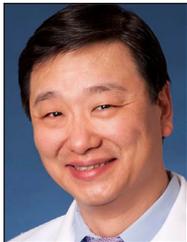




CAROS LEITORES



Fernando J. Kim, MD, MBA, FACS
Chief Emeritus, Denver Health Medical Center
Professor of Surgery/
Urology, U Colorado Denver
Editor-in-Chief
AUA News
in Portuguese
Associate Editor
of Patient Safety
in Surgery Journal.

O ano de 2020 foi marcado pelo imprevisto de uma pandemia que não nos permitiu planejar nada.

Com a chegada das vacinas contra o COVID-19 a vida talvez se

torne mais parecida com o período antes da pandemia. Com certeza o “normal” não será mais tão normal. Espero que as lições que aprendemos durante a pandemia e sofrimento de não podermos nos aproximar fisicamente dos amigos e pessoas amadas possam ter semeado sentimentos, ideias, conceitos e também mais compaixão com o meio-ambiente e a humanidade. As experiências foram muitas que todos nós passamos. De uma

maneira ou outra todos nós fomos afetados, mas a perseverança da Sociedade Brasileira de Urologia e a American Urological Association de poder trazer o ensino e as últimas notícias sobre avanços tecnológicos de pesquisa em todos os campos da Urologia e Medicina foram incessantes. Muitas. Conferencia viram a ser por vídeo, internet, assim como aulas para estudantes e residentes se limitaram a depender da comunicação a distancia.

Porem, muitos de nós descobrimos que a presença e o toque humano é algo essencial para a humanidade e por isso espero vê-los em breve em algum lugar deste planeta e com certeza em Las Vegas durante o congresso anual da AUA. Eu agradeço de tê-los como leitores e gostaria de mandar um grande abraço virtual e desejo feliz festas de fim-de-ano. Que Deus te abençoe e traga muita saúde em 2021. Feliz Natal e ano novo! ♦

Atualização sobre ensaios clínicos de terapias restauradoras para disfunção erétil



Trinity J. Bivalacqua
MD PhD
The James Buchanan
Brady Urological
Institute and
Department of
Urology, Johns Hopkins
University School of
Medicine, Baltimore,
MD, USA

Tradutor: Dr. Ubirajara Barroso
Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina

A disfunção erétil (DE) refere-se à incapacidade de alcançar ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório e tem impacto negativo significativo tanto nos homens quanto em suas parceiras. Os tratamentos iniciais incluem terapia de casais, agentes farmacológicos orais, como inibidores de PDE5, bem como farmacoterapias locais para o pênis, incluindo injeções intra-uretrais e auto-intracavernosas. Embora esses tratamentos demonstrem boa eficácia para homens com DE leve a moderada, permanece uma parcela que não pode tolerar esses medicamentos, tem contraindicações diretas ou representa uma população de

DE de difícil tratamento. Isso inclui homens com DE pós-prostatectomia, diabetes mellitus e homens com DE grave no que se refere à doença vascular periférica e ao tabagismo. Nós, no campo da medicina sexual, reconhecemos a importância das ereções fisiológicas espontâneas que a maioria dos homens e suas parceiras relatam como preferência às abordagens farmacológicas e cirúrgicas para a DE. Portanto, a especialidade tem buscado abordagens que revertam a disfunção orgânica e restaurem a função neurovascular normal da vasculatura peniana.

As terapias restauradoras, baseadas no conceito de reparação ou substituição do tecido doente por meio do estímulo às capacidades regenerativas endógenas, oferecem uma alternativa promissora aos paradigmas de tratamento atuais. Seria uma transição de modalidades que tratam apenas dos sintomas da doença para intervenções destinadas a restaurar a estrutura e função do tecido erétil. As terapias restaurativas incluem terapias de medicina regenerativa, como terapia com células-tronco (SCT) ou plasma rico em plaquetas

(PRP) e tecnologias baseadas em princípios regenerativos, como terapia por ondas de choque de baixa intensidade (LiSWT), que estimulam a mobilização de células-tronco endógenas para o tecido doente. Muitos desses tratamentos erectogênicos já foram estudados pré-clinicamente e estão em fase inicial de ensaios clínicos. No entanto, os ensaios de controle randomizados que são adequadamente alimentados com braços de placebo não existem, limitando assim a aceitação generalizada de terapias restauradoras para DE na prática clínica padrão. Para este artigo, vou resumir o estado atual de compreensão do LiSWT e do PRP para o gerenciamento de DE. Comentários adicionais sobre o SCT podem ser encontrados na declaração de posição da Sexual Medicine Society of North American (SMSNA).

(https://www.smsna.org/V1/images/SMSNA_Position_Statement_RE_Restorative_Therapies.pdf).

Os resultados cumulativos de vários ensaios clínicos que analisaram o LiSWT são promissores. Da mesma forma, em todos os ensaios, não houve eventos adversos documentados com vários protocolos de

Corpo Editorial

Fernando J. Kim, MD, MBA, FACS
- Editor chefe da AUA News em Português.

Drs. Sebastiao J. Westphal, Antonio Lima Pompeo, Alfredo Canalini, Luis Otavio Torres, Luciano Favorito

Coordenador da Tradução

Dr. Marcelo Wroclawski

Corpo de Tradutores

Drs. Alexandre Pompeo, Daniel Zylbersztejn, Deusdedit Vieira Silva Neto, Fábio Sepúlveda, Fabio Vicentini, Felipe de Paula, Filemon A. Silva Casafus, Fransber Rondinelli, Gustavo Carvalho, Marcio Averbeck, Márcio Covas Moschovas, Paulo Eduardo Jarowsky, Pedro Gabrich, Regina Pacis Nogueira, Rodrigo Krebs, Wilson Busato Jr., Silvío Almeida, Luis Cesar Z. da Silva, Rodrigo Donalísio da Silva, Ubirajara Barroso, Dr. Flávio Lobo Heldwein, Dr Felipe Glina, Dr. Rafael Mourato

Coordenador de Mídia Digital

Dr. Roni de C. Fernandes

Empresa Licenciada no Brasil

Levitatur Viagens

CEO

Terlange Souza

Secretário Executivo

Alexandre Sanches

Ensaio clínico de terapias restauradoras para DE

▼ Continua na página 1

tratamento com LiSWT. Assim, no mínimo, o LiSWT, dentro dos parâmetros dos estudos realizados, é seguro. No entanto, os tipos e protocolos de gerador de ondas de choque (configurações de energia, dosagem, frequência de uso, localizações da sonda e duração da terapia) foram inconsistentes entre os estudos e, conseqüentemente, difíceis de comparar. Portanto, um estudo clínico explorando os tipos de ondas de choque (eletrohidráulica, eletromagnética e piezoelétrica) seria benéfico. Da mesma forma, dado o amplo espectro de protocolos de tratamento, futuros ensaios clínicos devem tentar fornecer alguma padronização das configurações do dispositivo, bem como a duração do tratamento. Isso permitiria estudos multicêntricos maiores e possibilitaria a comparação entre diferentes estudos. Em particular, uma área de interesse é a durabilidade da resposta ao tratamento, uma vez que alguns levantam a hipótese de que a manutenção do procedimento após

o tratamento inicial pode ser eficaz. O potencial regenerativo do plasma rico em plaquetas (PRP), plasma sanguíneo autólogo com concentrações suprafisiológicas de plaquetas ativadas, foi descrito pela primeira vez na década de 1980. Apesar da ampla adoção do PRP, os fundamentos biológicos continuam mal compreendidos. Dados pré-clínicos limitados demonstram que o PRP é composto por um meio rico de fatores de crescimento (fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento insulina-like, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de fibroblastos) e plaquetas ativadas que atuam sinergicamente para facilitar a mitogênese e neo-angiogênese, reconstituindo assim os tecidos doentes. O PRP pode ser preparado por centrifugação sequencial de sangue total com remoção de hemácias e plasma pobre em plaquetas, seguido pela adição de fatores ativadores de plaquetas. O PRP representa uma opção atraente para o tratamento da DE porque pode ser injetado seletivamente no órgão alvo para facilitar a cicatrização localizada do tecido, aumento da produção de fator de crescimento/citocina

levando à angiogênese do tecido peniano e minimizar os efeitos colaterais sistêmicos e não-alvo.

Atualmente, nenhum ensaio clínico prospectivo randomizado controlado duplo-cego forneceu qualquer evidência para apoiar o uso generalizado de PRP para o tratamento de DE, embora alguns estejam atualmente em andamento. Até que haja, não há evidências que apoie o PRP no tratamento da DE. Os estudos pré-clínicos que investigam os mecanismos de ação e as vias são extremamente importantes e ensaios clínicos randomizados com coortes maiores são necessários antes que qualquer alegação sobre eficácia ou segurança possa ser feita.

O potencial para terapias restauradoras é alto. No entanto, há escassez de ensaios clínicos bem conduzidos comprovando a eficácia e durabilidade dessas intervenções. Atualmente, a posição atual da Sociedade de Medicina Sexual da América do Norte (SMSNA) em relação ao uso de terapia restauradora para o tratamento da DE deve ser limitada a ensaios clínicos rigorosos e bem planejados. O corpo cumulativo de ensaios clínicos para terapias restauradoras é insuficiente e muitas perguntas

permanecem sem resposta. Os estudos clínicos demonstraram segurança e exequibilidade, mas a eficácia não foi estabelecida. Estudos futuros usando protocolos padronizados, controles adequados e acompanhamento substancial em longo prazo são necessários. No momento, não há dados clínicos suficientes em ensaios clínicos com poder apropriado, entretanto, o futuro é brilhante, pois há ensaios clínicos bem planejados em andamento que fornecerão as evidências clínicas e os protocolos necessários para que as terapias restauradoras sejam amplamente utilizadas na prática clínica. Até então, as terapias restauradoras não devem ser oferecidas na prática clínica de rotina. ♦

1. Wang R, Sadeghi-Nejad H, Kherra M et al: Position Statement: ED Restorative (Regenerative) Therapies. Sexual Medicine Society of North America 2018. Available at https://www.smsna.org/V1/images/SMSNA_Position_Statement_RE_Restorative_Therapies.pdf.

Correspondence:

Trinity J. Bivalacqua MD PhD
The James Buchanan Brady Urological Institute and Department of Urology
The Johns Hopkins University School of Medicine
600 N. Wolfe Street, Marburg 409
Baltimore, MD 21287
Email: tbivala1@jhmi.edu

Intervenção Sip^{IT} para aumentar a ingesta hídrica na prevenção de cálculos renais



Necole M. Streeper

Tradutor: DR.
Alexandre Pompeo
Centro de oncologia
Hcor

Centro de uro oncologia
Beneficência portu-
guesa SP

ingestão de líquidos.

Assim, a baixa adesão dos pacientes, a alta recorrência dos cálculos renais e os custos relacionados ao seu tratamento destacam a necessidade de que sejam utilizadas novas ferramentas para lidar com essa patologia tão frequente.

A tecnologia pode ser usada para alterar o comportamento dos pacientes no cuidado com a sua saúde, lhes oferecendo possibilidades que auxiliam na adesão às estratégias preventivas, como, por exemplo, o aumento da ingestão de líquidos, que requer a modificação de seu estilo de vida.

Com as limitações tecnológicas disponíveis atualmente, há uma necessidade crescente de que sejam criadas novas formas de inteligência artificial que possam identificar o lapso dos pacientes no que diz

respeito à ingestão de líquidos, em tempo real, para que se produza uma modificação sustentável no comportamento das pessoas.

Para atender a essa necessidade, em colaboração com colegas das disciplinas de Medicina Preventiva e da Ciência da Computação, Dr. David Conroy, da Pennsylvania State University, e, Dr. Edison Thomaz da University of Texas-Austin, desenvolveram um novo método tecnológico, conhecido como: sipIT.

Pela primeira vez, uma percepção tátil foi utilizada a fim de superar as limitações das abordagens existentes, classificando o comportamento da ingestão de líquidos a partir de sensores inerciais utilizados no pulso que acionam lembretes contextuais e periódicos que, por sua vez, incentivam o consumo de líquidos.

A abordagem elimina a necessidade de automonitoramento e minimiza a carga, fornecendo lembretes recorrentes para a ingestão de líquidos apenas quando os pacientes não fizeram essa ingesta hídrica recentemente.

A partir do reconhecimento de que, para que as mudanças de comportamento sejam mantidas, as novas intervenções não devem ser apenas eficazes, mas também aceitáveis para os pacientes, o desenvolvimento da intervenção do sipIT foi orientado por uma abordagem de co-design baseada em dados do paciente.

Os pacientes têm interesse na utilização de dispositivos vestíveis de consumo que apoiem a ingestão de líquidos (Fitbit, garrafas de água conectadas) e o uso de garrafas de água conectadas, conforme tem se demonstrado, fornece medições precisas e aumenta essa ingestão hídrica (2-4).

Conforme relatado anteriormente, os sensores com acelerômetros utilizados no pulso podem detectar o comportamento dos usuários – realiza-se detecção automática do lapso na ingestão de líquidos no ambiente de laboratório (5).

A partir desses estudos, então, foi desenvolvida a ferramenta

O aumento da ingestão de líquidos é uma importante estratégia para a prevenção de cálculos renais. No entanto, a adesão às recomendações voltadas ao aumento do consumo hídrico, a fim de que se produza mais de 2,5 litros de urina por dia, é comumente inferior a 50% dos pacientes (1).

A mera confiança no engajamento do paciente em beber mais líquidos, em sua sede e memória, aparentemente, não são suficientes para atender às metas de

▼ Continua na página 3

Intervenção sipIT para aumentar a ingestão hídrica na prevenção de cálculos renais

▼ Continua na página 2

intervencionista sipIT, que é um sistema de alteração de comportamento que incorpora um sensor utilizado no pulso (relógio Fitbit Versa); um aplicativo de relógio sipIT, personalizado com um algoritmo para a detecção da ingestão de líquidos; garrafa de água conectada (H2OPal); automonitoramento por meio de um aplicativo de smartphone e um servidor back-end que medeia a transferência de dados entre os dispositivos (Figuras 1 e 2).

A garrafa de água conectada (H2OPal) possui um acelerômetro e um sensor de peso, medindo todas as vezes em que o usuário ingere o líquido ali contido (ou a reabastece) e coloca a garrafa de volta à mesa.

Essa tecnologia exclusiva permite que todos os tipos de fluídos sejam utilizados na garrafa e o seu sensor se encaixa na maioria das garrafas de água que possuem uma base de 3 polegadas, o que supera as limitações de outras garrafas de água conectadas ao consumidor.

A intervenção sipIT combina três técnicas de mudança de comportamento baseadas em evidências: 1) planejamento para a ingestão de líquidos em intervalos regulares, 2) avisos recorrentes para lembrar os usuários de ingerirem líquidos caso não alcancem a meta estipulada 3) reforço negativo para moldar o comportamento desejável, retendo notificações perturbadoras quando os pacientes alcançaram a meta. Essas técnicas foram selecionadas para facilitar a formação do hábito de consumo de líquidos.

Realizou-se um estudo durante 3 meses para determinar a viabilidade e a aceitabilidade da intervenção sipIT no ambiente clínico. Além disso, avaliaram-se as mudanças nas barreiras relacionadas ao aumento da ingestão de líquidos.

Pacientes com histórico de cálculos renais (n = 31; 58% mulheres, idade = 40,0 ± 14,3 anos) foram recrutados na comunidade e em uma clínica especializada no tratamento da doença para participar do estudo.

Pacientes com iPhones receberam um relógio Fitbit Versa, com o aplicativo de detecção de gestos sipIT instalado, e uma garrafa



Figure 1. ferramentas digitais sipIT



Figure 2. Sistema de coleta de dados sipIT

de água H2OPal (Out of Galaxy Inc., Wilmington, DE) conectada. Foi fornecido um treinamento sobre as ferramentas digitais de saúde, bem como orientações sobre a ingestão de líquidos para a prevenção de cálculos renais.

Os participantes preencheram questionários para determinar as barreiras percebidas para o

aumento da ingestão de líquidos no início do estudo, após 1 mês e após 3 meses.

As taxas de permanência no estudo foram altas nas avaliações feitas após 1 mês (90%) e após 3 meses (87%). Depois do primeiro mês de intervenção, os pacientes relataram que o esquecimento da ingestão de líquidos e a falta

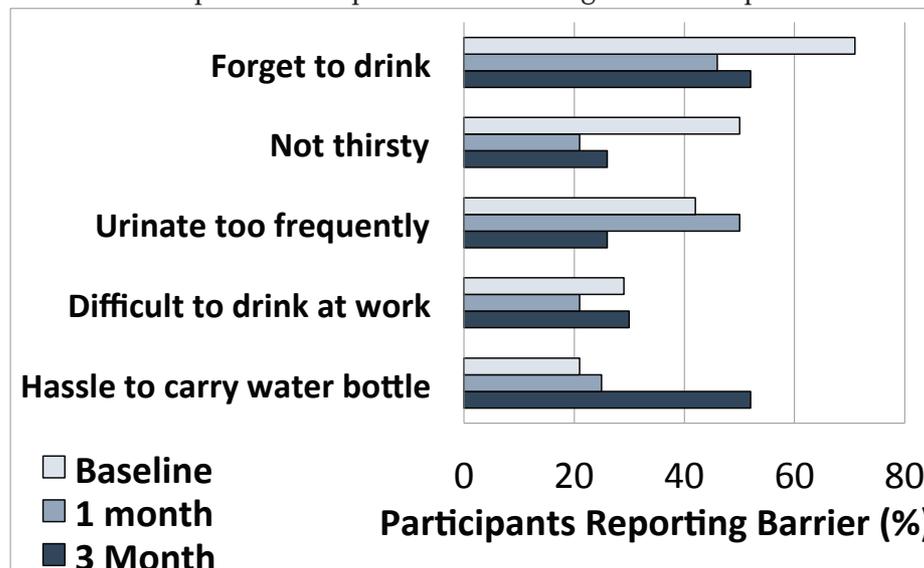


Figure 3. Intervenção sipIT diminuiu significativamente as barreiras na ingestão hídrica

de sede se tornaram barreiras menores para o alcance das metas de ingestão de líquidos – este entendimento se verificou também após os 3 meses (Figura 3). A maioria dos participantes relatou que a intervenção sipIT os ajudou a atingir suas metas de ingestão de líquidos (83%).

Assim, a intervenção sipIT pode ser utilizada para a detecção da ingestão de líquidos e de seu lapso no ambiente clínico com o envio de lembretes por meio de mensagens imediatas. O sistema foi aceito pelos pacientes e, portanto, houve uma redução nas barreiras percebidas comuns à ingestão de líquidos.

Dessa maneira, a combinação de ferramentas digitais com a ciência comportamental pode ajudar a melhorar a adesão às recomendações de ingestão hídrica. Estudos futuros examinarão a eficácia do sistema sipIT no aumento do consumo diário de líquidos, bem como a produção de urina do usuário no período de 24 horas.

Caso o sistema obtenha sucesso com o aumento do consumo de líquidos, em longo prazo, será possível uma redução significativa nos casos de cálculos renais, o que melhorará a qualidade de vida dos pacientes e reduzirá substancialmente o ônus econômico associado à doença. ♦

Agradecimentos: O projeto descrito foi apoiado pelo National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health, através do Grant UL1 TR000127 e TR002014.

O conteúdo é de responsabilidade exclusiva dos autores e não representa necessariamente a opinião oficial do NIH.

1. Khambati A, Matulewicz RS, Perry KT et al: Factors associated with compliance to increased fluid intake and urine volume following dietary counseling in first-time kidney stone patients. *J Endourol* 2017; **31**: 605.
2. Borofsky MS, Dauw CA, York N et al: Accuracy of daily fluid intake measurements using a “smart” water bottle. *Urolithiasis* 2018; **46**: 343.
3. Stout T, Lingeman J, Krambeck A et al: Utilization of a smart water bottle to increase fluid intake in stone formers (abstract MP12-05). *J Urol, suppl.*, 2019; **201**: e169.
4. Streeper NM, Dubnansky A, Sanders AB et al: Improving fluid intake behavior among patients with kidney stones: understanding patients’ experiences and acceptability of digital health technology. *Urology* 2019; **133**: 57.
5. Chun KS, Sanders AB, Adaimi R et al: Towards a generalizable method for detecting fluid intake with wrist-mounted sensors and adaptive segmentation. *IUI* 2019; **2019**: 80.

Um teste urinário para monitorização de terapia neoadjuvante em Câncer de bexiga



Saum Ghodoussipour, MD
Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, NJ



Michael Basin, MD
SUNY Upstate Medical Center, Syracuse, NY



Siamak Daneshmand, MD
USC Institute of Urology, Los Angeles, CA



Gangning Liang, MD, PhD
USC Institute of Urology, Los Angeles, CA

Tradução: Dr. Deusdedit Vieira Silva Neto
Hospital Vila Nova Star
Oncologia D'or - São Paulo

Com mais de 80 mil novos casos e quase 18 mil mortes por ano nos EUA, o câncer de bexiga é uma das doenças mais comuns e letais tratadas por urologistas 1. O uso da quimioterapia neoadjuvante seguida de cistectomia radical tem sido o padrão de tratamento para pacientes com doença musculo-invasiva por mais de uma década. O histórico estudo SWOG 8710

demonstrou que quimioterapia mais cirurgia apresentam benefício de sobrevida global quando comparadas com cirurgia isolada 2. No entanto, este benefício é maior em pacientes com resposta completa à terapia neoadjuvante e limitado para aqueles com resposta parcial. Infelizmente, mais de 70% dos pacientes apresentarão doença residual no momento da cistectomia. A nova era da Medicina personalizada tem sido marcada pelos esforços na produção de novas terapias e na busca de fatores preditivos que identifiquem aqueles que poderão se beneficiar destas terapias. Algoritmos preditivos incluem modelos de risco clínico para estratificar pacientes antes da terapia neoadjuvante 3, para o re estadiamento com ressecção transuretral após terapia neoadjuvante e para os marcadores moleculares capazes de prever resposta patológica no momento da cirurgia 4. Apesar destes esforços, a acúrcia preditiva de resposta se mantém baixa.

Trabalhos anteriores da Universidade do Sul da Califórnia mostraram a habilidade de testes urinários baseados em epigenética (metilação de DNA) em monitorar o tratamento do câncer de bexiga não musculo-invasivo 5. Frente à necessidade de melhores ferramentas para a doença musculo-invasiva, os trabalhos em andamento agora avaliam a capacidade de um novo teste

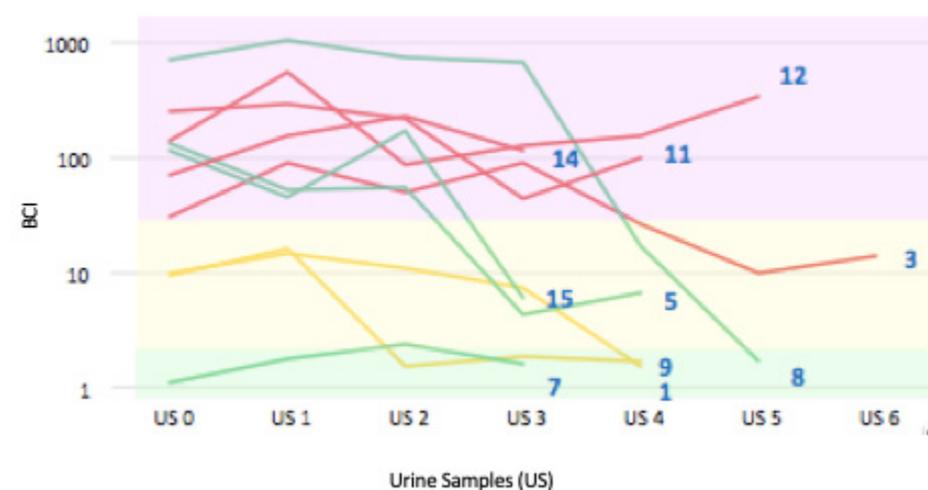


Figura 1. Monitoramento de paciente durante terapia neoadjuvante

Tabela 1: Características clínico-patológicas e escore BCI de 10 pacientes submetidos à terapia neoadjuvante para câncer de bexiga musculo-invasivo.

| ID | cTN | Histo | NAT | pT | Initial Bladder CARE | Final Bladder CARE | %Δ BCI |
|----|-------|--------------|--------------|---------|----------------------|--------------------|--------|
| 1 | T4N0 | UC | GemCis | TisN1 | High risk | Negative | -84.8 |
| 3 | T2N0 | UC glandular | GemCis | TisN0 | Positive | High risk | -54 |
| 5 | T3N0 | UC | GemCis | T0N0 | Positive | High risk | -95 |
| 7 | T2N0 | UC | GemCis | T0N0 | Negative | Negative | 45.5 |
| 8 | T4aN0 | UC | GemCis | T0N0 | Positive | Negative | -99.8 |
| 9 | T3N0 | UC | GemCis | T2bN0 | High risk | Negative | -82.3 |
| 11 | T2N0 | UC | GemCis | T2bN0 * | Positive | Positive | -59.9 |
| 12 | T3N0 | Small cell | Carbo Etop | T2bN0 | Positive | Positive | 148 |
| 14 | T2N0 | UC | Pembro EphB4 | TaN0 | Positive | Positive | 64.4 |
| 15 | T3N0 | UC | Pembro EphB4 | T2bN0 | Positive | High risk | -94.7 |

urinário, baseado em epigenética, para monitorar a resposta à terapia neoadjuvante.

Atualmente, amostras de urina são coletadas de todos os pacientes com câncer de bexiga musculo-invasivo que foram submetidos à terapia neoadjuvante, com quimioterapia ou imunoterapia, dentro de um protocolo institucional revisado e aprovado. A urina é coletada no momento zero, antes de qualquer terapia sistêmica, e depois a cada ciclo subsequente da terapia.

Estas amostras são analisadas com o teste *Bladder CARE*, um ensaio desenvolvido pela *Pangea Laboratories, Irvine CA*. Este é um exame urinário que mede os níveis de metilação do DNA de 3 biomarcadores específicos do câncer de bexiga (TRNA-Cys, SIM2 e NKX1-1) e dois loci de controle interno usando enzimas de restrição sensíveis à metilação acopladas com qPCR. Os resultados são apresentados usando o escore *Bladder CARE Index* (BCI) e categorizados como “positivo”, “alto risco”, ou “negativo”. Esses escores são proporcionais à concentração de células cancerosas na amostra. Mudanças no escore BCI e na patologia são então revisadas para determinar a associação.

Os resultados preliminares deste estudo foram recentemente relatados 6. Esta análise preliminar incluiu 10 pacientes que completaram a terapia neoadjuvante e foram submetidos à cistectomia. A grande maioria (70%) recebeu gencitabina e

cisplatina (GemCis) (tabela 1). A histologia incluiu carcinoma urotelial com ou sem diferenciação em todos os pacientes, mas, um paciente tinha um tumor neuroendócrino. O escore BCI diminuiu em 7/10 (70%) pacientes (figura 1). Destes 7 pacientes, 6/7 (86%) mostraram pelo menos resposta parcial à terapia neoadjuvante, incluindo 5/6 (83%) pacientes com histologia urotelial pura e 5/6 (83%) pacientes que receberam GemCis. Um paciente com resposta completa na patologia final tinha um escore BCI negativo no momento zero e ao longo da terapia (#7). Dos pacientes com mudança fraca ou sem mudança no escore BCI (#3,11,12,14), todos tinham doença residual no momento da cistectomia, 2 (50%) tinham variante histológica (#3,12) e 2 (50%) receberam terapia neoadjuvante além de GemCis (#12,14).

Estes resultados mostram que o teste *Bladder CARE* pode ser útil no monitoramento e na predição de resposta à terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de bexiga musculo-invasivo. Ainda resta ser elucidado se a utilidade do teste *Bladder CARE* depende do tipo de histologia tumoral ou do tipo de terapia administrada. Novos estudos estão em andamento para avaliar a utilidade deste teste. ♦

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7.
2. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al: Neoadjuvant chemotherapy plus cis-

RESUMO *do Jornal*

Impacto das visitas de vídeo na eficiência clínica e no reembolso



Chad Ellimoottil,
MD, MS



Juan Andino, MD

Tradutor: Dra. Regina Pacis Nascimento Coelho

IMIP e Hospital Português do Recife

Telemedicina é um termo genérico que se refere às diferentes formas que a informação pode ser trocada entre provedores e pacientes para educar, avaliar e tomar decisões médicas. Em 2016, a força tarefa da Telemedicina da Associação Americana de Urologia (AUA) publicou um documento enfatizando o potencial da telemedicina para transformar o atendimento urológico – agilizando esse atendimento, melhorando o acesso e diminuindo o impacto da já prevista escassez de força de trabalho na urologia. Neste mesmo ano, o departamento de Urologia da Medicina de Michigan criou um programa de telemedicina que oferecia a possibilidade de o retorno dos pacientes já previamente atendidos por urologistas, fosse feito através de consultas por vídeo.

As consultas por vídeo são encontros ao vivo de telemedicina onde os pacientes se conectam com seus provedores através de uma plataforma de vídeo conferência. Pesquisas anteriores já enfatizaram os benefícios aos pacientes que fazem acompanhamento em

consultas por vídeo, incluindo diminuição do tempo em trânsito, menores custos, mais conveniência e grande satisfação dos pacientes. No entanto, existe uma carência de dados avaliando o impacto, na “vida real”, da telemedicina na eficácia clínica e reembolso. Nossa equipe identificou 250 consultas por vídeo completas e as combinou com uma amostra randomizada de 250 consultas de retorno, estratificadas pelos mesmos provedores. Os diagnósticos para os quais os pacientes procuraram tratamento incluíram hiperplasia prostática benigna, nefrolitíase, câncer de próstata, tumores renais, infecções do trato urinário, visitas pós operatórias e um pequeno número de miscelâneas relacionadas aos problemas urológicos.

Primeiramente, foi comparada a eficácia clínica por taxas de conclusão, cancelamentos e não comparecimentos, como também pelo tempo de ciclo, definido como a quantidade de tempo que um paciente gasta em seu atendimento clínico pelo Institute for Healthcare Improvement. Não houve diferença significativa em finalizações, cancelamentos ou não comparecimentos (Figura 1). O tempo de ciclo médio foi de 24 minutos para consultas por vídeo, comparadas a 80 minutos para consultas presenciais (Figura 2). Para os pacientes, estes dados confirmam que telemedicina sincrônica reduz a quantidade de tempo de baixo valor perdido interagindo com o sistema de saúde. Encontrar estacionamento, admissão na clínica e a espera por uma sala

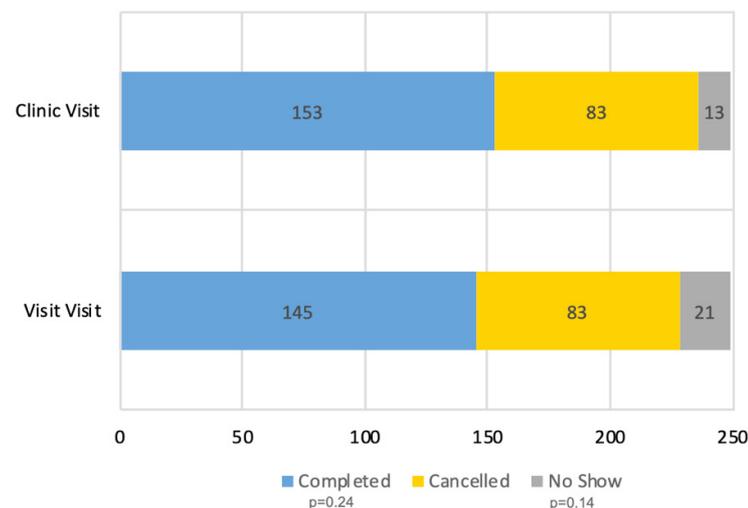


Figura 1. Taxas de cancelamento e não comparecimento para consultas por vídeo e presenciais

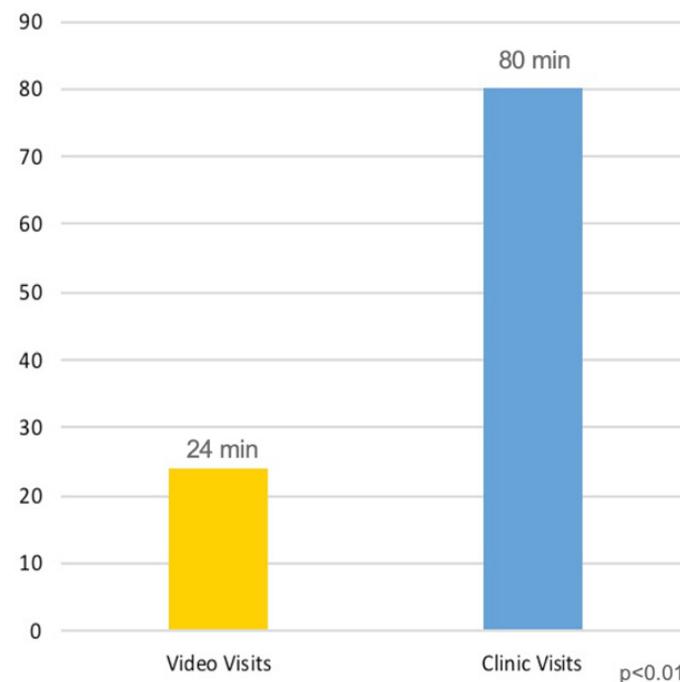


Figure 2. Tempo de ciclo médio para consultas por vídeo e presenciais

de atendimento disponível. Ao invés disso, o tempo do paciente é focado na discussão sobre a sua saúde com o seu urologista. Nossos resultados são semelhantes a um estudo de não inferioridade, randomizado e controlado, sobre consultas por vídeo em pós operatório de cirurgia geral. Este estudo demonstrou diferenças semelhantes no tempo de ciclo entre atendimentos virtuais e presenciais e prospectivamente demonstrou que o tempo de atendimento passado com o cirurgião era o mesmo. As avaliações prospectivas e intervenções para melhora da qualidade são necessárias para determinar se os tempos de ciclo reduzidos em consultas por vídeo, juntamente com taxas de conclusão semelhantes, permitirá às clínicas a disponibilização de atendimento a mais pacientes em um determinado dia.

Quando comparado do

ponto de vista financeiro, nosso grupo encontrou que as taxas de reembolso e as despesas diretas do paciente assumidas pelo seguro de saúde foram similares nas consultas por vídeo e presenciais (tabela 1). Estes achados refletem as leis de paridade da telemedicina do estado de Michigan, através das quais consultas em vídeo eram reembolsadas por pagadores comerciais baseados no nível de faturamento. Interessantemente, as consultas por vídeo foram faturadas a baixos níveis, com a grande maioria (85%) faturadas como encontros nível 3. Novos trabalhos devem ser desenvolvidos para diferenciar se isso reflete a seleção de pacientes mais saudáveis para seguimento virtual ou se os provedores não estão cobrando apropriadamente pela complexidade da avaliação e tomada de decisões que podem ser

Um teste urinário para monitorização de terapia neoadjuvante em Câncer de bexiga

▼ Continua na página 4

tectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 859.

- Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB et al: Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 2014; **191**: 40.
- Packiam VT and Bhindi B: Are we mov-

ing closer to accurate restaging after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer? *Eur Urol* 2020; doi:10.1016/j.eururo.2020.09.019.

- Su SF, De Castro Abreu AL, Chihara Y et al: A panel of three markers hyper- and hypomethylated in urine sediments accurately predicts bladder cancer recurrence. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 1978.
- Ghodoussipour S, Basin MF, Ahmadi H et al: A urine-based DNA methylation test to monitor response to neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. *J Urol* (abstract MP17-16), suppl., 2020; **203**: e232.

▼ Continua na página 6

resumo do Jornal

▼ Continua na página 5

feitas virtualmente. Coletivamente, nossos achados sugerem que, além de melhorar a experiência do paciente, existe uma questão de negócios para a implementação das consultas por vídeo quando as leis de paridade da telemedicina permitirem reembolsos comparáveis.

Como o cenário da telemedicina mudou desde que o nosso grupo viu esses pacientes? De 2017 a 2019, a cobertura da paridade da telemedicina se expandiu de 29 para 36 estados e Washington DC. Durante a pandemia do COVID-19 houve um grande aumento dos serviços de telemedicina devido às mudanças no reembolso e regulamentação, relacionadas a situação de emergência em saúde pública nos Estados Unidos. Desde março de 2020, pesquisas adicionais têm mostrado que consultas por vídeo servem como substitutos para consultas presenciais na urologia, em pacientes já previamente

| | Video Visit | Clinic Visits |
|------------------------|-------------|---------------|
| Reimbursement | \$48.89 | \$52.64 |
| Out-of-Pocket Expenses | \$29.07 | \$33.10 |

p=0.21
p=0.22

Figura 3. Sem diferenças entre o reembolso ao consumidor e custos de pacientes relacionados a seguros

atendidos, e uma pesquisa global com urologistas demonstrou que 80% deles pretendem continuar utilizando a telemedicina em sua prática clínica.

A telemedicina veio para ficar. Não podemos simplesmente retornar ao *status quo* pré pandemia, se a tecnologia pode nos permitir mitigar questões relacionadas ao acesso a consulta com especialista, disparidades na assistência a saúde e a já esperada

escassez na força de trabalho. Devido a histórica tendência a inovação e envolvimento com novas tecnologias da nossa área, os urologistas e a Associação Americana de Urologia estão posicionados para ajudar a desenvolver futuras técnicas de acesso a assistência a saúde. Este remodelamento está acontecendo neste momento e o sucesso vai precisar de 2 esforços vigorosos e simultâneos:

1. Apoio para garantir que o uso da telemedicina é acessível a todos e financeiramente sustentável.
2. Pesquisa para determinar quando, onde e como o cuidado virtual pode melhor servir os nossos pacientes. ♦

1. Gettman M, Rhee E and Spitz A: Telemedicine in Urology. American Urological Association 2016. Available at <http://www.auanet.org/guidelines/telemedicine-in-urology>. Accessed October 17, 2020.
2. Harkey K, Kaiser N, Matthews BD et al: The Value of Time: Analysis of Surgical Post-Discharge Virtual vs. In-Person Visits. American College of Surgeons Clinical Congress 2020. Available at <https://www.newsweek.com/articles/virtual-follow-up-care-is-more-convenient-and-just-as-beneficial-to-surgical-patients-as-in-person-care>. Accessed October 17, 2020.
3. American Telemedicine Association: 2019 State of the States Report: Coverage and Reimbursement. American Telemedicine Association 2019. Available at <https://www.americantelemed.org/initiatives/2019-state-of-the-states-report-coverage-and-reimbursement/>. Accessed October 20, 2020
4. Andino JJ, Lingaya M-A, Dagnault-Newton S et al: Video visits as a substitute for urological clinic visits. Urology 2020; **144**: 46.
5. Dubin JM, Wyant WA, Balaji NC et al: Telemedicine usage among urologists during COVID-19: a cross-sectional study. J Med Internet Res 2020; doi:10.2196/21875.

Referências: 1. Micromedex Healthcare Series: Durgdex Tadalafil. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>>. Acesso em: mar 2015. 2. Revista Kairos Online. <<https://bkckairosweb.com>>. Acesso em março 2020. 3. PORST, H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. International Journal of Impotence Research, v. 14, s. 1, p. 57-64, 2002. 4. BANSAL, U.K, et al. The Efficacy of Tadalafil Daily vs on Demand in the Treatment of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, v. 112, p. 6-11, 2018.

ZYAD (tadalafila) 20mg, Comprimidos revestidos. USO ORAL. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS. Indicações: Este medicamento é indicado para o tratamento da disfunção erétil. **Contraindicações:** A tadalafila pode potencializar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Supõe-se que isto seja resultado dos efeitos combinados dos nitratos e tadalafila na via óxido nítrico/GMPC. Portanto, a administração de tadalafila a pacientes que estão usando qualquer forma de nitrato orgânico é contraindicada. **Este medicamento não deve ser usado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à tadalafila ou a qualquer componente do comprimido. Este medicamento não é indicado para homens que não apresentam disfunção erétil. Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.** Precauções e Advertências: Priapismo foi relatado com os inibidores da PDE5, incluindo a tadalafila. Pacientes que apresentem ereções com duração de 4 horas ou mais devem ser instruídos para procurarem assistência médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode resultar em lesão do tecido peniano e perda permanente da potência. Tadalafila deve ser usada com cautela em pacientes que tenham condições que possam predispor-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia), ou em pacientes com deformação anatômica do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie). A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterial (caracterizada pela diminuição da visão, implicando em perda permanente da visão) foi um evento pós-comercialização relatado raramente em associação temporal com o uso de medicamentos inibidores da PDE5. Os médicos devem orientar os pacientes a interromperem o uso de tadalafila e procurarem auxílio médico no caso de perda repentina da visão. Os médicos devem informar seus pacientes que indivíduos que já apresentaram neuropatia óptica isquêmica anterior não arterial têm um risco maior em apresentar esses eventos. Os médicos devem recomendar aos pacientes que interrompam o uso de inibidores de PDE5, incluindo tadalafila, bem como a procurarem uma orientação especializada em casos de diminuição ou perda repentina de audição. Estes eventos, que podem estar acompanhados de zumbido e vertigem, foram relatados na associação temporal à introdução de inibidores PDE5, incluindo tadalafila. Tadalafila deve ser usada com cautela quando prescrita para pacientes que tomam alfa-bloqueadores, como a doxazosina, pois a administração simultânea pode levar a uma hipotensão sintomática em alguns pacientes. Assim como outros inibidores da PDE5, tadalafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que podem resultar em uma diminuição transitória da pressão sanguínea. A atividade sexual possui um risco cardíaco potencial para pacientes com doença cardiovascular preexistente. Portanto, tratamentos para disfunção erétil, incluindo tadalafila, não devem ser usados em homens com doença cardíaca, para os quais a atividade sexual é desaconselhável. Os médicos devem considerar o risco cardíaco potencial da atividade sexual em pacientes com doença cardiovascular preexistente. Pacientes que apresentem sintomas durante a atividade sexual devem ser aconselhados a absterem-se de novas atividades sexuais e relatarem o episódio ao médico. A exposição à tadalafila em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (Child-Pugh Classe A e B) é comparável à exposição em indivíduos saudáveis. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C). Portanto, este medicamento deve ser usado com cautela quando prescrito para pacientes deste grupo. Em indivíduos com insuficiência renal, incluindo aqueles em hemodiálise, a exposição à tadalafila foi maior que em indivíduos saudáveis. A segurança e eficácia de combinações de tadalafila e outros inibidores da PDE5 ou tratamentos para disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso de tais combinações não é recomendado. **Gravidez e lactação:** (Categoria B) tadalafila não é indicado para uso em mulheres. Este medicamento contém lactose. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose. A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso concomitante de tadalafila com inibidores seletivos da CYP3A4, como o cetoconazol, ritonavir, saquinavir, eritromicina e itraconazol poderiam causar aumento da exposição da tadalafila. A administração concomitante de indutores CYP3A4, como a rifampicina pode diminuir as concentrações plasmáticas de tadalafila. Tadalafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas e pode aumentar os efeitos hipotensores dos agentes anti-hipertensivos. Quando tadalafila é administrada concomitantemente com um alfa-bloqueador, os pacientes devem estar estáveis com a terapia com alfa-bloqueador antes de iniciar o tratamento com tadalafila para evitar um efeito hipotensor mais acentuado. **Reações adversas:** As reações adversas mais comuns são dor de cabeça, dor lombar, tontura, dispnéia, rubor facial, miálgia, congestão nasal, diarreia em pacientes idosos (> 65 anos), náusea e fadiga. Reações incomuns como hiperemia conjuntival, sensações descritas como dor no olho, inchaço das pálpebras, dispnéia, vômitos e edema periférico são descritas. Algumas reações muito raras foram observadas pós-comercialização do produto, como eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, acidente vascular cerebral, dor torácica, palpitações e taquicardia em associação temporal com o uso de tadalafila. A maioria dos pacientes que relataram estes eventos tinha fatores de risco cardiovascular pré-existentes. Hipotensão (mais comumente relatada quando tadalafila é usado por pacientes que já estão tomando agentes anti-hipertensivos), hipertensão e síncope também são descritos. Priapismo e ereção prolongada também foram eventos raros observados após a comercialização. Efeitos gastrointestinais como dor abdominal e refluxo gastroesofágico são eventos muito raros. **Posologia:** a dose máxima recomendada de tadalafila é 20 mg, tomada antes da relação sexual e independente das refeições. A frequência máxima de dose recomendada é uma vez ao dia. Tadalafila provou ser eficaz a partir de 30 minutos após sua administração, por até 36 horas. Pacientes podem iniciar a atividade sexual em tempos variáveis em relação à administração, de maneira a determinar seu próprio intervalo ótimo de resposta. Tadalafila deve ser administrado por via oral, independente das refeições. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS - 1.0573.0470. Material técnico científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitados à prescrição e/ou dispensação de medicamentos. Para informações completas, consultar a bula na íntegra através da Central de Atendimento ao Cliente. MB 06 VP - SAP 4513301.



CAC
Central de Atendimento
a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

achē
mais vida para você

Os efeitos endógenos da leptina na diferenciação das células-tronco de Leydig são específicos para o índice de massa corporal do paciente



Madhumita Parmar,
BS



Himanshu Arora,
PhD

Miami, Florida

Tradução: Fransber Rondinelle Araújo Rodrigues

Hospital Universitário de Brasília-Universidade de Brasília, Brasília

A infertilidade afeta 10-15% dos casais em todo o mundo, implacável em sua presença como um agravamento de saúde global. Até 50% dos casos de infertilidade estão relacionados a causas masculinas¹. Vários fatores que podem contribuir para a infertilidade, incluindo predisposição genética, estilo de vida e influências ambientais, são responsáveis pela saúde reprodutiva masculina.

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) é fundamental para se entender como esses fatores influenciam a função reprodutiva masculina. O eixo HPG é uma estrutura regulatória que responde aos sinais de feedback positivo e negativo para modular a fertilidade e a produção de testosterona. O sistema se origina no hipotálamo, que secreta o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) para estimular a hipófise a liberar o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH). O LH e o FSH exercem efeitos sobre dois tipos de células nos testículos - células de Sertoli e Leydig. As células de Sertoli, sob a regulação do FSH, são responsáveis pela produção de esperma. As células de Leydig, com estimulação de LH, produzem testosterona, o principal hormônio

sexual masculino. A testosterona exerce feedback negativo sobre o hipotálamo e a hipófise para manter o controle do nível sérico de testosterona.

O insulto a qualquer ponto ao longo do eixo HPG pode resultar em problemas de fertilidade. Tem-se observado a obesidade como um desregulador significativo desse eixo, tendo como consequência a diminuição da espermatogênese e a fertilidade². Estudos demonstraram que o aumento do índice de massa corporal (IMC) está associado à diminuição dos níveis de testosterona e dos parâmetros do esperma. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a insuficiência androgênica e redução da função reprodutiva em homens obesos, incluindo hiperestrogenismo, resistência à insulina, apneia do sono e desregulação da leptina².

A leptina é uma proteína secretada principalmente pelos adipócitos, que desempenha um papel importante na homeostase energética, processos neuroendócrinos, função imunológica e reprodução. Especificamente, a leptina atua por meio de mediadores hipotalâmicos para diminuir a ingestão de alimentos e aumentar o gasto de energia, regulando assim o peso corporal. Como a leptina é secretada pelos adipócitos, os indivíduos obesos apresentam níveis mais elevados de leptina. Paradoxalmente, o aumento da leptina nem sempre se traduz em aumento do gasto de energia e diminuição da ingestão alimentar. A obesidade tem o potencial de induzir uma resistência funcional à leptina, impedindo sua ação normal³.

Os efeitos da leptina no hipotálamo já foram bem estudados, mas ainda há dúvidas sobre a ação dessa substância

em outros locais do eixo HPG e sua influência sobre a fertilidade e a produção de testosterona. Receptores de leptina foram identificados no tecido testicular, inclusive nas células de Leydig, levantando a possibilidade de um círculo completo de conexão entre obesidade, desenvolvimento de resistência à leptina e infertilidade⁴.

Conforme descrito anteriormente, as células de Leydig adultas são essenciais para a função reprodutiva, pois sintetizam e liberam testosterona. O crescimento e a diferenciação das células de Leydig adultas podem ser afetados por fatores parácrinos liberados pelas células de Sertoli e células mióides peritubulares, que compõem o microambiente testicular. Em nosso estudo anterior, demonstramos que a leptina era um importante fator parácrino secretado pelas células de Sertoli, que promove a diferenciação das células-tronco de Leydig e a subsequente produção de testosterona por meio do aumento da sinalização pelo *desert hedgehog* (DHH)⁵. A DHH, uma proteína secretada pelas células de Sertoli, foi identificada como um componente crucial da via de sinalização DHH, que direciona a diferenciação das células-tronco para a linhagem de células de Leydig. Em nossa premiada apresentação, objetivamos avaliar a interação entre a leptina e o IMC no impacto da diferenciação das células-tronco de Leydig. Nossa hipótese é que a leptina tem efeitos endógenos distintos na diferenciação das células-tronco de Leydig, que são específicos para o IMC do paciente.

Em nosso estudo, um total de 13 homens com insuficiência testicular foram submetidos a biópsias testiculares para a recuperação de esperma. Esses homens foram classificados com base em seu IMC como magros (<20), normais (20-30) ou obesos (>30). O tecido testicular foi extraído e processado para isolamento, expansão e caracterização celular. Outros experimentos foram realizados para estudar se e como a leptina poderia modular diferencialmente a transformação das células-tronco de Leydig em células de Leydig

adultas e os níveis gerais de testosterona em relação ao IMC do paciente. Nossos resultados demonstraram que, na população magra, o aumento das doses de leptina aplicadas às células se correlacionou com o aumento da diferenciação das células-tronco de Leydig de maneira linear. Na população com IMC normal, havia um padrão em forma de sino, em que a administração de baixas doses de leptina estava associada ao aumento da diferenciação das células-tronco de Leydig. Na população obesa, houve uma distribuição invertida em forma de sino entre a dose de leptina e a diferenciação das células-tronco de Leydig. Além disso, na população com IMC normal, os resultados da citometria de fluxo e da imunocoloração mostraram um aumento na população de células de Leydig adultas e na sinalização de DHH na presença de baixas doses de leptina. Esses padrões não eram consistentes nas populações magras ou obesas.

No geral, nossos resultados mostraram que tanto o IMC quanto a sinalização da leptina têm influência crítica no impacto da diferenciação das células-tronco de Leydig. Essas descobertas sugerem o potencial uso da leptina como uma terapia personalizada para induzir a diferenciação das células-tronco de Leydig e superar os baixos níveis de testosterona. Mais estudos são necessários para identificar os potenciais efeitos terapêuticos do tratamento com leptina na melhora da fertilidade em casos de resistência à leptina e obesidade. ♦

1. Borghet M and Wyns C: Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem 2018; **62**: 2.
2. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A et al: Obesity and male infertility: mechanisms and management. Andrologia 2020; doi: 10.1111/and.13617.
3. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E et al: Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. Diabetes Metab Syndr Obes 2019; **12**: 191.
4. Landry D, Sormany F, Haché J et al: Steroidogenic genes expressions are repressed by high levels of leptin and the JAK/STAT signaling pathway in MA-10 Leydig cells. Mol Cell Biochem 2017; **433**: 79.
5. Arora H and Ramasamy R: Role of leptin as a paracrine factor critical for human leydig stem cell function and differentiation. Fertil Steril 2019; **112**: E371

Análise radioproteômica como preditor do tipo histopatológico no câncer renal



Jorge Daza, MD



Ketan Badani, MD

Tradução: Luís César Zaccaro
Santa Casa de Ribeirão Preto

Pequenas massas renais (PMRs) são definidas como tumores renais ≤ 4 cm de diâmetro. O tratamento padrão é a nefrectomia parcial¹. No entanto, 30,3% das PMR ≤ 2 cm e 27,1% das < 4 cm revelam-se tumores benignos². A sobrevivência específica (CCS) relatada em tumores de células claras (ccRCC), papilares (pRCC) e carcinoma de células renais cromóforo (chRCC) tratados cirurgicamente é de 71%, 91% e 88%, respectivamente, em 5 anos. Da mesma forma, CSS em 20 anos para tumores ccRCC, pRCC e chRCC é de 52%, 83% e 81%, respectivamente. Nesse contexto, os subtipos histológicos desempenham um papel importante na tomada de decisão quanto ao tratamento desses casos. As PMRs demonstraram uma taxa de crescimento de 0,22 cm ao ano e uma taxa de progressão metastática que varia de 1 a 6%. Assim, abordagens alternativas como a vigilância têm sido propostas para as PMRs, predominantemente em pacientes idosos e/ou com comorbidades importantes. No entanto, este é um grupo muito seletivo de pacientes o que nos deixa preocupados em relação a possibilidade de haver tratamento excessivo das PMRs nos casos restantes. Atualmente, há uma falta de compreensão da biologia contida no microambiente tumoral (MAT) das PMRs e o papel potencial que esse microambiente pode desempenhar no curso da doença. Algumas dessas diferenças no MAT podem estar intimamente relacionadas às características clínicas do tumor, como o seu subtipo e grau histológico. Nesse contexto, a biópsia renal é o método atualmente utilizado para

avaliar as PMRs no pré-operatório. No entanto, o valor preditivo negativo relatado é de 68%. Além disso, a taxa de complicações Clavien-Dindo ≥ 2 pode chegar a de 2%². Uma vez que a resposta inflamatória relacionada ao câncer é induzida pelo estágio da doença³, o perfil de tal resposta poderia prever as características do tumor que, até o presente momento, só podem ser avaliadas por tecido tumoral derivado de biópsia.

Técnicas de imagem avançadas também podem ser capazes de avaliar alterações nas estruturas tumorais, como alterações de perfusão mediadas por neoangiogênese induzida por diferentes moléculas relacionadas à inflamação. Consideramos que uma análise radioproteômica pode ser uma abordagem eficaz para identificar os casos menos agressivos que se beneficiarão de uma abordagem mais conservadora e terão o benefício adicional de traçar o perfil da resposta antitumoral.

Amostras de sangue ($n = 19$) e de urina compatível ($n = 11$) foram obtidas de pacientes com PMRs no mesmo dia da cirurgia, imediatamente antes do início do procedimento. Usamos um painel de 92 marcadores relacionados à inflamação em soro e sobrenadante de urina combinados. As proteínas foram detectadas por meio de anticorpos emparelhados, acoplados a oligonucleotídeos únicos parcialmente complementares e medidos por PCR qualitativo em tempo real. Este método acoplado a DNA fornece especificidade, excluindo qualquer reação cruzada de anticorpos. Ressonâncias magnéticas multiparamétricas (RMmps) foram feitas durante a avaliação pré-operatória em 13 pacientes dos quais coletamos amostras de sangue e urina correspondentes. Todos os pacientes foram submetidos a exames de ressonância magnética de 1,5 T. As sequências convencionais de ressonância magnética incluíam imagens ponderadas em T1 de eco gradiente axial, imagens ponderadas em T2 com e sem supressão de gordura. Sequências de imagem ponderadas por difusão

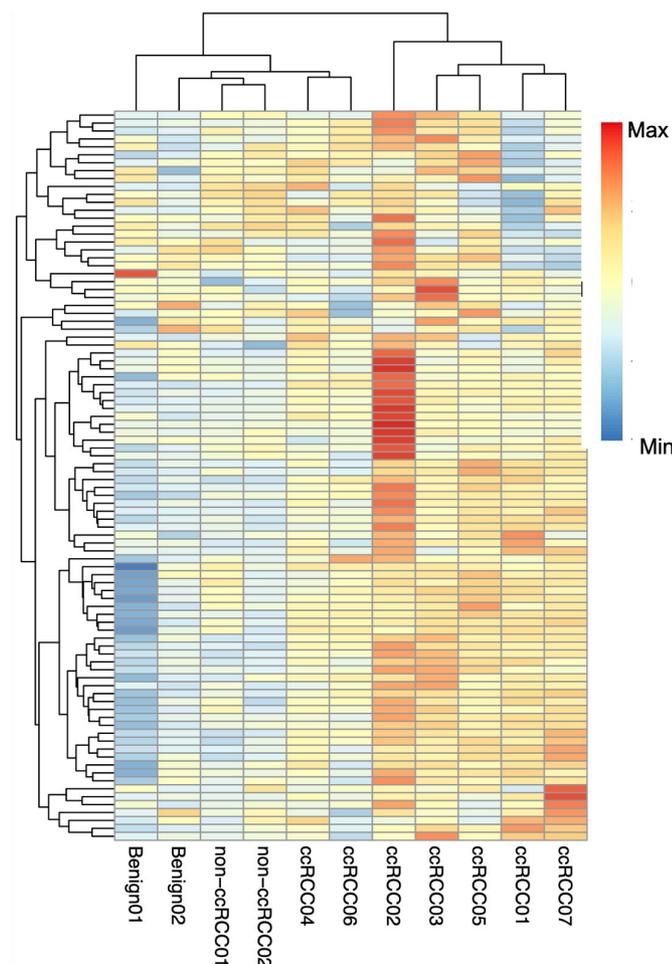


Figure 1. Unsupervised clustering analysis of inflammatory markers in urine.

(DWI) foram realizadas para estimar os parâmetros de difusão. Para as sequências dinâmicas com contraste (DCE), foi realizada administração intravenosa de Gadobutrol (0,1 mmol / kg). Os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC) foram estimados sobre os valores de intensidade do sinal na área tumoral. A análise foi realizada na plataforma MATLAB (versão R201b, MathWorks, Natick, MA, EUA). O coeficiente de difusão (D), o coeficiente de perfusão (D*) e a fração de perfusão (PF) foram calculados no tumor usando o modelo intravoxel Incoerente (IVIM) com ajuste bayesiano bioexponencial. A análise foi realizada por dois observadores em consenso.

A análise dos marcadores inflamatórios na urina mostrou a presença de dois grupos: grupo 1 (não inflamatórios) e 2 (inflamatórios) (Figura 1). O teste exato de Fisher revelou uma diferença estatisticamente significativa na proporção de casos ccRCC e não ccRCC entre os grupos ($p = 0,0455$). A análise da expressão diferencial de proteínas entre os grupos 1 e 2 descritos mostrou uma suprarregulação significativa de proteínas inflamatórias em amostras de pacientes com ccRCC em comparação com casos sem

ccRCC (Figura 2).

A análise radiômica da RMmp e proteômica de Olink revela uma assinatura do ccRCC que associa coeficientes de RMmp e marcadores proteômicos inflamatórios. Foi encontrada uma correlação positiva significativa entre as avaliações do mapa ADC, PF e D na RMmp com o marcador proteômico EN.RAGE. O EN.RAGE está superexpresso em células imunes derivadas de mielócitos, neutrófilos e macrófagos e já é associado a um pior prognóstico no carcinoma hepatocelular⁴. Além disso, a avaliação da PF na RMmp também teve uma correlação positiva significativa com outro marcador proteômico, o CCL23 (Figura 3). O CCL23 promove o recrutamento de linfócitos T e monócitos, inibe a proliferação de células progenitoras mielóides e induz a angiogênese⁵.

Quando analisados em conjunto, esses dados sugerem que os achados no panorama imunológico das PMRs podem distinguir tumores ccRCC tão eficazmente quanto biópsias renais. A análise detalhada do meio inflamatório durante o estágio inicial do ccRCC também pode identificar novos alvos para imunoterapias nos estágios mais avançados da doença.



ANVISA APROVA A NOVA INDICAÇÃO DE ENZALUTAMIDA: câncer de próstata metastático sensível à castração sem uso de docetaxel concomitante.¹

XTANDI® é a única opção terapêutica no Brasil
com as 3 indicações em bula:

CPRCm, CPRCnm e agora CPSCm.



Saiba mais no
GU Experts:

Clique aqui

use o QR Code



ou

Clique aqui para acessar a bula de Xtandi® para profissionais
de saúde na íntegra.



1. Publicação Anvisa. Acessado em 18.08.2020 às 16h00.
http://portal.anvisa.gov.br/en_US/noticias/-/asset_publisher/FXrxp9qY7FbU/content/nova-indicacao-terapeutica-para-cancer-de-prostata/219201/pop_up?
_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_languageId=en_US#:~:text=A%20Ag%C3%Aancia%20Nacional%20de%20Vigil%C3%A2ncia,n
%C3%A3o%20metast%C3%A1tico%20resistente%20%C3%A0%20castra%C3%A7%C3%A3o.
ONCO-PROM-053-20 - AGO 2020.

Análise radioproteômica como preditor do tipo histopatológico no câncer renal

▼ Continua na página 10

Em resumo, encontramos 2 grupos de proteínas que podem auxiliar na distinção dos subtipos histológicos entre ccRCC e não ccRCC. Além disso, também descrevemos um protocolo de ressonância magnética que se correlaciona com a expressão de biomarcadores pró-inflamatórios na urina e pode refletir alterações no microambiente tumoral sem a necessidade de biópsias renais. Esses

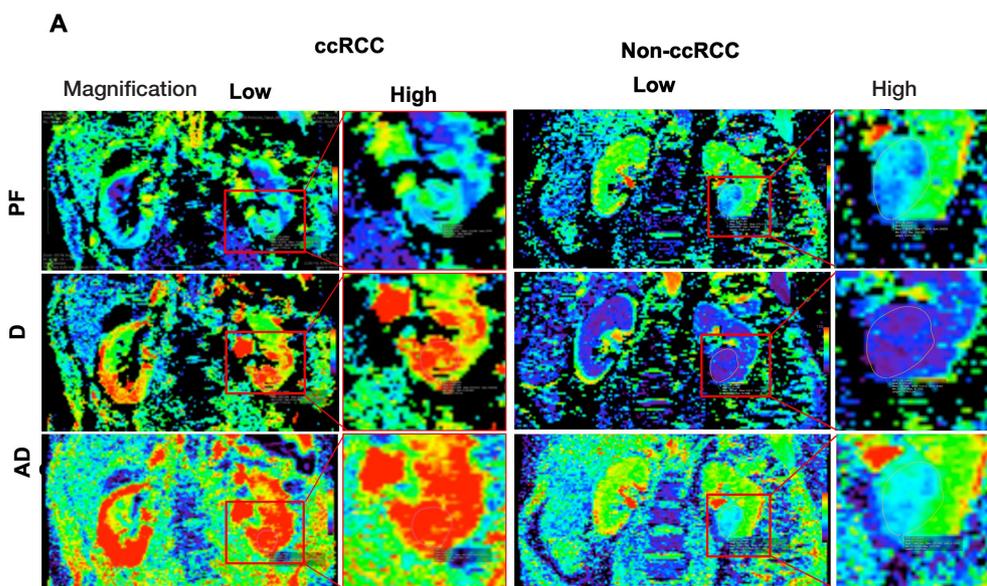


Figure 3. A, correlative analysis of mpMRI radiomics and Olink proteomics reveals ccRCC signature associated with inflammation and mpMRI coefficients. B, significant positive correlation was found between EN.RAGE and ADC, PF and D.

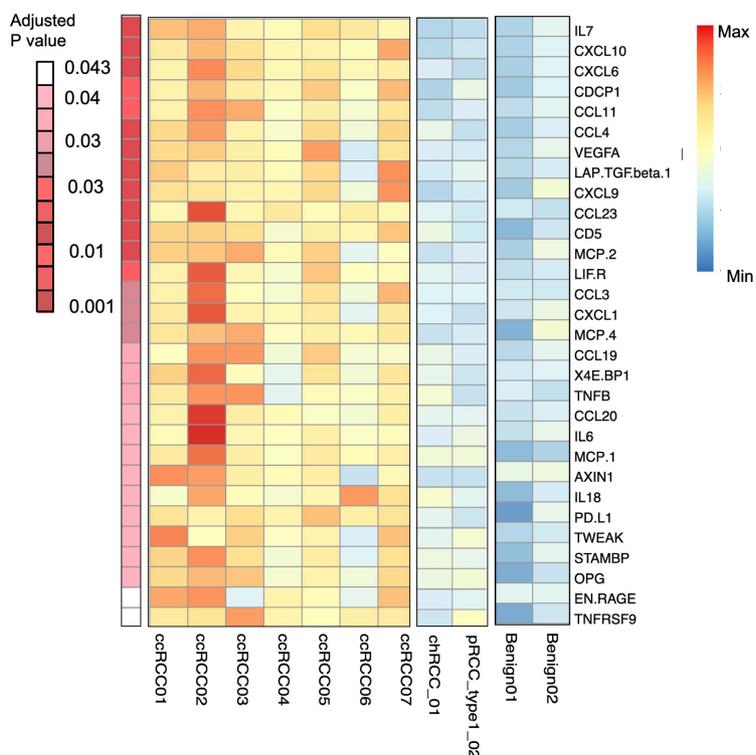


Figure 2. Differential protein expression analysis between described clusters 1 and 2.

achados precisam de validação adicional com tecido tumoral e uma coorte maior de pacientes. No entanto, esta abordagem pode fornecer uma nova estratégia não invasiva para identificar biomarcadores prognósticos e diagnósticos na urina que predizem: tumores malignos que podem requerer terapia cirúrgica; tumores benignos ou indolentes que poderiam ser tratados de forma menos agressiva e o perfil do microambiente tumoral das PMRs. Estudos futuros diretamente no tecido tumoral, onde amostras correspondentes de urina e plasma estão disponíveis, serão necessários para validar nossos resultados. ♦

1. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y et al: European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019; **75**: 799.
2. Sanchez A, Feldman AS and Hakimi AA: Current management of small renal masses, including patient selection, renal tumor biopsy, active surveillance, and thermal ablation. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 3591.
3. Ge P, Wang W, Li L et al: Profiles of immune cell infiltration and immune-related genes in the tumor microenvironment of colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2019; **118**: 109228.
4. Cai H, Ye BG, Ao JY et al: High expression of S100A12 on intratumoral stroma cells indicates poor prognosis following surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2018; **16**: 5398.
5. Arruda-Silva F, Bianchetto-Aguilera F, Gasperini S et al: Human neutrophils produce CCL23 in response to various TLR-agonists and TNFα. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; **7**: 176.

Adaptação celular defeituosa determina resposta ao ADT



Niall Corcoran, PhD, FRACS(Urol)
Parkville, Victoria, Australia

Tradução: Dr. Filemon A. Silva Casafus, mD, PhD
Hospital Unimed Bauru

de sinais androgênicos profundos (Figura 1). Homens considerados com alto risco de recidiva pós-prostatectomia radical com base em seu grau de tumor, estágio clínico e/ou PSA sérico foram tratados com uma combinação de degarelix (um antagonista do LHRH), abiraterona (inibidor de síntese de andrógeno), bicalutamida (antagonista do receptor de androgênio) e prednisolona por 24 semanas antes de prosseguir para a cirurgia.

Embora cada paciente tenha experimentado uma resposta bioquímica significativa, com o PSA sérico caindo em >95%, a resposta patológica foi muito mais

O efeito terapêutico dos agentes do receptor androgênico alvo no câncer de próstata primário é bastante variável, mas a regressão completa do tumor é incomum¹. Para obter insights sobre quais fatores são importantes na determinação da resposta, analisamos integralmente amostras de tumores pré e pós-tratamento de um estudo neoadjuvante fase II de bloqueio

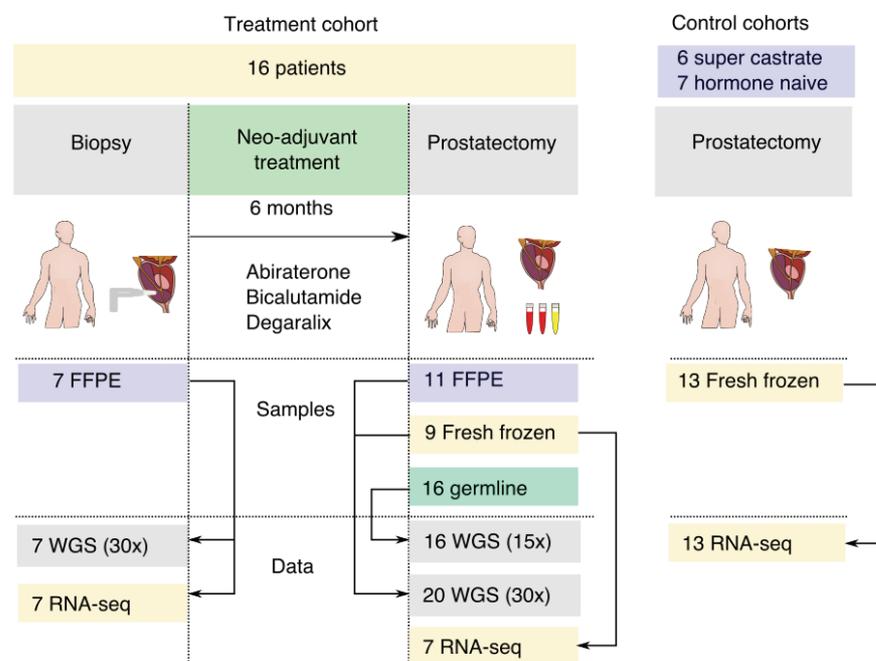


Figura 1. Amostras utilizadas na análise

▼ Continua na página 12

Minas Medical

ENDEREÇO
R. Santa Quitéria, 432 - Carlos Prates
Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil

TELEFONE
(31) 2112-5151

EMAIL
minasmedical@minasmedical.com.br



A Minas Medical é uma empresa importadora, distribuidora, com logística própria e infraestrutura para produção, assistência técnica e locação de artigos/equipamentos médicos hospitalares.

Além de toda expertise de **30 anos** de mercado, a Minas Medical conta ainda em seu portfólio de produtos e serviços:

- . Atendimento rápido e eficiente;
- . Uma Equipe exclusiva e com amplo conhecimento da área;
- . Tecnologia e equipamentos de última geração;
- . Logística Inteligente - o que faz com que nossa entrega seja muito mais ágil, eficaz e confiável;
- . Certificações e padronização de processos;
- . Política de COMPLIANCE - a Minas Medical está alinhada ao Programa de Combate à Corrupção, com o objetivo de fortalecer os conceitos de Conduta e ética aplicada em seus negócios e suas atividades.

Quando ética, profissionalismo e produtos de qualidade caminham juntos.

www.minasmedical.com.br



Conheça a Minas Medical.



Adaptação celular defeituosa determina resposta ao ADT

▼ Continua na página 10

variável, sendo observado três padrões diferentes. Um quarto dos pacientes foram responsivos, definidos como resposta patológica completa ou doença residual mínima (<0,1 cc de tumor residual e nenhum padrão Gleason 4/5), com um número semelhante de não responsivos (tumores residuais de alto volume sem evidência histológica de regressão do tumor). Os demais pacientes responderam parcialmente, com tumores residuais >0,1 cc ou com persistência elementos de alto grau, mas com evidência histológica de involução do tumor. Não houve associação significativa entre características clínicas e patológicas pré-tratamento e extensão da resposta tumoral.

Em pacientes que desenvolvem câncer de próstata progressivo resistente à castração, a reativação da sinalização do receptor androgênico através de uma série de mecanismos (por exemplo, amplificação ou mutação genética do receptor androgênico; vias sintéticas de sinalização androgênicas alternativas ou aprimoradas; surgimento de

ligações variantes de receptores constitutivamente ativos, etc.) é um impulsionador significativo de progressão do tumor². No entanto, investigações iniciais demonstraram que esses não estavam presentes antes do tratamento nos pacientes não respondedores, nem em tumores residuais persistentes, sugerindo que outros mecanismos estão em jogo.

Para investigar quais seriam esses mecanismos, realizamos um amplo quadro de genoma de genes supra-regulados em tumores residuais em comparação com amostras de biópsia pré-tratamento, assim como uma coorte não tratada de homens com características semelhantes de alto risco. Encontramos uma supra-regulação significativa dos genes envolvidos na Transição Epitélio-Mesenquimal (TEM, um tipo de reprogramação celular que está associada com resistência à apoptose diante de estresse celular aumentado³) em tumores residuais, mas não em amostras resistentes à castração. Curiosamente, essas alterações também foram observadas no epitélio benigno persistente da próstata, sugerindo que pode ser um mecanismo universal de sobrevivência celular após a inibição aguda de sinalização do receptor androgênico.

Estudos genômicos revelaram

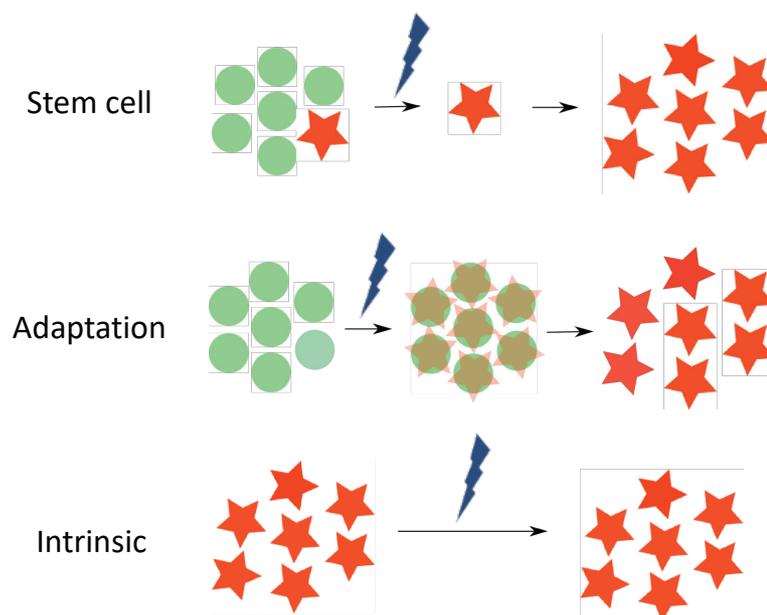


Figura 2. Modelos potenciais de persistência de células tumorais

que muitos cânceres primários de próstata não são compostos por um único clone celular, mas são mais comumente uma mistura de diferentes populações celulares (tanto clonais quanto subclonais), que abrigam aberrações de DNA distintas⁴. Uma explicação potencial para a persistência de células tumorais é que o tratamento seleciona células inerentemente resistentes (por exemplo, células-tronco cancerígenas), que podem então adquirir novas lesões genômicas que lhes permitem expandir e repovoar a massa tumoral (Figura 2). Para determinar como as populações de células tumorais mudaram com o tratamento, realizamos sequenciamento de genoma inteiro de biópsia pré-tratamento e amostras de tumores residuais pós-tratamento. Em seguida, usamos mutações de alta confiança para estimar o número de populações celulares em cada espécime, e rastrear como elas mudaram com o tratamento. Coerentemente com os relatórios anteriores, observamos heterogeneidade intratumoral no nível subclonal na maioria dos pacientes. No entanto, em pacientes sem resposta ao tratamento, não vimos nenhuma mudança na população de células tumorais sugerindo que a resistência é intrínseca a essas células, em vez de um traço selecionado. Em contraste, em pacientes com regressão tumoral, observamos o esgotamento seletivo de uma população sensível ao tratamento, sugerindo que a proporção dessa população presente no pré-tratamento do tumor determina resposta objetiva.

Focamos então em aberrações

genômicas que estavam presentes nas amostras pré-tratamento, mas ausentes nas resistentes, e identificamos que a deleção do *SNAI2*, um regulador mestre do TEM que é consistentemente supra-regulado em tumores persistentes, co-segregado com subclones regressivos. Confirmamos isso utilizando o FISH, demonstrando que a proporção de células tumorais com deleção *SNAI2* pré-tratamento correlacionava fortemente com resposta objetiva.

Juntos, nossos dados sugerem que a falha na implementação de uma via de sobrevivência chave em resposta à supressão da sinalização androgênica profunda devido à perda intratumoral variável de um regulador chave da plasticidade celular está por trás da ampla gama de respostas objetivas observadas. Embora tenhamos focado na deleção do *SNAI2*, é provável que outros mecanismos que inativam o *SNAI2* (por exemplo, a repressão transcricional através da metilação genética) ou afetam outros mecanismos chaves de TEM (por exemplo *ZEB2*) possam ser importantes. Este é um foco de trabalho contínuo. ♦

1. McKay RR, Ye H, Xie W et al: Evaluation of intense androgen deprivation before prostatectomy: a randomized phase II trial of enzalutamide and leuprolide with or without abiraterone. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 923.
2. Chaturvedi AP and Dehm SM: Androgen receptor dependence. *Adv Exp Med Biol* 2019; **1210**: 333.
3. Shibue T and Weinberg RA: EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; **14**: 611.
4. Wedge DC, Gundem G, Mitchell T et al: Sequencing of prostate cancers identifies new cancer genes, routes of progression and drug targets. *Nat Genet* 2018; **50**: 682.



SCORPION R1

ENDOSCÓPIOS DIGITAIS RÍGIDOS E FLEXÍVEIS SISTEMA "ONE-FOR-ALL" RUSSEr

Ureterorenoscópio Flexível Digital



- Tecnologia CMOS: chip-on-the-tip de alta definição e resolução de imagem 400X400 tudo em um espaço reduzido, reproduzindo de forma fiel as características dos tecidos e vasos, fornecendo imagens em tempo real do trato urinário.

- Tecnologia LED oferecendo uma perfeita iluminação e luz branca. Não precisa de cabo de fibras ópticas e nem fonte de luz.

- Por ter ponta distal atraumática é de fácil introdução na Baina de Acesso.



A Russer produz Ventiladores Pulmonares com Licença e Patente da NASA | JPL. Divulgue e informe em seu Hospital.

Russer[®]
INDÚSTRIA MÉDICA

A modulação de pulso com a tecnologia Moses melhora a litotripsia com técnica popcorn



Kristian Black, MD, MS

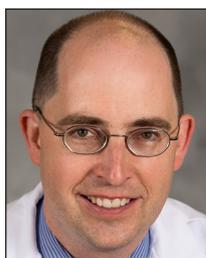


Ali H. Aldoukhi, MBBS, MS



Timothy Hall, PhD

Ann Arbor, Michigan



William Roberts, MD



Khurshid Ghani, MD



Joel Teichman, MD, FRCS

Vancouver, British Columbia, Canada

Ann Arbor, Michigan

Tradução: Dr. Fábio Vicentini e Dr. Marcelo Swarcz
H. Brigadeiro de São Paulo

Litotripsia a laser com Holmium modulada por pulso, com Moses Technology™ (Lumenis), em que a energia óptica do pulso do laser é dividida em dois pulsos, cria um canal de vapor com o pulso inicial através do qual o segundo pulso viaja.(1)

A configuração de distância de Moses (DM) é otimizada para fornecer radiação a uma distância de 1-2 mm, preservando a densidade de energia entregue à superfície da pedra. Usar o modo DM ao trabalhar à distância pode conferir uma vantagem única para a litotripsia a laser, especialmente

ao empregar uma técnica popcorn no cálice renal durante procedimentos dusting, uma vez que o movimento dos fragmentos torna difícil manter a ponta da fibra próxima à superfície da pedra, em todos os momentos. Embora os estudos tenham mostrado que a modulação do pulso pode aumentar a fragmentação do cálculo (1-3), não há artigos que demonstrem a eficácia da modulação do pulso durante o popcorn. Em um estudo com um sistema de laser Ho: YAG não modulado, o pulso curto (PC) foi considerado superior ao modo de pulso longo para litotripsia popcorn, sendo que as configurações de alta potência tiveram a maior fragmentação sublimimétrica (4). Isto ocorre pois

a radiação Ho: YAG é prontamente absorvida na água, o que faz a modulação de pulso em teoria melhorar a eficácia, fornecendo mais fótons através do túnel de vapor inicial para fragmentos de pedra em movimento constante durante a litotripsia popcorn

Escolhemos investigar o efeito da modulação de pulso Ho: YAG durante a litotripsia a popcorn em um modelo in vitro na distribuição do tamanho do fragmento e massa do fragmento dissolvida em fluido (massa inicial do fragmento - massa seca final de todos os fragmentos peneiráveis). BegoStones foram fragmentados usando um laser Ho: YAG 120W (P120 Moses, Lumenis) e uma fibra de Moses de núcleo de 230 µm introduzida através de um ureteroscópio LithoVue (Boston Scientific). Um tubo de ensaio com bulbo de vidro de 11 mm serviu como nosso modelo calicinal. Usando o modo PC e DM, avaliamos as configurações de 20W (1Jx20Hz; 0,5Jx40Hz) e 40W (1Jx40Hz; 0,5Jx80Hz), fornecendo um total de 4,8 kJ para todos os testes. Usando análise de vídeo

de alta velocidade, estudamos o impacto do laser - definido como o número de pulsos que atingiram a pedra durante 1 segundo dividido pela frequência de pulso - para ver se isso poderia explicar as diferenças nos resultados entre os modos estudados.

Nosso estudo teve várias descobertas importantes. O modo DM resultou em uma distribuição de tamanho de fragmento menor para as configurações de 20W e 40W, exceto para a configuração de alta frequência de 80Hz / 40W (Figura 1). Em particular, para a configuração 1J x 20Hz, DM resultou em mais massa dissolvida no fluido e uma distribuição mais baixa de fragmentos ≥2 mm em comparação com PC (p <0,05) (Figura 2). Independentemente do modo de pulso, configurações de frequência mais altas produziram menos fragmentos grandes (≥2 mm) quando comparadas com configurações de frequência mais baixa de potência igual (Figura

▼ Continua na página 15

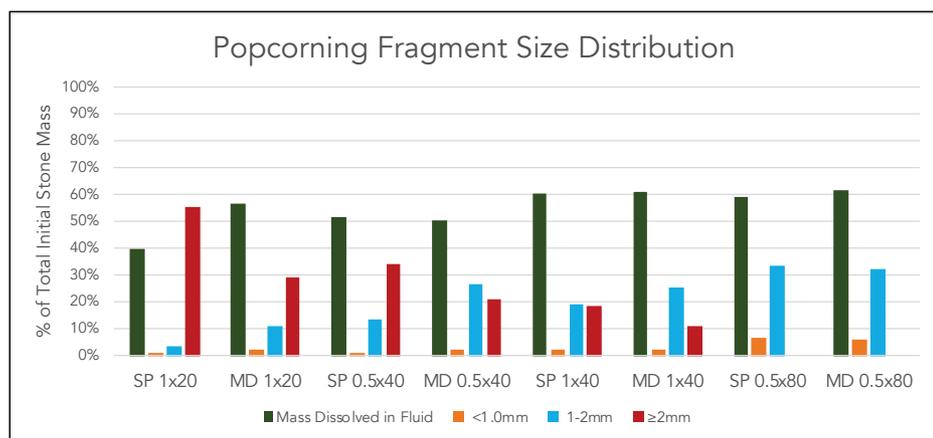


Figura 1. Distribuição do tamanho do fragmento para configurações de 20 W e 40 W após litotripsia a laser pipoca em um modelo calicinal in-vitro.

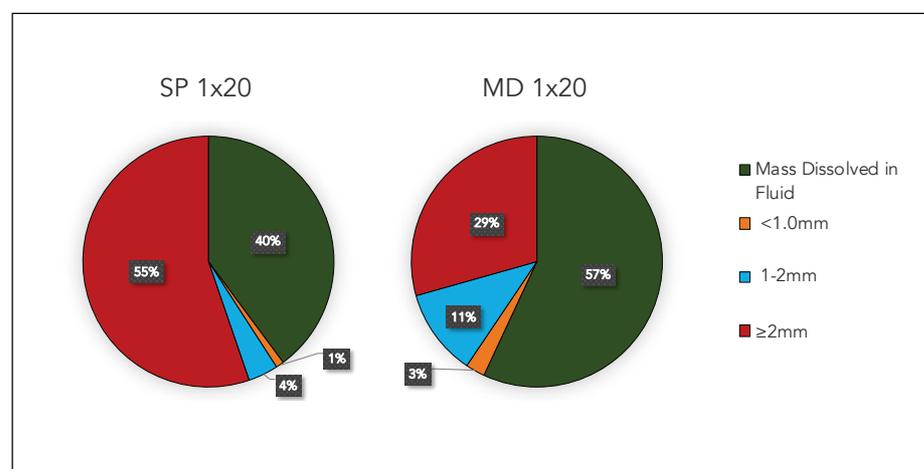


Figura 2. Distribuição de tamanho de fragmento para pulso curto (PC) e distância de Moses (DM) a 1J x 20 Hz após litotripsia a laser pipoca em um modelo calicinal in-vitro

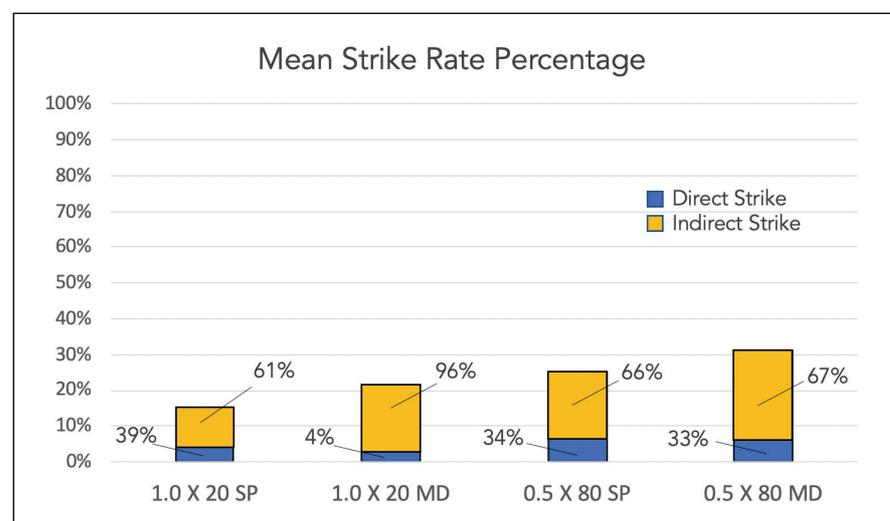


Figura 3. Taxa de ataque de fragmentação do laser durante litotripsia a laser pipoca para configurações de 20 W e 40 W usando o modo Short Pulse (PC) e Moses Distance (DM).

A modulação de pulso com a tecnologia Moses melhora a litotripsia com técnica popcorn

▼ Continua na página 14

1). Para a configuração de 20 W, ocorreram mais pulsos de laser diretos ao usar o modo PC, mas o modo DM foi associado a uma proporção mais alta de pulsos indiretos e taxa de pulso total (Figura 3). No geral, a taxa de pulso total do laser foi maior para DM do que PC: 15% (PC / 1J x 20 Hz) vs. 22% (DM / 1J x 20 Hz) e 25% (PC / 0,5J x 80 Hz) vs. 31% (DM / 0,5J x 80 Hz). Surpreendentemente, descobrimos que a maioria dos pulsos foram indiretos. Este resultado foi inesperado devido a estudos prévios que destacaram a importância da fibra do laser à distância do cálculo para a fragmentação do cálculo durante o

popcorn (2-4). Apesar do modo PC produzir mais pulsos diretos do que DM a 1J x 20 Hz, ele ainda teve um desempenho menos favorável. Isso sugere que os pulsos indiretos que ocorrem ao usar o DM podem ser mais eficazes do que os pulsos indiretos que ocorrem durante o modo PC (muito provavelmente devido à sua otimização para energia fornecida à distância).

Nossos dados demonstram que a modulação de pulso confere uma vantagem principalmente para as configurações de 20 W de baixa potência ao avaliar a distribuição do tamanho do fragmento. A quantidade de fragmentos ≥ 2 mm é reduzida, uma característica benéfica, pois agora é aceito que esses fragmentos maiores têm maior probabilidade de aumentar de tamanho e requerem intervenção ureteroscópica adicional. A modulação de pulso

com essa configuração de baixa potência também pode ser atraente para limitar a geração de calor e melhorar a visualização durante a litotripsia a laser de alta potência (5). Estudos clínicos são necessários para entender se as diferenças que observamos se traduzem em melhores resultados cirúrgicos. Trabalhos futuros com o uso de sensores de detecção de distância para otimizar a fragmentação com base na posição da pedra em relação à ponta da fibra podem aumentar os impactos diretos e indiretos e melhorar ainda mais os resultados. Para obter mais informações, consulte o artigo completo "A modulação de pulso com a tecnologia Moses melhora a litotripsia popcorn" no World J Urol. 6 de junho de 2020. Doi: 10.1007 / s00345-020-03282-0. ♦

Agradecimentos: Este estudo foi

financiado por uma bolsa de pesquisa do Boston Scientific.

1. Elhilali MM, Badaan S, Ibrahim A et al: Use of the Moses technology to improve holmium laser lithotripsy outcomes: a pre-clinical study. J Endourol 2017; **31**: 598.
2. Aldoukhi AH, Roberts WW, Hall TL et al: Watch your distance: the role of laser fiber working distance on fragmentation when altering pulse width or modulation. J Endourol 2018; **33**: 120.
3. Brenton W, Daniel W, Evan C et al: Dusting efficiency of the Moses holmium laser: an automated in vitro assessment. J Endourol 2018; **32**: 1131.
4. Aldoukhi AH, Roberts WW, Hall TL et al: Understanding the popcorn effect during holmium laser lithotripsy for dusting. Urology 2018; **122**: 52.
5. Aldoukhi AH, Hall TL, Ghani KR et al: Caliceal fluid temperature during high-power holmium laser lithotripsy in an in vivo porcine model. J Endourol 2018; **32**: 724.
6. Black KM, Aldoukhi AH, Teichman JMH et al: Pulse modulation with Moses technology improves popcorn laser lithotripsy. World J Urol 2020; doi:10.1007/s00345-020-03282-0.



Traturil

fosfomicina trometamol

Apresentação:
com 1 e 2 sachês.¹

**Potência*
e Precisão****

no tratamento das
infecções urinárias¹⁻³



* Concentração urinária inicial 300x maior do que a CIM90 para *E.coli*.² ** 1 única dose é tão eficaz quando quinolonas e outros antimicrobianos usados por 5 a 7 dias.¹

Referências bibliográficas: 1. Bula do produto Traturil. 2. Gelfand M, Johnson R. single dose fosfomycin tromethamine: evaluation in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection. Adv Ther 1997; 14(2): 479. 3. Moroni M: Monuril in lower uncomplicated urinary tract infections in adults. Eur Urol 1987; 13(suppl 1):101-104.

TRATURIL (fosfomicina trometamol). Granulado. Embalagem com 1 ou 2 envelopes de 8 g de granulado. **USO ORAL/USO ADULTO. INDICAÇÕES:** Traturil é indicado para o tratamento de curta duração de infecções bacterianas sem complicações das vias urinárias baixas, como: cistite aguda e recidivante (recorrente), síndrome uretrovesical bacteriana aguda, uretrite inespecífica, bacteriúria assintomática na gravidez e infecção urinária pós-operatória. E ainda está indicado na profilaxia da infecção urinária pós-cirúrgica ou nas intervenções instrumentais do trato urinário. **CONTRAINDICAÇÕES:** Traturil é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à fosfomicina e/ou a quaisquer componentes da formulação. Pacientes com insuficiência renal grave e pacientes submetidos a hemodiálise. Este medicamento é contraindicado para uso por crianças sem orientação médica. Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Uso em idosos. Seguir as orientações médicas e gerais descritas na bula. Uso em crianças A dose, a eficácia e a segurança do uso de Traturil em crianças menores de 12 anos de idade não foram estabelecidas nos estudos clínicos. Uso na insuficiência renal. Concentrações urinárias de fosfomicina permanecem eficazes por 48 horas após uma dose normal se a depuração de creatinina for acima de 10mL/min. Uso na insuficiência hepática. Não é necessário o ajuste de dose em portadores de doença no fígado. **Gravidez e lactação:** Gravidez - O uso de Traturil pode ser considerado durante a gravidez conforme orientação médica. Lactação - A fosfomicina é excretada no leite humano em um baixo nível, portanto, a fosfomicina pode ser usada durante a amamentação, depois de uma única dose oral, conforme orientação médica. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Atenção diabéticos:** este medicamento contém SACAROSE. O uso deste medicamento não é recomendável em pacientes com doenças hereditárias de intolerância à frutose, mal absorção da glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A metoclopramida, não deve ser administrada junto com Traturil porque diminui as concentrações sanguíneas e a excreção urinária da fosfomicina. A fosfomicina pode alterar o INR (razão normalizada internacional). Todavia, atividade antagonista contra Vitamina K mais comumente ocorre com outros antibióticos (e.g., fluoroquinolonas, macrolídeos, cotrimoxazol, ciclinas, determinadas cefalosporinas). **REAÇÕES ADVERSAS:** Traturil é bem tolerado. Reações adversas regredem rapidamente após descontinuação. As reações comuns são: diarreia, náusea, dispepsia, vulvovaginite, cefaleia e tontura. **POSOLOGIA:** Dissolver o conteúdo do envelope de Traturil em um copo d'água (50 a 75 mL). A solução deve ser ingerida de estômago vazio imediatamente após o preparo e preferencialmente à noite antes de deitar e depois de urinar. A posologia usual consiste em uma dose única de 1 envelope para infecções agudas podendo variar de acordo com a gravidade da doença e a critério médico. Para infecções por pseudomonas, proteus e enterobacter: 2 envelopes no total sendo 1 envelope a cada 24 horas; profilaxia das infecções urinárias após as intervenções cirúrgicas e manobras instrumentais: administrar 2 envelopes no total sendo que, para intervenções a primeira dose deve ser administrada 3h antes da intervenção e a segunda dose 24 horas depois. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.** Reg. MS nº 1.0118.0618. APSEN FARMACÊUTICA S.A. Traturil_V01.

CONTRAINDICAÇÕES: Traturil é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à fosfomicina e/ou a quaisquer componentes da formulação. Pacientes com insuficiência renal e pacientes submetidos a hemodiálise. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A metoclopramida, não deve ser administrada junto com Traturil porque diminui as concentrações sanguíneas e a excreção urinária da fosfomicina.



Julho/2020.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados para prescrever ou dispensar medicamentos.



CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 16 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
www.apsen.com.br

CCR8: novo candidato terapêutico direcionado a Tregs em tecido tumoral CCR



Atsunari Kawashima, MD, PhD
Suíta, Osaka, Japan
Departamento de Urologia, Escola de Graduação em Medicina, Universidade de Osaka

Tradutor: Dr. Wilson Busato Jr. e Dra. Leticia Leão

Os inibidores de imunocheck point (ICI) são mais eficazes no tratamento do carcinoma de células renais (CCR) do que os agentes convencionais direcionados ao alvo molecular e, como resultado, nós os usamos tanto no tratamento de 1ª linha quanto de 2ª linha na prática geral¹. No entanto, devido a eficácia e segurança limitadas da terapia com ICI, é necessário estabelecer nova imunoterapia contra o câncer. Em nosso estudo anterior, a população de células T CD8 esgotadas e células T reguladoras de CD4 (Tregs) estavam aumentadas em pacientes com CCR com o tumor de grau mais alto, esclarecendo que o grau do tumor poderia se tornar um marcador prognóstico de pacientes com CCR tratados com monoterapia com nivolumabe². As células T reguladoras de CD4 desempenham um papel importante na construção do estado imunológico dentro do microambiente tumoral, e a depleção de Tregs pode se tornar uma nova estratégia para superar a resistência terapêutica à terapia com ICI. Portanto, a identificação de uma molécula específica que infiltre o tecido tumoral Tregs (TIL-Tregs) poderá maximizar o efeito terapêutico, evitando os severos eventos imunológicos adversos induzidos pela depleção sistêmica de Tregs. Aqui, o objetivo deste estudo é identificar moléculas de superfície específicas para TIL-Tregs em pacientes com CCR e explorar a possibilidade de um alvo terapêutico usando modelos de xenoinxerto. Primeiro, extraímos quatro populações de CD4, incluindo Tregs, do sangue periférico e do tecido tumoral de 3 pacientes com CCR que foram submetidos à ressecção cirúrgica.

Por sequenciamento de RNA, comparamos perfis de expressão gênica entre 4 populações (Fig. 1a) e identificamos o CCR8 como um gene específico para TIL-Tregs em comparação com as células T CD4 convencionais em tecidos tumorais e as Tregs em PBMC (Fig. 1b). A análise de citometria de fluxo mostrou que o CCR8 se expressou especificamente na superfície de TIL-Tregs. Em 18 pacientes com CCR, a intensidade de CCR8 em CD4 Tregs foi mais alta em comparação com células T CD8 e células T CD4 convencionais ($p < 0,001$) (Fig. 2a) e CCR8 co-expresso com FOXP3 na maioria das CD4 Tregs ($p < 0,001$) (Fig. 2b). No conjunto de dados do atlas do genoma do câncer, o prognóstico dos pacientes com maior expressão de CCR8 ($n = 313$) foi significativamente pior do que o dos pacientes com menor expressão de CCR8 ($n = 209$) ($p < 0,001$).

Em segundo lugar, testamos o potencial terapêutico do anticorpo direcionado ao CCR8, uma molécula específica para TIL-Tregs. Em estudo in vitro, confirmamos que o anticorpo terapêutico anti-CCR8 de

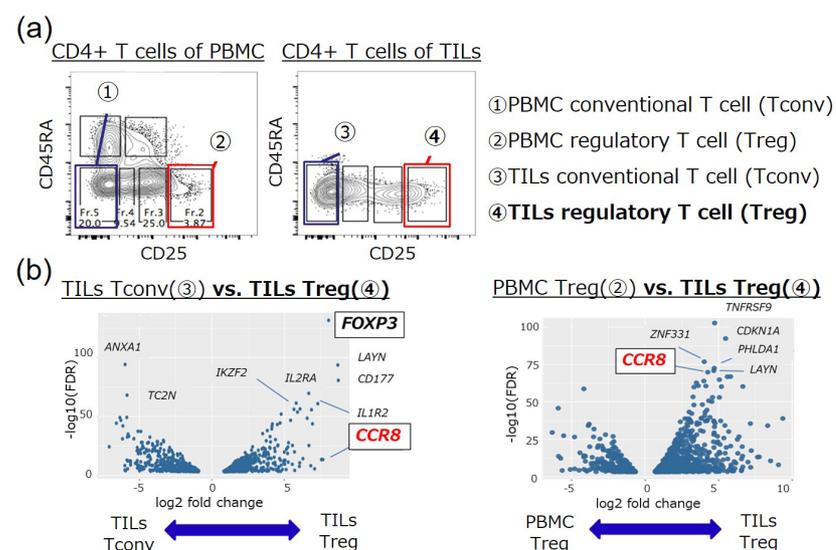


Figura 1. Identificação de CCR8, um gene específico para Tregs no microambiente tumoral.

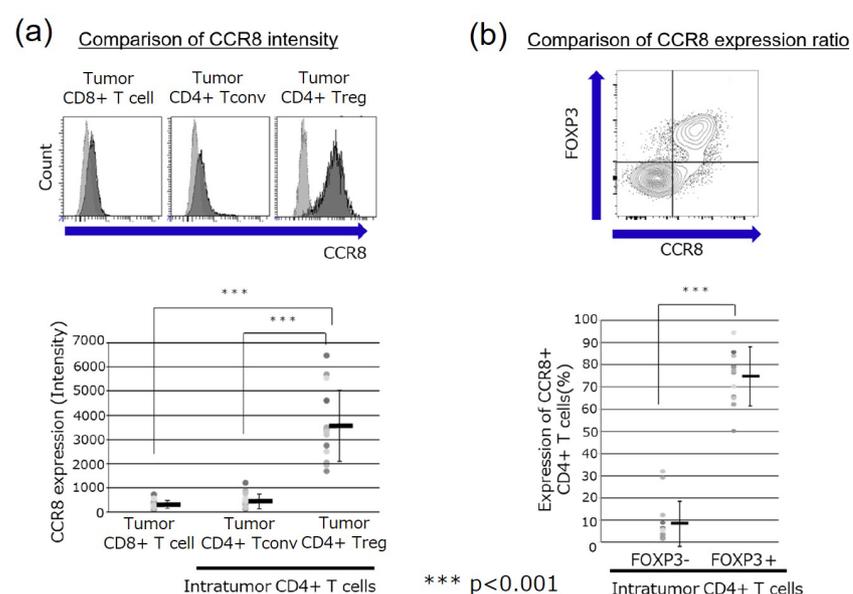


Figura 2. CCR8 especificamente expresso em Tregs no microambiente tumoral.

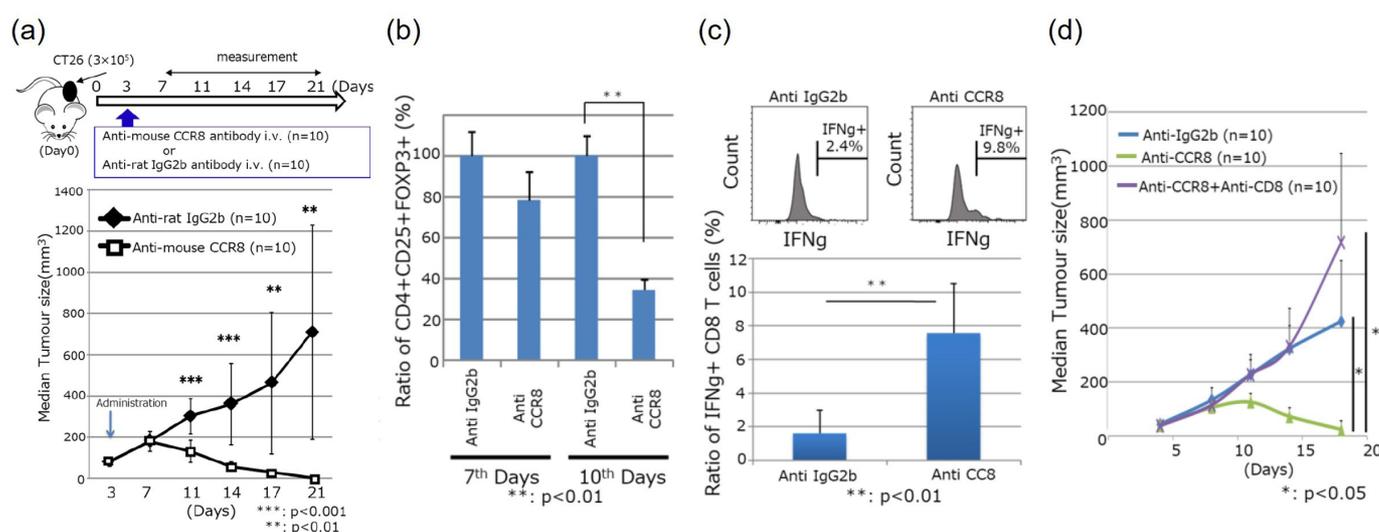


Figura 3. O anticorpo anti-CCR8 de camundongo mostrou efeitos antitumorais através de células T CD8 + pela depleção de Tregs intratumorais.

camundongo tinha citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos e atividade neutralizante. Quando o anticorpo anti-CCR8 foi administrado ao modelo de xenoinxerto usando a linha celular de câncer de cólon de camundongo (CT26),

CD4 Tregs no microambiente tumoral foram significativamente esgotados (Fig. 3b) e expressão de IFNγ de células T CD8 aumentou significativamente no 10º dia ($p < 0,001$) (Fig. 3c). Como resultado, uma redução notável do tumor foi

alcançada ($p < 0,01$) sem a perda de peso ponderal e os efeitos colaterais graves, como a doença autoimune (Fig. 3a). Curiosamente, a depleção de ambos, células T

CCR8: novo candidato terapêutico direcionado a Tregs em tecido tumoral CCR

▼ Continua na página 16

CD8 e CCR8, neutraliza a redução do tumor, mostrando que a eficácia do anticorpo anti-CCR8 é mediada por células T CD8 (Fig. 3d). Finalmente, a administração do anticorpo anti-CCR8 ao modelo de xenoinxerto usando células de câncer de rim de camundongo (RAG) mostrou um efeito significativo na redução do tumor em comparação com o anticorpo anti-PD-1 e anticorpo anti-PD-L1 ($p < 0,05$) (Fig 4). Historicamente, o CCR8 foi identificado como um quimioatratante de monócitos e mostrou ter sete domínios transmembrana e expressão em monócitos, timo³. Em células Treg CD4, o CCR8 foi relacionado ao aumento da regulação como receptores de quimiocinas juntamente com o CCR4. A expressão do CCR8 foi identificada preferencialmente em TIL-Tregs que exibem quimiotaxia

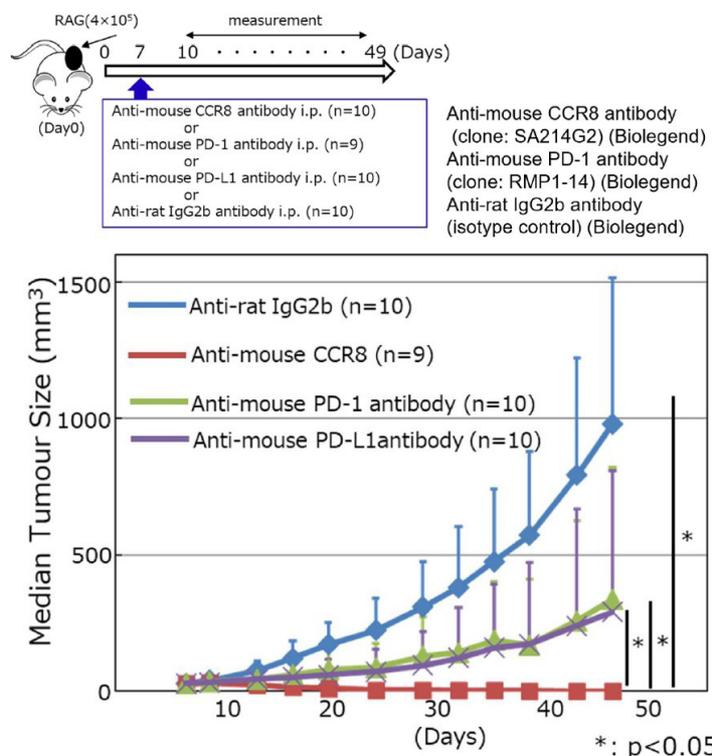


Figura 4. O anticorpo anti-CCR8 de camundongo mostrou melhores efeitos antitumorais do que o anticorpo anti-PD-1 e PD-L1 contra linhas de células CCR.

para o ligante CCR8 CCL1³ e confirmamos que a expressão de CCR8 foi significativamente maior do que a de CCR4 em tecidos tumorais CCR (dados não

mostrados). Alguns ensaios clínicos revelaram que o anticorpo anti-CCR4 depletou Tregs⁴. Assim, o anticorpo anti-CCR8 pode se tornar uma nova imunoterapia

promissora contra o câncer visando TIL-Treg mais especificamente.

Em conclusões, identificamos o CCR8 como uma molécula específica para TIL-Tregs de pacientes com CCR. O anticorpo terapêutico anti-CCR8 é uma promissora imunoterapia contra o câncer, com menos efeitos colaterais e maior resposta. ♦

1. National Comprehensive Cancer Network: Kidney cancer (version 1.2021). National Comprehensive Cancer Network 2020. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
2. Kawashima A, Kanazawa T, Kidani Y et al: Tumor grade significantly correlates with total dysfunction of tumor tissue-infiltrating lymphocytes in renal cell carcinoma. Sci Rep 2020; 10: 6220.
3. De Simone M, Arrigoni A, Rossetti G et al: Transcriptional landscape of human tissue lymphocytes unveils uniqueness of tumor-infiltrating T regulatory cells. Immunity 2016; 45: 1135.
4. Kurose K, Ohue Y, Wada H et al: Phase Ia study of FoxP3+ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients. Clin Can Res 2015; 21: 4327.

Ingredientes nutracêuticos comuns em medicina sexual



Richard J. Fantus, MD



Nelson E. Bennett, Jr., MD, FACS

Chicago, IL 60611

Tradutor: Dr. Felipe Placco Araujo Glina Faculdade de Medicina do ABC

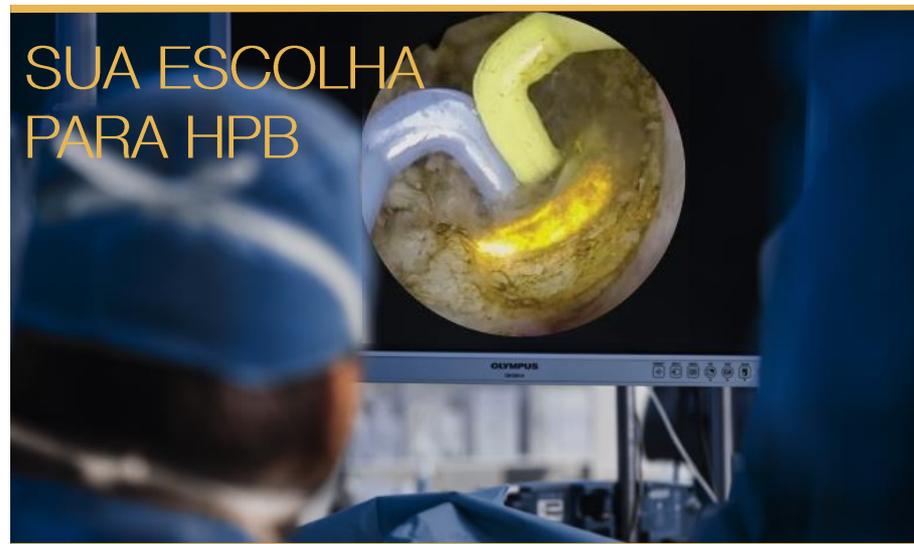
Quase metade dos adultos americanos usa suplementos dietéticos para melhorar sua saúde, tornando fundamental para os urologistas ter algum conhecimento do panorama dos nutracêuticos.^{1,2} Um suplemento, conforme definido pela Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, é uma “vitamina ; mineral; erva ou outro botânico; aminoácido; substância dietética para uso pelo homem para complementar a dieta, aumentando a ingestão alimentar total; ou um concentrado, metabólito, constituinte, extrato

ou combinação das substâncias anteriores.”³ Além disso, os suplementos “ não se destinam a tratar, diagnosticar, prevenir ou curar doenças ”e, portanto, estão proibidos de fazer tais alegações, no entanto, nem todos os produtos aderem a essas regras.^{1,3} Talvez mais preocupante seja que os rótulos dos produtos, o controle de qualidade dos ingredientes e a segurança pré-comercialização desses nutracêuticos são de responsabilidade exclusiva do fabricante.³

Diversos estudos têm mostrado que alguns nutracêuticos contêm contaminantes como inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE5i), esteróides anabolizantes, mofo e até metais pesados como o chumbo.⁴ Isso não apenas prejudica os efeitos dos ingredientes ativos do suplemento, mas alguns podem ser potencialmente perigosos para pacientes vulneráveis.

O reino da medicina sexual viu inúmeros nutracêuticos

▼ Continua na página 18



PLASMA
 Ressecção, Vaporização, Incisão e Enucleação.
 Tratamento individual com PLASMA.

OLYMPUS

Rua do Rócio, 430 - 2º andar, Vl. Olímpia - São Paulo / SP - Brasil
 Para mais informações ligue para (11) 3046-6400 ou visite-nos em: www.olympusamerica.com

in Olympus Medical Americas YouTube Olympus Medical & Surgical Americas

LOR 2011031

Ingredientes nutracêuticos comuns em medicina sexual

▼ Continua na página 17

comercializados para aumentar a função erétil e os níveis de testosterona.^{2,4} Frequentemente, esses produtos contêm mais de um ingrediente; embora alguns desses ingredientes tenham sido estudados em ensaios clínicos randomizados, muitos não foram investigados com tanto rigor.^{1,2,5,6}

Com base nas vendas de varejo da General Nutrition Corporation (GNC)TM, pesquisas geradas pelo Google.comTM e consultas da Amazon.comTM, há uma série de ingredientes nutracêuticos que são comumente encontrados no campo da medicina sexual.^{2,5,6}

Suplementos para melhorar a função erétil

Panax Ginseng. Vários ensaios clínicos randomizados demonstraram uma melhora de até 60% no índice internacional de função erétil (IIEF) em homens usando Panax Ginseng em comparação com placebo.^{2,6} O perfil de efeitos colaterais é relativamente leve, incluindo dor de cabeça, distúrbios gastrointestinais, erupção cutânea constipação.² Apesar de nenhum estudo comparando o Ginseng ao PDE5is, o perfil de efeito colateral favorável do Ginseng e o baixo custo levaram ao Journal of Family Practice recomendar este suplemento para homens com disfunção erétil (DE).²

L-Arginine. A L-arginina é comumente usada em suplementos de saúde masculina porque é um

precursor do óxido nítrico (NO). Tem um alto metabolismo de primeira passagem no fígado e é convertido em ornitina e ureia, o que torna as doses baixas (<3g) ineficazes.² Vários pequenos ensaios, incluindo um ensaio randomizado de 50 homens com disfunção erétil, mostraram um benefício significativo na função erétil mas apenas na dose de 5g.^{2,6} Tem um efeito colateral relativamente leve, incluindo uma diminuição de 10% na pressão arterial sistólica e diastólica.²

Vitamina B6. A vitamina B6 também tem sido usada para tratar a disfunção erétil, pois desempenha um papel crítico na regulação da homocisteína; Acredita-se que a homocisteína iniba a síntese de NO. Apesar deste suposto mecanismo de ação, os ensaios clínicos mostraram apenas um benefício em homens diabéticos tratados concomitantemente com um PDE5i.²

Suplementos para Aumentar a Testosterona

Zinco. Os resultados de investigações anteriores sobre os benefícios da suplementação de zinco são diversos.^{2,5} Embora os primeiros estudos sugiram que a deficiência de zinco pode causar hipogonadismo reversível, a suplementação em níveis muito acima dos normais revelou resultados positivos e negativos.^{1,2} Vários produtos contendo zinco têm superior ao limite superior da diária recomendada (RDA). Apesar de não haver reações adversas importantes relatadas em níveis de

RDA, o aumento da dosagem pode levar à toxicidade do zinco que se manifesta como deficiência de cobre, neutropenia e anemia.¹

Tribulus Terrestris. Tribulus terrestris, uma erva daninha comum, demonstrou aumentar os níveis de testosterona em estudos com animais. Um ensaio clínico randomizado não mostrou benefício nos níveis de testosterona ou nas ereções em humanos.² Até o momento, 24 estudos diferentes, incluindo 7 estudos em humanos, mostraram evidências indeterminadas para o uso de tribulus na saúde masculina.⁶ Embora não haja nenhum ensaio formal mostrando a segurança deste ingrediente, tem sido implicado na insuficiência renal e hepática em vários indivíduos e, portanto, deve ser usado com cautela.²

Feno-Grego (Trigonella foenum-graecum). Feno-grego é um suplemento de ingrediente único que foi relatado não apenas para melhorar os níveis de testosterona, mas também para aumentar as ereções.^{1,2,5} Um ensaio randomizado duplo-cego, controlado por placebo mostrou benefícios na excitação e orgasmo em homens que tomaram Feno-grego versus placebo mas não conseguiu demonstrar alterações nos níveis de testosterona.² Nenhum outro ensaio examinou o efeito do Feno-grego no IIEF, e vários ensaios subsequentes demonstraram evidências conflitantes sobre o impacto do Feno-grego na testosterona.^{2,5} Embora nenhum evento adverso importante tenha sido relatado em ensaios clínicos, é um relato de caso

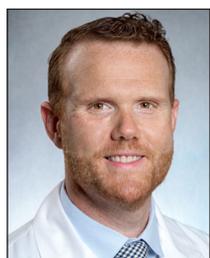
de tromboembolismo venoso.^{1,2}

Conclusões

Enquanto o FDA permita que os fabricantes regulem os ingredientes e a segurança pré-comercialização de seus produtos, os médicos devem se questionar sobre o uso de tais suplementos por seus pacientes. Embora os de estudos randomizados sugiram um benefício para certos ingredientes, como o Panax Ginseng, os efeitos de outros ingredientes são menos claro. Muitos suplementos contêm vários ingredientes diferentes em níveis variáveis (alguns com perfis de segurança pouco estudados) e estão sujeitos a contaminação. Os médicos devem informar seus pacientes sobre os riscos potenciais dos nutracêuticos no domínio da medicina sexual. ♦

1. Clemesha CG, Thaker H and Samplaski MK: "Testosterone boosting" supplements composition and claims are not supported by the academic literature. World J Mens Health 2020; **38**: 115.
2. Cui T, Kovell RC, Brooks DC et al: A urologist's guide to ingredients found in top-selling nutraceuticals for men's sexual health. J Sex Med 2015; **12**: 2105.
3. U.S. Food & Drug Administration: Dietary Supplement Products & Ingredients. U.S. Food & Drug Administration 2020. Available at <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/dietary-supplement-products-ingredients>.
4. Tamler R and Mechanick JI: Dietary supplements and nutraceuticals in the management of andrologic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; **36**: 533.
5. Balasubramanian A, Thirumavalavan N, Srivatsav A et al: Testosterone imposters: an analysis of popular online testosterone boosting supplements. J Sex Med 2019; **16**: 203.
6. Balasubramanian A, Thirumavalavan N, Srivatsav A et al: An analysis of popular online erectile dysfunction supplements. J Sex Med 2019; **16**: 843.

Incidência, fatores de risco e momento da deficiência de Vitamina B12 após derivações urinárias



William R. Boysen,
MD
Boston,
Massachusetts



Andrew C. Peterson,
MD, MPH
Durham, North
Carolina

Tradução: Dr. Gustavo Franco Carvalho,
MD, PhD
Escola de Medicina da PUCRS, Porto Alegre, RS

Apesar do uso do íleo haver se tornado comum na reconstrução do trato urinário, os riscos de deficiência de vitamina B12 após a ressecção intestinal continuam pouco estudados. A vitamina B12 é fundamental para a síntese de DNA

e para as funções neurológicas, e não pode ser sintetizada pelo nosso organismo. Uma dieta normal usualmente contém uma quantidade suficiente de B12, desde que não haja prejuízo da absorção intestinal. A vitamina B12 se liga ao fator intrínseco secretado pelo estômago, e este complexo é absorvido principalmente no íleo terminal¹methylmalonic acid and homocysteine were measured in 41 patients with urinary diversion, including an ileal neobladder in 12, ileal reservoir in 2, ileocecal reservoir in 10 and ileal conduit in 17.

A ressecção de um segmento ileal pode resultar na absorção insuficiente de B12, levando à

insuficiência. A incidência da deficiência de B12 após derivações urinárias varia amplamente nos estudos publicados (0-34%)¹methylmalonic acid and homocysteine were measured in 41 patients with urinary diversion, including an ileal neobladder in 12, ileal reservoir in 2, ileocecal reservoir in 10 and ileal conduit in 17.

Apesar da maioria dos casos de deficiência de vitamina B12 serem assintomáticos, existe o potencial de sintomas graves, incluindo anemia megaloblástica macrocítica e de neuropatia irreversível secundária à mielose funicular (degeneração

▼ Continua na página 19

Incidência, fatores de risco e momento da deficiência de Vitamina B12 após derivações urinárias

▼ Continua na página 18

da substância branca da medula espinhal). No entanto, relatos de complicações decorrentes da deficiência de vitamina B12 após derivações urinárias são muito raros². Isto motivou nosso grupo a estudar a utilidade de monitorar sistematicamente os níveis séricos de B12 após a derivação urinária, avaliando a incidência, os fatores de risco e o momento da deficiência de vitamina B12 na nossa instituição. De uma maneira geral, percebemos que a deficiência de vitamina B12 é comum após as derivações urinárias e que esta ocorre mais cedo do que previamente se acreditava.

Após a aprovação do IRB, revisamos nos registros eletrônicos da Duke University Medical Center todos os pacientes submetidos a cistectomia com derivação urinária operados entre dezembro de 1997 e outubro de 2018. Pacientes menores de 18 anos de idade e os com menos de um ano de seguimento foram excluídos da análise. Foram coletados os dados demográficos, comorbidades, tipo de derivação e resultados dos testes de B12. Definiu-se como deficiência de B12 valores inferiores a 300 ng/L, sendo rotineiramente recomendada a reposição (intramuscular ou sublingual) de B12 nestas ocasiões, para evitar que os níveis de vitamina B12 chegassem a níveis muito baixos.

Um total de 1228 pacientes

foram submetidos a cistectomia com derivação urinária. Destes, 856 (69,7%) tinham ≥ 1 ano de seguimento, com seguimento mediano de 16 meses (IQR 15-41). A maioria dos pacientes eram homens (71,4%) e brancos (83,5%), com um BMI mediano de 27,1 (IQR 24,1-30,4). A avaliação da B12 foi realizada em 299 pacientes (34,9%), e a deficiência de B12 ocorreu em 149 pacientes (49,8%) em uma mediana de tempo de 10 meses (IQR 3-24) após a derivação urinária.

Abaixataxadeacompanhamento de B12 foi surpreendente, uma vez que em nosso ambulatório de cirurgia reconstrutiva este procedimento é rotineiro. Contudo, isto provavelmente se deve à grande variabilidade da prática entre diferentes colegas de diferentes especialidades. Nos que puderam ser avaliados, a deficiência de vitamina B12 foi muito comum (cerca de metade dos pacientes) e surgiu pouco tempo após a cirurgia. Como geralmente se acredita que a deficiência de B12 ocorra após vários anos, na medida em que as reservas vão se exaurindo, isto sugere que muitos pacientes possam ter deficiências basais ou níveis próximos dos limites inferiores da normalidade, com a deficiência ocorrendo rapidamente após a ressecção intestinal. Este achado salienta a importância da monitorização rotineira de B12, mesmo no período pós-operatório imediato. Além disso, poderia se solicitar uma avaliação pré-operatória dos níveis de B12,

identificando assim pacientes com valores baixos ou normais-baixos que iniciariam uma suplementação precoce.

Os pacientes que desenvolveram deficiência de B12 eram mais jovens quando da cistectomia (62,5 anos vs. 66,4, $p=0,003$) e mais provavelmente realizaram uma derivação continente (19,5% vs. 10,7%, $p=0,049$). Não houve diferença de gênero, raça e BMI entre os grupos. Na análise univariada, idades mais jovens reduziram os riscos de desenvolvimento de deficiência de B12 (OR 0,97, IC95% 0,95-0,99, $p=0,002$), enquanto a realização de uma derivação continente aumentou as chances de deficiência de B12 (OR 2,02, IC95% 1,06-3,99, $p=0,04$). Na análise multivariada, estas relações não permaneceram significativas, mas o gênero feminino aumentou as chances de deficiência de B12 (OR 2,17, $p=0,04$). Apesar de não havermos demonstrado uma associação definitiva entre a derivação continente e a deficiência de B12 isto faz sentido, devido ao aumento da extensão de íleo necessária para a confecção de uma reconstrução ortotópica e ao uso de segmentos de íleo nos reservatórios continentais cateterizáveis^{3,4}. Não está claro o porquê do aumento dos riscos de deficiência de vitamina B12 entre mulheres no nosso coorte, mas isto poderia ser explicado por diferenças dietéticas ou fisiológicas que influenciam os níveis basais de vitamina B12, e consequentemente os riscos de sua deficiência.

Tais fatores de risco devem ser considerados ao se determinar o momento e a frequência da monitorização dos níveis de B12.

Sumarizando, nosso estudo demonstra que a deficiência de vitamina B12 é frequente após as derivações urinárias, e que esta pode ocorrer precocemente no pós-operatório. Viéses de seleção podem ter tido algum papel, uma vez que a maioria dos pacientes não tiveram os níveis de vitamina B12 monitorados, apesar de que isto se deve possivelmente mais à variação de conduta entre colegas do que à seleção de pacientes. Nossa prática padrão atual é a de monitorar anualmente os níveis de B12, a recentemente introduzimos a avaliação dos níveis basais de B12 como parte da avaliação pré-operatória. Baseados nos achados relatados aqui, recomendamos uma rotina similar de avaliação da vitamina B12 para todos os pacientes submetidos a derivações urinárias. Estudos futuros poderão avaliar a importância da suplementação pré-operatória de B12 nas taxas pós-operatórias e o impacto de variáveis como gênero e idade sobre a deficiência de B12. ♦

1. Sagalowsky AI and Frenkel EP: Cobalamin profiles in patients after urinary diversion. *J Urol* 2002; **167**: 1696.
2. Stein R and Rubenwolf P: Metabolic consequences after urinary diversion. *Front Pediatr* 2014; **2**: 15.
3. Ganesan T, Khadra MH, Wallis J et al: Vitamin B12 malabsorption following bladder reconstruction or diversion with bowel segments. *ANZ J Surg* 2002; **72**: 479.
4. Terai A, Okada Y, Shichiri Y et al: Vitamin B12 deficiency in patients with urinary intestinal diversion. *Int J Urol* 1997; **4**: 21.

Análise Metagenômica do Microbioma Genitourinário de Mulheres Pós Menopausa comITU Recorrente



Michael L. Neugent, PhD



Kelli L. Palmer, PhD
Richardson, Texas



Nicole J. De Nisco, PhD



Chao Xing, PhD



Philippe E. Zimmern, MD

Dallas, Texas

Tradutor: Dra. Regina Pacis Nascimento Coelho

IMIP e Hospital Português do Recife

Infecção do trato urinário (ITU) adquirida na comunidade está

entre as infecções mais comuns do mundo, com mais de 50% das mulheres apresentando uma ITU ao longo da vida (1,2). Quando uma paciente apresenta três infecções sintomáticas em

um ano, esta condição é definida como ITU recorrente (ITUr) (3). As mulheres na pós menopausa (PM), população em crescimento rápido e pouco assistida, são gravemente afetadas por ITUr,

com uma taxa de recorrência de aproximadamente 50% (1). Neste grupo, as ITUr podem persistir por anos, reduzindo a qualidade de vida e trazendo prejuízos ao sistema de saúde.

O ambiente hospedeiro tem papel importante na determinação do resultado da infecção (1,4). A maioria das ITUr se desenvolvem em mulheres com antecedentes de ITU, sugerindo que mudanças no ambiente genitourinário após uma ITU predispõem mulheres a ITUr. Apesar do amplo conhecimento sobre os microbiomas do intestino, pele e boca, o microbioma genitourinário é pouco conhecido e ainda não foi caracterizado em

▼ Continua na página 20

Análise Metagenômica do Microbioma Geniturinário de Mulheres Pós Menopausa comITU Recorrente

▼ Continua na página 19

coortes bem controladas com mulheres menopausadas (1). O microbioma geniturinário normal, presente na uretra, bexiga, vagina e região perineal, pode ser importante na manutenção da saúde do trato geniturinário. Mudanças neste microbioma após uma ITU pode também predispor mulheres a ITUr. Até hoje, a composição e função do microbioma geniturinário em mulheres menopausadas ainda não foram sistematicamente analisadas. Aqui nós apresentamos uma caracterização controlada do microbioma geniturinário em mulheres pós menopausa por comparação metagenômica de uma coorte humana transversal controlada, criada para investigar os ciclos episódicos de infecção característicos da ITUr.

O objetivo deste estudo transversal foi utilizar o sequenciamento metagenômico profundo de todo o genoma (WGMS) para definir e caracterizar a ecologia microbiana taxonômica e genômica associadas a história de ITUr.

Após aprovação do comitê de revisão institucional (IRB) e do consentimento informado, WGMS foi realizado em amostras de urina colhidas com técnica asséptica de mulheres menopausadas que passaram nos estritos critérios de inclusão para ITUr não complicadas (Fig 1). Mulheres foram divididas em coortes pela história clínica de ITUr. “ITU nunca” (n=25): nenhuma história clínica de ITU; “ITUr remittente” (n=25): história de ITUr, sem ITU atual; “ITUr recidivada”: história de ITUr, atualmente com ITU sintomática. O DNA foi purificado a partir de 10-20ml de urina e analisado por Qubit fluorimetria para pureza. Livrarias WGMS foram sequenciadas na plataforma Illumina NextSet 500, gerando uma média de $2,6 \times 10^7$ leituras não humanas emparelhadas (2x150bp) por amostra, que foram analisadas com dutos bioinformáticos personalizados para enriquecimento taxonômico

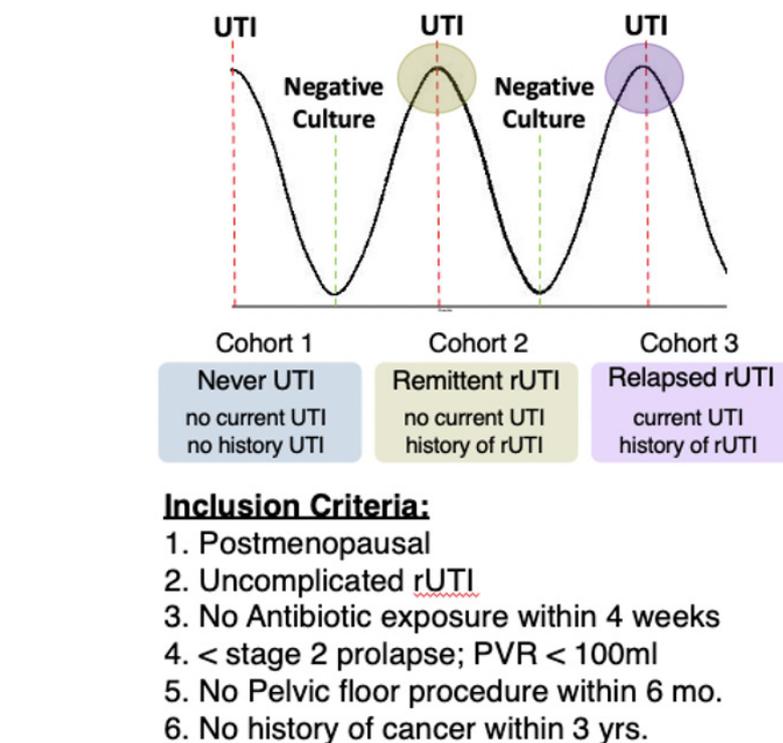


Figura 1. Ilustração do ciclo da ITU e o desenho da coorte transversal.

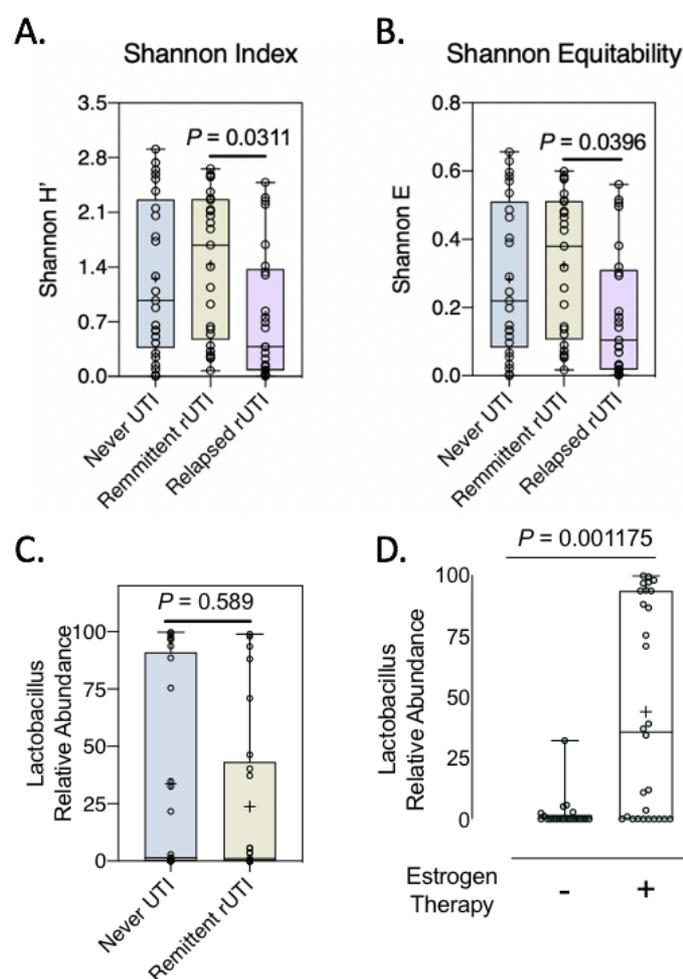


Figura 2. Análise da diversidade taxonômica no sequenciamento metagenômico. A/B - Diversidade Shannon e Uniformidade calculadas por espécies detectadas na análise taxonômica. C - Abundância relativa de *Lactobacillus* em pacientes ITU nunca e ITUr remittente. D - Abundância relativa de *Lactobacillus* em pacientes não infectados usando e não usando EHT. D. Análise estatística pareada foi realizada usando classificação Wilcoxon - soma. Análise estatística por múltiplas comparações foi realizada usando ANOVA não-paramétrica por Kruskal-Wallis.

e criação de perfil funcional dos metagenomas detectados.

Nossa análise identificou um

total de 373 espécies microbianas, pertencendo a 162 gêneros em todas as amostras. Nossos resultados

indicam que esta diversidade e uniformidade do microbioma geniturinário é semelhante entre as coortes “ITU nunca” e “ITUr remittente”, mas reduzida na coorte “ITUr recidivada” (Fig 2A/B). Nós observamos um enriquecimento relativo das espécies de *Escherichia coli* na coorte ITUr recidivada e do gênero *Lactobacillus*, um reconhecido membro protetor da microbiota geniturinária, na coorte ITU nunca. Interessantemente, não observamos enriquecimento relativo de *Lactobacillus* na coorte ITU nunca em relação a coorte ITUr remittente (Fig 2C). Também foi interessante verificar que entre as mulheres destas duas coortes, nós observamos um quase exclusivo enriquecimento de *Lactobacillus* em mulheres usando terapia de reposição hormonal com estrógenos (EHT). As mulheres que não usavam EHT exibiram baixos ou indetectáveis níveis de *Lactobacillus* no microbioma geniturinário (Fig 2D). Membros do gênero *Lactobacillus* são protetores no microbioma cérvicovaginal e podem ter esta mesma função no microbioma geniturinário (1,4,5). Estas análises atuais significativamente aumentam o nosso entendimento da relação entre microbioma geniturinário e a patogênese da ITUr e estabelece uma estrutura para futuras pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas, que considerem o microbioma, para ITUr em mulheres pós menopausa.

1. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH et al: Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio* 2020; **11**: e00218.
2. Klein RD and Hultgren SJ: Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* 2020; **18**: 211.
3. Anger J, Lee U, Ackerman AL et al: Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol* 2019; **202**: 282.
4. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ et al: The cervicovaginal microbiota-host interaction modulates chlamydia trachomatis infection. *mBio* 2019; **10**: e01548.
5. Atassi F, Pho Viet Ahn DL and Lievin-Le Moal V: Diverse expression of antimicrobial activities against bacterial vaginosis and urinary tract infection pathogens by cervicovaginal microbiota strains of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus*. *Front Microbiol* 2019; **10**: 2900.

Inibidores do domínio N-terminal do receptor androgênico no câncer de próstata



Ronan Le Moigne,
PhD
Vancouver, British
Columbia, Canada

Tradução para o
Português
Gustavo Franco
Carvalho, MD, PhD
Escola de Medicina da

PUCRS, Porto Alegre, RS

A grande maioria dos pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm) tratados com antiandrogênicos irá desenvolver resistência e progredir durante o tratamento. Níveis crescentes de PSA nestes pacientes significam que estes tumores continuam dependentes da via do receptor androgênico (RA). Mesmo com a utilização de antiandrogênicos de última geração, a resistência ocorre inevitavelmente, por meio de inúmeros mecanismos associados ao domínio de ligação (*ligand-binding domain - LBD*), incluindo a amplificação do gene do RA, mutações do domínio de ligação (LBD), e a expressão de variantes constitutivamente truncadas do RA que não possuem o domínio de ligação (p.ex., AR-V7). A Figura 1 demonstra a estrutura do RA e o conhecimento recente sobre os mecanismos de resistência. Para superar estes mecanismos de resistência do RA, são necessárias novas formas de inibição da via androgênica. Uma abordagem possível seria a inibição seletiva do domínio N-terminal (DNT) do RA, que poderia inibir a atividade de transcrição do RA, mesmo na presença da resistência androgênica mediada pelo LBD¹. Os anitenos são os primeiros da classe de inibidores do domínio N-terminal do RA que se ligam especificamente à unidade 5 de transativação do DNT do RA (Tau5) para bloquear interações protéicas essenciais para a atividade de transcrição do RA².

O EPI-7386 representa a nova geração de anitenos de mais alta potência e estabilidade metabólica em comparação com as moléculas de primeira geração (EPI-002 e sua pró-droga, o EPI-506). O EPI-7386

apresenta uma potente atividade em células que expressam o RA completo, com uma $IC_{50} \sim 400$ nM na inibição de genes estimulados pelo RA. Sua atividade *in vitro* é cerca de 20 vezes mais potente do que a molécula de primeira geração EPI-002 (Figura 2 a e b) e sobretudo coloca a potência do EPI-7386 no mesmo nível daquela dos inibidores atuais do RA (“lutamidas” – enzalutamida, apalutamida, darolutamida). É de ressaltar que o EPI-7386 inibe tanto o RA completo como as variantes clivadas resistentes aos antiandrogênicos aprovados atualmente. Em células que expressam o RA completo selvagem (LNCaP) ou nas que expressam AR-V7 (LNCaP95), o EPI-7386 foi capaz de inibir fortemente a via do RA ao nível da transcrição, com efeito similar ao da enzalutamida sobre a via do receptor completo, e com atividade sobre os genes dependentes do AR-V7 sobre os quais a enzalutamida não exerce efeito. Tais observações resultaram em uma atividade anti-proliferativa tanto no RA completo como nas linhagens celulares estimuladas pelo AR-V7.

Em camundongos castrados que apresentam tumores estimulados pelo RA completo (LNCaP) e pelo AR-V7 (VCaP, 22Rv1, LNCaP95), ou em tumores derivados de enxertos de pacientes com CPRC resistentes à enzalutamida (HID28), uma dose diária de EPI-7386 foi capaz de reduzir significativamente o crescimento tumoral. A ausência de atividade do EPI-7386 no modelo PC-3, o qual independe do RA para seu desenvolvimento,

reforça sua atividade sobre o RA. A promessa da inibição combinada do NTD e LBD do RA. Dados adicionais sugerem que o uso combinado da inibição do LBD do RA e do DNT do RA pode fornecer benefícios em modelos de CPRC. Esta abordagem pode bloquear mais efetivamente a atividade da via do RA, e pode reduzir as chances do desenvolvimento de resistência associada ao LBD. Ao se analisar a atividade transcriptômica do EPI-7386 em combinação com enzalutamida em modelos celulares LNCaP utilizando RNAseq, observou-se uma inibição mais intensa da via do RA. A terapia combinada também mostrou uma inibição robusta do crescimento tumoral em modelos *in vivo* de enxertia de VCaP CPRC. Neste modelo, a combinação de enzalutamida e de EPI-7386 resultou em regressão tumoral em todos os tumores do grupo de tratamento, com níveis de PSA séricos mais baixos do que os verificados nos tumores tratados com agentes únicos (Figura 3).

EPI-7386 foi bem tolerado em estudos de toxicidade em ratos e em cachorros, e prevê-se que pode atingir níveis elevados de exposição em humanos. Os parâmetros projetados de PK em humanos foram estimados a partir de uma combinação de parâmetros de depuração observados em estudos em camundongos, ratos, cachorros e em hepatócitos humanos, com a média dos valores de distribuição *in vivo* em espécies não-clínicas. Os perfis de PK da EPI-7386 foram simulados em conjunto com a C_{max} humana e AUC_{0-24h} no estado em equilíbrio de $t_{1/2}$, prevendo uma biodisponibilidade oral de 79,4%, uma depuração de hepatócitos de (0,275 L/h/kg CL_{int} ; 0,3 L/h/kg) e volume de distribuição. Os valores previstos de C_{max} e AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio para doses entre 50 mg e 800 mg de EPI-7386 estão apresentados na Tabela 1 e assumem um PK linear nestas doses. Nos enxertos em

▼ Continua na página 22

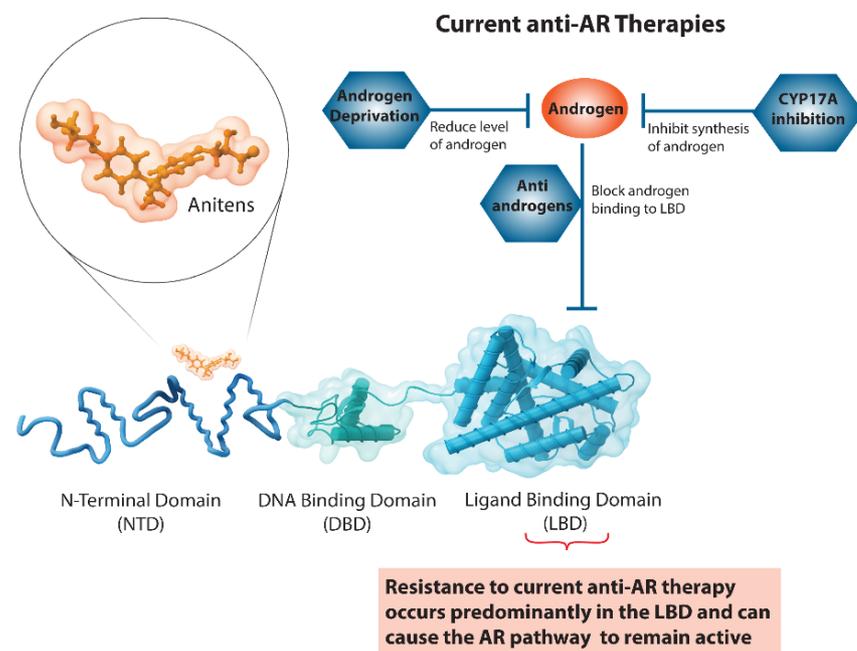


Figura 1. Estrutura do RA e mecanismos inibitórios. Inibição Seletiva do DNT do RA pelo EPI-7386

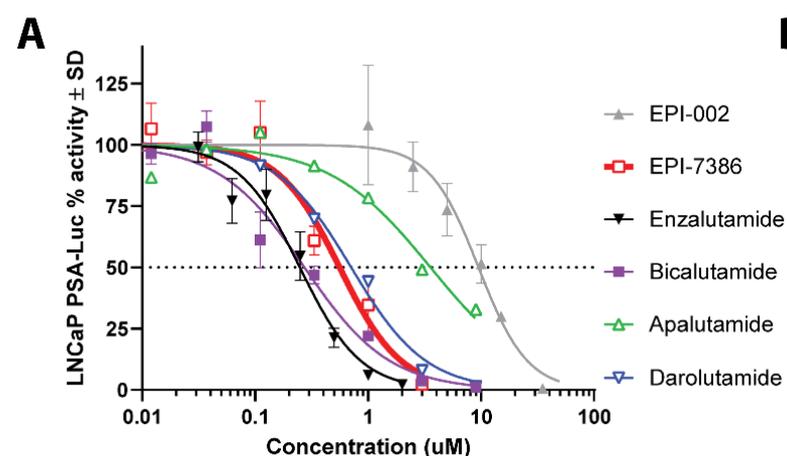


Figure 2. Efeito sobre a atividade da PSA-luciferase induzida por androgênicos em células LNCaP

| Compound | IC ₅₀ (nM) | n |
|--------------|-----------------------|---|
| EPI-002 | 9,580 | 2 |
| EPI-7386 | 421 | 5 |
| Enzalutamide | 154 | 5 |
| Bicalutamide | 242 | 7 |
| Apalutamide | 4,540 | 3 |
| Darolutamide | 616 | 3 |

Inibidores do domínio N-terminal do receptor androgênico no câncer de próstata

▼ Continua na página 21

camundongos, a melhor atividade anti-tumoral foi observada com doses diárias de 30 mg/kg de EPI-7386, que levaram a uma AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio de cerca de 300,000 ng•h/mL. Com base nestes dados, os efeitos biológicos ótimos poderiam ser observados em pacientes expostos a doses de exposição de EPI-7386 de >300,000 ng•h/mL, o que corresponderia a doses de > 400 mg/dia em humanos.

Sumário

O EPI-7386 é um inibidor do DNT do RA de segunda geração com excelente potência e estabilidade metabólica. Com base em estudos pré-clínicos de eficácia, é um agente que apresenta potencial clínico tanto isoladamente no cenário de resistência clínica a antiandrogênicos ou em combinação com antiandrogênicos padrão em estágios mais precoces da doença. Atualmente, encontra-se em andamento um estudo clínico de escalonamento de dose do EPI-7386 em homens com CPRCm que progridem após antiandrogênicos de segunda geração (NCT04421222), com

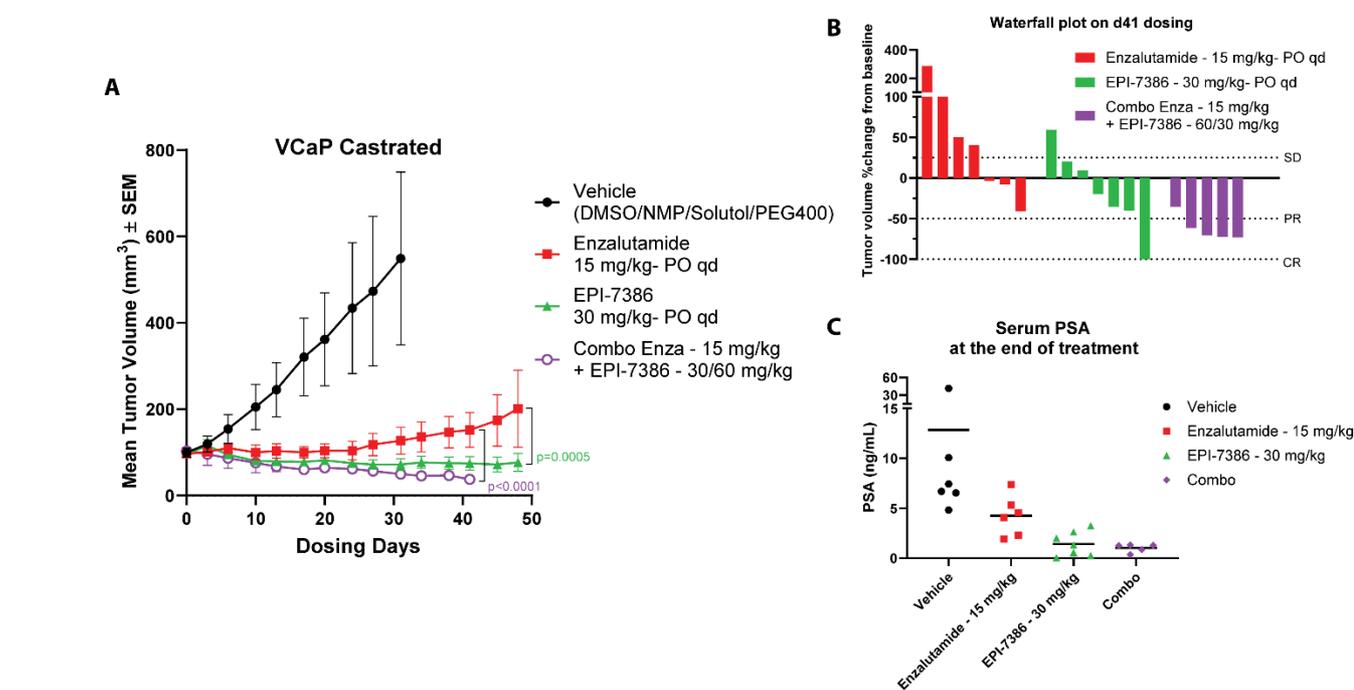


Figura 3. Crescimento tumoral médio (A), individual (B) e níveis de PSA (C) com enzalutamida, EPI-7386 e com a combinação em camundongos machos castrados da linhagem SCID Beige apresentando tumores VCaP.

Tabela. Simulação da C_{max} e da AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio em humanos após doses orais diárias de EPI-7386

| Dose (mg) | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-24h} (ng•h/mL) |
|-----------|-------------------|-------------------------|
| 50 | 1,729 | 34,320 |
| 100 | 3,458 | 68,639 |
| 200 | 6,915 | 137,278 |
| 400 | 13,830 | 274,556 |
| 800 | 27,659 | 549,113 |

uma dose oral inicial de 200 mg/dia. O estudo tem um desenho clássico de 3+3, estimando-se 18 pacientes na fase de escalonamento de dose do estudo, prevendo-se uma expansão para mais 10 pacientes nas doses recomendadas

da fase 2. Os principais objetivos deste primeiro estudo em humanos são a determinação da dose recomendada na fase 2 com base nos perfis de segurança de dose e de exposição e na atividade anti-tumoral preliminar (aferida pelos

níveis de PSA e pelas contagens de células tumorais circulantes - CTCs). Além disso, a caracterização molecular exploratória dos tumores será aferida por biópsias líquidas obtidas longitudinalmente (p.ex., expressão da proteína do AR-V7 em CTCs e ctDNA). ♦

1. Sadar MD: Discovery of drugs that directly target the intrinsically disordered region of the androgen receptor. *Expert Opin Drug Discov* 2020; **15**: 551.
2. De Mol E, Fenwick RB, Phang CT et al: EPI-001 A compound active against castration-resistant prostate cancer, targets trans-activation unit 5 of the androgen receptor. *ACS Chem Biol* 2016; **11**: 2499.

Explorando a utilização regional de novas ferramentas tecnológicas para Câncer de Próstata



Michael S. Leapman, MD
Assistant Professor
Department of Urology
Yale School of Medicine
New Haven, CT

Tradutor: Dr. Alexandre Pompeo
Centro de oncologia Hcor
Centro de uro oncologia Beneficência
portuguesa SP

Novastecnologias têm sido utilizadas na prática clínica a fim de auxiliar no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata. Para pacientes com câncer de próstata suspeito ou conhecido, a ressonância magnética da próstata, bem como

diversos testes de expressão gênica baseados em coleta de tecidos (testes genômicos), melhoraram a detecção e prognóstico destes pacientes.

Além do mais, e estratificando o câncer de próstata por riscos, a ressonância magnética e os testes genômicos também facilitam o emprego e seguimento dos pacientes em vigilância ativa.

Até o momento, as evidências científicas que sustentam o valor clínico desses testes vêm em grande parte de estudos realizados em condições ideais, como estudos de coorte de pacientes tratados em instituições e ensaios clínicos randomizados.¹⁻³

No entanto, pouco se conhece de que forma a ressonância magnética de próstata e os testes genômicos foram adotados na prática clínica, ou como o seu uso afetou a tomada de decisão clínica. Determinar a eficácia das novas tecnologias é desafiador, uma vez que existem diversos fatores que também podem afetar a decisão clínica no tratamento ativo versus estratégias de vigilância nesses pacientes.

Tais fatores incluem a idade do paciente, a presença de comorbidades, a preferência pessoal, história familiar, opção médica e condições locais da região em que vivem.

Além disso, a decisão na realização da ressonância magnética da próstata ou teste genômico em si é complexa, e está em parte relacionada a múltiplos fatores como: a inclinação do paciente, o desejo do provedor em

prosseguir a observação e fatores relacionados ao seguro saúde.⁴

A disponibilidade de testes também coincide com as tendências atuais de estratificação de riscos que favorecem a adoção de tratamento vigilante em muitos pacientes com câncer de próstata.

Avaliamos a associação da adoção regional da ressonância magnética de próstata e testes genômicos com mudanças da conduta observacional dos pacientes com câncer de próstata.

Utilizando reivindicações administrativas da Blue Cross Blue Shield, a maior seguradora comercial de saúde dos Estados Unidos, nos concentramos nas tendências do Hospital Regional de Referência (HRR), nas áreas geográficas com padrões de sistema

▼ Continua na página 23

Explorando a utilização regional de novas ferramentas tecnológicas para Cancer de Próstata

▼ Continua na página 22

de saúde distintos, definidos de acordo com o Dartmouth Health Atlas.

Entre os homens com diagnóstico recente de câncer de próstata, identificamos as reivindicações para a realização de ressonância magnética de próstata e os testes genômicos disponíveis comercialmente para pacientes com câncer de próstata localizado. Anualmente, calculamos a proporção de pacientes em cada região que realizou ressonância magnética de próstata e testes genômicos no tratamento vigilante versus tratamento ativo para câncer

de próstata.

Também compilamos regionalmente os indicadores que refletem o status socioeconômico, nível educacional, bem como os padrões de rastreamento e tratamento do câncer de próstata.

Embora o advento da ressonância magnética de próstata, o teste genômico e o tratamento observacional tenham aumentado, o seu uso variou significativamente por região, sendo que algumas apresentaram taxas anuais decrescentes na observação desses pacientes.

Utilizando se modelos de regressão linear multivariável, ajustados para características regionais e práticas no tratamento de câncer de próstata, descobrimos que o aumento na realização da ressonância magnética de próstata

foi associado a uma maior tendência no tratamento observacional para pacientes com câncer de próstata.

Os aumentos regionais no uso de testes genômicos foram positivamente relacionados com o aumento na observação desses pacientes, no entanto, não atenderam aos critérios predefinidos de significância estatística.

Com base em grande amostra de pacientes com seguro privado e câncer de próstata, exploramos diferenças no uso de ressonância magnética de próstata e testes genômicos.

Ao final, concluiu se que a utilização regional da ressonância magnética da próstata foi associada a maior adoção da terapia vigilante.

Vale ressaltar, contudo, que a análise neste estudo foi regional, podendo não levar em consideração

os fatores individuais, como aqueles atribuídos as características do cancer ou ainda aos resultados dos testes.

No entanto, este trabalho pode expandir os esforços na mensuração do impacto de novas formas de exames diagnósticos, apesar de suas despesas, e potencializar o cuidado com os pacientes. ♦

1. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al: MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1767.
2. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE et al: MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2020; **382**: 917.
3. Cucchiara V, Cooperberg MR, Dall'Era M et al: Genomic markers in prostate cancer decision making. *Eur Urol* 2018; **73**: 572.
4. Tyson MD, Graves AJ, O'Neil B et al: Urologist-level correlation in the use of observation for low-and high-risk prostate cancer. *JAMA Surg* 2017; **152**: 27.

Descobrimos a natureza do Câncer de Próstata invisível à ressonância magnética



Joseph M. Norris BSc (Hons), MSc, BM BS, MRCS (Eng)
University College
London, London, UK

Tradução: Dr. Marcio
Covas Moschovas

AdventHealth Global Robotics Institute,
Orlando, Florida

ferramenta de triagem de via em que a biópsia da próstata é omitida em casos de resultados de varredura normais ou negativos. Aproximadamente 10-20% dos cânceres de próstata significativos não são detectados por ressonância magnética (Figura 1) e o objetivo do nosso estudo foi caracterizar a natureza da doença invisível com a ressonância magnética nuclear, no contexto do Prostate MR Imaging Study (PROMIS).²

PROMIS foi um estudo multicêntrico que comparou o desempenho da mpMRI versus biópsia sistemática guiada por ultrassom transretal tradicional (TRUS) para o diagnóstico de câncer de próstata clinicamente significativo, em homens sem biópsia.¹ Cada paciente foi submetido a 1,5 Tesla (T) mpMRI, seguido por biópsia sistemática guiada por TRUS e biópsia de mapeamento transperineal simultâneo (TPM) (como o padrão de referência) em que as biópsias foram feitas em espaços de 5 mm em toda a próstata. A doença detectada foi definida como câncer significativo na biópsia de TPM associada a pontuações de mpMRI de Likert ³⁻⁵, enquanto a doença não detectada foi definida como câncer significativo na biópsia de

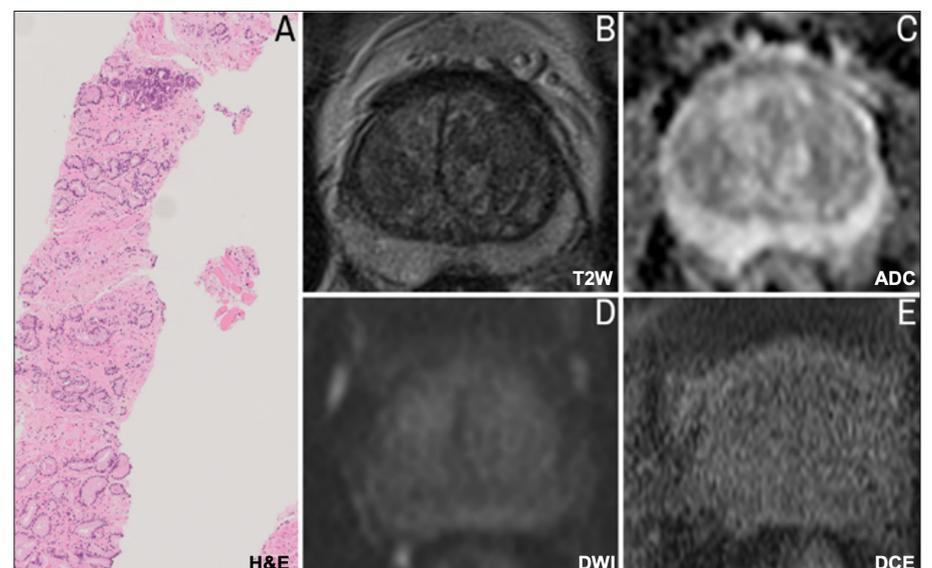


Figura 1. Câncer clinicamente significativo (A) que era invisível a ressonância nas sequências B a E.

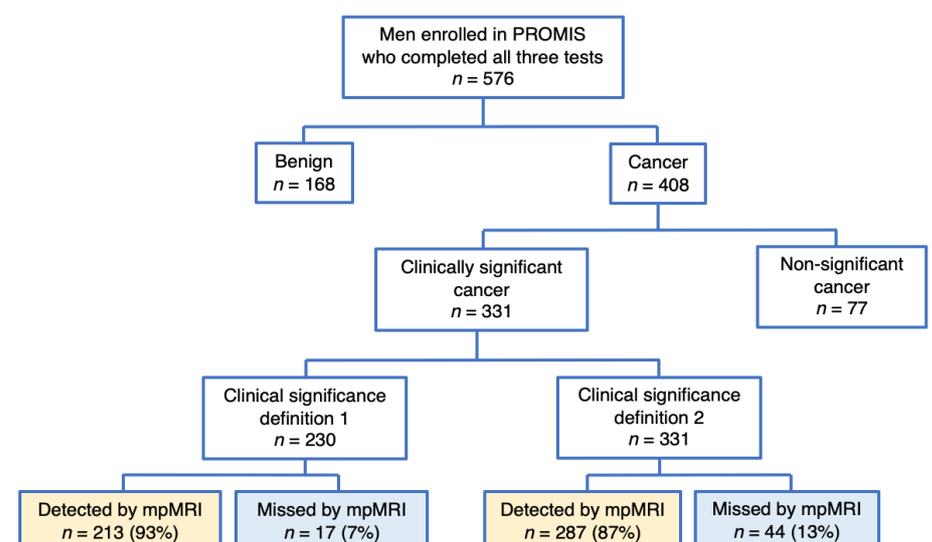


Figura 2. Pacientes selecionados do estudo PROMIS.

TPM associada a pontuações de mpMRI de Likert 1-2.¹ O câncer clinicamente significativo foi definido usando duas definições: 1 foi definido como pontuação de

Gleason geral $\geq 4 + 3$ de qualquer comprimento ou comprimento máximo do núcleo do câncer

▼ Continua na página 24

Descobrimos a natureza do câncer de próstata invisível a ressonância magnética

▼ Continua na página 23

(MCCL) ≥ 6 mm de qualquer grau, enquanto a definição 2 foi definida como pontuação de Gleason geral $\geq 3 + 4$ de qualquer comprimento ou MCCL ≥ 4 mm de qualquer grau.¹ A densidade do antígeno específico da próstata (PSAD) foi estimada pela divisão do antígeno específico da próstata (PSA) sérico pelo volume da próstata derivado de mpMRI (usando a abordagem de elipsóide prolato). Nesta análise post hoc, comparamos as principais diferenças patológicas entre o câncer significativo que foi detectado por mpMRI, com a doença que não foi detectada por mpMRI, usando ambas as definições de significado clínico (Figura 2).²

Descobrimos que 7% (17/230) dos homens com câncer de definição 1 tinham doença significativa não detectada por mpMRI, e que 13% (44/331) dos homens com câncer de definição 2 tinham doença significativa não detectada por mpMRI.² Em contraste, a tradicional biópsia guiada por TRUS negligenciou 52% (119/230) da doença de definição 1 e 40% (132/331) da doença de definição 2. O câncer que não foi detectado por mpMRI teve escores globais de Gleason significativamente mais baixos ($p = 0,0007$) e pontuações máximas de Gleason ($p < 0,0001$) em comparação com o câncer que foi detectado por mpMRI (Figura 3). Além disso, os tumores não detectados por mpMRI tinham comprimentos MCCL mais curtos (mediana: 5 vs 8 mm, $p < 0,0001$) em comparação com doença detectada por mpMRI. Nenhum tumor com pontuação geral de Gleason $> 3 + 4$ (Gleason Grade Groups 3-5) ou

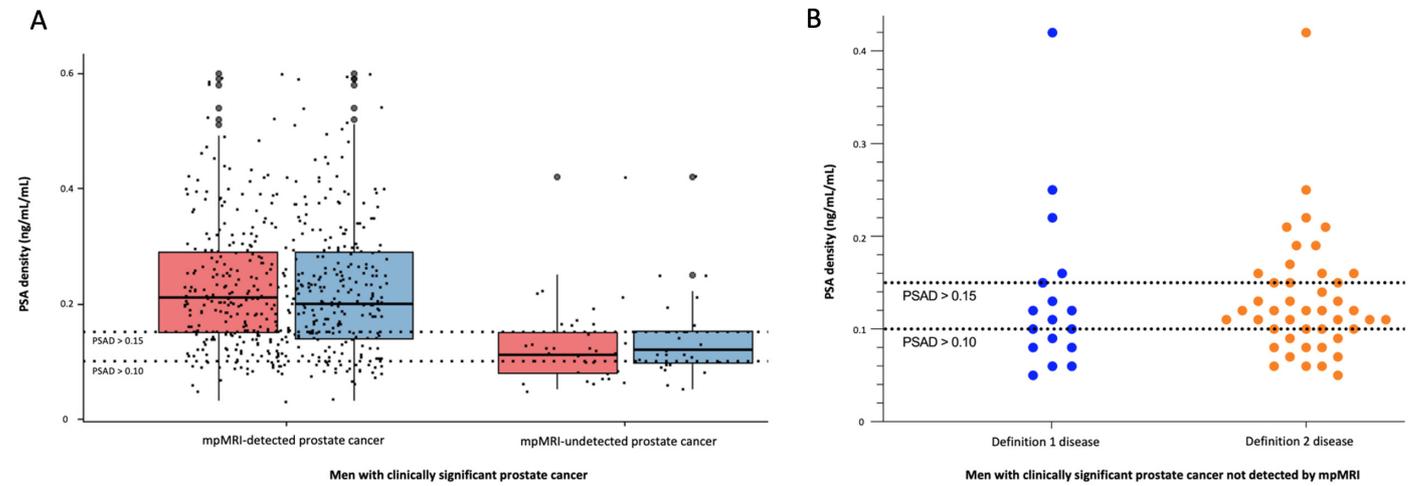


Figure 4. PSA density is higher in men with mpMRI detected disease (A) and PSA density thresholds help reduce undetected cancer (B) in negative mpMRI cases.

pontuação máxima de Gleason $> 4 + 3$ (Gleason Grade Groups 4-5) não foi detectado por mpMRI.²

Em seguida, avaliamos a utilidade dos limites teóricos do PSAD (acima dos quais, uma biópsia seria indicada) na redução das proporções de câncer significativo ignorado pela ressonância magnética. A aplicação de um limite de PSAD de 0,15 ng / mL / mL para mpMRI negativo reduziu a proporção de homens com câncer não detectado para 5% (12/230) para a definição 1 e 9% (30/331) para a definição 2 (Figura 4).² A aplicação de um limite de PSAD de 0,10 ng / mL / mL para ressonância magnética negativa reduziu a proporção de homens com doença não detectada para 3% (6/230) para o câncer de definição 1 e para 3% (11/331) para o câncer de definição 2.²

Aproveitando a oportunidade única oferecida pelo PROMIS,¹ mostramos que a proporção dos cânceres mais importantes sistematicamente ignorados por 1,5T mpMRI é baixa (7%).² No momento da coleta de dados para PROMIS, 1,5T era o ímã normal força para mpMRI, no entanto, hoje, 3T mpMRI é

mais onipresente e, como tal, as verdadeiras proporções de câncer negligenciado em máquinas de ressonância magnética modernas podem ser ainda menores do que nossas estimativas. Nossa análise mostrou que o câncer que não foi detectado por mpMRI era histopatológico menos agressivo do que o câncer detectado, e recentemente ratificamos esse achado em nível genético com uma revisão sistemática e análise bioinformática,³ na qual demonstramos que a doença visível por mpMRI é enriquecida com as características moleculares, genéticas e microambientais da doença agressiva.³ O elemento crucial que falta neste campo agora são os resultados clínicos de longo prazo correlacionados ao fenótipo da ressonância,⁴ no entanto, as evidências estão crescendo gradualmente e os primeiros relatos sugerem que a RMN pode ser preditiva utilidade na previsão de recorrência bioquímica após prostatectomia.

Nos últimos 1-2 anos, há um interesse emergente na chamada ressonância magnética biparamétrica (bpMRI), em que as sequências dependentes

de contraste são removidas, devido à percepção da falta de necessidade.⁵ Em outra análise do conjunto de dados PROMIS, foi recentemente demonstrado que a remoção da sequência de contraste da pré-biópsia mpMRI quase não surtiu efeito na precisão do diagnóstico para a detecção de doença clinicamente significativa.⁵ No entanto, embora as técnicas de mpMRI e bpMRI pareçam ter características de teste semelhantes, há vários tumores dependentes de contraste, que seriam perdidos (isto é, bpMRI-invisível) se a sequência de contraste fosse omitida. Estes representam um caminho importante para pesquisas futuras, particularmente se avançarmos em direção ao uso de bpMRI como uma ferramenta potencial de rastreamento do câncer de próstata.

Em resumo, poucos cânceres de próstata clinicamente significativos não são detectados por mpMRI. Nossa análise post hoc do PROMIS demonstrou que os cânceres de próstata não detectados por mpMRI são menores em grau e tamanho do que a doença detectada. Essas descobertas reforçam o papel fundamental que a ressonância magnética desempenha na estratificação de risco de homens com suspeita de câncer de próstata. Como parte deste projeto em andamento, uma análise mais aprofundada da doença invisível com ressonância magnética está em andamento, para enriquecer nossa compreensão desta doença.

AUA 2020 Virtual Science Best Poster winner. ♦

1. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al: Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in

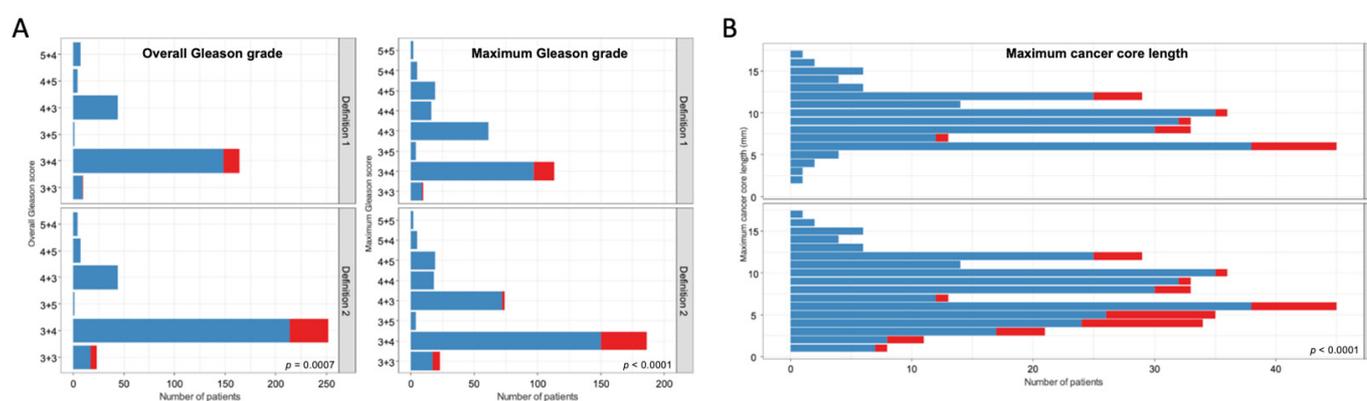


Figure 3. O câncer não detectado pela ressonância (vermelho) tem um menor Gleason (A) e tamanho das amostras amostras com câncer comparadas aos cânceres detectados pela ressonância (azul).

Mini vs Padrão: O custos da nefrolitotomia percutânea



Julio T. Chong, MD
Lafayette, Colorado



Julio G. Davalos, MD
Hanover, Maryland

Tradução: Dr. Silvio Almeida
Universidade Estadual de Londrina

A nefrolitotomia percutânea (NLPC) tem sido tradicionalmente o padrão de tratamento para cálculos coraliforme e cálculos renais maiores que 20 mm. O procedimento NLPC padrão (NLPCp) normalmente envolve uma dilatação de 30 French (Fr.) através do flanco do paciente até o sistema coletor renal; no entanto, as melhorias na tecnologia produziram instrumentos menores e mais poderosos que efetivamente permitiram punções de dilatação menores, ao mesmo tempo em que alcançaram taxas de remoção de cálculos semelhantes. A dilatação NLPCp para remoção de cálculos, embora eficaz, apresentou problemas com hospitalizações prolongadas, uma necessidade pequena, mas não insignificante, de transfusão sanguínea e dor prolongada, especialmente quando as nefrostomias permanecem. A nefrolitotomia mini-percutânea (mNLPC) é agora considerada para cálculos menores de pólo inferior devido às suas altas taxas de eliminação de cálculos em comparação com a cirurgia intrarrenal retrógrada (CIRR) ou

litotripsia por onda de choque extracorpórea (LECO)¹, mas a capacidade deste procedimento para cálculos maiores e de diferentes tipos ainda agora está sendo ampliada e testada.

Com o desenvolvimento de litotritores menores e avanços nos modos de pulsação longa e de estabilização para litotripsia de *holmium laser*, nossa equipe utilizou mNLPC para uma série de cálculos renais onde uma dilatação padrão poderia ser mais traumática: cálculos renais do pólo inferior entre 10-20 mm, cálculos diverticulares e pacientes em que a dor pós-operatória pode representar um problema. O sistema moderno mNLPC utiliza um dilatador e bainha de metal de etapa única e foi projetado para a remoção de cálculos de polo inferior 0,8-1,5 cm.² Embora existam tamanhos diferentes para dilatações de mNLPC, o mais popular nos Estados Unidos é o 16,5 / 17,5 Fr. (diâmetro interno / dilatador externo) de metal único reutilizável e bainha. Enquanto um trato de dilatação menor tem vantagens em reduzir a perda sanguínea, reduzir o trauma renal e potencialmente melhorar a dor pós-operatória, um aspecto raramente examinado é o custo financeiro. Além disso, o mNLPC possa ser o primeiro passo para urologistas que desejam fazer a transição de uma colocação de um tubo de nefrostomia pós-operatória para um procedimento sem tubo com apenas um cateter ureteral.

Embora os procedimentos devam ser escolhidos com base na melhor modalidade para eliminar cálculos, é inevitável

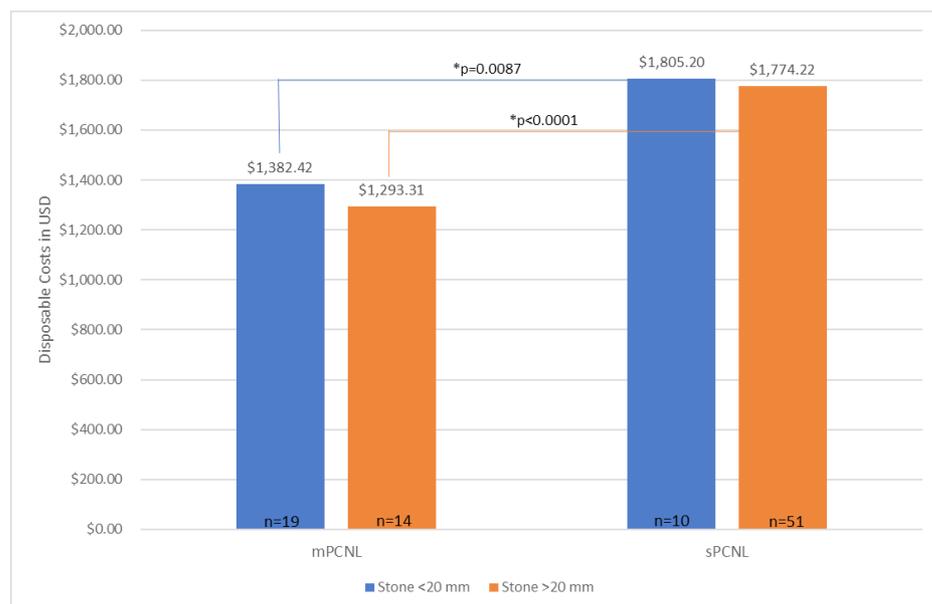


Figura. Diferença de custo de descartáveis entre mNLPC e NLPCp.

que o custo possa influenciar o tipo de procedimento escolhido. Demonstrou-se que dilatadores de balão de etapa única e o uso de dilatação em série com dilatadores renais Amplatz aumentam os custos em comparação com dilatadores de metal reutilizáveis.^{3,4} Em nosso estudo, examinamos todos os procedimentos de NLPC realizados em nosso centro de cirurgia ambulatorial (CCA) em um período de seis meses de abril a setembro de 2019. Todos os procedimentos, independentemente do tamanho da dilatação, foram realizados sem nefrostomia com drenagem urinária por meio de um único cateter ureteral. Nosso tamanho de dilatação de mPCNL foi de 16,5 / 17,5 Fr. enquanto nosso tamanho de dilatação NLPCp variou de 24/28 a 30/34 Fr. Todos os procedimentos de duplo trato e pacientes que precisaram de transferência para o hospital foram excluídos. Características do paciente e do cálculo, como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), distância pele-cálculo, unidades Hounsfield (HU) e características operatórias, como tempo de sala de cirurgia (SC), tempo de fluoroscopia, tempo intracorpóreo (IC), e o tempo total de tratamento (TT) foram comparados entre os grupos. O custo em dólares americanos (USD) foi avaliado e comparado entre os grupos de mini e trato padrão.

No total, 33 pacientes com um procedimento mPCNL e 61 pacientes com um procedimento NLPCp foram qualificados para análise. Não houve diferenças no sexo, IMC, distância pele-cálculo ou UH cálculo entre os grupos. Pacientes com mNLPC tendem

a ser mais jovens (50,4 vs. 59,1, $p = 0,0045$) e, como esperado, têm menor carga geral de cálculos (17,73 mm vs. 33,38 mm) em comparação com os procedimentos de NLPCp. Apesar da diferença no tamanho do cálculo entre os grupos, não houve diferenças significativas em nenhuma das características da sala cirúrgica entre os grupos (ver Tabela 1).

Quando o custo direto dos descartáveis foi comparado entre os grupos, notamos uma economia estatisticamente e clinicamente significativa em pacientes que receberam um procedimento mNLPC. Esta análise foi subdividida em dois grupos, cálculos <20 mm e cálculos > 20 mm (códigos CPT 50080 e 50081) e comparados entre os procedimentos mNLPC e NLPCp. Nossa análise mostra que há uma diminuição substancial nos custos disponíveis em pacientes que recebem mNLPC em comparação com NLPCp se os cálculos tratados foram <20 mm (US\$ 1.382 vs 1.805, $p = 0,0087$) ou > 20 mm (US\$ 1.293 vs 1.774, $p < 0,0001$) (veja a Figura 1). A economia média em custos descartáveis é de cerca de US\$ 400 a US\$ 450 por caso.

Embora uma fibra de Holmium laser seja usada em nossos pacientes que recebem mNLPC e um litotritor ultrassônico em NLPCp, esses custos são surpreendentemente semelhantes e equilibram a diferença de custo descartável entre essas modalidades. A principal diferença entre os custos disponíveis entre mNLPC e NLPCp se resume ao dilatador de balão usado na NLPCp, que tem

Descobrimos a natureza do câncer de próstata invisível a ressonância magnética

▼ Continua na página 24

prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; **389**: 815.

- Norris JM, Carmona Echeverria LM, Bott SRJ et al: What type of prostate cancer is systematically overlooked by multiparametric magnetic resonance imaging? An analysis from the PROMIS cohort. *Eur Urol* 2020; **78**: 163.
- Norris JM, Simpson BS, Parry MA et al: Genetic landscape of prostate cancer conspicuity on multiparametric magnetic reso-

nance imaging: a systematic review and bioinformatic analysis. *Eur Urol Open Sci* 2020; **20**: 37.

- Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M et al: Prognostic implications of multiparametric magnetic resonance imaging and concomitant systematic biopsy in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy in prostate cancer patients diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted biopsy. *Eur Urol Oncol* 2020; doi:10.1016/j.euo.2020.07.008.
- Bosaily AE, Frangou E, Ahmed HU et al: Additional value of dynamic contrast-enhanced sequences in multiparametric prostate magnetic resonance imaging: data from the PROMIS study. *Eur Urol* 2020; **78**: 503.

▼ Continua na página 26

Mini vs Padrão: O custos da nefrolitotomia percutânea

▼ Continua na página 25

uma média de 400- 500 dólares por caixa. Surpreendentemente, não houve diferença ao comparar os custos descartáveis dentro de uma única modalidade entre o tamanho da pedra; a saber, uma mNLPC para um coraliforme parcial de 40 mm provavelmente custará tanto quanto uma mNLPC para um cálculo de polo inferior de 10 mm. Nossos resultados sugerem que em modelos econômicos, como dentro de um centro cirúrgico onde os custos descartáveis são calculados e subtraídos de um custo de instalação cirúrgica pré-negociada, a mPCNL é um procedimento viável e eficaz para cálculos entre 10-40 mm, embora tenha a vantagem de diminuir os custos descartáveis. ♦

Tabela 1: Demografia, Características do cálculo e tempo operatório entre mNLPC e NLPCp

| | mNLPC n=33 [variação] | NLPCp n=61 [variação] | Valor p |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Idade | 50.42±14.88 [23-71] | 59.1±12.72 [27-81] | 0.0045 |
| Sexo (M:F) | 13:20 | 25:34 | 0.0780 |
| IMC | 28.27±5.17 [17-36] | 29.81±6.98 [20-48] | 0.2750 |
| Pele-cálculo (cm) | 10.23±2.76 [4-16] | 10.53±2.64 [5.5-19] | 0.9166 |
| Carga calculosa (CC) (mm) | 17.73±7.52 [8-40] | 33.38±22.22 [8-130] | 0.0002 |
| Unidades Hounsfield (HU) | 959±312 [450-1500] | 878±327 [300-1500] | 0.2511 |
| Tempo cirúrgico (min) | 85.36±15.71 [55-126] | 90.38±20.52 [53-134] | 0.2290 |
| Tempo Fluoroscopia (seg) | 86.18±30.09 [50-166] | 83.80±39.28 [36-209] | 0.7650 |
| Tempo Intracorporeal (min) | 37±9.57 [12-60] | 41.22±18.96 [12-103] | 0.2390 |
| Tempo de Tratamento (min) | 12.22±9.20 [3-68] | 14.86±15.90 [1-68] | 0.3918 |

CC: carga calculosa; TO: tempo operatório; UH: Unidades Hounsfield

ALTERAR: vírgulas para pontos nos números
Stone = cálculo
Disposable in USA = Descartáveis nos EUA
mPCNL = m NLPC
sPCNL = NLPCp

- Assimos D, Krambeck A, Miller NL et al: Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. J Urol 2016; **196**: 1153.
- Nagele O, Schilling D, Sievert KD et al: Management of lower-pole stones of 0.8 to 1.5 cm maximal diameter by the minimally invasive percutaneous approach. J Endourol 2008; **22**: 1851.
- Li Y, Yang L, Xu P et al: One-shot versus gradual dilation technique for tract creation in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. Urothiasis 2013; **41**: 443.
- Arslan B, Akbulat M, Onuk O et al: A comparison of Amplatz dilators and metal dilators for tract dilatation in mini-percutaneous nephrolithotomy. Int Urol Nephrol 2017; **49**: 581.

ITUs relatadas pelo paciente afetam a qualidade de vida após lesão medular



Katherine Theisen, MD
Rochester, Minnesota



Sean Elliott, MD, MS
Minneapolis, Minnesota

Tradução para a Língua Portuguesa:
Dr. Márcio A. Averbeck, Coordenador de Neurourologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre/RS

O diagnóstico preciso de infecções do trato urinário (ITUs) em indivíduos com lesão da medula espinhal (LME) e bexiga neurogênica é um desafio e resultou em barreiras à pesquisa nesta área. A LME geralmente resulta em alteração da sensibilidade vesical; portanto, os pacientes frequentemente apresentam sintomas vagos e inespecíficos quando uma ITU está presente. Esses sintomas podem incluir dor abdominal, aumento da espasticidade dos músculos esqueléticos e letargia. Essas queixas, em combinação com o achado onipresente de bacteriúria pelo uso

de cateter e / ou ampliação vesical, torna difícil para os profissionais da área da saúde atribuírem esses sintomas a qualquer coisa que não seja uma ITU. Assim, os pacientes são repetidamente informados que seus sintomas são resultado de uma ITU e que o tratamento é feito com antibióticos. Consequentemente, quando esses indivíduos apresentam sintomas semelhantes no futuro, eles têm a percepção de que sua doença é resultado de infecção no trato urinário, que influencia os profissionais da área da saúde e direciona intervenções terapêuticas (ou seja, mais antibióticos).

É importante que os pacientes e profissionais de saúde entendam que esses sintomas inespecíficos podem ser o resultado de outras distúrbios (por exemplo: constipação, desidratação, hiperatividade detrusora, litíase vesical). Na verdade, dados mais antigos sugerem que, quando os indivíduos com LME acreditam que têm uma ITU, uma investigação completa revelará uma etiologia diferente em 40% dos casos [1]. Desta forma, muitas ITUs relatadas pelo paciente (PRUTIs) podem não ser verdadeiras ITUs,

mas a importância desses eventos sintomáticos não deve ser esquecida. Acreditamos que mais pesquisas são necessárias para entender melhor as PRUTIs se esperamos avançar nos esforços de otimizar a administração de antibióticos e o cuidado da LME, com reflexos na qualidade de vida (QV). Portanto, projetamos este estudo com o objetivo de definir a carga da doença que os indivíduos com LME estão atribuindo ao seu trato urinário, avaliando a associação entre PRUTIs e qualidade de vida (QV). Nossa hipótese é que os pacientes que relataram mais ITUs relatariam pior QV.

Utilizamos o registro de LME do *Neurogenic Bladder Research Group (NBRG)* (<https://www.NBRG.org>) para executar este projeto. Este registro foi desenvolvido para estudar prospectivamente a QV relacionada à disfunção vesical após LME (ClinicalTrials.gov NTC02616081). Este é um registro observacional e todos os participantes completaram uma robusta entrevista inicial com um coordenador de estudo treinado para coletar dados demográficos e clínicos. A frequência de PRUTIs foi obtida pela resposta do participante à pergunta: “Quantas infecções do trato urinário (infecções da bexiga ou dos rins) você teve nos últimos 12 meses?”; nenhuma revisão de prontuários foi conduzida para

vincular esses episódios a culturas de urina positivas ou sinais e sintomas específicos, porque nosso objetivo era compreender o efeito das ITUs percebidas pelo paciente na QV (independentemente de as ITUs serem infecções verdadeiras). Em seguida, usamos 4 questões validadas de QV do questionário *Spinal Cord Injury - Quality of Life (SCI-QOL)* [2] para determinar a associação entre a taxa de PRUTIs e a QV.

Os resultados foram surpreendentes. Descobrimos que uma taxa crescente de PRUTIs estava inversamente relacionada à QV para todas as 4 questões (Figura 1). Ao controlar fatores de confusão, como nível de lesão, tempo desde a lesão, estratégia de manejo da bexiga, disfunção vesical basal, quantidade de suporte em casa e várias outras variáveis, descobrimos que o aumento da taxa de PRUTIs foi independentemente associado a pior QV em todos os quatro itens de QV. Especificamente, ao comparar indivíduos com > 6 PRUTIs em um ano com aqueles que não relataram nenhum, indivíduos com > 6 foram mais propensos a: limitar suas atividades diárias por causa de uma ITU (OR 9,0 [IC 95% 8,1-21,2], p <0,001), apresentar espasmos musculares esqueléticos aumentados (OR

▼ Continua na página 27

ITUs relatadas pelo paciente afetam a qualidade de vida após lesão medular

▼ Continua na página 26

12,4 [IC 95% 7,5-20,6], $p < 0,001$), percebem que uma ITU não iria embora (OR 30,1 [IC 95% 16,0-60,4], $p < 0,001$), e evitar sair em público por causa de uma ITU (OR 7,2 [IC 95% 4,2-12,4], $p < 0,001$). Além disso, ficamos fascinados ao ver que o efeito prejudicial dos PRUTIs na QV ocorreu de maneira dose-dependente (consulte o manuscrito para dados), sugerindo que qualquer melhora incremental na taxa de PRUTI pode melhorar a QV do paciente.

Nossos resultados devem ser interpretados no contexto do esforço para abordar questões de saúde importantes para indivíduos com LME. A disfunção da bexiga, especificamente, tem sido citada como um importante problema de QV por indivíduos com LME [3]. Isso provavelmente se deve à morbidade que frequentemente acompanha a disfunção neurogênica da bexiga após a LME.

Os dados sugerem que até 45% dos indivíduos com LME são hospitalizados anualmente por problemas geniturinários, sendo os mais comuns as ITUs [4]. Os dados da pesquisa mostram que as ITUs recorrentes são relatadas por até 60% dos indivíduos após a LME; 40% dos quais admitem que as ITUs representam um problema de saúde significativo [5]. Embora as "ITUs recorrentes" relatadas pelo paciente após a LME possam não refletir infecções urinárias verdadeiras, esses eventos "anormais" ainda são indiscutivelmente dignos de estudo por várias razões: 1) a percepção do paciente influencia as intervenções do profissional da saúde e pode resultar em diagnóstico excessivo de ITUs, 2) a percepção do paciente impulsiona a prescrição e o uso de antibióticos, especialmente se os pacientes têm a impressão de que

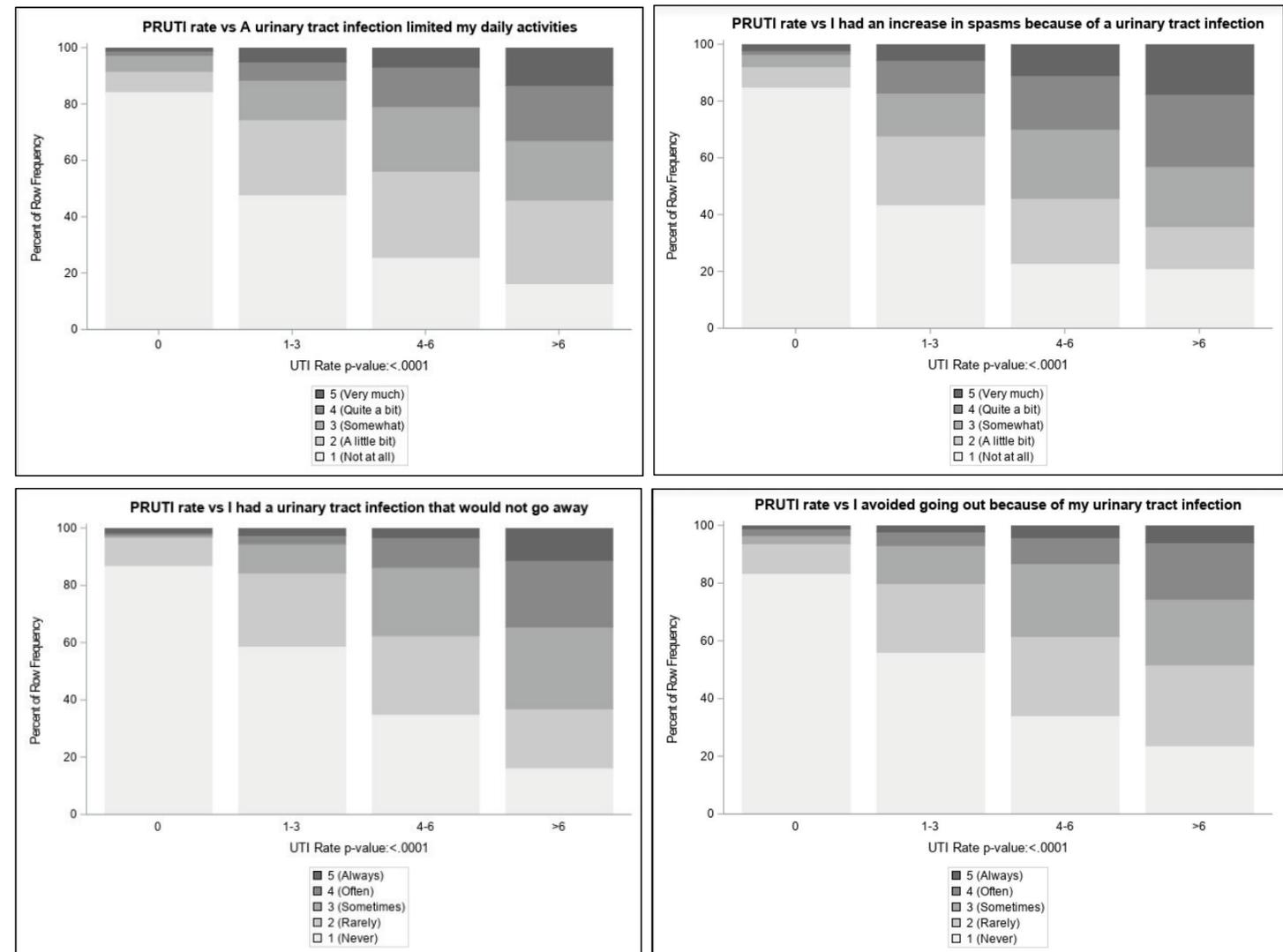


Figura.

a única solução para seus sintomas são os antibióticos e 3) a percepção do paciente de ITUs recorrentes pode resultar em uma pior QV atribuída ao trato urinário.

O presente estudo mostra que as ITUs relatadas pelos pacientes com LME têm, de fato, um impacto prejudicial na QV. Mesmo que esses eventos não sejam ITUs verdadeiras, os profissionais de saúde ainda devem ter como objetivo diagnosticar e tratar a causa subjacente dos sintomas (por exemplo: constipação ou hiperatividade do detrusor) para melhorar a QV geral nesta população. Somente quando entendermos melhor as ITUs verdadeiras versus as ITUs relatadas pelo paciente seremos capazes de abordar com eficácia o uso

excessivo de antibióticos e trabalhar para encontrar alternativas de tratamento sem antibióticos para esses sintomas incômodos. ♦

1. Linsenmeyer TA and Oakley A: Accuracy of individuals with spinal cord injury at predicting urinary tract infections based on their symptoms. *J Spinal Cord Med.* 2003; **26**: 352.
2. Tulsy DS, Kisala PA, Tate DG et al: Development and psychometric characteristics of the SCI-QOL Bladder Management Difficulties and Bowel Management Difficulties item banks and short forms and the SCI-QOL Bladder Complications scale. *J Spinal Cord Med* 2015; **38**: 288.
3. Lo C, Tran Y, Anderson K et al: Functional priorities in persons with spinal cord injury: using discrete choice experiments to determine preferences. *J Neurotrauma* 2019; **33**: 1958.
4. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators: Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neu-*

rol 2019; **18**: 56.

5. Brinkhof M, Al-Khodairy A, Eriks-Hoogland I et al: Health conditions in people with spinal cord injury: contemporary evidence from a population-based community survey in Switzerland. *J Rehabil Med* 2016; **48**: 197.

Nota de rodapé

Um resumo adicional desses dados foi publicado anteriormente pela UroToday em 10 de junho de 2020 em <https://www.urotoday.com/beyond-the-abstracts/pelvic-health-reconstruction/neurogenic-bladder/121798-frequency-of-patient-reported-utis-is-associated-with-poor-quality-of-life-after-spinal-cord-injury-a-prospective-observational-study-beyond-the-abstract.html>.

Crossfire: Controvérsias em Urologia: Reconstrução Robótica: Quase tão bom quanto a realidade?



Bradley A. Erickson,
MD
Iowa City, Iowa

Tradução: Dr. Rodrigo Krebs
Hospital de Clínicas da UFPR

O debate foi animado. A conversa foi acalorada. Lágrimas foram derramadas. Mas, no final, cada um dos membros do estimado painel de urologistas reconstitutivos e oncológicos concordou com dois fatos básicos: 1) A tecnologia robótica veio para ficar (e só vai melhorar) e 2) Quando for capaz de replicar os princípios reconstitutivos básicos (suprimento de sangue suficiente, anastomoses livres de tensão, manuseio meticuloso do tecido), o robô pode ser uma ferramenta útil no gerenciamento de casos reconstitutivos difíceis e, em alguns casos específicos, pode até superar as habilidades da cirurgia aberta tradicional. Aqui estão alguns dos destaques de nossa discussão.

Parece haver três áreas da urologia reconstitutiva nas quais a tecnologia robótica atualmente oferece benefícios em relação à cirurgia aberta: 1) reconstrução ureteral 2) reconstrução do colo da bexiga e 3) reparo de fístula urológica. No entanto, a adoção da tecnologia robótica nessas áreas tem sido lenta e o Dr. John Kelly, um oncologista urológico da University College London, ofereceu uma explicação - os urologistas reconstitutivos tradicionalmente carecem de um caso robótico indexado com números robustos o suficiente para fácil adoção. Enquanto os oncologistas vêm removendo próstatas roboticamente há mais de 20 anos, o urologista reconstutivo provavelmente não obterá patologia ureteral benigna suficiente, por exemplo, em um período curto o suficiente para fazer a transição confortavelmente. Não é nenhuma surpresa, então, que oncologistas e urologistas reconstitutivos mais jovens, mais familiarizados

com a tecnologia robótica de sua residência recente, estejam liderando o avanço neste campo. O Dr. Kelly afirmou, no entanto, que o processo de mentoria ainda deve ser feito em ambos os sentidos, com o oncologista oferecendo técnica e aconselhamento técnico e o urologista de reconstrução garantindo que os princípios reconstitutivos básicos e os objetivos de resultados funcionais sejam mantidos.

O Dr. Daniel Eun, um uro-oncologista da Temple University, está inovando no campo da reconstrução urológica robótica benigna. Semelhante aos argumentos feitos sobre a tecnologia robótica para uso na prostatectomia, o Dr. Eun afirmou que a visualização aprimorada em locais de difícil acesso e visualização (por exemplo, sob a pube ou posterior a bexiga) oferecida pelo robô, pode melhorar sua capacidade de fazer tarefas inovadoras e complexas reconstrução ureteral. As técnicas usadas e desenvolvidas pelo Dr. Eun e sua equipe na Temple incluem interposições do apêndice robô assistida (para lesões de ureter direito), ureteroplastias robóticas com mucosa oral (Figura 1) e anastomoses robóticas não transversais lado a lado para reimplantes ureterais distais.^(1, 2) Notavelmente, embora cada um desses avanços na reconstrução ureteral tenha sido facilitado com o auxílio da tecnologia robótica, foi reconhecido que uma verdadeira vantagem dos resultados clínicos ainda não foi demonstrada em relação às técnicas abertas tradicionais.

O Dr. Brian J. Flynn, urologista reconstutivo da Universidade do Colorado, e o Dr. Benjamin Breyer, urologista reconstutivo da Universidade da Califórnia em San Francisco, discutiram sua experiência com lesões no colo da bexiga. Tradicionalmente, as contraturas do colo da bexiga após a cirurgia de HPB (hiperplasia benigna de próstata) e estenose anastomótica vesicouretral (EAVU) após a prostatectomia radical

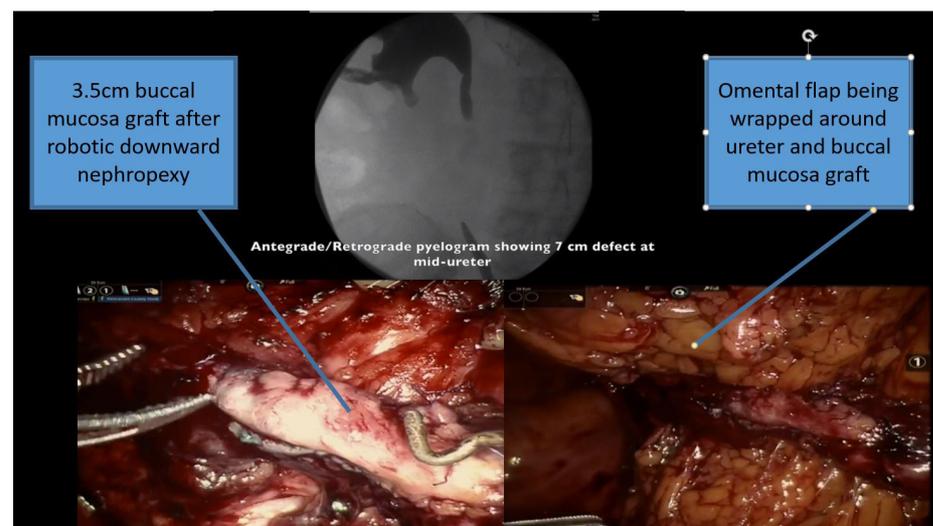


Figure 1. Robotic buccal onlay ureteroplasties.

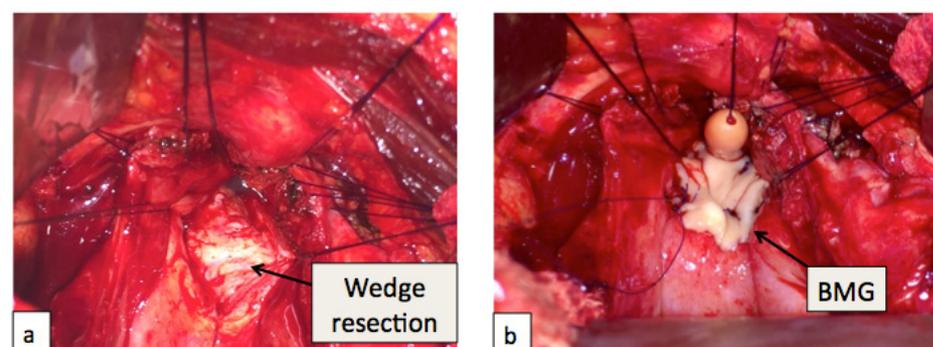


Figure 2. Robotic repair using V-Y or T-plasty (a) and free-graft buccal mucosa (BMG) inlayed into a subtrigonal incision (b).

(PTR) foram tratadas primeiro com técnicas endoscópicas (por exemplo, dilatação, incisão +/- injeção com agente antifibrótico) e, posteriormente, com falhas usando abertura perineal técnicas de exposição, a última levando a uma chance de quase 100% de incontinência pós-reparo. Assim, ambos discutiram que a principal vantagem dos reparos robóticos é a capacidade de permanecer proximal ao esfíncter externo. Para contratura após a cirurgia de HBP, eles recomendaram o reparo robótico usando V-Y ou T-plastia ou, mais recentemente, uma mucosa bucal com enxerto livre embutido em uma incisão subtrigonal (Figura 2).

Para EAVU após PTR, eles recomendaram excisão robótica e anastomose primária (reparo primário VUA). Em algumas circunstâncias, como em campos irradiados, o aumento com enxerto bucal pode não ser viável e o cateterismo crônico do tubo suprapúbico ou derivação urinária pode ser o melhor para a qualidade de vida do paciente.⁽³⁻⁵⁾ Ambos reconheceram que, embora o uso quase universal da assistência robótica para prostatectomia tenha diminuído a taxa geral de EAVU, quando eles se desenvolvem no pós-operatório, a mesma tecnologia

que os causou é provavelmente mais adequada para corrigi-los. Da mesma forma, embora menos tempo fosse dedicado às fistulas urinárias devido à sua relativa raridade, a exposição e a visualização adequadas costumam ser o maior desafio para o reparo e existem preocupações semelhantes com a incontinência pós-reparo da fístula com os reparos das fistulas urinário-retais. Uma abordagem robótica supra-esfincteriana foi descrita por muitos, mas com tal raridade que as taxas de sucesso são difíceis de comparar com técnicas abertas - embora semelhantes a todas as técnicas inovadoras, se o cirurgião acreditar que o novo procedimento é melhor para o processo da doença e para o paciente, seu uso deve ser explorado e aperfeiçoado.

Em resumo, as mesmas vantagens oferecidas aos oncologistas - ou seja, visualização, acesso, diminuição do sangue menos e melhor convalescença - pela tecnologia robótica estão sendo adotadas por urologistas reconstitutivos. Não se sabe se os reparos robóticos podem ou não substituir os reparos tradicionais, mas essas perguntas, sem dúvida, continuarão a ser feitas com frequência crescente à medida

O impacto urológico do COVID-19: Onda 2



Todd A. Carrick, MBA
AUA Market Research
& Insights Project
Manager
Linthicum, Maryland

Tradução por:
Dr. Daniel Suslik
Zylbersztejn
Grupo Fleury

Com o impacto da pandemia da COVID-19 continuando a ser sentido em todo o mundo, seu efeito na urologia também foi significativo. Como forma de avaliar melhor o verdadeiro impacto desta doença na nossa especialidade, a AUA conduziu uma pesquisa global online para membros em abril (chamada de Onda 1) deste ano. Os resultados desta pesquisa avaliaram os impactos pessoais e práticos da pandemia nos membros da AUA. Com o objetivo de ver como essas descobertas mudaram desde abril, uma segunda pesquisa (chamada de

Onda 2) foi enviada aos membros da AUA em setembro. Um total de 3,102 membros completaram as duas pesquisas (2,052 na Onda 1 e 1,050 na Onda 2), incluindo 1,942 dos Estados Unidos e 1,160 membros internacionais. Durante as duas pesquisas, as respostas foram coletadas de 100 países e de todos os 50 estados americanos.

Os resultados da pesquisa da Onda 2 revelaram que o impacto da COVID-19 na prática clínica dos membros da AUA continua a ser significativo. Apenas um quarto dos membros da AUA indicou que sua prática voltou a 100% do normal (para níveis pré-COVID-19). Além disso, os membros indicam que a pandemia da COVID-19 continua tendo um impacto financeiro significativo em suas práticas. Mais de um terço (35%) relatou que as instituições reduziram o *staff* urológico (abaixo de 54% na Onda 1) e uma quantidade semelhante

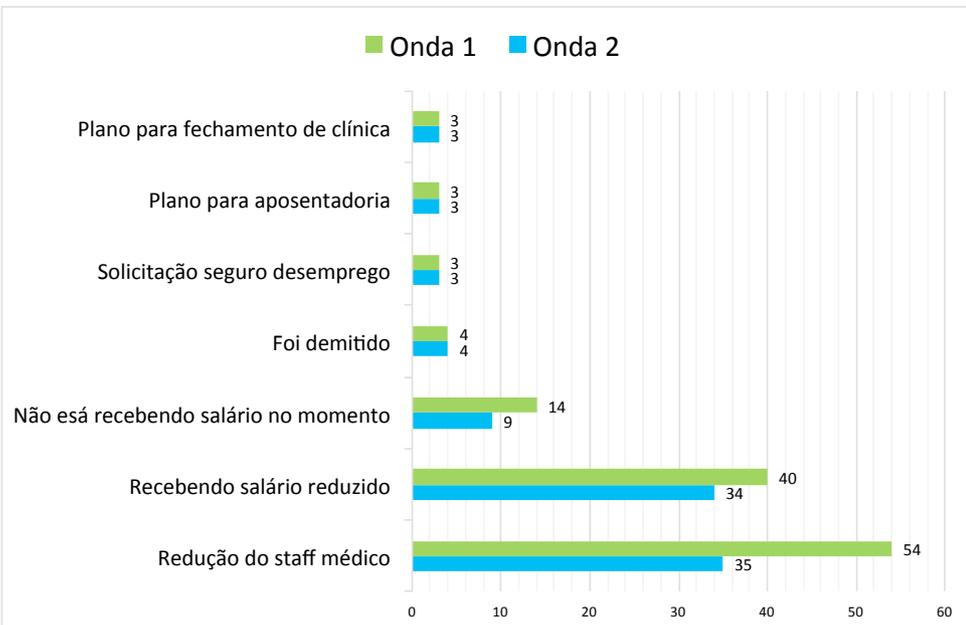


Fig. 1. Impacto Financeiro da COVID-19

Crossfire: Controvérsias em Urologia: Reconstrução Robótica: Quase tão bom quanto a realidade?

▼ Continua na página 28

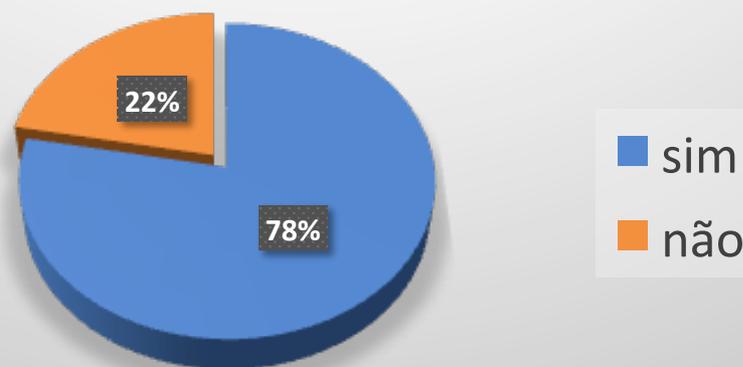
que as tecnologias continuam a melhorar e a familiaridade do urologista reconstrutivo com a tecnologia aumenta. ♦

1. Asghar AM, Lee RA, Yang KK et al: Robot-assisted distal ureteral reconstruction for benign pathology: current state. *Investig Clin Urol*, suppl., 2020; **61**: S23.
2. Slawin J, Patel NH, Lee Z et al: Ureteral

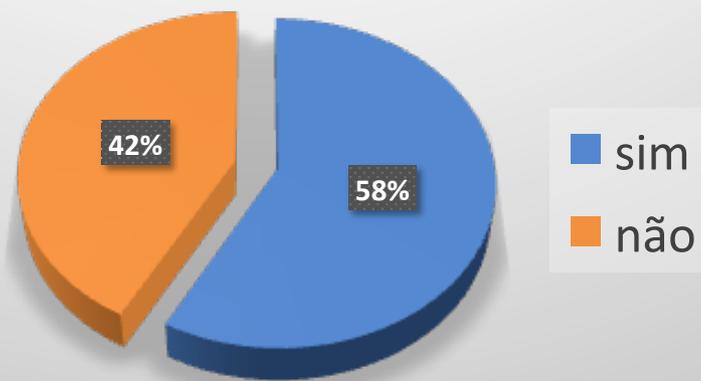
reimplantation via robotic nontransecting side-to-side anastomosis for distal ureteral stricture. *J Endourol* 2020; **34**: 836.

3. Granieri MA, Weinberg AC, Sun JY et al: Robotic Y-V plasty for recalcitrant bladder neck contracture. *Urology* 2018; **117**: 163.
4. Kirshenbaum EJ, Zhao LC, Myers JB et al: Patency and incontinence rates after robotic bladder neck reconstruction for vesicourethral anastomotic stenosis and recalcitrant bladder neck contractures: the trauma and urologic reconstructive network of surgeons experience. *Urology* 2018; **118**: 227.
5. Avallone MA, Quach A, Warncke J et al: Robotic-assisted laparoscopic subtrigonal inlay of buccal mucosal graft for treatment of refractory bladder neck contracture. *Urology* 2019; **130**: 209.

Níveis aumentado de estresse pelo COVID-19 (Onda 2)



Preocupação em se infectar por coronavírus no exercício da profissão (Onda 2)



A pandemia da Covid-19 desafia minha saúde mental e a do meus colegas(Onda 2)

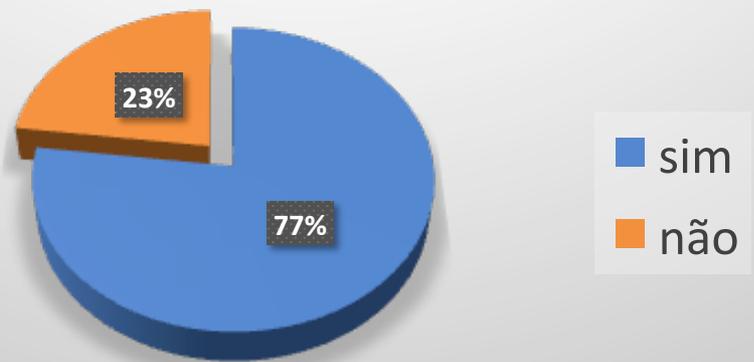


Fig. 2. Impacto Pessoal da COVID-19:

(34%) está recebendo salário reduzido (abaixo de 40% na Onda 1), enquanto 9 % ainda não estão recebendo salário (contra 14% na Onda 1). Significativamente menos membros da AUA relatam que foram demitidos (4% cada Onda); aplicaram para o seguro desemprego (3% cada Onda); plano de aposentadoria (3% cada Onda); ou trabalham em uma clínica que esteja planejando fechar (3% cada Onda) por causa da pandemia da

COVID-19 (fig. 1).

O impacto pessoal da COVID-19 nos membros da AUA também continua a ser significativo (fig. 2). Três quartos dos membros da AUA continuam relatando níveis elevados de estresse devido ao COVID-19 (78% na Onda 2 contra 75% na Onda 1). Quase três quintos (58% na Onda 2 contra 64% na Onda 1) dos membros da

▼ Continued on page 30

O impacto urológico do COVID-19: Onda 2

▼ Continua na página 29

AUA estão preocupados em se infectar com o Coronavírus Sars-Cov-2 durante o trabalho e mais de três quartos pensam que sua saúde mental e a de seus colegas foram prejudicadas durante a pandemia da COVID-19 (77% na Onda 2 vs. 76% na Onda 1).

Ao projetar o impacto da pandemia COVID-19, as perspectivas dos membros continuam a ser cautelosas. A quantidade de membros da AUA que concordam que a crise da COVID-19 estará sob controle em sua área nos próximos 3 meses diminuiu desde a Onda 1 (38% na Onda 1 a 25% na Onda 2), e menos de um terço (29%) concorda que voltará à prática clínica normal 6 meses a partir de agora (em comparação com 45% na Onda 1) (fig. 3). A perspectiva de comparecimento a congressos médicos presenciais

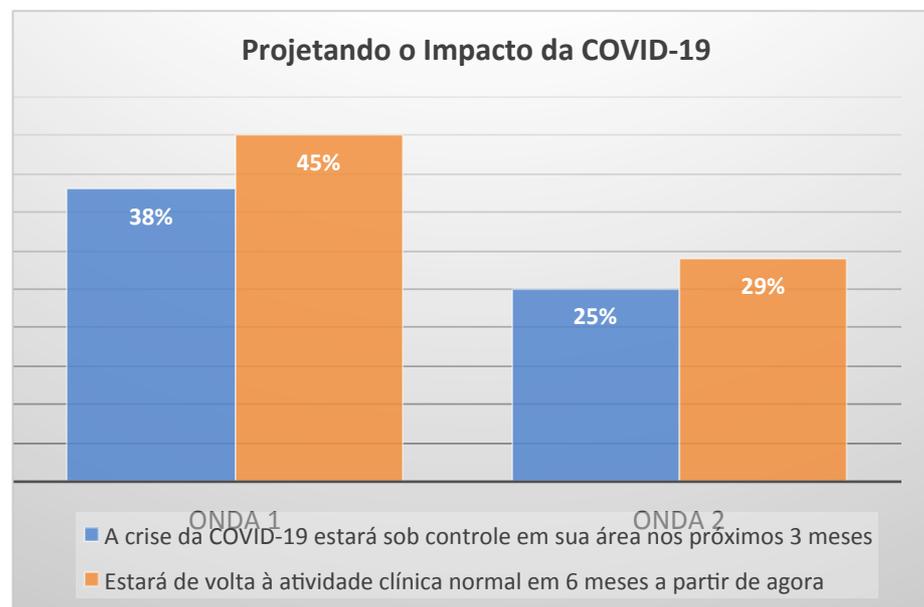


Fig.3. Projetando o Impacto da COVID-19

continua reservado, com apenas 28% concordando que poderão comparecer fisicamente a congressos médicos até maio de 2021. Os membros da AUA projetam um aumento na telemedicina, com quase três quartos (73% na onda 2) concordando que eles usarão mais

telemedicina no futuro por causa da COVID-19.

Finalmente, uma novidade na Onda 2 foram as perguntas sobre o efeito que a COVID-19 apresentou na saúde urológica dos pacientes. Os resultados mostram que a pandemia teve um efeito

significativo nesta área, pois quase todos os membros da AUA (92%) viram pacientes adiarem seus cuidados urológicos por causa da COVID-19. Além disso, devido a esse atraso no atendimento urológico, mais de dois quintos (42%) dos membros da AUA viram um aumento na frequência dos casos agudos.

Com a dinâmica da pandemia da COVID-19 em constante mudança, a AUA acredita que é importante monitorar continuamente o efeito que ela está tendo sobre os nossos membros. Os dados coletados dessas pesquisas serão usados para determinar como a AUA pode fornecer recursos da melhor forma aos nossos membros e ajudá-los durante este período difícil. Para tanto, planejamos reintroduzir esta pesquisa em 2021 para entender melhor como os resultados estão mudando ao longo do tempo e para garantir que continuemos a apoiar nossos membros e a comunidade urológica global. ◆

DO SECRETÁRIO da AUA

Uma atualização sobre o Congresso da AUA 2021



John D. Denstedt, MD, FRCS, FACS, FCAHS
Editor, AUA News
London, Ontario, Canada

Tradutor: Dr. Felipe de Almeida e Paula

Hospital do Câncer de Presidente Prudente

Não há prioridade maior para a AUA do que a saúde, segurança e bem-estar de seus membros e da comunidade urológica. Conforme mencionado em nosso anúncio de setembro, dados os surtos persistentes de COVID-19 e incógnitas em relação à pandemia,

o Congresso Anual da AUA de 2021 agora será realizado presencialmente entre 10 e 13 de setembro (sexta a segunda-feira) de 2021 em Las Vegas, Nevada, no Sands Expo Convention Center.

Como parte da sua decisão, o Conselho de Administração da AUA conduziu avaliações significativas e esforços de planejamento de cenários focados na segurança e bem-estar de qualquer membro, equipe ou convidado do Congresso. Restrições de viagens, possíveis novos surtos de COVID-19, a disponibilidade de palestrantes, bem como a natureza das atividades educacionais, de pesquisa e de *networking* foram todos considerados como parte

dessa decisão cuidadosa.

Devido a essa mudança, muitos prazos relacionados ao Congresso, como inscrição e envio de resumos, também foram estendidos. O prazo para envio de resumos foi estendido até 1º de março de 2021, para garantir que a ciência mais atualizada seja apresentada no AUA2021. As inscrições para o evento também mudarão e prevemos a abertura para as mesmas no primeiro trimestre de 2021.

Estamos ansiosos para voltarmos presencialmente como uma comunidade urológica em Las Vegas, no próximo outono. A AUA está trabalhando com nossos parceiros para garantir uma série de precauções de segurança para nossa reunião presencial, incluindo ampla disponibilidade de higienizador para as mãos, atenção especial a alimentos e bebidas e maior espaçamento nas sessões de reunião. Agradecemos

o *feedback* positivo da comunidade urológica sobre a reprogramação do Congresso.

Embora esperemos que você se junte a nós presencialmente, a AUA está avaliando opções virtuais para o encontro, incluindo a disponibilização de um número limitado de sessões on-line por meio de uma mistura de transmissões ao vivo e *webcasts* gravados.

O Conselho de Administração da AUA e eu, sinceramente estimamos sua paciência e compreensão durante estes tempos difíceis. Agradecemos o apoio de nossos membros e de toda comunidade urológica.

Esperamos vê-los em Las Vegas em setembro!

Para obter mais informações sobre o Congresso da AUA, visite www.AUA2021.org. ◆

DO *Chief Executive Officer*

Relembrando 2020



Michael T. Sheppard,
CPA, CAE
Linthicum, Maryland

Tradução: Dr.
Marcelo Wroclawski
Hospital Israelita
Albert Einstein

BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo,
São Paulo – SP, Brasil

Quando me sentei para escrever esta coluna há um ano, a AUA estava se preparando para 2020, construindo um calendário robusto para o ano. O *Summit de Apoio Urológico* anual seria em alguns poucos meses e a #AUA20 estava no horizonte. De fato, possuíamos um grande plano que não podíamos esperar para compartilhar com nossos membros ao redor do mundo. Mas vamos admitir. 2020 não foi o ano que qualquer um de nós imaginou. Pelo contrário, foi um ano de resiliência, um momento em que nossos planos de crise foram colocados à prova, e uma temporada de inovações em vários níveis.

Em toda parte, membros da AUA demonstraram espírito, inovação e compromisso, frente à

pandemia, e me sinto orgulhoso em ser CEO desta organização e membro da comunidade urológica global. 2020 tem sido o ano para nós apreciarmos por completo a tecnologia que nos uniu e nos permitiu prosseguir apesar da pandemia que virou o mundo de cabeça para baixo. Duas grandes lições de 2020 são a mais ampla adoção da telemedicina e a realização de congressos e reuniões virtuais

Ascensão da Telemedicina

A AUA tem sido uma defensora da telemedicina por muitos anos, acreditando fortemente que este tipo de atenção à saúde apresenta vários benefícios, incluindo obtenção de cuidado por pacientes em áreas rurais, sem acesso imediato a profissionais de saúde. Quando a pandemia fechou consultórios médicos, interrompeu cirurgias eletivas e diminuiu o acesso aos cuidados de saúde para praticamente todo mundo, independentemente de onde viviam, a telemedicina surgiu como uma opção viável para garantir que pacientes recebessem a necessária continuidade do tratamento na segurança de seus

lares.

Membros da AUA se ergueram à altura deste desafio, e em 2020 nossa comunidade viu um significativo aumento no uso da telemedicina. Quando inicialmente questionamos nossos membros em abril em relação ao impacto da COVID-19 em suas atividades, apenas 29% estavam praticando telemedicina faturável. Em setembro, o número havia aumentado para 85%, com quase $\frac{3}{4}$ dos entrevistados indicando que estarão usando mais telemedicina no futuro por causa do COVID-19. Pagadores, incluindo o *Medicare*, também indetificaram valor na telemedicina e tomaram medidas para garantir que os médicos recebessem pagamento justo pelo serviço prestado aos pacientes. Nosso time de apoio, juntamente com advogados de outras especialidades médicas, trabalhou diligentemente com legisladores e reguladores para demonstrar o papel dos serviços de telemedicina na relação médico-paciente e estão altamente engajados em trabalhar para manter as provisões estabelecidas durante a emergência de saúde pública. Enquanto escrevo esta coluna, aguardamos diretrizes finais do *Centers for Medicare & Medicaid Services* em relação a até que ponto estes serviços serão reembolsados em 2021.

Congressos e Encontros Virtuais

A AUA é uma organização composta por membros e, desta forma, uma de nossas partes favoritas do ano são as atividades em que encontramos pessoalmente nossos membros. Embora 2020 tenha visto Congressos ao redor do mundo (incluindo nosso próprio Congresso Anual e o *AUA Summit*, dentre outros) migrarem para o formato *on-line*, sinto-me orgulhoso em termos sido capazes de nos adaptar rapidamente para engajar nossos membros de forma virtual. A Experiência Virtual AUA e a AUA ao vivo levaram a ciência e a energia do Congresso Anual para as casas e consultórios dos participantes em todo mundo, mais de 300 membros se registraram e participaram do *AUA Summit* neste verão, e com o auxílio da tecnologia, foi possível cumprir nossa promessa de proporcionar oportunidades educacionais e relacionamento aos nossos membros mundialmente.

2020 pode não ter sido o ano que esperávamos, mas foi o ano que nos fez progredir em diversos aspectos. Ao encerrarmos o ano e vislumbrarmos 2021 nós celebramos o progresso. Em nome de todos nós da AUA, eu espero vê-los pessoalmente no próximo ano! ♦

DO *AUA Education Council*

“Não existe educação como a adversidade”

–Benjamin Disraeli, ex-primeiro-ministro do Reino Unido



Victor W. Nitti, MD
Chair, AUA
Education Council
Los Angeles, California

Tradução: Dr.
Fransber Rodrigues
Hospital Universitário

de Brasília, Brasília

No início de 2020, o Zoom não era a base de nosso sistema de comunicação. Da mesma forma, estar sempre com uma câmera ligada para uma chamada em grupo não era a regra. Desde então, muitos webinars foram oferecidos, o que não ocorreu com os meios tradicionais de aprendizado ou interação com nossos colegas.

O ano de 2020 mudou tudo e agora precisamos decidir o que se tornará a norma no futuro. Em

2019, o Escritório de Educação da AUA falou sobre o ‘Futuro da Educação’. Bem, o futuro está aqui, e a pandemia nos empurrou para outras formas de percepção da tecnologia. Webinars, podcasts, aplicativos móveis são ferramentas tão valiosas quanto reuniões pessoais quando se trata de se manter atualizado com novas informações médicas. Como profissionais de saúde, aprendemos a praticar de uma nova maneira, em um novo ambiente e com novos desafios e barreiras – e o “futuro assumiu que já nos adaptamos”.

O Escritório de Educação da AUA olha para 2021 com novas idéias, aprendizados e oportunidades para garantir que esta adversidade nos torne mais fortes e mais preparados. Nosso conteúdo continuará a se concentrar nas necessidades

atuais, incluindo tele-medicina e gerenciamento da diversidade de nossa população de pacientes. Mas o formato de nossa educação mudou para sempre. Na reunião do Conselho de Educação em setembro, houve 100% de concordância de que os dias de aula didática como formato principal de um curso educacional estão contados. Temos plena consciência de que o uso da tecnologia permite mais flexibilidade e acesso e, quando utilizada em sua capacidade total, também cria novas oportunidades para discussões e tutoriais em pequenos grupos.

Em 2021, o Escritório de Educação da AUA oferecerá cursos presenciais assim que for seguro. Sabemos que há uma necessidade contínua de treinamento de habilidades e *networking*. O congresso da AUA em 2021 colocará todos juntos novamente, mas em nosso novo normal. Estamos ansiosos para oferecer nossos tradicionais cursos práticos de ultrassom e nefrolitotripsia percutânea. Mas também estamos ansiosos para experimentar novas oportunidades de transmissão

ao vivo tanto para vocês que estiverem em Las Vegas quanto para aqueles de todo o mundo que não puderem viajar. Ofereceremos cursos sob demanda, de modo que você possa ouvir de manhã enquanto sai para uma corrida e então encontre os professores para perguntas e respostas no final do dia.

O Escritório de Educação da AUA está evoluindo. Encontraremos você onde estiver sua necessidade de aprendizado. Em 2020, lançamos o novo aplicativo SASP e, em 2021, o aplicativo AUAUniversity também será atualizado. O acesso digital à riqueza do conteúdo AUA é uma de nossas principais prioridades para 2021. *Podcasts*, vídeos no YouTube e aplicativos móveis, em conjunção com reuniões presenciais, serão fornecidos aos nossos membros. Se você tiver alguma idéia ou sugestão para o Escritório de Educação da AUA, agradecemos seus comentários. Envie-nos um e-mail para education@auanet.org.

DO *Urology Care Foundation*

Luzes brilhantes em tempos difíceis - obrigado por se juntar a nós



Harris M. Nagler, MD,
FACS
President, Urology
Care Foundation
New York, New York

Tradução: Dr. Silvio

Almeida
Universidade Estadual de Londrina

Este ano foi repleto de desafios e perdas inimagináveis, mas ao longo destes tempos difíceis, continuamos a desenvolver a nossa criatividade e a demonstrar a nossa adaptabilidade e flexibilidade. O privilégio desta plataforma me permite compartilhar algumas notícias brilhantes sobre os incríveis projetos e histórias de sucesso da

Urology Care Foundation em 2020.

Essas conquistas não poderiam ter sido alcançadas sem os esforços incansáveis de nossos membros, voluntários, funcionários e Conselho de Administração. Nosso compromisso em causar um impacto global nunca foi tão forte. Continuamos a apoiar pesquisas, educar pacientes e, mais recentemente, lançamos duas novas iniciativas filantrópicas globais.

Prêmio Humanitário

Anunciadas no início deste ano, nossas iniciativas filantrópicas globais buscam reconhecer e apoiar as muitas missões humanitárias específicas da urologia realizadas em todo o mundo. O Prêmio de Reconhecimento Humanitário

da *Urology Care Foundation* visa homenagear um indivíduo por seu compromisso comprovado em melhorar o acesso a qualidade dos cuidados de saúde urológicos em populações carentes.

Our Humanitarian Grant Program will provide funding to help support the efforts of individuals and projects that provide direct urologic patient care to individuals and communities in underserved areas, either within the United States or abroad.

Nosso Programa de Subsídio Humanitário fornecerá fundos para ajudar a apoiar os esforços de indivíduos e projetos que forneçam atendimento direto ao indivíduo paciente urológico e comunidades em áreas carentes, seja nos Estados Unidos ou no exterior.

Fortalecendo Nosso Compromisso com a Pesquisa e Educação do Paciente

A Fundação se esforça para fornecer informações urológicas atuais e confiáveis ao público e financiar cientistas na vanguarda

da redução da carga de doenças urológicas por meio de pesquisas.

A Fundação tem apoiado a descoberta urológica desde o início de seu programa Prêmio Acadêmico de Pesquisa há 45 anos. O apoio aos nossos jovens cientistas nunca foi tão importante nestes tempos desafiadores, especialmente com avanços inspiradores ocorrendo em um ritmo tão rápido. Estou profundamente orgulhoso de que nosso apoio contínuo à pesquisa inovadora e aos jovens pesquisadores de urologia de nossa especialidade permaneçam firmes ao entrarmos em 2021.

Junto com a *AUA*, este ano reconhecemos 21 pesquisadores como ganhadores do *Urology Care Foundation Prêmio Acadêmico de Pesquisa*. Esses prêmios apoiam pesquisas que impulsionam melhorias duradouras na vida dos pacientes.

A Fundação continua a prosperar como a maior biblioteca do mundo de educação confiável

AUA RESIDENTS & FELLOWS *Committee News*

Eu me arrisquei em um novo programa de residência: Valeu a pena?



Rachel Engelberg, MD
New England Section
Representative, AUA
Residents & Fellows
Committee
Worcester,
Massachusetts

Tradução: Dr. Felipe Placco Araujo Glina
Faculdade de Medicina do ABC

Devido a crescente demanda por urologistas, vimos um aumento significativo no número de programas que enviam listas de classificação para o AUA Match (processo de seleção dos candidatos pelos programas de Urologia). Desde 2014, mais vinte e quatro programas enviaram listas, indicando uma rápida introdução de novos programas de urologia^{1,2}. Estudantes de medicina que entram no processo de seleção podem relutar em classificar programas de residência novos, por serem desconhecidos, no topo de suas listas, o que poderia ser uma aposta agonizante. O primeiro residente

de um programa, espera concluir todo o curso do programa, desde a seleção até o ano de chefia. Por isso, eu ofereço uma perspectiva única sobre correr riscos em um novo programa.

No início do meu ano de internato, haviam cinco professores acadêmicos em tempo integral e três urologistas particulares associados, cobrindo apenas algumas das principais subespecialidades - oncologia, medicina pélvica feminina e disfunção miccional e urologia pediátrica. Durante a entrevista, no quarto ano de medicina, tendo feito rodízio em programas bem estabelecidos, eu estava hesitante em entrar para um departamento, aparentemente, com tantas necessidades não atendidas. Mas, foram feitas promessas de expansão do departamento e de maneira fervorosa que optei por aceitar as palavras do Presidente e do Diretor do Programa.

O membro docente que está ingressando em um programa novo de residência também pode ser cético quanto à capacidade

desse programa de atender às suas necessidades. O que isso atrai são professores novos e jovens, com grande interesse em educação e a capacidade de ajudar a transformar um programa em algo formidável. Conforme prometido, meu departamento cresceu a uma taxa mais rápida do que o acréscimo de novos residentes, proporcionando, em última análise, exposição a todas as subespecialidades urológicas. A alta proporção de professores para residentes, nos permitiu cobrir uma grande variedade de casos, independentemente do nível de treinamento, levando a residentes bem preparados com a capacidade de se adaptar a qualquer procedimento para o qual fomos designados.

Nos últimos quatro anos e meio, testemunhei e contribuí para o desenvolvimento de um programa robusto com um equilíbrio excelente entre educação clínica e treinamento cirúrgico. A chegada de um novo corpo docente trouxe uma diversidade de opiniões, culturas de treinamento e experiências de residência / bolsa de estudos; isso nos deu a oportunidade de tentativa e erro, ir melhorando, resultando em pelo menos quatro repetições do formato didático e três programações de chamadas diferentes ... até agora. Essa, eu acho, é a maior atração para um novo programa. Somos

capazes de evitar o velho ditado de “bem, é assim que se faz aqui” e implementar mudanças reais e eficazes onde algo não está funcionando, com a contribuição de professores e residentes. Programas mais estabelecidos podem ter dificuldades para mudar o curso do navio, iniciado há décadas com expectativas e tradições associadas. Tivemos o luxo de poder mudar como o giro de uma moeda.

Este ano será especialmente difícil para muitos urologistas iniciantes que estão passando pelo processo de seleção, por não terem tido a oportunidade de alternar entre diferentes programas. Só posso imaginar que todos eles estão se sentindo como eu me sentia cinco anos atrás, preocupados em arriscar em um programa sobre o qual eu pouco sabia. Se minha experiência servir de indicação, treinar em um novo programa é um risco que vale a pena correr. ♦

1. American Urological Association: 2014 Urology Residency Match Results Announced. American Urological Association 2014. Available at <http://auanet.mediaroom.com/2014-01-22-2014-UROLOGY-RESIDENCY-MATCH-RESULTS-ANNOUNCED>.
2. Society of Academic Urologists and American Urological Association: 2020 Urology Residency Match Statistics. American Urological Association 2020. Available at <https://www.ausanet.org/documents/education/specialty-match/2020-Urology-Residency-Match-Statistics.pdf>.

DO Urology Care Foundation

▼ Continua na página 32

para pacientes urológicos. Esses recursos são desenvolvidos com base nas Diretrizes de Prática Clínica da AUA e fornecem informações importantes para nossa comunidade de médicos urologistas, pacientes e cuidadores em todo o mundo.

Este ano, nossa confiável biblioteca de recursos cresceu

mais de 400 peças de educação do paciente. Como uma Fundação firmemente comprometida em atender sem fronteiras os pacientes de urologia, muitos desses recursos foram traduzidos para o árabe, português brasileiro, hindi, italiano, punjabi, espanhol e urdu. Estamos verdadeiramente em uma missão global.

Além disso, no início deste ano, lançamos um Centro de Recursos COVID-19 para servir como um centro de recursos de coronavírus

com foco em urologia para pacientes e cuidadores. Ele fornece as informações mais recentes sobre telessaúde, *podcasts* para o controle de um câncer urológico durante o COVID-19, perguntas frequentes (FAQS) sobre como visitar um urologista durante a pandemia e muito mais.

UrologyHealth.org, nosso site principal para todos esses recursos, está gerando agora um surpreendente milhão de visitas por mês, colocando ainda mais um

ponto de exclamação em nossos esforços de educação do paciente e divulgação para 2020.

Essas realizações significativas não são possíveis sem o apoio generoso de nossa comunidade.

Saiba como você pode apoiar essas iniciativas extraordinárias visitando hoje **www.UrologyHealth.org/Donate**. Obrigado! ♦

DO *AUA Science & Quality Council*

O arquivo de qualidade da AUA: Passado, presente e futuro



David F. Penson, MD, MPH
Chair, AUA Science and Quality Council
Nashville, Tennessee

Tradução: Dr. Rodrigo Donalisio
University of Colorado, Department of Surgery,

Division of Urology
Denver Health Medical Center

Em outubro de 2013, O conselho de administração da associação Americana de Urologia (AUA) fez uma decisão estratégica para desenvolver um arquivo nacional com dados clínicos específico a Urologia, Estabelecendo então o arquivo AQUA. desde então a coleta de dados tem sendo utilizada para avaliar a performance de clínicas urológicas e também de urologistas. Estes dados São utilizados não só para o desenvolvimento de serviços de saúde baseados em evidência Mas também para avançar a pesquisa clínica avançando a ciência urológica .

Medidas de desempenho e aumento da qualidade

Embora o foco inicial do arquivo fosse pacientes com câncer de próstata recentemente diagnosticados, o arquivo AQUA rapidamente se expandiu para incluir a maioria das condições de urológicas de interesse para a especialidade .hoje existem mais de 60 processos de qualidade i medidas de desempenho , incluindo 22 medidas específicas ao Urologia que visam avaliar

o desempenho urologistas bem como clínicas urológicas. Essas variáveis abrangem a maioria das doenças encontradas em pacientes urológicos como pacientes com câncer de próstata recentemente diagnosticado ,câncer de próstata resistente a castração , hiperplasia prostática benigna ,cálculos urinários ,azospermia, câncer de bexiga hipogonadismo.

O monitoramento de métricas Individuais dos urologistas e suas clínicas e a comparação destas com o arquivo AQUA estabelece em uma referência para serem comparados, possibilitando que estes possam avaliar suas performances e melhorar a qualidade do atendimento e também os resultados obtidos para seus pacientes . um estudo recente ¹ examinou as tendências De 4 variáveis de performance de 4 diferentes áreas e evidenciou que participantes do projeto AQUA gradualmente demonstraram melhora em 3 das 4 métricas avaliadas, sugerindo que a participação no AQUA contribui para a melhora o tratamento oferecido. por exemplo um dos participantes do AQUA Observou que sua clínica tinha uma performance baixa na reconciliação de medicações no primeiro semestre em que participou do AQUA; Entretanto , após o uso consistente do AQUA para identificar áreas de fraqueza e a implementação de novos processos, observou-se uma melhora significativa na sua performance.

Além disso , com a aprovação dos centros de serviços para Medicaid

e Medicare (CMS) para arquivos clínicos qualificados (QCDR), O AQUA ajudou aproximadamente 750 por urologistas Ah obter seus incentivos baseados em mérito (MIPS) desde 2016 .

adicionalmente , o AQUA pode ajudar o desenvolvimento profissional de participantes através de crédito Para receber revalidação do título de especialista. Novos desenvolvimentos para a plataforma estão a caminho como a sub missão automática das cirurgias realizadas para O conselho americano de Urologia (ABU), fazendo assim do AQUA um centro único para facilitar a certificação dos urologistas .

Dados obtidos no AQUA e projetos de pesquisa

Até setembro de 2020 , o AQUA incluir aproximadamente 1700 urologistas de mais de 140 diferentes clínicas , incluindo clínicas privadas , centros acadêmicos e hospitais em 41 dos estados americanos. o AQUA tem registrado Mais de 47,1 milhões de consultas referentes às 7,1 milhões de diferentes pacientes com os mais variados diagnósticos .

o AQUA é uma ferramenta valiosa que pode ser utilizada na missão continua da associação Americana de Urologia para auxiliar serviços de saúde e também para realização de pesquisa com dados da prática clínica do dia a dia e desenvolvimento de evidência científica para guiar a prática urológica . o primeiro passo para utilização do AQUA para a realização de pesquisa é a identificação de padrões e tendências de tratamento com o passar do tempo para doenças urológicas mas comuns. Estes padrões permitem que pesquisadores desenvolvam para os pacientes uma jornada desde o diagnóstico inicial continuando através dos diferentes

curso do tratamento . Num estudo publicado ²² no *Urology Practice* Os autores avaliaram o manejo de stenose uretrais nos Estados Unidos usando os dados disponíveis no AQUA. foi identificado que um número substancial de pacientes são submetidos a repetir os procedimentos apesar da evidência científica atual mostrar que repetir os procedimentos endoscópicos são fúteis para o manejo da estenose de uretra , enquanto a uretroplastia ainda é rara. Um dos objetivos é que pesquisas como essa dissemine a abordagem baseada nas guidelines para o manejo de estenose de uretra em melhora a seleção de pacientes para a realização de uretroplastia. os pesquisadores acreditam que o AQUA tem um potencial de se tornar uma ferramenta importante para a decisão terapêutica clínica .

Desenvolvimentos para um futuro próximo

Enquanto a qualidade do AQUA continua a melhorar , futuras utilizações continuam a ser exploradas . os dados do AQUA podem servir como base para a criação de ferramentas para a melhora na qualidade, avaliação em expansão de guidelines clínicos , identificação de áreas para educação médica continuada bem como avaliação dos cursos já existentes e também acessar é avaliar a relevância de medidas de qualidade com estudos baseados em eficácia de custo resultados clínicos . no futuro serviços de saúde e pesquisa utilizando os dados do AQUA vão continuar a expandir para atender às necessidades da comunidade científica urológica. ♦

PRACTICE *Tips & Tricks*

10 razões pelas quais é bom ser urologista



Neil H. Baum, MD
New Orleans, Louisiana

Tradução: Dr. Luis Rios
Hospital Israelita Albert
Einstein
Hospital do Servidor
Público Estadual de SP

Toda vez que vou à sala de conforto médico eu escuto tantos dos meus colegas reclamarem de suas atividades e sobre a incerteza que cerca o futuro da medicina. Eu sempre os escuto sobre o quanto eles estão desencorajados com o declínio dos honorários e dos reembolsos que passam a se elevar sobre os custos das suas atividades. Entretanto, os urologistas parecem ser mais otimistas sobre suas atividades e mais satisfeitos com elas. Depois de entrevistar alguns colegas eu decidi fazer uma lista das 10 razões pelas quais acho que é bom ser urologista.

Urologistas são afortunados pelo fato da nossa especialidade estar em crescimento de demanda. Com o envelhecimento da população deve haver mais homens com HPB, câncer de Próstata e disfunção erétil. Deve também haver mais mulheres com incontinência urinária e prolapso de órgãos pélvicos que

demandem abordagem urológica.

Embora muitos colegas da atenção primária e outras especialidades tenham optado por serem empregados de hospitais, muitos urologistas ainda continuam a trabalhar em grupos onde eles exercem a sua atividade em regime de sociedade ou como proprietários de suas clínicas. Lembre-se que se você trabalha em uma clínica como sócio ou proprietário não poderá ser demitido ou afastado em decorrência de problemas na economia. Nessa situação você tem a vangagem de controlar o seu ambiente de trabalho que inclui o número de horas que trabalha por dia, o número de pacientes que atende e o tempo de férias que deseja usufruir. O nível de estresse cai e o grau de prazer e satisfação com a prática da medicina se eleva quando você esta no comando das suas atividades, toma decisões e é seu próprio chefe.

É impressionante a quantidade de médicos que reclamam de seu ganhos. Se os urologistas forem comparados, em termos de rendimentos, com outras especialidades iremos verificar que estamos próximos ao topo da pirâmide, precedidos apenas pelos ortopedistas e cardiologistas. O ganho médio do urologis

em 2011 foi de US\$ 309.000. (WWW.physiciansweekly.com/top-earners). Há muitos em nossa especialidade que ganham duas ou mais vezes a média do urologista.

Em medicina não há aposentadoria compulsória. Para a maioria o trabalho não é fisicamente extenuante e o profissional pode seguir trabalhando até os 80 anos. De acordo com uma pesquisa conduzida pela Well Fargo, 25% dos consultados estimaram que necessitariam trabalhar até pelo menos os 80 anos antes que estivessem aptos a se aposentarem confortavelmente. Muitos colegas médicos reclamam que não serão capazes de se aposentar até que tem US 2 milhões em poupança. Outra característica única da urologia é a possibilidade de suplementação de rendimentos com regime de tempo parcial de trabalho. Muitos médicos estão escolhendo trabalhar como substitutos ou em regime temporário e têm o privilégio de aceitar um trabalho quando e onde desejarem.

Muitos urologistas apreciam os benefícios do estilo de vida da nossa especialidade. Para a maior parte de nós urologistas os chamados de emergência e no meio da noite são raros. As poucas emergências incluem torção testicular, retenção urinária com impossibilidade de sondagem por estreitamento uretral e obstrução ureteral febril com leucocitose. A maioria dos urologistas têm horário de trabalho normal e não realizam plantões de 24 horas conseguindo ter uma vida

pessoal regular e organizada. Para a maioria dos urologistas também não há limitações geográficas de atuação e há a possibilidade de escolha do local em que desejam desenvolver suas carreiras.

A prática da urologia tem tantas oportunidades que há a possibilidade de imprimirmos a melhor forma de exercermos a nossa especialidade da forma que melhor nos aprouver. Há a possibilidade de escolhermos sub-especialidades como a uropediatria, a urogeriatria, transplante, urologia feminina, uro-oncologia, cirurgias minimamente invasivas ou andrologia como práticas exclusivas. Utilizando técnicas de marketing cada um de nós podem moldar a exata forma de prática médica que gostaríamos de ter.

A maioria dos urologistas tem satisfação e se sente gratificada pelo tipo de assistência que oferece aos seus pacientes.

Urologistas têm um fino e aguçado senso de humor. Temos uma brincadeira ou piada na ponta da língua que são apreciadas por nossos pacientes e colegas.

Urologistas desenvolvem um senso de amizade e parceria com os colegas. Temos a tendência de ter boas relações com os colegas da especialidade em nossas comunidades, regiões e país.

Graças ao bom trabalho da AUA, conseguimos desenvolver liderança baseada na atenção aos nossos problemas e nossas necessidades.



HAVE YOU *Read?*



Daniel A. Shoskes, MD
Columbus, Ohio

Tradução: Flavio
Heldwein
Universidade Federal de
Santa Catarina

1) **Avaliação nacional de métodos mistos da preparação para a Residência em Cirurgia Geral e a Associação com Burnout do residente. JAMA Surg. 2020; 155 (9): 851-859**

Embora muita ênfase tenha sido dada ao burnout do cirurgião, quais fatores são importantes para este esgotamento em nossos residentes de cirurgia? Neste estudo transversal, os autores combinaram dados coletados de 1 questionário e de 1 entrevista: os dados de uma pesquisa de 2017, respondida pelos residentes de cirurgia geral dos EUA, no momento do Exame 2017 da American Board of Surgery In-training (26 a 31 de janeiro de 2017) em conjunto com entrevistas com residentes e diretores de programa conduzidas como parte do estudo de Flexibilidade nos Requisitos de Horário de Trabalho para residentes em cirurgia (Flexibility in Duty Hour Requirements for Surgical Trainees (FIRST) trial). Participaram 262 programas de residência em cirurgia geral aprovados pelo Conselho de Credenciamento para Educação Médica de Pós-Graduação nos Estados Unidos (ACGME - Accreditation Council for Graduate Medical Education). Foram coletados dados de 3693 residentes de 1º (PGY1) e 2º ano (PGY2) (taxa de resposta, 99%) e 98 entrevistas foram realizadas com residentes e preceptores. Dos 3.693 residentes PGY1 e PGY2 que participaram (2.258 homens [61,1%]), 1.775 (48,1%) relataram sentir-se despreparados para a residência. Aproximadamente metade dos residentes de cirurgia faziam plantões noturnos com pouca frequência (≤ 2 por mês) durante seu estágio de estudante de medicina (1904 [51,6%]) ou

durante seu estágio de internato (1600 [43,3%]); 524 (14,2%) não fizeram plantões durante seu estágio principal. Na análise multivariada, os residentes eram mais propensos a relatar que se sentiam despreparados para a residência se fossem mulheres (odds ratio [OR], 1,34; IC 95%, 1,15-1,57) e os que não fizeram plantões como estudantes de medicina (OR para 0 vs > 4 plantões, 2,72; IC de 95%, 2,10-3,52). Residentes que não concluíram um internato eram menos propensos a sentir-se preparado para a residência (OR, 0,68; IC 95%, 0,48-0,96). Sentir-se adequadamente preparado para a residência foi associado a um risco quase 2 vezes menor de apresentar sintomas de burnout (OR, 0,57; IC de 95%, 0,48-0,68).

Nas entrevistas, os temas dominantes associados à preparação foram os seguintes: (1) regulamentos que limitam a experiência prática da faculdade de medicina, (2) plantões noturnos facilitam a preparação e seleção de uma especialidade compatível com suas preferências e (3) percepções adequadas de residência melhoram expectativas, resultando em melhor preparação, menores taxas de burnout e menor risco de desgaste.

Os autores concluem que a percepção de sentir-se despreparado foi associada à exposição inadequada às responsabilidades do residente durante a faculdade de medicina. Na era da Covid-19, podemos apenas esperar que esses problemas piorem.

2) **Terapia de manutenção com avelumabe para carcinoma urotelial avançado ou metastático. N Engl J Med 2020; 383: 1218-1230 24 de setembro de 2020**

A quimioterapia à base de platina é o tratamento de primeira linha padrão para o carcinoma urotelial avançado. No entanto, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global são limitadas pela resistência à quimioterapia. Neste estudo de fase 3, eles designaram, aleatoriamente, pacientes com

câncer urotelial metastático ou localmente avançado irrissecável que não tiveram progressão da doença com quimioterapia de primeira linha (gencitabina mais cisplatina ou carboplatina) para receber o melhor tratamento de suporte com ou sem avelumabe de manutenção. O desfecho primário foi a sobrevida global. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão e segurança. Entre todos os 700 pacientes que foram submetidos à randomização, a adição de avelumabe de manutenção ao melhor tratamento de suporte prolongou, significativamente, a sobrevida global em comparação com o melhor tratamento de suporte isolado. A sobrevida geral em 1 ano foi de 71,3% no grupo de avelumabe e 58,4% no grupo de controle (sobrevida global mediana, 21,4 meses vs. 14,3 meses; razão de risco para morte, 0,69; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,56 a 0,86; $P = 0,001$). O avelumabe também prolongou, significativamente, a sobrevida global na população PD-L1-positiva; a sobrevida global em 1 ano foi de 79,1% no grupo avelumabe e 60,4% no grupo controle (taxa de risco, 0,56; IC 95%, 0,40 a 0,79; $P < 0,001$). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 3,7 meses no grupo de avelumabe e 2,0 meses no grupo de controle na população geral. A incidência de eventos adversos de qualquer causa foi de 98,0% no grupo avelumabe e 77,7% no grupo controle.

Os autores concluem que o tratamento de manutenção com avelumabe somado ao melhor tratamento de suporte prolongou, significativamente, a sobrevida geral, em comparação com o melhor tratamento de suporte apenas entre pacientes com câncer urotelial que apresentavam doença que não havia progredido com quimioterapia de primeira linha

3) **O efeito positivo de incentivo monetário para residentes de urologia em pesquisa.**

Urologia (no prelo). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.077>

Muitos incentivos têm sido usados para aumentar a participação dos residentes na pesquisa. Por que não dinheiro vivo? O objetivo deste estudo foi avaliar se um incentivo financeiro mudou os padrões de pesquisa entre os residentes ao longo de um período de 12 anos. Neste programa, iniciado em julho de 2016, qualquer trabalho publicado por um residente que levasse a uma citação no PubMed receberia US \$ 1.000. Uma revisão na base de dados PubMed e dos encontros regionais da Seção Centro-Sul da AUA (SCS/AUA) foram usados para quantificar e qualificar a participação desses residentes em pesquisas antes e depois da introdução do incentivo financeiro. A atividade escolar de 30 entre 30 possíveis residentes foi avaliada. O incentivo monetário resultou no aumento da produção pós-incentivo (6,33) vs pré-incentivo (2,44) na participação total de autoria média publicada no PubMed por ano ($P = 0,0125$). O número médio de autorias primárias no PubMed por residente por ano aumentou de 0 em julho de 2007 a junho de 2008 para 0,7 em julho de 2018 a junho de 2019, apresentando uma trajetória ascendente. A autoria como primeiro-autor média de pesquisa produzida por ano apresentada nos encontros da SCS/AUA e publicada no PubMed aumentou pós-incentivo (9,00) vs pré-incentivo (4,89) ($P = 0,0479$). Mais artigos de revisão e menos pesquisa científica básica foram publicados após o incentivo.

Os autores concluem que oferecer incentivos financeiros aos residentes de urologia aumentou as publicações e a participação significativa na pesquisa. Vamos deixar o leitor refletir se mais artigos de revisão é uma participação significativa na pesquisa e o valor da quantidade versus qualidade. ◆