita utilizando o programa de computador Scion Image.

As diferenças entre os grupos foram determinadas através de análise de variância univariada associada a teste de comparação múltipla entre as médias, teste de Newman-Keuls (24).

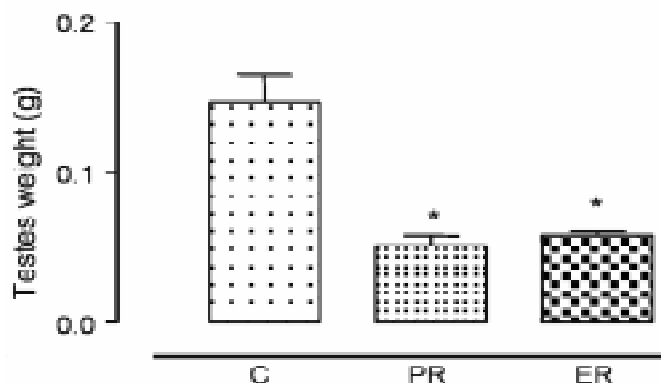


Figure 1 - Testicular weight of 21-day-old rats whose dams were fed a control diet with 23% of protein (Controls - C), a diet with 8% of protein (Protein Restricted - PR) or a diet with 23% of protein but in restricted quantities (Energy Restricted - ER) during the lactation period. Values are given as the mean ± standard error of the mean (six animals studied in each group). * p < 0.001 versus Controls.

RESULTADOS

O peso do testículo dos filhotes de ratas submetidas a restrição protéica ou calórica na lactação apresentou redução significativa ($p < 0.001$) e está representado na Figure-1. A redução observada no peso do testículo do grupo Restrição Protéica (RP) é de 64.7% e do Restrição Calórica (RC) é de 60.1%.

A concentração de proteína nos testículos dos

filhotes de ratas lactantes desnutridas diminuiu significativamente (Figure-2), porém quando analisamos por grama de tecido esta diferença desaparece.

Os animais cujas mães foram submetidas a ambos os tipos de desnutrição apresentaram uma quantidade de receptor significativamente maior que os animais controle, sendo que o aumento no grupo RP foi significativamente maior que no RC (Figure-3).

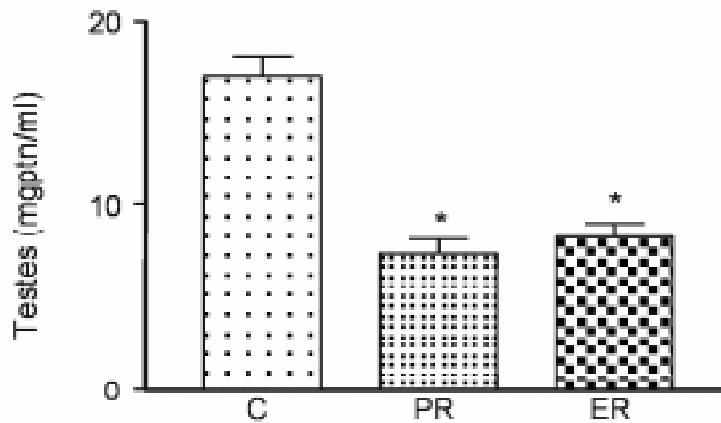


Figure 2 - Testicular protein concentration in micrograms per milliliter (mgptn/ml) of 21-day-old rats whose dams were fed a control diet with 23% of protein (Controls - C), a diet with 8% of protein (Protein Restricted - PR) or a diet with 23% of protein but in restricted quantities (Energy Restricted - ER) during the lactation period. Values are given as the mean \pm standard error of the mean (six animals studied in each group); * $p < 0.001$ versus Controls.

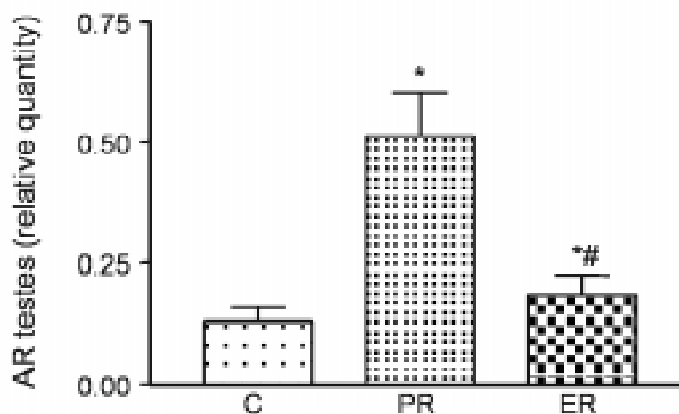


Figure 3 - Androgen receptor in the testes of 21-day-old rats whose dams were fed a control diet with 23% of protein (Controls - C), a diet with 8% of protein (Protein Restricted - PR) or a diet with 23% of protein but in restricted quantities (Energy Restricted - ER) during the lactation period. Values are given as the mean \pm standard error of the mean (five animals studied in each group). * $p < 0.001$ versus Controls; # $p < 0.001$ versus Protein Restricted - PR.

DISCUSSÃO

A desnutrição materna na lactação levou a uma redução significativa no peso do testículo, o que está de acordo com Young et al. (16) que relatou diminuição de 27% no testículo de camundongos adultos desnutridos.

Acreditamos que a concentração de proteínas totais no testículo foi reduzida pela desnutrição materna em decorrência da redução no peso do testículo, já que quando relacionamos a concentração protéica por grama de tecido esta alteração não foi mais observada.

A expressão de receptores de androgênio (AR) nos vários tecidos ou células varia em resposta ao androgênio. Os níveis de RNA mensageiro dos AR, em resposta ao androgênio, aumentam no rim de aves (25) e no músculo liso do pênis de rato (26), enquanto diminuem no fígado de aves (25) e na próstata ventral de ratos (7). Ao nível protéico, os AR parecem diminuir na próstata e vesículas seminais de rato em resposta ao androgênio.

Zhu et al. (8) demonstraram que os AR são regulados pelo androgênio circulante, de maneira diferente nas células de Sertoli, de Leydig e no epidídimo de ratos adultos. Além disto, alguns autores sugerem que o FSH e não o androgênio seja o regulador principal da expressão dos AR em testículos de animais imaturos (9,10).

Cardone et al. (12) utilizando cultura de células testiculares demonstraram ainda que o estrogênio pode diminuir a expressão dos RNA mensageiros dos receptores de androgênio.

Em macacos adultos, foi demonstrado por Console et al. (28) que a desnutrição protéica leva a mudanças morfológicas e ultra-estruturais nos gonadotrofos, com diminuição na densidade volumétrica e celular e sinais compensatórios de hiperfunção.

Com base nesses relatos podemos sugerir que a desnutrição materna pode acarretar alterações nas concentrações séricas de gonadotrofinas lipofisárias (LH, FSH), androgênios ou estrogênios na prole, justificando o aumento encontrado nos receptores. Outros estudos, com dosagem das

concentrações séricas de LH, FSH, androgênios e estrogênios, junto com a determinação dos AR no testículo estão sendo conduzidos para confirmar estes achados.

Pesquisa financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Brazil.

REFERÊNCIAS

1. Carson-Jurica MA, Scharader WT, O'Malley BW: Steroid receptor family: structure and functions. *Endocr Rev*, 11: 201-222, 1990.
2. Kimura N, Mizokami A, Oonuma T, Sasano H, Nagura H: Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues. *J Histochem Cytochem*, 41: 671-678, 1993.
3. Pelletier G, Labrie C, Labrie F: Localization of oestrogen receptor alpha, oestrogen receptor beta and androgen receptors in the rat reproductive organs. *J Endocrinol*, 165: 359-370, 2000.
4. Liao S, Kokontis J, Sai T, Hiipakka RA: Androgen receptors: structures, mutations, antibodies and cellular dynamics. *J Steroid Biochem*, 34: 41-51, 1989.
5. Chang CS, Kokontis J, Liao ST: Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors. *Proc Natl Acad Sci*, 85: 7211-7215, 1988.
6. Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J, Higgs HN, Larson RE, French FS, Wilson EM: The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol*, 2: 1265-1275, 1988.
7. Shan LX, Rodriguez MC, Janne OA: Regulation of androgen receptor protein and mRNA

- concentrations by androgens in rat ventral prostate and seminal vesicles and in human hepatoma cells. *Mol Endocrinol*, 4: 1636-1646, 1990.
8. Zhu LJ, Hardy MP, Inigo IV, Huhtaniemi I, Bardin W, Moo-Young AJ: Effects of androgen on androgen receptor expression in rat testicular and epididymal cells: a quantitative immunohistochemical study. *Biol Reprod*, 63: 368-376, 2000.
 9. Sanborn BM, Caston LA, Chang C, Liao S, Speller R, Porter LD, Ku CY: Regulation of androgen receptor mRNA in rat Sertoli and peritubular cells. *Biol Reprod*, 45: 634-641, 1991.
 10. Blok LJ, Themmen APN, Peter AHFM, Trapman J, Baarends WM, Hoogerbrugge JW, Grootegoed JA: Transcriptional regulation of androgen receptor gene expression in Sertoli cells and other cells types. *Mol Cell Endocrinol*, 88: 153-164, 1992.
 11. Shan LX, Bardin CW, Ardí MP: Immunohistochemical analysis of androgen effects on androgen receptor expression in developing Leydig and Sertoli cells. *Endocrinology*, 138: 1259-1266, 1997.
 12. Cardone A, Angelini F, Varriale B: Autoregulation of estrogen and androgen receptor mRNAs and downregulation of androgen receptor mRNA by estrogen in primary cultures of lizard testis cells. *Gen Comp Endocrinol*, 110: 227-236, 1998.
 13. Goyal HO, Bartol FF, Wiley AA, Khalil MK, Williams CS, Vig MM: Regulation of androgen and estrogen receptors in male excurrent ducts of the goat: an immunohistochemical study. *Anat Rec*, 250: 164-171, 1998.
 14. Desjardins C, Lopez MJ: Environmental cues evoke differential responses in pituitary-testicular function in deer mice. *Endocrinol*, 112: 1398-1406, 1983.
 15. Nelson RJ, Kita M, Blom JMC, Rhyne-Grey J: Photoperiod influences the critical caloric intake necessary to maintain reproduction among male deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *Biol. Reprod*, 46: 226-232, 1992.
 16. Young KA, Zirkin BR, Nelson RJ: Testicular regression in response to food restriction and short photoperiod in White-Footed Mice (*Peromyscus leucopus*) is mediated by apoptosis. *Biol Reprod*, 62: 347-354, 2000.
 17. Bayne K: Revised guide for the care and use of laboratory animals available. *Am Phys Soc Physiol*, 39: 208-211, 1996.
 18. Pine AP, Jessop NS, Oldham JD: Maternal protein reserves and their influence on lactational performance in rats: the effects of dietary protein restriction and stage of lactation on milk composition. *Br J Nutr*, 72: 815-830, 1994.
 19. Ramos CF, Teixeira CV, Passos MCF, Pazos-Moura CC, Lisboa PC, Curty FH, Moura EG: Low-protein diet changes thyroid function in lactating rats. *PSEBM*, 224: 256-263, 2000.
 20. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC: AIN-93 Purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN-76 rodent diet. *J Nut*, 123: 1939-1951, 1993.
 21. Fischbeck KL, Rasmussen KM: Effect of repeated reproductive cycles on maternal nutritional status, lactational performance and litter growth in ad libitum fed and chronically food-restricted rats. *J Nutr*, 117: 1967-1975, 1987.
 22. Yagil R, Etzion Z, Berlyne GM: Changes in rat milk quantity and quality due to variations in litter size and high ambient temperature. *Lab Natl Sci*, 26: 33-37, 1976.
 23. Bradford MM: A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem*, 72: 248-254, 1976.
 24. Zar JH: *Bioestatistical Analysis*. New Jersey, Prentice-Hall, 1998.
 25. Nastiuk KL, Clayton DF: Seasonal and tissue-specific regulation of canary androgen receptor messenger ribonucleic acid. *Endocrinol*, 134: 640-649, 1994.
 26. Gonzalez-Cadavid NF, Vernet D, Navarro AF, Rodriguez AJ, Swerdloff RS, Rajfer J: Up-

regulation of the levels of androgen receptor and its mRNA by androgens in smooth-muscle cells from rat penis. *Mol Cell Endocrinol*, 90: 219-229, 1993.

27. Console GM, Jurado SB, Oyhenart E, Ferese C, Pucciarelli H, Gomez Dumm CL: Morphometric and ultrastructural analysis of different pituitary cell populations in undernourished monkeys. *Braz J Med Biol Res*, 34: 65-74, 2001.

Received: August 16, 2001

Accepted after revision: October 6, 2001

Correspondence address:

Dra. Cristiane da Fonte Ramos
Unidade de Pesquisa Urogenital
Av. 28 de Setembro, No. 87, fundos
Prédio da FCM - térreo
Rio de Janeiro, RJ, 20551-030, Brazil
Fax: + + (55) (21) 2587-6121
E-mail: cramos@uerj.br

UROLOGICAL SURVEY

SECTION EDITOR

NELSON RODRIGUES NETTO JR.
Unicamp
Campinas, SP

EDITORIAL COMITTEE

ATHANASE BILLIS
Unicamp
Campinas, SP

FRANCISCO F. H. BRETAS
Hospital Mater Dei
Belo Horizonte, MG

LÍSIAS N. CASTILHO
USP
São Paulo, SP

OTÁVIO A. C. CLARK
Instituto Radium
Campinas, SP

JOAQUIM DE A. CLARO
UNIFESP
São Paulo, SP

ADERIVALDO C. DIAS FILHO
Hospital das Forças Armadas
Brasília, DF

PEDRO P. DE SÁ EARP
F. M. Petrópolis
Rio de Janeiro, RJ

GILVAN N. FONSECA
Universidade Federal de Goiás
Goiânia, GO

MARCELO LOPES LIMA
Unicamp
Campinas, SP

ANTÔNIO MACEDO JR.
UNIFESP
São Paulo, SP

ADILSON PRANDO
Hospital Vera Cruz
Campinas, SP

MAURÍCIO RODRIGUES NETTO
Hospital Beneficência Portuguesa
São Paulo, SP

ALOÍSIO FLORIANO DE TOLEDO
PUC-RS
Porto Alegre, RS

ENDOUROLOGY AND LAPAROSCOPY

Laparoscopic live donor nephrectomy: the recipient

Ratner LE, Montgomery RA, Maley WR, Cohen C, Burdick J, Chavin KD, Kittur DS, Colombani P, Klein A, Kraus ES, Kavoussi LR
Transplantation, 69: 2319-2323, 2000

Nefrectomia laparoscópica de doador vivo: o receptor

Objetivos: A nefrectomia laparoscópica de doador vivo oferece vantagens ao doador em termos de redução da dor e recuperação mais breve. Até agora, não foi realizada nenhuma análise detalhada do receptor, de rim removido por laparoscopia. O propósito deste estudo foi determinar se a nefrectomia laparoscópica do doador tem algum efeito deletério no receptor.

Métodos: Fez-se uma análise retrospectiva de todos os transplantes renais realizados com doadores vivos entre janeiro de 1995 e abril de 1998. O grupo controle recebeu rins retirados por meio de incisão lombar clássica (aberta). A rejeição foi caracterizada histologicamente. O clearance de creatinina foi calculado por meio da fórmula de Cockcroft-Gault.

Resultados: 110 receptores receberam rins retirados por laparoscopia (Lap) e 48 por cirurgia aberta (Aber). As taxas de sobrevivência de 1 ano do receptor (100% vs. 97%) e do enxerto (93.5% vs. 91.1%) foram semelhantes para os grupos Aber e Lap, respectivamente. Incidências similares de trombose vascular (3.4% vs. 2.1%, P = NS) e de complicações ureterais (9.1% vs. 6.3%, P = NS) foram observadas nos grupos Lap e Aber, respectivamente. A incidência de rejeição aguda no primeiro mês foi de 30.1% no grupo Lap e de 31.9% no grupo Aber (P = NS). O declínio do nível da creatinina sérica no período pós-operatório imediato foi mais rápido no grupo Aber, mas no 4o. PO nenhuma diferença significativa pôde ser observada. Nenhuma diferença de função do enxerto foi observada a longo prazo. O período de internação foi de 7 dias (mediana) para ambos os grupos.

Conclusões: A nefrectomia laparoscópica não afeta negativamente a recuperação do receptor. Os benefícios, já demonstrados, da cirurgia laparoscópica para o doador, o aumento da disposição dos indivíduos de doar seus rins por laparoscopia e os resultados aceitáveis obtidos nos receptores justificam a adoção e o aperfeiçoamento desta técnica operatória.

Comentário Editorial

Introduzida em 1995, a técnica da nefrectomia laparoscópica para transplante renal vem ganhando popularidade em alguns centros nos Estados Unidos e no Oriente, principalmente. Os motivos alegados pelos pioneiros são três: 1)- a cirurgia reduz a morbidade para o doador, causando menores seqüelas e recuperação muito mais rápida do que as proporcionadas pela cirurgia aberta; 2)- não há aumento da morbidade para o receptor, vencida a curva de aprendizado, estimada em 30 cirurgias pelo grupo da Universidade de Maryland; 3)- pode haver um aumento significativo de doadores, atraídos pela menor morbidade da cirurgia laparoscópica, como ocorreu, de fato, em algumas regiões dos Estados Unidos, mas não foi ainda observada em outros lugares. Em nossa opinião, como participantes do primeiro programa brasileiro de nefrectomia laparoscópica para transplante renal, em andamento no Hospital das Clínicas da FMUSP, ainda é cedo para se tirar qualquer conclusão definitiva. Estudos adicionais sobre custos comparativos, e resultados a longo prazo obtidos com a nefrectomia laparoscópica do rim direito, poderão fortalecer ou não as conclusões preliminares dos trabalhos até agora publicados.

Dr. Lísias Nogueira Castilho

Laparoscopic live donor nephrectomy: the University of Maryland 3-year experience

Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ, Flowers JL, Schweitzer E, Cangro C, Fink J, Farney A,

Philosophe B, Jarrell B, Bartlett ST

J Urol, 164: 1494-1499, 2000

Nefrectomia laparoscópica do doador vivo: experiência de 3 anos da Universidade de Maryland

Objetivo: Determinar se a nefrectomia laparoscópica do doador vivo diminui a morbidade para o doador renal, ao mesmo tempo em que fornece o rim com qualidade comparável à nefrectomia aberta.

Material e Métodos: Em um período de 3 anos, a nefrectomia laparoscópica do doador vivo foi realizada por via transperitoneal. Os dados médicos do doador e receptor foram avaliados quanto às características pré-operatórias, parâmetros intraoperatórios e intercorrências, bem como recuperação e complicações no pós-operatório.

Resultados: Das 320 nefrectomias laparoscópicas do doador vivo realizadas, o rim esquerdo foi removido em 97.5%. As complicações intraoperatórias ocorreram em 10.4% dos casos, e foram mais frequentes no início da experiência, determinando a conversão para nefrectomia aberta em 5 casos.

O tempo médio operatório foi de 3 horas e meia e o tempo médio de isquemia quente de 2 minutos e meio. Retenção urinária, íleo paralítico, hiperestésias e hérnia incisional foram as complicações pós-operatórias mais comuns. A necessidade de analgésicos no pós-operatório foi baixa e a hospitalização média foi de 66 horas.

Conclusões: A nefrectomia laparoscópica do doador vivo parece ser segura e reduz a morbidade nos doadores vivos. A função do aloenxerto é comparável a das séries de nefrectomia aberta.

Comentário Editorial

O artigo envolve uma das maiores séries de nefrectomia de doador vivo por via laparoscópica. O estudo é realizado de maneira detalhada, comparando os resultados do procedimento laparoscópico com a cirurgia aberta convencional. São avaliados parâmetros como tempo operatório, perda sanguínea e tempo de isquemia, bem como o comportamento dos rins a longo prazo. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida dos rins entre as duas técnicas. A via laparoscópica promove menor agressão ao doador devido ao menor porte das incisões cirúrgicas, fazendo com que se use menos analgésicos no pós-operatório e o paciente retorne rapidamente às atividades diárias. O desenvolvimento de equipamentos de vídeo-cirurgia para sutura vascular permitiu a realização de ligaduras rápidas e seguras do pedículo renal, o que tornou a via laparoscópica bastante competitiva em relação à via aberta convencional.

Dr. Marcelo Lopes de Lima

IMAGING

Patterns of recurrence in renal cell carcinoma

Scatarige JC, Sheth S, Corl FM, Fishman EK

AJR, 177: 653-658, 2001

Padrões de recorrência do carcinoma de células renais

Objetivos e Métodos: Apresentar sobre a forma de um ensaio iconográfico, uma revisão dos importantes aspectos clínicos do carcinoma de células renais (C.C.R.), e ilustrar as manifestações comuns e atípicas da recorrência tumoral e de metástases que podem ser encontradas durante o seguimento evolutivo da doença.

Resultados: Os padrões de recorrência tumoral e/ou de lesões metastáticas revelados pelo CT espiral foram: a)- recorrência local na fossa renal, comprometendo, freqüentemente, os músculos quadrado lombar e psoas e eventualmente a glândula adrenal ipsi-lateral; b)- adenopatia regional, comprometendo freqüentemente os nodos próximos ao pedículo vascular; c)- metástases à distância, em ordem decrescente de freqüência, pulmões e mediastino, osso, fígado, rim ou adrenal contra-lateral e cérebro; d)- metástases tardias, descobertas após 10 anos da cirurgia (sendo pulmões, pâncreas, osso, músculos esqueléticos e intestino, os sítios mais freqüentemente envolvidos).

Conclusão: A evolução clínica do C.C.R., após nefrectomia, é variável e imprevisível. O exame por CT espiral, com uso de contraste endovenoso, é o método ideal para o seguimento dos pacientes com alto risco de apresentar recorrência ou doença metastática. É de fundamental importância que os radiologistas que estejam investigando esses pacientes, estejam familiarizados com os achados clínicos e radiológicos comuns e atípicos da recidiva e da propagação metastática da neoplasia.

Comentário Editorial

Em nosso meio, é prática comum, seguir os pacientes operados de C.C.R., através do US abdominal periódico. Como se sabe, a recorrência local do C.C.R. ocorre em cerca de 5% dos pacientes, e está associada à ressecção incompleta do tumor, margens cirúrgicas positivas e metástases nodais. Os riscos para predizer eventual recorrência ou doença metastática são (tamanho do tumor, presença de trombo tumoral intra-venoso, metástases nodais regionais, alto grau de Fuhrman ao histopatológico e o padrão sarcomatóide).

Embora freqüentemente utilizado, o US abdominal não é o exame ideal para seguir estes pacientes, devido às significativas alterações na anatomia retroperitoneal que ocorrem após a nefrectomia. Alças de delgado e colon ocupam a loja renal e impedem a adequada avaliação da loja renal além de muitas vezes, simularem lesões tumorais.

Este estudo confirma o valor do CT espiral com contraste endovenoso (tóraco-abdomino-pélvico), como método de eleição para seguir os pacientes que apresentam alto risco de desenvolver recorrência tumoral ou doença metastática.

Dr. Adilson Prando

Testicular microlithiasis: what is its association with testicular cancer?

Bach AM, Hann LE, Hadar O, Shi W, Yoo H, Giess CS, Sheinfeld J, Thaler H

Radiology, 220: 70-75, 2001

Microlitíase testicular: qual é sua associação com câncer testicular?

Objetivos: Determinar a prevalência da microlitíase testicular em pacientes referidos para US escrotal em um centro terciário de tratamento de câncer e avaliar a associação entre microlitíase e neoplasia.

Material e Métodos: Sonografias testiculares obtidas em 528 homens foram retrospectivamente revisadas para identificar pacientes com achados sugestivos de microlitíase, massas intratesticulares e alterações intratesticulares heterogêneas. A associação de achados sonográficos e dados histopatológicos disponíveis em 95 pacientes foi avaliada. Análise estatística foi realizada para determinar a relação de câncer testicular, massa intratesticular, e microlitíase.

Resultados: 48 (9%) dos 528 pacientes tinham microlitíase; 13 deles (27%) tinham câncer testicular. Dos 480 pacientes sem microlitíase, 38 (8%) tinham câncer testicular. Noventa pacientes apresentavam massa testicular, dos quais 23 (26%) com microlitíase. Quarenta e três (12 com microlitíase) pacientes com massa eram portadores de câncer testicular, 43 (10 com microlitíase) possuíam achados benignos ou histopatológicos malignos não testiculares, e quatro (um com microlitíase) não tinham achados patológicos.

Conclusão: Microlitíase testicular é altamente associada com câncer testicular confirmado, bem como com evidência ultra-sonográfica de massa testicular.

Comentário Editorial

Esta é a maior série de pacientes adultos com microlitíase detectada ao US, em uma instituição, que é o Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York.

O estudo é interessante, visto ter utilizado transdutor de alta frequência (7.5 – 10 MHz) e realizado em uma instituição de referência para câncer.

Enquanto a microlitíase é descrita em 0.6% dos homens com indicação clínica para US testicular, o estudo mostrou prevalência de 9%, refletindo o padrão de atendimento de um centro especializado.

É oportuno o artigo quando há citações da literatura recente relacionando o risco de tumor com a intensidade da microlitíase. A importante mensagem é que microlitíase testicular está altamente associada com câncer testicular comprovado.

Não há ainda um estudo que demonstre o risco de se desenvolver câncer em pacientes com microlitíase.

Dr. Nelson M. G. Caserta

ONCOLOGY

Transurethral resection of muscle-invasive bladder tumors: 10-year outcome

Herr HW

J Clin Oncol, 19: 89-93, 2001

Ressecção transuretral de tumor vesical invasivo: resultados em 10 anos

Objetivo: Avaliação dos resultados do tratamento dos tumores invasivos da bexiga, através, exclusivamente, da ressecção endoscópica.

Material e Métodos: No período de 1979 a 1989 foram atendidos 463 pacientes novos, portadores de tumor vesical de células transicionais e com invasão muscular, consecutivamente manejados da seguinte maneira: 432 (93%) realizaram ReRTU, observando-se ausência de lesão (TO) ou apenas comprometimento da lâmina própria (T1) ou presença de Tis, em 151 (35%) casos. A este grupo ofereceu-se a opção do tratamento standard (cistectomia radical) ou preservação da bexiga. A cistectomia foi escolhida por 52 pacientes (23 TO e 29 T1) e 99 optaram por vigilância cistoscópica (73 TO e 26 T1), e eventual cirurgia radical de resgate, em caso de progressão.

Resultados: A sobrevida doença específica, em 10 anos, foi de 76% (75 pacientes) no grupo tratado por RTU (99), sendo que 24% (24 pacientes) foram a óbito. Tal índice foi comparado aos que realizaram cistectomia imediata (52), dos quais 71% (37) encontravam-se vivos e livres de doença e 29% (15) faleceram em consequência do tumor. No grupo de 99 pacientes, nos quais a bexiga foi preservada, 82% de 73 pacientes com TO pós ReRTU sobreviveram, contra 57% dos 26 pacientes com T1 ($p = .003$). Naqueles em houve recidiva tumoral com invasão muscular, 34 (34%) foram curados pela cistectomia de resgate e 16 (16%) sucumbiram à doença.

Conclusão: A RTU radical como tratamento dos tumores transicionais invasivos da bexiga obteve sucesso nos casos selecionados em que a ReRTU não demonstrou evidência de lesão (T2).

Comentário Editorial

A tentativa de preservação da bexiga, nos tumores invasivos, tem sido ansiosamente perseguida pelos urologistas, através de várias modalidades terapêuticas, mas sem sucesso a longo prazo. Aqueles que evitaram a cirurgia radical tiveram melhor qualidade de vida, porém relativa em função das recidivas e freqüentes re-tratamentos, além do ônus do aparecimento de metástases precoces, geralmente comprometendo suas vidas.

Tal conduta, baseando-se apenas na RTU, como enfoque inicial de tratamento nos tumores invasivos, tem sido aceita por poucos autores e com resultados díspares. Por exemplo, verificou-se apenas 40% de sobrevida em 5 anos nos tumores invasivos tratados por RTU radical (1), ainda com a dúvida de que os casos com melhor evolução poderiam atualmente ser considerados como T1a. Outros, com resultados semelhantes aos do autor, acompanhando 59 pacientes por 10 anos, e com sobrevida livre de doença em 74.5%, manejados apenas pela RTU, tiveram, em contrapartida, 28% de progressão, dos quais somente 29.7% foram resgatados pela cistectomia.

O presente trabalho mostra resultados otimistas, incluindo a ReRTU na rotina dos tumores invasivos, 6 semanas após a inicial. Entretanto, precisamos ressaltar certas tendências, como ausência de descrição dos tumores originais, se múltiplos ou solitários, presença ou não de carcinoma in situ (Cis) concomitante, se maiores de 4cm, se papilares ou sésseis e, possivelmente, se foram sub-estadiados. Quantos seriam realmente T1a, com menor chance de invasão muscular ou T1b? Tal classificação, baseada na invasão superficial ou profunda da muscularis mucosae não foi objeto deste estudo, por tratar-se de sutileza mais atual.

Creio que o caminho para elevar os índices de cura desta grave doença, conforme a tendência em voga, seria a identificação mais conclusiva do T1G3, trazendo maior segurança e amparo à indicação da cistectomia precoce. Porém, a conduta proposta por Herr, além da lembrança da RTU radical, tema quase esquecido pelos urologistas, poderia ser aceita em casos melhor selecionados (T1a), em pacientes mais idosos, ou com maior comprometimento clínico.

Referências

1. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, et al: Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res* 37: 1895-1899, 1977.
2. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: Long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 159: 95-99, 1998.

Dr. Aloysio Floriano de Toledo

Do bacteriostatic urethral lubricants affect the clinical efficacy of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy?

Lortzer H, Brake M, Horsch R, Keller H

Urology, 57: 900-905, 2001

O uso de lubrificantes bacteriostáticos uretrais afetam a eficácia do BCG intravesical?

Objetivo: Investigar o efeito de lubrificantes bacteriostáticos uretrais na eficácia clínica do BCG intravesical nos tumores da bexiga.

Métodos: No período de julho de 1987 a agosto de 1999, 389 pacientes com tumores superficiais da bexiga (pTa multilocular, maior de 2cm, recorrente), pT1, pTis, receberam tratamento adjuvante com BCG intravesical, em regime de 6 semanas, após completar a ressecção do tumor vesical.

Retrospectivamente, foi analisada a possibilidade de redução da eficácia do BCG no tratamento do tumor vesical, causada pelo lubrificante.

Dessa forma, foram constituídos 2 grupos: grupo 1, de homens (n = 317, 81.5%), nos quais foram aplicados 11 mL do lubrificante (Instillagelâ, contém chlorhexidina como bacteriostático) e o grupo 2, de mulheres (n = 72, 18.5%) em que o BCG foi aplicado sem o uso do lubrificante. Os dois grupos eram similares quanto aos parâmetros estudados. Os pacientes foram seguidos, em média, por 54 meses (4 a 143 meses).

Resultados: Do total de 389 pacientes, 90 (23.1%) apresentaram recorrência; 73 (23%) no grupo que fez uso do lubrificante e 17 (23.6%) no que não usou lubrificante uretral. O tumor apresentou progressão em 14 casos (4.4%) no grupo sem lubrificante e em 8 (11%) no grupo em que não foi utilizado o lubrificante (p = 0.043).

Conclusão: O emprego de lubrificante bacteriostático uretral, prévio à instilação de BCG, não diminuiu o efeito imunoterápico do BCG intravesical. Com o objetivo de diminuir possível trauma uretral, o lubrificante é, especialmente, recomendado no homem.

Comentário Editorial

O BCG é, até o momento, o principal tratamento profilático nos tumores superficiais da bexiga. Os esquemas de aplicação são diversos, havendo maior propensão para o uso em ciclos de 6 semanas, com uma aplicação semanal, e revisão endoscópica aos 3 e 6 meses após. No caso de recorrência ou de citologia positiva,

repete-se o ciclo de 6 aplicações. Alguns autores recomendam terapia de manutenção, e a que apresenta melhores resultados é a proposta por Lamm, que utiliza ciclos de 3 semanas, a cada 6 meses, e durante 2 anos. Existem variações deste esquema de manutenção, quer quanto à periodicidade quer quanto o tempo de manutenção.

O tratamento com instilações de BCG intravesical obedece a severas recomendações quanto à possível absorção do medicamento pela mucosa uretrovesical. Dessa forma, deve-se aguardar de 3 a 4 semanas após a ressecção do tumor para iniciar a aplicação de BCG. Além disso, qualquer trauma uretral deve ser evitado, e caso venha a ocorrer, a instilação deve ser suspensa. A razão disso baseia-se nas graves conseqüências advindas da absorção do BCG, inclusive com risco de vida.

A proteção da uretra, principalmente no sexo masculino, é imperativa. A recomendação é o uso, em quantidades generosas, de lubrificantes uretrais antes de manipular a uretra para a aplicação do BCG, no tratamento dos tumores superficiais da bexiga.

Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr.

Randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer: SWOG 8710 (INT-0080)

Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B, Vogelzang N, Trump DL, Speights VO, de Vere White R, Crawford ED

Proceed ASCO 2001, Abstract #3; <http://www.asco.org/prof/me/html/01abstracts/0021/0021.htm>

Estudo randomizado de fase III de MVAC neoadjuvante + cistectomia versus cistectomia isolada em pacientes com câncer de bexiga localmente avançado: SWOG 8710 (INT-0080)

Objetivos: Determinar se 3 ciclos de quimioterapia antes da cirurgia melhora a sobrevida de pacientes com câncer de bexiga avançado

Material e Métodos: Estudo randomizado de fase III com 307 pacientes com tumor de bexiga T2-4a,N0,M0, com função renal, hepática e hematológica normal, sem limite de idade. Objetivo principal é a sobrevida. Os pacientes foram submetidos a tratamento quimioterápico com MVAC (Metotrexate, Vimblastina, Doxorubicina e Cisplatina) por 3 ciclos antes da cistectomia versus cistectomia imediata.

Resultados: 153 pacientes foram randomizados para o grupo MVAC e 154 para o grupo cistectomia. Do grupo MVAC, 48 pacientes tiveram remissão completa, com ausência patológica de doença na peça operatória. Não houve mortes relacionadas à quimioterapia; após um seguimento de 7.1 anos, houve 85 mortes no grupo MVAC e 94 no grupo cistectomia isolada; a sobrevida no grupo MVAC foi estatisticamente superior O hazard ratio foi 0.74 (intervalo de confiança de 95% 0.55-0.99, p = 0.027); a sobrevida mediana para o grupo MVAC é de 6.2 anos versus 3.8 anos para a cistectomia isolada. Toxicidade grau 4 ocorreu em 55 pacientes recebendo MVAC, sendo 90% neutropenia isolada; houve apenas um caso de neutropenia febril. Não houve diferença na incidência de complicações cirúrgicas. A sobrevida foi superior no grupo tratado com MVAC, hazard ratio de 0.74 (95% CI 0.55-0.99, p = 0.027) e sobrevida estimada de 6.2 e 3.8 anos, respectivamente.

Conclusão: Este estudo oferece fortes evidências de benefício de sobrevida para pacientes com câncer de bexiga tratados com quimioterapia neoadjuvante.

Comentário Editorial

Este trabalho foi apresentado no congresso da ASCO (American Society of Clinical Oncology) no ano 2001, e traz resultados muito fortes para uma mudança na prática clínica.

É um estudo randomizado de boa qualidade, com objetivo adequado, tamanho da amostra suficiente, multicêntrico e de longo seguimento (mais de 7 anos). Os resultados são confiáveis. Há uma demonstração de ganhos de sobrevivência importantes em pacientes com câncer de bexiga avançado com o uso de MVAC antes da cirurgia.

O índice de complicações graves é baixo, não houve mortes causadas pela quimioterapia, e somente um caso de neutropenia febril. Os outros casos de toxicidade grau 4 resolveram-se espontaneamente. O estudo oferece as melhores evidências disponíveis para o tratamento do câncer de bexiga localmente avançado.

Até que novos estudos apareçam, os pacientes com esta patologia devem ser tratados com quimioterapia neoadjuvante. Uma possível abordagem para evitar a neutropenia é o uso de fatores estimuladores de colônias, concomitante à quimioterapia.

Dr. Otávio Clark

UROLOGICAL NEUROLOGY

Bladder neck incompetence in patients with spinal cord injury: significance of sympathetic skin response

Rodic B, Curt A, Dietz V, Schurch B

J Urol, 163: 1223-1227, 2000

Incompetência do colo vesical em pacientes com lesão medular: significado da resposta simpática cutânea

Objetivo: Investigar se a resposta simpática cutânea perineal representa um meio diagnóstico acurado para avaliar a competência do colo vesical.

Material e Métodos: Foram comparadas as respostas cutâneas simpáticas perineais, podálicas e manuais, com estudos urodinâmicos em 90 pacientes com lesão medular (70 homens, 20 mulheres), sendo que 24 tinham lesões de cone medular e 66 lesões mais altas.

Resultados: Houve correlação entre a ausência de resposta simpática perineal e lesões entre T10-L2 em 46% dos casos e em 72% dos casos onde havia resposta simpática perineal, mas ausência de resposta manual ou podálica. Também houve correlação entre a ausência de resposta simpática perineal e incompetência do colo vesical nos pacientes com lesões entre T10-L2 (80%). Apenas um paciente (1/24; 4%) com lesão de cauda eqüina/cone medular tinha uma resposta simpática perineal alterada, mas este tinha o colo vesical competente.

Conclusões: O registro da resposta simpática perineal, manual e podálica, é um método adequado para a avaliação da função simpática tóracolombar, e pode ser utilizada para avaliação da competência do colo vesical em pacientes com lesão medular.

Comentário Editorial

Os autores apresentam um estudo muito elegante, demonstrando que a avaliação da resposta eletrofisiológica cutânea perineal pode, indiretamente, avaliar a competência do colo vesical. Trata-se de um mecanismo esfinteriano importante e, principalmente, comandado pelo sistema nervoso autônomo, divisão simpática. Como todo trabalho bem feito, questionamentos ad hoc acabam surgindo. Primeiro: o desenho do estudo poderia ser aplicado a mulheres com incontinência urinária de esforço, correlacionando a resposta simpática, presença de um colo vesical aberto à urodinâmica e grau de incontinência urinária? Segundo: pacientes com lesão medular e disfunção ejaculatória demonstrariam alterações simpáticas cutâneas semelhantes? E, por último: pacientes com neuropatias periféricas foram excluídos do estudo. Não seria extremamente interessante aplicar um protocolo similar em pacientes diabéticos, por exemplo, na avaliação tanto de disfunções miccionais quanto de disfunções ejaculatórias?

Dr. Aderivaldo Cabral Dias Filho

The intravesical potassium sensitivity test and urodynamics: implications in a large cohort of patients with lower urinary tract symptoms

Bernie JE, Hagey S, Albo ME, Parsons CL

J Urol 166: 158-161, 2001

Teste do potássio e urodinâmica: implicações em uma grande amostra de pacientes com sintomas do trato urinário inferior

Objetivos: Obstrução infravesical causada por hiperplasia prostática benigna (HPB) é o diagnóstico mais comum em pacientes idosos com sintomas do trato urinário inferior. No entanto, esses sintomas também podem ocorrer na cistite intersticial. Determinou-se quando o teste do potássio é útil para distinguir HPB de cistite intersticial. Também testamos a hipótese de que os pacientes com teste positivo terão urodinâmica compatível com cistite intersticial.

Material e Métodos: O teste de sensibilidade ao potássio foi realizado em 526 (95%) homens e 25 (5%) mulheres com sintomas do trato urinário inferior e submetidos ao estudo urodinâmico. Os parâmetros da urodinâmica nos pacientes com teste do potássio negativo e positivo foram comparados.

Resultados: 16% (89 de 551) dos pacientes tinha o teste do potássio positivo. Comparado com os pacientes com teste negativo, estes com o teste positivo eram mais jovens (61 x 64 anos, $p = 0.03$), tinham urgência com volume menor (108 x 182 ml, $p < 0.0001$), menor capacidade vesical (343 x 436 ml, $p < 0.0001$) e volume residual mais baixo (49 x 95 ml, $p < 0.0001$). Os parâmetros da urodinâmica nos 24% (6 de 25) de mulheres com teste de sensibilidade ao potássio positiva foi semelhante ao dos homens que também tinham teste positivo.

Conclusões: o resultado da urodinâmica em pacientes com sintomas do trato urinário inferior que apresentam teste do potássio positivo são significativamente diferente daqueles com teste negativo, e são semelhantes aos achados de cistite intersticial. A cistite intersticial deve ser considerada em pacientes com sintomas e teste positivo. A combinação do teste do potássio com a urodinâmica, pode ser útil para o rastreamento de pacientes com sintomas do trato urinário inferior, para distinguir os sintomas causados ou pela cistite intersticial ou HPB.

Comentário Editorial

Este interessante estudo mostra que o teste do potássio, um exame que não é muito usado em nosso meio, porém de fácil execução, pode ajudar a elucidar alguns casos de HPB com urodinâmica sem obstrução que apresentam sintomas principalmente irritativos. Além disso, poderia ser usado no pós-operatório de pacientes que evoluíram mal, isto é, com permanência dos sintomas após realização de ressecção endoscópica da próstata, na tentativa de ajudar na resolução desses casos de difícil tratamento.

Dr. Maurício Rodrigues Netto