

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MARCELO CARTAPATTI DA SILVA

Impacto da derivação urinária na recuperação da função renal, instituição de nova linha de tratamento antineoplásico e sobrevida dos pacientes portadores de neoplasia avançada com obstrução ureteral maligna

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

MARCELO CARTAPATTI DA SILVA

Impacto da derivação urinária na recuperação da função renal, instituição de nova linha de tratamento antineoplásico e sobrevida dos pacientes portadores de neoplasia avançada com obstrução ureteral maligna.

Versão corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis

RIBEIRÃO PRETO

2023

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Marcelo Carpatti da

Impacto da derivação urinária na recuperação da função renal, instituição de nova linha de tratamento antineoplásico e sobrevida dos pacientes portadores de neoplasia avançada com obstrução ureteral maligna. / Marcelo Carpatti da Silva; Orientador, Rodolfo Borges dos Reis. Ribeirão Preto. - 2023.

84p.: 13il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Clínica Cirúrgica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

1. Obstrução urinária maligna. 2. Derivação. 3. Função renal. 4. Sobrevida.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Marcelo Carpatti da Silva

Título: Impacto da derivação urinária na recuperação da função renal, instituição de nova linha de tratamento antineoplásico e sobrevida dos pacientes portadores de neoplasia avançada com obstrução ureteral maligna.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

A Deus, o Grande Arquiteto do Universo, por tantas e tantas bênçãos em minha vida, por sempre tranquilizar meu coração e acalmar minha alma nos momentos difíceis, por guiar minhas mãos e minhas escolhas nesta nobre arte da medicina e pelos caminhos da vida.

À minha mãe Márcia, pelo amor incondicional, pela dedicação, pelos valores da família e da fé e por todo apoio em todos os caminhos que trilhei até hoje.

Ao meu pai Edson, pelos ensinamentos que me tornaram o homem que sou, pelo exemplo de dedicação à medicina sem deixar de lado a família, por sempre torcer por mim e me apoiar nas minhas escolhas.

Vocês criaram a base que formou meu caráter e que norteiam minha vida. Meu reconhecimento, gratidão e amor serão eternos!

Aos meus avós Dario (in memoriam) e Dagmar (in memoriam), Amadeu (in memoriam) e Dirce (in memoriam), que me remetem à infância e aos valores primordiais da família.

Ao meu irmão Pedro, por toda amizade, companheirismo e cumplicidade, sempre torcendo por mim e comemorando comigo cada conquista!

À minha esposa Gabriela, meu grande amor e parceira de vida, que acompanhou toda minha jornada desde o início da urologia e embarcou comigo em cada novo projeto. Sem seu apoio jamais chegaria até aqui. Obrigado por compreender, respeitar e incentivar cada etapa e cada escolha. Você é parte fundamental na minha vida e esta conquista também é sua!

Às minhas amadas filhas, Giovana e Isabela: vocês são a razão da minha existência e o meu propósito de vida. Eu só posso desejar que seus caminhos pela vida tenham o mesmo brilho que vocês trouxeram à minha! Nunca se esqueçam que estarei sempre ao seu lado, apoiando e torcendo por vocês. Cada escolha minha, cada decisão e cada conquista é por vocês.

Agradecimentos

Ao ***Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis***, meu orientador, agradeço por confiar em mim, pelas horas compartilhadas em busca das melhores respostas e por me conduzir de forma brilhante durante todo o projeto. Sem dúvida, um grande modelo e inspiração para minha vida acadêmica. Obrigado!

Aos meus mentores do Hospital de Amor de Barretos, agradeço a oportunidade de vivenciar o universo da oncologia urológica, por me ensinarem tanto sobre o tema, sobre humanidade e acolhimento. Obrigado por sempre me incentivarem a perseguir os objetivos acadêmicos.

Em especial ao ***Prof. Dr. Roberto Dias Machado***, grande mestre e amigo que tanto me ensinou e ensina, obrigado por toda ajuda durante todo o projeto!

Aos meus professores de urologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), por compartilharem seu conhecimento e sua experiência e por me ensinarem tanto desta especialidade. Aos meus colegas de residência que dividiram tantas horas de árduo trabalho e tantos momentos inesquecíveis. Toda minha jornada na urologia contará sempre com as bases que por lá foram criadas e as quais levarei comigo para sempre com muito orgulho e gratidão!

Ao ***Prof. Dr. José Carlos Mesquita***, chefe da Uro-oncologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), por acreditar no meu potencial e no meu trabalho, por abrir as portas da faculdade para mim e permitir que pudesse desenvolver, aprimorar e compartilhar conhecimentos. Meu reconhecimento e minha gratidão eternos!

Aos colegas ***Dr. Raphael Felipe Freua Fontes e Dr. Diego Derly Cáceres Lessa***, obrigado por toda ajuda na pesquisa e coleta de dados! Vocês dedicaram parte do seu tempo em um momento muito complexo de suas vidas e contribuíram imensamente para que este projeto se concretizasse. Obrigado!

Ao *estatístico Geraldo Cássio dos Reis*, agradeço o excelente trabalho realizado, por sempre atender às minhas solicitações com educação, paciência e prontidão. Seu trabalho e expertise foram fundamentais! Sem sua participação, este projeto certamente não se tornaria possível. Gratidão eterna!

Ao Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, à Comissão de Pós-Graduação e às suas secretárias, e aos funcionários da Biblioteca da USP, em especial à Juliana e à Maria Cecília. Obrigado por toda ajuda ao longo desses anos!

Por fim, aos pacientes envolvidos no estudo e seus familiares, sem os quais esta tese não poderia ser realizada. A vocês, que tanto nos ensinam com suas doenças e suas histórias, meu respeito e minha gratidão eternos! O grande objetivo de todo nosso trabalho sempre foi e será ajudá-los!

Apoio Financeiro

*Agradeço à **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), cujo apoio financeiro foi imprescindível para a realização deste estudo.*

Resumo

Silva MC. **Impacto da derivação urinária na recuperação da função renal, instituição de nova linha de tratamento antineoplásico e sobrevida dos pacientes portadores de neoplasia avançada com obstrução ureteral maligna.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

Introdução: A obstrução ureteral de causa maligna geralmente está associada a mau prognóstico da doença. Embora a abordagem imediata nos casos agudos pareça intuitiva para muitos, o manejo dos casos de obstrução insidiosa se apresenta de forma muito mais desafiadora, uma vez que devem ser levados em consideração aspectos clínicos e éticos relacionados ao prognóstico da doença, às complicações relacionadas ao procedimento, à qualidade de vida e o próprio desejo do paciente. **Objetivos:** Descrever a experiência de três serviços de urologia no tratamento da obstrução ureteral maligna por meio da derivação urinária interna (por cateter ureteral) ou externa (nefrostomia percutânea) e seu impacto na melhora da função renal, na indicação de nova linha terapêutica antineoplásica e na sobrevida dos pacientes. **Pacientes e Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo com coleta de dados de pacientes portadores de tumores avançados associados à obstrução ureteral maligna submetidos à derivação urinária interna (cateter ureteral) ou externa (nefrostomia percutânea) tratados nos serviços de Uro-oncologia do Hospital do Amor de Barretos da Fundação Pio XII; no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. **Resultados:** Foram analisados 420 pacientes em tempo de seguimento médio de 20,3 meses, sendo 250 mulheres e 170 homens (59,5% e 40,5%, respectivamente). A idade média foi de 58,70 anos (18 a 90 anos). Desses, 128 apresentaram doença metastática (30,5%) e 292, doença localmente avançada (69,5%). Em relação aos sítios neoplásicos primários, câncer de colo uterino e câncer de bexiga foram os mais prevalentes com 36,2% e 18,6% dos casos, respectivamente. O principal motivo da suspeita diagnóstica foi a insuficiência renal aguda, em 35,7% dos casos (150 pacientes). O implante de cateter duplo J foi a terapia de escolha em 423 unidades renais (223 à direita; 200 à esquerda), correspondendo a 69,6% dos casos, já a nefrostomia percutânea foi realizada em 176 unidades renais (91 à direita e 85 à esquerda), 28,9% dos casos, com 8,3% de complicações no total. Os valores médios de creatinina avaliados no momento da derivação, após 30 dias e a mais atual foram 3,45 mg/dl, 1,84 mg/dl e 2,59 mg/dl, respectivamente. Fatores como idade, tipos de tumores urológicos ou não urológicos, presença de doença metastática ao diagnóstico não tiveram impacto significativo na função renal. Já os pacientes do sexo masculino com hidronefrose bilateral submetidos à terapia antineoplásica com intenção paliativa apresentaram valores de creatinina significativamente superiores. Trezentos pacientes receberam algum tratamento antineoplásico (71,4%), sendo 195 pacientes submetidos a tratamentos paliativos e 105 receberam tratamentos com intuito curativo (65 e 35% dos pacientes tratados). Duzentos e sessenta e cinco pacientes evoluíram a óbito (64%), com tempo médio de 251,87 dias após o procedimento. A sobrevida global média foi de 610,76 dias (IC95% 472,27 - 749,26). Neoplasia prostática e de colo uterino apresentaram as maiores sobrevidas (573,13 e 549,28 dias, respectivamente); bexiga e colorretal, os piores (480,25 e 370,53 dias respectivamente). **Conclusões:** A derivação urinária promove melhora da função renal abrindo uma janela terapêutica para nova linha de terapia antineoplásica, muitas vezes com cura da doença e ganho de sobrevida.

Palavras-chave: Obstrução urinária maligna. Derivação. Função renal. Sobrevida.

Abstract

Silva MC. **The Impact of urinary diversion on the recovery of renal function, institution of new lines of antineoplastic treatments and survival in patients with advanced tumors with malignant ureteral obstruction.** Thesis (Doctorate) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

Introduction: Malignant ureteral obstruction is generally associated with poor disease prognosis. Although immediate management of acute cases seems intuitive, managing insidious obstruction is more challenging because clinical and ethical aspects related to disease prognosis, post-surgical complications, and the patient's quality of life and wishes must be considered. **Objectives:** To describe the experience of three urology services in managing malignant ureteral obstruction through internal (via ureteral catheter) or external (percutaneous nephrostomy) urinary diversion; to describe how these procedures impact kidney function and patient survival, with a view to indicating a new antineoplastic therapy. **Patients and Methods:** This is a retrospective study that collected the data of patients with advanced cancer associated with malignant ureteral obstruction that were submitted to internal (ureteral catheter) or external (percutaneous nephrostomy) urinary diversion and who were treated at the Uro-oncology services of Hospital do Amor, da Fundação Pio XII; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; and Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. **Results:** This study analyzed 420 patients (250 females and 170 males; 59.5 and 40.5%, respectively) who were followed up for 20.3 months on average. The patients were aged 58.7 years on average (18 to 90 years). Among the patients, 128 (30.5%) presented metastatic disease, whereas 292 (69.5%) had locally advanced disease. Cervical and bladder cancer were the prevalent primary neoplastic sites: 36.2% and 18.6%, respectively. Acute Kidney Failure was the main reason for diagnostic suspicion in 150 patients (35.7%). Insertion of double J catheter was the therapy of choice in 423 kidney units (223 on the right; 200 on the left), which corresponded to 69.6% of the cases. Percutaneous nephrostomy was performed in 176 (28.9%) kidney units (91 on the right; 85 on the left). Post-surgical complications occurred in 8.3% of the patients. The mean creatinine values measured at the time of diversion and 30 days after surgery and the most recent value were 3.45, 1.84, and 2.59 mg/dL, respectively. Factors such as age, urological or non-urological cancer type, and presence of metastatic disease at the time of diagnosis did not impact kidney function. Male patients with bilateral hydronephrosis submitted to the antineoplastic therapy for palliative purposes presented significantly higher creatinine values. Among the patients, 300 (71.4%) received some antineoplastic treatment; 105 (65%) of these patients were submitted to palliative treatment, and 105 (35%) were submitted to treatment with curative purpose. After an average of 251.87 postoperative days, 265 (64%) patients died. The mean overall survival was 610.76 days (95% CI 472.27–749.26). Patients with prostate and cervical neoplasm had the longest overall survival (573.13 and 549.28 days, respectively), whilst patients with bladder and colorectal cancer had the worst overall survival (480.25 and 370.53 days, respectively). **Conclusions:** Urinary diversion improved kidney function and opened a therapeutic window for a new line of antineoplastic therapy that many times provided a cure or increased patient survival.

Keywords: Malignant urinary obstruction. Diversion. Kidney function. Survival.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Cateter de duplo J	30
Figura 2 -	Imagens do posicionamento do cateter duplo J em radiografia de abdome e representação gráfica do cateter	31
Figura 3 -	<i>Kit</i> de nefrostomia percutânea. No detalhe, o cateter de derivação ...	31
Figura 4 -	Representação gráfica do posicionamento da nefrostomia percutânea e seus dispositivos	32
Figura 5 -	Desenho do estudo	37
Figura 6 -	Sobrevida global da população do estudo.....	51
Figura 7 -	Sobrevida global estratificada pelo gênero.....	51
Figura 8 -	Sobrevida global estratificada por tipos de tumores urológicos e não urológicos	52
Figura 9 -	Sobrevida global por subtipo de tumores urológicos	53
Figura 10 -	Sobrevida global por tipo histológico dos tumores não urológicos	54
Figura 11 -	Sobrevida dos pacientes que receberam, ou não, nova linha terapêutica antineoplásica após derivação urinária.....	55
Figura 12 -	Sobrevida global estratificada por intenção do tratamento proposto	56
Figura 13 -	Sobrevida estratificada por percentil de melhora dos níveis de creatinina após derivação urinária.....	57

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Principais causas de obstrução maligna do trato urinário superior	24
Tabela 2 -	Dados demográficos da amostra	42
Tabela 3 -	Sítios neoplásicos primários.....	43
Tabela 4 -	Lateralidade da obstrução ureteral e tipo de derivação urinária.....	45
Tabela 5 -	Complicações associadas ao procedimento de derivação urinária	45
Tabela 6 -	Valores de creatinina sérica (mg/dl) antes da derivação urinária, após a derivação urinária e mais recente.....	46
Tabela 7 -	Comparação dos valores médios de creatinina sérica (mg/dl) em T0, T1 e T2 estratificada por gênero, tipos de neoplasia, estágio da doença, lateralidade da obstrução e status do paciente	47
Tabela 8 -	Valores médios (mg/dl) de creatinina sérica nos grupos de pacientes que receberam tratamento antineoplásico e que não receberam tratamento oncológico	48
Tabela 9 -	Mortalidade, em dias, após derivação urinária dos pacientes estratificados por tipo histológico	50

Lista de Símbolos e Abreviaturas

CaP-	Câncer de próstata
DP-	Desvio padrão
DTPA-	Ácido Dietileno Triaminopentacético
FAMERP-	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HPV-	Papiloma Vírus Humano
IC-	Intervalo de confiança
IDH-	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA-	Instituto Nacional de Câncer
OR-	<i>Odds Ratio</i>
PSA-	Antígeno prostático específico
RM-	Ressonância Magnética
TC-	Tomografia Computadorizada
TFG-	Taxa de filtração glomerular
TGF-β1-	<i>Trasnforming growth factor beta 1</i>
TNF-α-	Angiotensina e fator de necrose tumoral alfa
TUS-	Trato urinário superior
vs-	<i>Versus</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. A obstrução do trato urinário superior	20
1.1.1. Definições e epidemiologia	20
1.1.2. Apresentação clínica e fisiopatologia	20
1.2. O câncer e a obstrução ureteral	22
1.2.1. Câncer: cenário no Brasil e no mundo	22
1.2.2. Principais neoplasias associadas à obstrução do trato urinário superior	23
1.2.2.1. Câncer de próstata	24
1.2.2.2. Câncer de bexiga	25
1.2.2.3. Câncer de colo de útero	26
1.2.2.4. Câncer colorretal	27
1.3. Abordagem diagnóstica	27
1.4. Abordagem terapêutica	29
1.4.1. Tipos de derivação	30
1.5. Justificativa do estudo	33
1.6. Hipótese	33
2. OBJETIVOS	34
2.1. Objetivo geral	35
2.2. Objetivos específicos	35
3. PACIENTES E MÉTODOS	36
3.1. Desenho do estudo	37
3.2. Considerações éticas	38
3.3. Pacientes de Métodos	38
3.4. População estudo	38
3.4.1. Critérios de inclusão	38
3.4.2. Critérios de exclusão	39
3.5. Dados coletados	39
3.6. Análise estatística dos dados	40
3.6.1. Análise descritiva	40
3.6.2. Análise inferencial	40
4. RESULTADOS	41
4.1. Apresentação descritiva dos dados demográficos	42
4.1.1. Característica da amostra	42
4.1.2. Dados referentes à obstrução do trato urinário e tipos de derivação	44
4.1.3. Complicações	45
4.2. Análises inferenciais dos dados	46
4.2.1. Avaliação da função renal	46
4.2.2. Linhas de tratamentos realizados após a derivação urinária	48
4.2.3. Mortalidade e sobrevida global	49
5. DISCUSSÃO	58
5.1. Contribuições e limitações	68
6. CONCLUSÕES	70
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
8. ANEXO	77
9. APÊNDICE	81

1- Introdução

1.1 A obstrução do trato urinário superior

1.1.1 Definições e epidemiologia

A obstrução do trato urinário superior (TUS) é uma entidade clínica heterogênea, cuja escolha do tratamento ideal, muitas vezes, torna-se um desafio médico. Trata-se de um problema clínico que afeta tanto adultos quanto crianças e pode culminar com dano renal permanente quando não tratada adequadamente (Chitale et al., 2002; Chung et al., 2004; Meldrum, 2015; Song et al., 2015; Hsu et al., 2016).

Estima-se que aproximadamente 10% dos casos de falência renal sejam provocados por causas obstrutivas. O grau de lesão renal bem como a intensidade e variedade de sintomas associados dependerá da gravidade da obstrução (parcial ou total; unilateral ou bilateral), da cronicidade do quadro (agudo vs. crônico) e da função basal do órgão. Fatores associados como, por exemplo, infecção urinária, podem agravar o quadro (Meldrum, 2015). A obstrução pode ocorrer de forma intrínseca ou por compressão extrínseca, decorrentes tanto de patologias benignas quanto malignas (Sountoulides; Mykoniatis; Dimasis, 2014; Song et al., 2015; Hsu et al., 2016). A real incidência da obstrução do TUS de causa maligna ainda é desconhecida e geralmente está associada a mau prognóstico da doença. A literatura cita taxas de sobrevida geral que variam de dois a 15,3 meses (Izumi et al., 2011; Fiuk et al., 2015). Estima-se, por exemplo, que até 10% dos pacientes portadores de câncer de próstata (CaP) irão desenvolver sintomas decorrentes de obstrução secundária à doença localmente avançada. Esse número pode aumentar ainda mais se consideradas outras etiologias oncológicas não urológicas, podendo atingir até 38% nos casos de câncer colorretal localmente avançado (Izumim et al., 2011).

1.1.2 Apresentação clínica e fisiopatologia

A apresentação clínica da uropatia obstrutiva pode ser variável dependendo do nível, grau e cronicidade do quadro (Meldrum, 2015). Em grande parte dos casos

oncológicos, trata-se de um processo lento e progressivo, muitas vezes assintomático. Os sintomas, quando presentes, são vagos e inespecíficos como desconforto em flanco, letargia, mal-estar. Em outras situações, pode manifestar-se como quadro típico agudo de obstrução, ocasionando dor intensa em cólica nos flancos (podendo irradiar-se para região de fossas ilíacas, testículos e grandes lábios), náusea e vômitos, frequentemente vistos em situações mais corriqueiras como cólica nefrética por litíase (Ishioka et al., 2008; Kouba; Wallen; Pruthi, 2008).

A obstrução do TUS também deve sempre ser considerada em pacientes com surgimento repentino de hipertensão e naqueles com insuficiência renal sem histórico de nefropatias, diabetes ou hipertensão arterial sistêmica. Pacientes com infecção recorrente do trato urinário devem ser investigados para uropatia obstrutiva como causa possível. A anúria pode ocorrer em casos de obstrução bilateral ou também de rim único funcional (Meldrum, 2015).

A fisiopatologia da dor ocasionada pela obstrução ureteral envolve a liberação de sinais provenientes do aumento da pressão intraluminal e sua consequente distensão, transmitidos pelos nervos renais aferentes para os neurônios do corno dorsal e, então, para os centros moduladores da dor, incluindo a região cinzenta paraventricular e periaqueductal mesencefálica. A inervação ureteral é constituída por dois conjuntos distintos e com diferentes limites de ativação denominados U1 e U2. As unidades U2 respondem ao mecanismo descrito previamente, sem que haja necessariamente um quadro de lesão/inflamação ureteral instalado. Já as unidades U1 são ativadas pelas simples contrações peristálticas. Interessante que o limite de ativação dos receptores da dor em resposta à obstrução ureteral é menor na presença de peristalse anormal. Isto ocorre devido à amplificação dos impulsos neuronais de U1 e U2 na medula espinhal ao nível do corno dorsal.

Além da dor, outros sintomas como náusea, vômitos, dor abdominal e sensação de plenitude estão usualmente associados à obstrução ureteral. A associação fisiopatológica entre estes sintomas e o ureter já foi descrita na literatura, e sugere que o aumento da pressão ureteral promove aumento da pressão do esfíncter pilórico, interferindo na motilidade gástrica e culminando com a náusea e vômitos. Este fenômeno é chamado de reflexo renogástrico e são mediados pelos nervos do plexo celíaco e pelo nervo vago (Kouba; Wallen; Pruthi, 2008).

Alterações renais em níveis celulares e moleculares ocorrem em resposta à obstrução do TUS e resultam em perda progressiva e permanente da função do órgão quando não tratadas adequadamente. Essas alterações incluem o desenvolvimento de fibrose renal, atrofia tubular, deflagração de processo inflamatório intersticial e consequente morte celular por apoptose. Esta cascata é mediada por diversas citocinas e fatores de crescimento, sendo os mais notados o *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1), angiotensina e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Misseri; Meldrum, 2005).

1.2 O câncer e a obstrução ureteral

1.2.1 Câncer: cenário no Brasil e no mundo

O câncer é um dos problemas de saúde pública mais relevantes no mundo e encontra-se entre as principais causas de morte da população da maioria dos países. Sua incidência e mortalidade aumentaram nas últimas décadas por um conjunto de fatores relacionados ao envelhecimento da população e ao desenvolvimento socioeconômico, uma vez que se nota a diminuição dos tipos de neoplasia relacionados a condições precárias de saúde e consequente aumento daqueles associados à incorporação de hábitos associados ao desenvolvimento e à urbanização (maus hábitos alimentares, sedentarismo, tabagismo) (Brasil, 2019). Nos países com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), as taxas de incidência encontradas em diversos estudos revelam números duas a três vezes maiores que as dos países de médio ou baixo IDH (Brasil, 2010, 2019).

Estima-se que anualmente cerca de 18 milhões de novos casos de câncer são diagnosticados no mundo, sendo que os óbitos por esta enfermidade ultrapassam nove milhões ao ano (Bray et al., 2018). Nos Estados Unidos, a expectativa para o ano de 2020, estimou em 1,806,590 novos casos de câncer diagnosticados, o que daria a média de 4,950 novos casos por dia (Siegel; Miller; Jemal, 2020). No Brasil, a estimativa de novos casos de câncer para o triênio de 2020-2022 foi de 625 mil diagnósticos (450 mil casos, excluindo câncer de pele não melanoma) (Brasil, 2019).

A incidência global de câncer parece distribuir-se de forma homogênea entre homens e mulheres, com leve predominância do sexo masculino em determinadas regiões do mundo (Brasil, 2010, 2019). No entanto, quando estratificado pela idade, alguns estudos mostram disparidade nos números. Na infância, a incidência de câncer chega a ser 10% maior em homens, ao passo que na vida adulta jovem (dos 20 aos 49 anos) essa incidência chega a ser mais de 70% maior em mulheres devido ao alto número de casos de câncer de mama (Siegel; Miller; Jemal, 2020). A probabilidade de ser diagnosticado com algum tipo de câncer invasivo ao longo da vida chega a 40% nos homens e 38% nas mulheres. As razões para esta discreta predominância não são completamente conhecidas, mas possivelmente refletem diferenças nas exposições a fatores ambientais e interações entre mecanismos hormonais, genéticos e imunológicos (Bray et al., 2018; Siegel; Miller; Jemal, 2020).

1.2.2 Principais neoplasias associadas à obstrução do trato urinário superior

A obstrução oncológica do TUS pode ocorrer de forma intrínseca ou por compressão extrínseca (Hsu et al., 2016). Pode acontecer em qualquer nível da via urinária, desde a pelve renal até a implantação do ureter no trígono vesical e na junção uretero-vesical. O mecanismo fisiopatológico é, normalmente, mecânico, isto é, a passagem da urina fica impossibilitada pela presença do tumor. No entanto, tratamentos de neoplasias pélvicas ou retroperitoneais com radioterapia e, eventualmente, quimioterapia podem provocar processo inflamatório ureteral que, posteriormente, resultará em fibrose, podendo também levar à obstrução (Meldrum, 2015).

Ainda com relação às etiologias malignas, a obstrução pode ocorrer tanto por invasão direta por tumores urológicos (mecanismo de contiguidade), como nos casos de CaP e bexiga avançados, tanto por compressão extrínseca por adenopatias pélvicas e retroperitoneais, metástases ou invasão por outra neoplasia primária, geralmente de etiologia ginecológica ou colorretal (Ganatra; Loughlin, 2005; Allen et al., 2010). A Tabela 1 descreve as principais causas relacionadas à neoplasia e de obstrução do TUS:

Tabela 1 - Principais causas de obstrução maligna do trato urinário superior

Tipos de Tumores	Etiologia
Trato Urinário	Bexiga Próstata Carcinoma urotelial de pelve/ureter
Ginecológico	Colo uterino (mais frequente) Endométrio Ovário Vagina (raro)
Trato Gastrointestinal	Colorretal Estômago
Tumores Retroperitoneais	Sarcoma
Linfadenopatias Secundárias	Retroperitoneais (*tumor testicular) Tumores Pélvicos (próstata, colo uterino, bexiga)
Fibrose secundária a tratamentos	Radioterapia Quimioterapia

A seguir serão listadas, detalhadamente, as principais neoplasias pélvicas que cursam com obstrução do TUS:

1.2.2.1 Câncer de próstata

A estimativa mundial aponta o CaP como o segundo câncer mais frequente em homens no mundo, perdendo somente para tumores de pele não-melanoma. Foram estimados, em 2017, cerca de 1.280.000 casos novos da doença, o equivalente a 7,1% de todos os valores de cânceres considerados. As maiores taxas de incidência desta doença se encontram em países desenvolvidos (Norte e leste europeu e países da Oceania). Nos Estados Unidos é possível notar declínio a partir dos anos 2000, em virtude da redução do rastreamento (Bray et al., 2018). No Brasil, de 2019 a 2021, ocorreram mais de 47 mil óbitos por CaP. Em 2022, foram

registrados 71.730 novos casos da doença e 15.841 óbitos. Tal valor corresponde ao risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens (Brasil, 2010, 2019).

A uropatia obstrutiva é uma das complicações mais frequentemente encontradas em pacientes com CaP avançado. Pode estar relacionada tanto à compressão locorregional pelo tumor quanto às adenopatias pélvicas secundárias, e sua incidência varia de 3.3 a 16%, segundo a literatura (Oefelein, 2004; Rollig; Wockel; Weissbach, 2009). Felizmente, este cenário tornou-se cada vez mais incomum após a introdução do rastreamento com o antígeno prostático específico (PSA) no final da década de 1980, já que praticamente dobrou o número de pacientes diagnosticados com doença confinada ao órgão. Ainda assim, cerca de 3% dos pacientes serão diagnosticados com doença localmente avançada e por volta de 1% dos casos se apresentará metastático ao diagnóstico. Embora pareça um número irrelevante, a alta taxa de incidência desta neoplasia faz com que um alto número de pacientes desenvolva obstrução do TUS, tornando esta condição rotineira na prática clínica do urologista (Oefelein, 2004; Friedlander et al., 2012; New; Deverill; Somani, 2018). Clinicamente, estes pacientes se apresentam com sintomas variados relacionados à doença metastática como dor óssea, alterações hematológicas, sintomas de compressão medular e obstrução infravesical e retal. A uropatia obstrutiva, se não tratada, pode levar à azotemia e consequente falência renal, além de infecções do trato urinário e sepse. Pacientes portadores de neoplasia avançada de próstata e obstrução do TUS têm prognóstico reservado, com sobrevida estimada de seis a 24 meses (Oefelein, 2004).

1.2.2.2 Câncer de bexiga

O câncer de bexiga é uma das neoplasias mais frequentes no mundo, ocupando a sexta posição mundial com mais de 400 mil casos novos por ano, sendo a quinta neoplasia mais comum nos Estados Unidos. Seu tipo histológico mais comum, o carcinoma urotelial, é responsável por cerca de 90% dos casos e está fortemente relacionado ao tabagismo, presente em 50 a 70% dos casos. A incidência da doença é de três a quatro vezes maior em homens, mas a sobrevida é pior entre as mulheres (Guzzo et al., 2009; Brasil, 2010; Bray et al., 2018). No Brasil,

estima-se que no triênio 2020-2022 a média será de 10.000 casos novos da doença a cada ano. Em termos de mortalidade, no Brasil, ocorreram aproximadamente 3.000 óbitos por câncer de bexiga em homens e 1.300 em mulheres no ano de 2017, segundo dados oficiais do Instituto Nacional de Câncer (INCA) (Brasil, 2019).

Aproximadamente 25% dos casos são diagnosticados tardiamente, ou seja, os pacientes se apresentam com doença músculo-invasiva no momento do diagnóstico. Nesta fase da doença, é frequente encontrar grandes tumores intravesicais durante o estadiamento, muitas vezes com acometimento linfonodal associado. Em estágios avançados, como estes, a uropatia obstrutiva pode ocorrer por invasão direta do trígono vesical pelo tumor ou pela compressão extrínseca gerada por linfonodos metastáticos. Seja como for, tal condição, quando não tratada adequadamente, pode evoluir rapidamente para desequilíbrio hidroeletrólítico, insuficiência renal e piora progressiva da qualidade de vida, com sobrevida média em dois anos de apenas 15% (Guzzo et al., 2009; Garg et al., 2019).

1.2.2.3 Câncer de colo de útero

O câncer de colo uterino é um problema de saúde pública mundial e causa importante de óbitos em países em desenvolvimento (Lapitan; Buckley, 2011). Estimativas recentes o apontam como o quarto tipo mais frequente de câncer no mundo, totalizando cerca de 3% de todas as neoplasias. Na maior parte das vezes está relacionado a infecções recorrentes e persistentes por subtipos oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (HPV). Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina (atrás do câncer de mama e do colorretal), e a quarta causa de morte por câncer entre mulheres no Brasil (Brasil 2010, 2019).

A uropatia obstrutiva é uma complicação frequente do câncer de colo uterino e geralmente está associada a estágios mais avançados da doença. É causada por compressão extrínseca pelo tumor, acometendo paramétrios, ou por linfonodos regionais. Sua manifestação pode ser lenta e insidiosa, com sintomas vagos e muitas vezes ausentes. A hidronefrose secundária, nem sempre presente, frequentemente torna-se o motivo principal do diagnóstico inicial desta neoplasia. A

uremia decorrente do quadro é motivo de deterioração do nível de consciência podendo evoluir rapidamente ao óbito se não tratada prontamente (Lapitan; Buckley, 2011; Pergialiotis et al., 2019).

1.2.2.4 Câncer colorretal

O câncer colorretal é o tipo de câncer mais comum do trato gastrointestinal e o terceiro mais letal no mundo ocidental. Sua apresentação clínica geralmente está associada a sintomas gastrointestinais, geralmente sangramento, no entanto em boa parte das vezes o diagnóstico inicial se dá em decorrência de complicações agudas como perfuração ou obstrução do trânsito intestinal. Uma das complicações incomuns desta doença é a obstrução do TUS. Presente em cerca de 25% das autópsias de pacientes falecidos por câncer colorretal, esta complicação geralmente está associada a quadros avançados da doença e pode se manifestar como piora da função renal, infecções urinárias ou simplesmente como achado incidental de hidronefrose em pacientes assintomáticos (Lev-Chelouche et al., 2001). O tratamento da obstrução ureteral em pacientes com câncer colorretal recidivado ou irressecável representa um grande desafio. Não há dados concretos suficientes sobre o real benefício da derivação ureteral na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes que possam justificar uma intervenção posterior para o tumor primário (Lev-Chelouche et al., 2001; Jones et al., 2007).

1.3 Abordagem diagnóstica

Uropatias obstrutivas progressivas, de forma geral, costumam evoluir com alterações laboratoriais como uremia, desequilíbrio hidroeletrólítico e infecções do trato urinário (Kouba; Wallen; Pruthi, 2008; Song et al., 2015). Além desses achados, essa condição clínica frequentemente resulta em hidronefrose, embora esse não seja um sinal patognomônico de obstrução. O diagnóstico preciso, portanto, requer avaliação clínica minuciosa, somada ao conjunto de exames laboratoriais e radiológicos (Meldrum, 2015):

- **Urina Rotina:** avaliação da osmolaridade, presença de infecção e alterações que sugiram doença renal crônica (p.e. proteinúria).
- **Culturas de sangue e urina:** utilizados na suspeita de infecção.
- **Função renal:** creatinina e ureia são os exames iniciais de avaliação. A taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser calculada nos casos em que haja necessidade de avaliação mais precisa do quadro, por exemplo, antes de se iniciar tratamento medicamentoso.
- **Eletrólitos:** avaliação de sódio e potássio séricos é fundamental, uma vez que a obstrução do TUS pode cursar com distúrbios hidroeletrólíticos potencialmente graves decorrentes da insuficiência renal.
- **Ultrassom de vias urinárias:** devido ao baixo custo, à alta disponibilidade e ausência de radiação, o ultrassom se apresenta como o exame inicial de avaliação anatômica na suspeita de obstrução do TUS. O ultrassom fornece parâmetros renais como tamanho do órgão e do parênquima, diferenciação córtico-medular e grau de dilatação pielo-calicial. Vale lembrar que a presença de hidronefrose não confirma obstrução, apenas retrata uma condição anatômica.
- **Tomografia Computadorizada (TC):** trata-se do exame padrão-ouro para demonstrar dilatação das vias urinárias sendo mais sensível e específico que a ultrassonografia. Devido ao seu custo mais elevado e à exposição à irradiação, é frequentemente utilizada em situações nas quais o ultrassom não foi suficientemente preciso. Pode ser realizada sem contraste e em grande parte das vezes será suficiente. No entanto, imagens obtidas após injeção de contraste ionizado em fases arterial e excretora (Uro-TC), trazem informações mais completas, principalmente com relação à possibilidade de obstrução (avaliada na fase excretora). O uso do contraste ionizado deve ser avaliado criteriosamente devido à sua nefrotoxicidade e potencial dano à função renal do paciente.
- **Pielografia retrógrada/anterógrada:** são técnicas invasivas que requerem aplicação de anestesia, portanto devem ser utilizadas com cautela. O exame retrógrado, mais utilizado, é realizado por meio da

cistoscopia e geralmente mostra com grande precisão o ponto de obstrução. Pode ser útil para o planejamento cirúrgico. Já o exame anterógrado é realizado por meio de punção direta dos cálices renais e normalmente é utilizada em casos de exceção, quando os exames menos invasivos falham em diagnosticar a obstrução.

- **Ressonância Magnética (RM):** este exame tem sensibilidade e especificidade semelhantes à TC, no entanto, devido ao seu custo elevado, não é considerado exame de primeira linha.
- **Cintilografia renal:** a medicina nuclear tem papel importante na avaliação do paciente com suspeita de obstrução das vias urinárias. Trata-se da única modalidade que dispõe de imagens não invasivas da função renal dinâmica. Através da infusão de radiofármacos, é possível avaliar de forma dinâmica a eliminação da substância pelas unidades renais e com isso confirmar ou não a obstrução. O radiofármaco mais indicado é o mercaptoacetil triglicina, marcado com tecnécio 99 (Tc-MAG3), mas este não se encontra disponível no Brasil. Utiliza-se o DTPA (Ácido Dietileno Triaminopentacético), que embora tenha excreção exclusivamente glomerular, fato que pode afetar sua avaliação na presença de insuficiência renal, ainda fornece informações importantes sobre a capacidade de eliminação renal. O uso de diuréticos como a furosemida aumenta ainda mais a sensibilidade do exame.

1.4 Abordagem terapêutica

Embora a abordagem imediata nos casos agudos pareça intuitiva para muitos, o manejo dos casos de obstrução insidiosa apresenta-se de forma muito mais desafiadora, uma vez que devem ser levados em consideração aspectos clínicos e éticos relacionados ao prognóstico da doença, às complicações relacionadas ao procedimento, à qualidade de vida e o próprio desejo do paciente (Liatsikos et al., 2009; Fiuk et al., 2015). O objetivo terapêutico da abordagem visa drenar o trato urinário alto a fim de proporcionar alívio dos sintomas e manutenção

da função renal, permitindo início de terapia sistêmica e minimizando o impacto negativo na qualidade de vida do paciente (Hsu et al., 2016).

1.4.1 Tipos de derivação

As derivações urinárias como forma de tratamento das obstruções do TUS passaram por grandes transformações nas últimas décadas. Desde a primeira nefrostomia por punção percutânea, descrita por Goodwin, Casey e Woolf (1955), passando pela introdução dos cateteres ureterais de inserção endoscópica retrógrada (o “popular” duplo J), descritos pela primeira vez por Zimskind, Fetter e Wilkerson (1967); o tratamento minimamente invasivo das obstruções ureterais sofreu grande revolução e se mostrou amplamente eficaz, com a vantagem de reduzir significativamente as taxas de morbidade e complicações associadas quando comparadas ao procedimento cirúrgico convencional (“nefrostomia cirúrgica”). Desde então, ambas as técnicas evoluíram e se tornaram parte da rotina diária de todo urologista e são hoje as opções de primeira linha no tratamento desses pacientes (Figuras 1 a 4).

Figura 1 - Cateter de duplo J

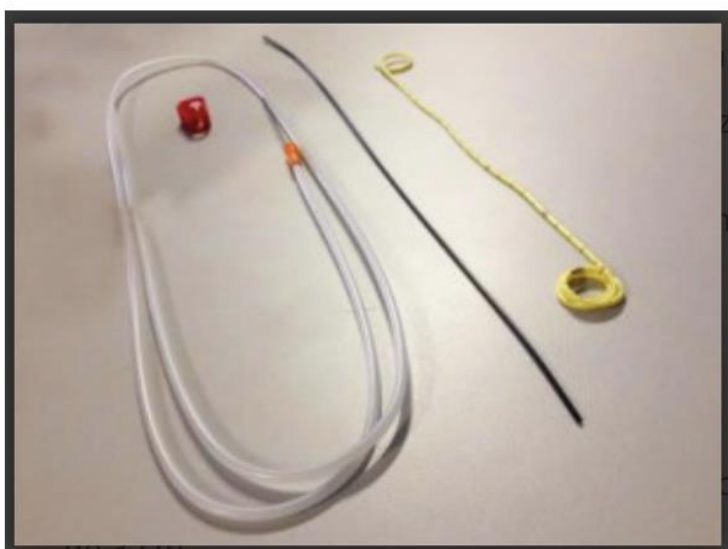


Figura 2 - Imagens do posicionamento do cateter duplo J em radiografia de abdome e representação gráfica do cateter

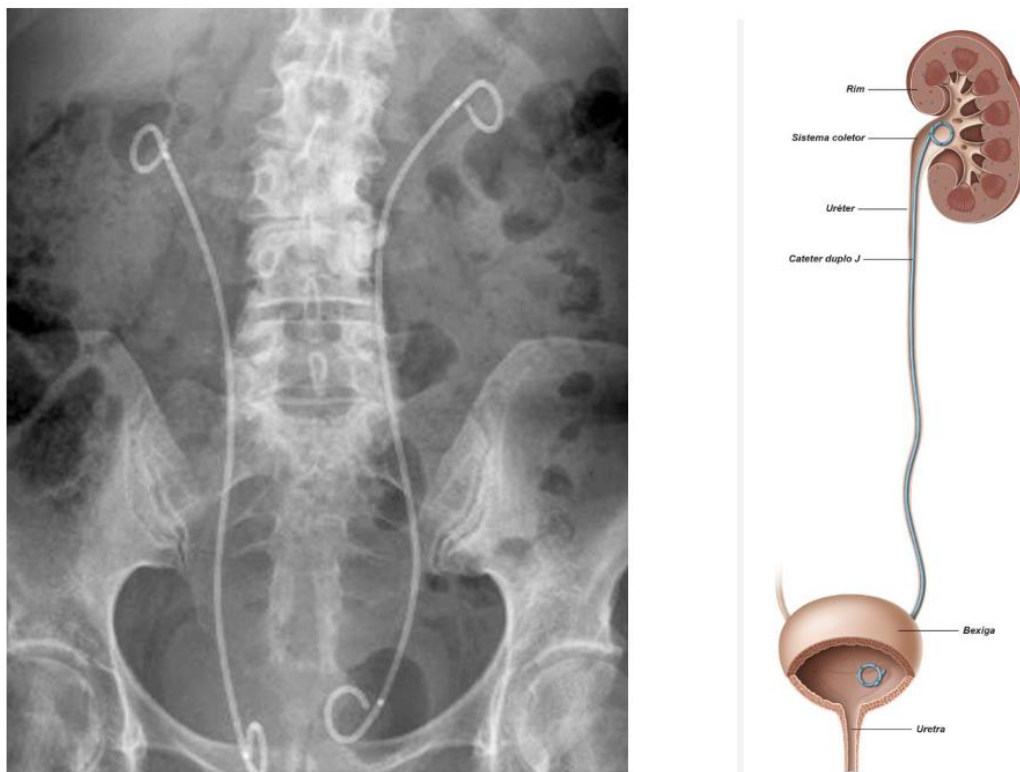


Figura 3 - Kit de nefrostomia percutânea. No detalhe, o cateter de derivação

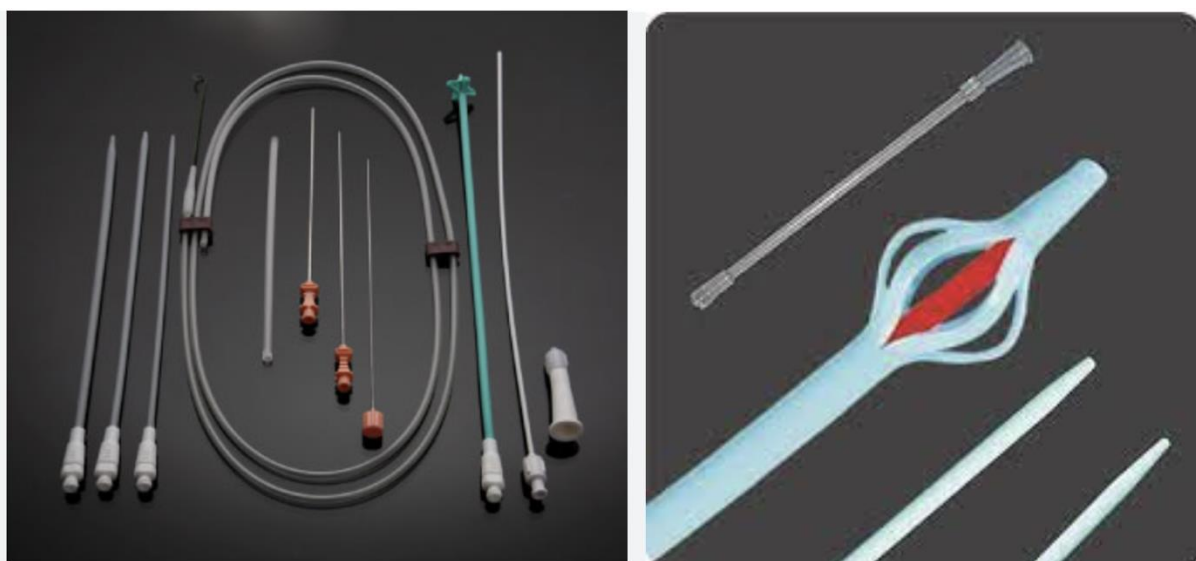
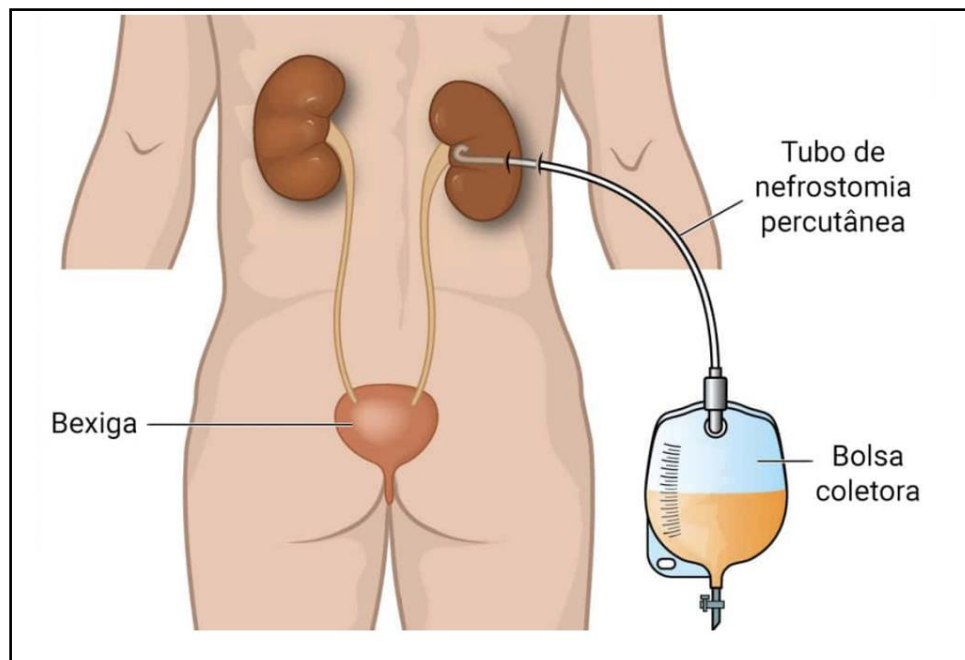


Figura 4 - Representação gráfica do posicionamento da nefrostomia percutânea e seus dispositivos



Embora exista extenso debate acerca dos riscos e benefícios de ambas as técnicas de derivação, ainda não há consenso sobre qual a melhor opção (Chang et al., 2013; Sountoulides; Mykoniatis; Dimasis, 2014; Hsu et al., 2016). A nefrostomia percutânea pode ser realizada com anestesia local na sala de radiologia e parece ser uma boa opção para realmente garantir a drenagem da via urinária já que estudos mostraram taxas de falha do duplo J (retorno da obstrução na presença do cateter) que variam de 16 a 58% em um ano. Além disso, o procedimento de implante de duplo J, apesar de parecer mais simples, requer uso de anestesia e monitorização em sala cirúrgica, fatos que podem influenciar na decisão de escolha por este procedimento em casos de pacientes com condição clínica ruim (Allen et al., 2010).

A determinação da etiologia da obstrução também se mostrou fundamental para planejamento terapêutico e escolha da melhor técnica de derivação, uma vez que tumores uroteliais envolvendo trígono vesical, próstata e colo uterino apresentaram taxas de sucesso de derivação endoscópica retrógrada inferiores (Hsu et al., 2016).

Parece haver predileção pela abordagem com duplo J como primeira opção pelo simples fato de se tratar de derivação interna, fato que sugere menor desconforto em comparação com a nefrostomia. Estudos mostraram relatos de piora da qualidade de vida devido aos sintomas relacionados a ambos os procedimentos tais como hematúria, dor, sintomas irritativos (disúria, polaciúria), infecções e internações recorrentes para manejo do cateter; este último mais relacionado à nefrostomia. No entanto, não houve diferença significativa entre as duas opções e a escolha da melhor técnica; devendo-se levar em conta, além dos fatores clínicos já citados, a vontade do paciente após explicação dos riscos e benefícios de cada uma (Monsky et al., 2013; Meldrum, 2015; Kumar et al., 2016).

Diante de um paciente com obstrução maligna do TUS, duas questões fundamentais surgem: qual a melhor forma de derivação? Qual o melhor momento de realizá-la? Como descrito anteriormente, muitos desses pacientes se encontram em estado terminal da doença tornando essas decisões ainda mais complexas.

1.5 Justificativa do estudo

A obstrução maligna do TUS é uma condição clínica potencialmente fatal e que muitas vezes é subdiagnosticada. Embora esteja frequentemente associada a mau prognóstico, quando tratada adequadamente pode proporcionar ganho de sobrevida e grande melhora dos sintomas e da qualidade de vida do paciente (Sountoulides; Mykoniatis; Dimasis, 2014; Fiuk et al., 2015). No entanto, a decisão sobre a real necessidade de tratamento e do melhor momento de fazê-lo passa por questões complexas que envolvem muito além do simples diagnóstico da obstrução.

A literatura escassa e conflitante sobre a realização de derivação urinária paliativa em pacientes portadores de neoplasias avançadas com compressão ureteral, aliada ao desenvolvimento de novas linhas de tratamento com ganho de sobrevida justifica o presente estudo.

1.6 Hipótese

As derivações urinárias internas ou externas resultam em melhora da função renal do paciente com obstrução ureteral maligna, possibilitando a indicação de novos tratamentos oncológicos, resultando em ganho de sobrevida e/ou melhora da qualidade de vida.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Descrever a experiência de três serviços de urologia oncológica: Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Hospital do Câncer de Barretos (Hospital de Amor) e Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) no tratamento da obstrução ureteral maligna por meio da derivação urinária interna (por cateter ureteral), ou externa (nefrostomia percutânea).

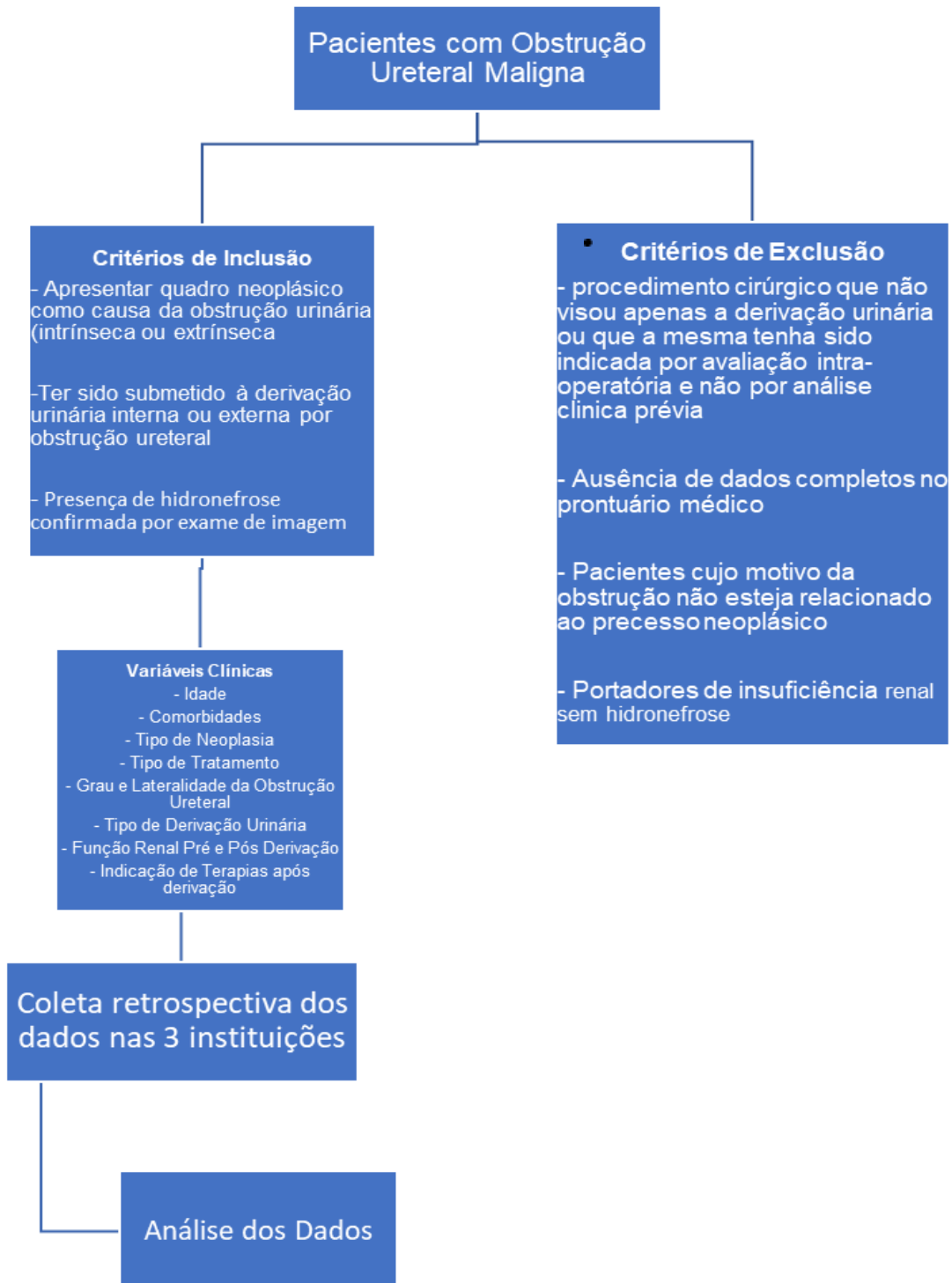
2.2 Objetivos específicos

- Observar se houve melhora da função renal após a derivação urinária;
- Verificar se foi instituída nova linha terapêutica após a derivação urinária;
- Avaliar a sobrevida após a realização da derivação urinária;
- Analisar as complicações decorrentes de cada método de derivação.

3. Pacientes e Métodos

3.1 Desenho do estudo

Figura 5 - Desenho do estudo



3.2 Considerações éticas

Por apresentar caráter retrospectivo, o estudo teve implicações éticas e risco mínimos relacionados à divulgação dos dados dos pacientes incluídos. Esse risco pode ser minimizado pela codificação da amostra em números, não sendo utilizados nomes ou números de registro de prontuários. Em respeito à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa foi cadastrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, Parecer nº 3.117.995 (Anexo).

3.3 Pacientes e métodos

Foram coletados dados dos prontuários de pacientes tratados em três instituições públicas de referência regional e nacional no atendimento terciário em oncologia: o Hospital do Amor, da Fundação Pio XII; o HCFMRP-USP e o Hospital de Base da FAMERP. Todos os pacientes foram submetidos à derivação urinária interna (cateter ureteral) ou externa (nefrostomia percutânea) por obstrução ureteral de origem oncológica nos últimos 10 anos.

3.4 População do estudo

Foram avaliados pacientes portadores de tumores avançados associados à obstrução ureteral maligna, submetidos à derivação urinária interna (cateter ureteral), ou externa (nefrostomia percutânea), tratados nos serviços de Uro-oncologia do Hospital do Amor, da Fundação Pio XII; do HCFMRP-USP e do Hospital de Base da FAMERP. A amostragem foi definida por conveniência.

3.4.1 Critérios de inclusão

- Idade maior que 18 anos

- Ter sido submetido a tratamento de derivação urinária interna ou externa por obstrução ureteral;
- Apresentar quadro neoplásico como causa da obstrução urinária (intrínseca ou extrínseca);
- Presença de hidronefrose confirmada por exame de imagem.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Procedimento cirúrgico que não visou apenas a derivação urinária ou que a mesma tenha sido indicada por avaliação intraoperatória, e não por análise clínica prévia;
- Ausência de dados completos no prontuário médico;
- Ausência de hidronefrose confirmada por exame de imagem;

3.5 Dados coletados

Foram coletados dados demográficos como: idade, gênero, etnia e antecedentes pessoais. Os pacientes foram categorizados conforme o sítio primário oncológico e estratificados em dois grupos de pacientes com tumores urológicos e não urológicos. Ainda, foram estratificados os pacientes quanto à presença ou não de doença metastática ao diagnóstico e aos tipos de tratamento inicialmente aplicados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia).

Em relação aos dados referentes à obstrução da via urinária, levou-se em conta o tipo de exame de imagem utilizado para o diagnóstico, motivo da indicação do exame (sintomas, alterações laboratoriais, ou achado de exame de rotina oncológica), lateralidade e grau de dilatação.

Quanto ao procedimento de derivação urinária, reportou-se o tipo de derivação realizada (cateter ureteral ou nefrostomia percutânea) e as complicações decorrentes do procedimento.

A função renal foi avaliada pelos níveis de creatinina (aferidos em mg/dl) mensurados em três momentos: antes da derivação (T0), até 30 dias após a derivação (T1) e a mais recente possível, ou no momento do óbito (T2). Os

pacientes foram estratificados quanto aos valores iniciais de creatinina em dois grupos, com níveis menores que 4 mg/dl e maiores ou iguais a 4 mg/dl. A melhora da função renal após a derivação foi estratificada em percentis de 0-24,9%, entre 25-49%, entre 50-74,9% e maior que 75% de melhora, em comparação ao valor inicial (T0) e foi relacionada aos desfechos do estudo. Também foram coletados dados referentes à realização ou não de nova linha terapêutica oncológica após a derivação urinária. Foi calculado o intervalo entre a derivação urinária e o último retorno (até a conclusão do estudo) ou óbito do paciente. A ficha com todas as informações coletadas encontra-se no Apêndice.

3.6 Análise estatística de dados

3.6.1 Análise descritiva

Na estatística descritiva das variáveis numéricas foram apresentados média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Para as variáveis categóricas foi demonstrada a frequência (n), percentual (sobre toda a amostra) e percentual válido (excluindo os ausentes).

3.6.2 Análise inferencial

Na estatística inferencial foram utilizados os testes do X^2 , Teste t para variáveis independentes, Método de Análise de Variância (ANOVA), Teste *post hoc*, teste X^2 para determinação de significância entre variáveis categóricas, coeficiente de correlação de Pearson, Teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis*. Para as análises de sobrevida global, foram utilizadas as médias e medianas e curva de sobrevida pelo método de Kaplan Meier. Utilizou-se o *software* estatístico SPSS 21.0 (*Statistical Package for Social Sciences*); e adotou-se como nível de significância ($p \leq 0,05$) em todas as análises.

4. Resultados

Foram analisados os prontuários médicos das três instituições participantes e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 420 pacientes (90 do Hospital de Câncer de Barretos - Hospital de Amor; 162 do Hospital de Base da FAMERP e 168 do HCFMRP-USP). O *follow up* médio foi de 20,3 meses. A escolha do método de derivação urinária (implante de duplo J ou nefrostomia por punção guiada por imagem) ficou a critério da equipe responsável, levando-se em conta critérios como a condição clínica do paciente, o grau de dilatação renal, a disponibilidade e a facilidade de execução.

4.1 Apresentação descritiva dos dados demográficos

4.1.1 Caracterização da amostra

Dos 420 pacientes avaliados, 250 eram do sexo feminino e 170 do sexo masculino, correspondendo a 59,5% e 40,5%, respectivamente. A idade média foi de 58,70 anos, variando de 18 a 90 anos (desvio padrão (DP) = 15,06 anos; Mediana = 60 anos). Os dados demográficos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados demográficos da amostra

Variáveis	Subcategorias	N	%
Sexo	Feminino	250	59,52
	Masculino	170	40,48
Etnia	Caucasiano	241	57,38
	Negro	84	20,00
	Pardo	41	9,76
	Ignorado	54	12,86
Antecedentes	Hipertensão Arterial	136	32,38
	Diabetes	60	14,28
	Dislipidemia	8	1,90
	Obesidade	6	1,42
	Tabagismo	86	20,47
	Outras	84	20,00
	Ignorado	40	9,55

Quando do diagnóstico da obstrução urinária, 128 pacientes apresentavam doença metastática (30,5%) e 292 possuíam doença localmente avançada (69,5%). Em relação aos sítios neoplásicos primários, o câncer de colo uterino e o câncer de bexiga foram os mais prevalentes, respondendo por 36,2% e 18,6% dos casos, respectivamente. Os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes portadores de neoplasias de origem urológica e portadores de neoplasia de origem não urológica. Os sítios neoplásicos não urológicos foram responsáveis pela obstrução do TUS em 284 pacientes (67,6%), já os tumores urológicos foram apontados como a causa da obstrução em 136 (32,4%). A distribuição dos sítios neoplásicos primários está demonstrada na Tabela 3:

Tabela 3 - Sítios neoplásicos primários

Tipos de Neoplasias	Etiologia	N	% no total	% Relativa
Urológicas	Bexiga	78	18,6	57,4
	Próstata	48	11,4	35,3
	Pelve/Ureter	6	1,4	4,4
	Testículo	2	0,5	1,5
	Rim	1	0,2	0,7
	Uretra	1	0,2	0,7
	Total	136	32,4	100
Não Urológicas	Colo Uterino	152	36,2	53,9
	Reto/Cólon	73	17,4	25,9
	Linfoma	14	3,3	5,0
	Útero/Endométrio	11	2,6	3,9
	Ovário	8	1,9	2,8
	Estômago	6	1,4	2,1
	Mama	5	1,2	1,8
	Retroperitônio	2	0,5	0,7
	Sarcoma	2	0,5	0,7
	Lipossarcoma	2	0,5	0,7
	Peritônio	2	0,5	0,7
	Neuroendócrino	2	0,5	0,7
	Pâncreas	2	0,5	0,7
	Schwanoma	2	0,5	0,7
	Vagina	1	0,2	0,4
	Total	284	67,6	100

4.1.2 Dados referentes à obstrução do trato urinário e tipos de derivação

A dilatação das vias urinárias foi evidenciada pela TC em 222 casos (52,8%), seguida pela ultrassonografia, 160 casos (38,1%) e pela RM, 38 casos (9,1%).

O principal motivo da suspeita diagnóstica foi a insuficiência renal aguda em 35,7% dos casos (150 pacientes). Investigação por recidiva tumoral e dor foram outros achados associados ao quadro, estando presentes em 9,5 e 7,3% dos pacientes, respectivamente. Infecção do trato urinário em 3,6% (15 pacientes) e sangramento em 1% (4 pacientes) foram os demais achados. No entanto, a maioria dos pacientes, 42,9% (180 pacientes), não apresentou quaisquer sintomas, sendo a obstrução do TUS um achado incidental durante o controle de seguimento.

Em relação à lateralidade da obstrução ureteral, 188 pacientes tiveram comprometimento bilateral simultâneo (44,8%), enquanto 118 apresentaram acometimento somente do lado direito (28,1%) e 114 apenas do lado esquerdo (27,1%), totalizando 608 unidades renais obstruídas.

Com relação ao procedimento de drenagem da via urinária obstruída, o implante de cateter ureteral foi a terapia de escolha em 423 unidades renais (223 à direita; 200 à esquerda), correspondendo a 69,6% dos casos. Já a nefrostomia percutânea foi realizada em 176 unidades renais (91 à direita e 85 à esquerda), correspondendo a 28,9% dos órgãos obstruídos. Em nove unidades renais (1,5%), todas de pacientes com obstrução bilateral, após avaliação criteriosa, optou-se pela não drenagem da via excretora uma vez que a unidade renal contra-lateral já havia sido drenada por apresentar melhor função. A Tabela 4 apresenta a lateralidade e os procedimentos de drenagem realizados.

Tabela 4 - Lateralidade da obstrução ureteral e tipo de derivação urinária

Variáveis	Categorias	n (%)
Lateralidade	Direita	118(28,1)
	Esquerda	114(27,1)
	Bilateral	188 (44,8)
Unidades Renais	Direita	306 (50,3)
	Esquerda	302 (49,7)
	Total	608 (100)
Procedimento Realizado (nas unidades renais)	Cateter ureteral (Duplo J)	423 (69,6)
	Nefrostomia percutânea	176 (28,9)
	Não drenado	9 (1,5)

4.1.3 Complicações

Ocorreram 35 casos de complicações relacionadas ao procedimento de drenagem (8,3% dos pacientes). Desses, houve apenas um caso de sangramento grave que evoluiu para nefrectomia de urgência, sendo classificado como complicação grau IVa, segundo escala de *Clavien-Dindo* Clavien; Sanabria; Strasberg, 1992). As demais foram consideradas complicações menores, Clavien II (Tabela 5). Em 70 pacientes (16,7%) houve falha do método indicado, sendo necessária nova intervenção. A média de tempo entre a falha e o novo procedimento de drenagem foi de 33,6 dias.

Tabela 5 - Complicações associadas ao procedimento de derivação urinária

Causas	n	% do total de pacientes	% relativa das complicações
Infecção	25	6	71,4
Sangramento controlado	5	1,2	14
Perfuração da via urinária	3	0,7	8,3
Sangramento incoercível	1	0,2	2,9
Fístula vaginal	1	0,2	2,9
Total	35	8,3	100

4.2 Análises inferenciais dos dados

4.2.1 Avaliação da função renal

Utilizou-se como parâmetro de função renal a dosagem da creatinina sérica em três tempos: antes do procedimento de derivação urinária (T0), 30 dias após a derivação (T1) e a mais recente disponível; no caso de óbito, a mais próxima desse desfecho (T2). A Tabela 6 mostra os dados relativos à função renal, mensurados pela creatinina sérica.

Tabela 6 - Valores de creatinina sérica (mg/dl) antes da derivação urinária, após a derivação urinária e mais recente

	Creatinina pré-drenagem - mg/dl (T0)	Creatinina 30 dias pós-drenagem - mg/dl (T1)	Creatinina no óbito/mais recente - mg/dl (T2)
N	420	420	420
Média	3,45	1,84	2,59
Mediana	2,20	1,30	1,90
Desvio Padrão	3,24	1,44	2,17
Mínima	0,40	0,38	0,30
Máxima	20,61	11,40	17,60

A análise univariada não revelou correlação estatística entre a idade e os valores médios de creatinina sérica em nenhum dos tempos avaliados. Os homens apresentaram valores médios de creatinina sérica superiores no momento da derivação, 30 dias após e no último valor disponível, em relação às mulheres ($p=0,05$; $p=0,05$ e $p=0,01$) (Tabela 7).

A análise dos valores médios de creatinina sérica, quando comparados os pacientes com tumores urológicos e não urológicos, revelou diferença significativa apenas no T0 (4,25 vs. 3,06 mg/dl; $p=0,001$). Não foi detectada diferença significativa dos valores médios de creatinina sérica nos tempos T0, T1 e T2 entre pacientes portadores de doença localmente avançada e metastática (Tabela 7).

O valor médio de creatinina sérica para os pacientes com obstrução ureteral bilateral em T0, T1 e T2 foi de 4,83, 2,39 e 3,11 mg/dl, respectivamente. Ao se comparar separadamente obstrução bilateral com obstrução unilateral direita e esquerda, detectou-se diferença significativa em ambos os casos ($p < 0,001$; $p < 0,001$). O grupo de pacientes submetidos à nefrostomia percutânea apresentou valores médios superiores de creatinina sérica, com diferença significativa, comparados ao grupo submetido a implante de cateter ureteral em T0 e T2, $p < 0,001$; $p < 0,01$ (Tabela 7). A análise do grupo de pacientes que evoluiu a óbito revelou valores médios de creatinina sérica, 3,55; 1,95 e 3,13 mg/dl em T0, T1 e T2, respectivamente. Quando comparado ao grupo de pacientes vivos, foi detectada diferença significativa apenas em T1 (1,95 vs. 1,61 mg/dl - $p = 0,01$) e T2 (3,13 vs. 1,65 mg/dl - $p < 0,001$).

Tabela 7 - Comparação dos valores médios de creatinina sérica (mg/dl) em T0, T1 e T2 estratificada por gênero, tipos de neoplasia, estágio da doença, lateralidade da obstrução e status do paciente

Variável		Creatinina pré-drenagem - mg/dl (T0)	Creatinina pós-drenagem - mg/dl (T1)	Creatinina atual/óbito - mg/dl (T2)
Gênero	Masculino	3,8240	2,0085	2,9204
	Feminino	3,1964	1,7266	2,3805
	Valor de p	0,05	0,05	0,01
Tipo de neoplasia	Urológica	4,2598	2,0178	2,8374
	Não urológica	3,0629	1,7560	2,4849
	Valor de p	0,001	0,08	0,12
Estágio da doença	Metastático	3,3631	1,8799	2,5827
	Localmente avançado	3,4887	1,8236	2,6062
	Valor de p	0,71	0,71	0,91
Lateralidade da obstrução	Bilateral	4,8325	2,3992	3,1101
	Unilateral	2,3299	1,3813	2,1789
	Valor de p	<0,001	<0,001	<0,001
Tipo de derivação	Nefrostomia percutânea	5,1368	2,2253	3,1743
	Duplo J	3,4109	1,8687	2,4869
	Valor de p	<0,001	0,07	0,01
Status	Vivo	3,2226	1,6172	1,6567
	Óbito	3,5536	1,9565	3,1382
	Valor de p	0,32	0,01	<0,001

Foram avaliados os grupos de paciente que receberam terapia antineoplásica após derivação (300 pacientes) *versus* aqueles que não receberam nova linha de tratamento oncológico, apenas suporte clínico (120 pacientes). Observou-se diferença significativa dos valores médios de creatinina em T0 (3,237 vs. 3,983, $p=0,03$) e T1 (1,634 vs. 2,355, $p<0,001$) (Tabela 8). Para efeitos de análise, não foram utilizados os valores médios de creatinina no momento do óbito (T2).

Tabela 8 - Valores médios (mg/dl) de creatinina sérica nos grupos de pacientes que receberam tratamento antineoplásico e que não receberam tratamento oncológico

Recebeu tratamento	N	Média Creatinina pré-drenagem (mg/dl) - T0	Desvio Padrão	Média Creatinina pós-drenagem (mg/dl) - T1	Desvio Padrão
NÃO	120	3,983	3,432	2,355	1,912
SIM	300	3,237	3,147	1,634	1,146
Valor de p		0,03		<0,001	

4.2.2 Linhas de tratamentos realizados após a derivação urinária

Na presente casuística, 120 pacientes (28,6%) não receberam qualquer tratamento adicional direcionado à neoplasia, sendo apenas mantidos com medidas de conforto e suporte devido às condições clínicas. Trezentos pacientes receberam alguma forma de tratamento antineoplásico (71,4%), 195 (46,4%) receberam tratamento paliativo e 105 (25%) foram submetidos a alguma forma de tratamento com intuito curativo, correspondendo, respectivamente, a 65 e 35% do total de pacientes tratados.

Não houve diferença significativa entre o grupo de pacientes que recebeu nova linha terapêutica oncológica e o grupo que recebeu apenas medidas de suporte em relação à idade, lateralidade da obstrução, grau de dilatação e origem do tumor primário (urológicos ou não urológicos), $p=0,88$; $p=0,40$; $p=0,67$ e $p=0,67$, respectivamente. Houve diferença significativa entre os gêneros, a indicação de tratamento no sexo masculino foi superior ao feminino, 76,5% vs. 68% (odds ratio [OR] = 1,53; intervalo de confiança [IC] 95% 1,00 - 2,38 - teste de X^2). Avaliou-se o

tipo de tratamento realizado: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia, hormonioterapia e combinado (radioterapia + quimioterapia). Os tratamentos localizados, isto é, cirurgia, radioterapia e combinado tiveram indicação mais frequente para o grupo de pacientes tratados com intuito curativo ($p < 0,001$). As abordagens sistêmicas, quimioterapia, imunoterapia e hormonioterapia foram indicadas mais frequentemente no grupo de tratamento paliativo ($p < 0,001$).

4.2.3 Mortalidade e sobrevida global

Em relação à mortalidade global após a derivação urinária, foi obtido acesso aos dados de 414 pacientes, desses 265 evoluíram a óbito (64%), com tempo médio de 251,87 dias após o procedimento (DP = 313,28 dias). A análise inferencial univariada não revelou diferença significativa em relação à idade e ao sexo entre os pacientes que evoluíram a óbito e os que permaneceram vivos ($p = 0,20$ e $p = 0,34$, respectivamente).

Analizou-se a mortalidade dos grupos de pacientes com neoplasias urológicas e não urológicas, evidenciando que 74 dos 134 pacientes do primeiro grupo evoluíram a óbito (55,2%), com tempo médio de 237,05 dias entre a derivação e o óbito, e 191 dos 280 pacientes do segundo grupo tiveram o mesmo desfecho (68,2%), com tempo médio de 257,68 dias. Não houve diferença significativa entre esses valores de tempo ($p = 0,63$). Aplicando o teste do Qui-Quadrado, inferiu-se que os pacientes do grupo com neoplasias não urológicas tiveram 74% mais chance de óbito, comparados ao grupo com neoplasias urológicas (OR = 1,74, IC 95%: 1,14 - 2,66; $p < 0,001$). Entre as neoplasias urológicas, os pacientes portadores de câncer prostático apresentaram tempo médio de sobrevida, após procedimento de derivação, significativamente superior em relação aos portadores de neoplasia vesical ($p = 0,05$). Entre aqueles com neoplasia não urológica não houve diferença estatística entre os diferentes tumores.

A mortalidade após a derivação estratificada pelos subtipos histológicos mais prevalentes revelou maior sobrevida para os portadores de neoplasia ovariana, já a menor sobrevida foi verificada naqueles com neoplasia gástrica, com médias de 588,0 e 123,2 dias, respectivamente. Quando avaliados os quatro sítios primários

que mais cursaram com obstrução da via urinária (colo uterino, bexiga, colorretal e próstata), que somados corresponderam a 83,6% do total de pacientes do estudo, a maior sobrevida foi verificada nos portadores de neoplasia prostática, 367,4 dias, e a menor nos pacientes portadores de câncer de bexiga, 158,6 dias (Tabela 9).

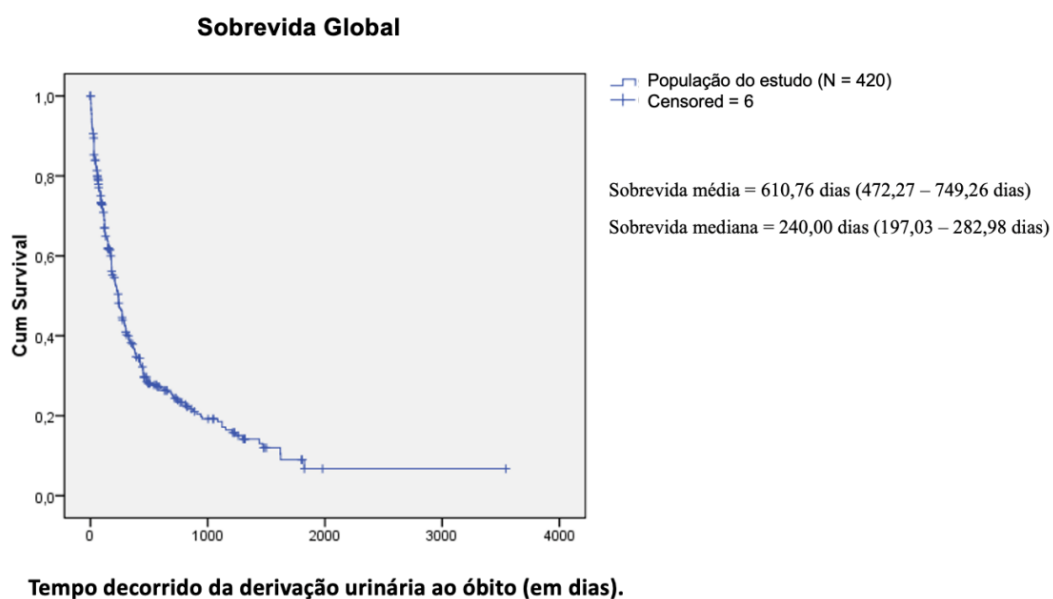
Tabela 9 - Mortalidade, em dias, após derivação urinária dos pacientes estratificados por tipo histológico

Neoplasias Urológicas	N	Média	DP	Neoplasias não Urológicas	N	Média	DP
Bexiga	45	158,58	205,750	Colo Uterino	96	292,00	356,236
Próstata	28	367,36	400,111	Reto/Cólon	54	209,09	212,315
Pelve/ureter	1	120	-	Linfoma	9	211,56	316,908
Total	74	237,05	308,583	Útero/Endométrio	8	147,88	124,246
				Estômago	5	123,20	153,521
				Ovário	3	588,00	896,600
				Total*	175	255,94	320,129

*o total representa os tipos mais prevalentes. Os subtipos com N inferior a 5 foram descartados.

Dos 420 pacientes do estudo, 300 receberam nova linha de tratamento antineoplásico, 105 com intenção curativa (25%). Desses, 72 (68,58%) foram considerados livres de doença até o encerramento do estudo.

Utilizou-se o método de Kaplan Meier para as análises de sobrevida global. A sobrevida global média foi de 610,76 dias (IC95% 472,27 - 749,26). A mediana foi de 240,00 dias (IC95% 197,03 - 282,98) (Figura 6).

Figura 6 - Sobrevida global da população do estudo

A estratificação da sobrevida por gênero e tipos de tumor (urológicos e não urológicos) não evidenciou diferença estatística (Figuras 7 e 8).

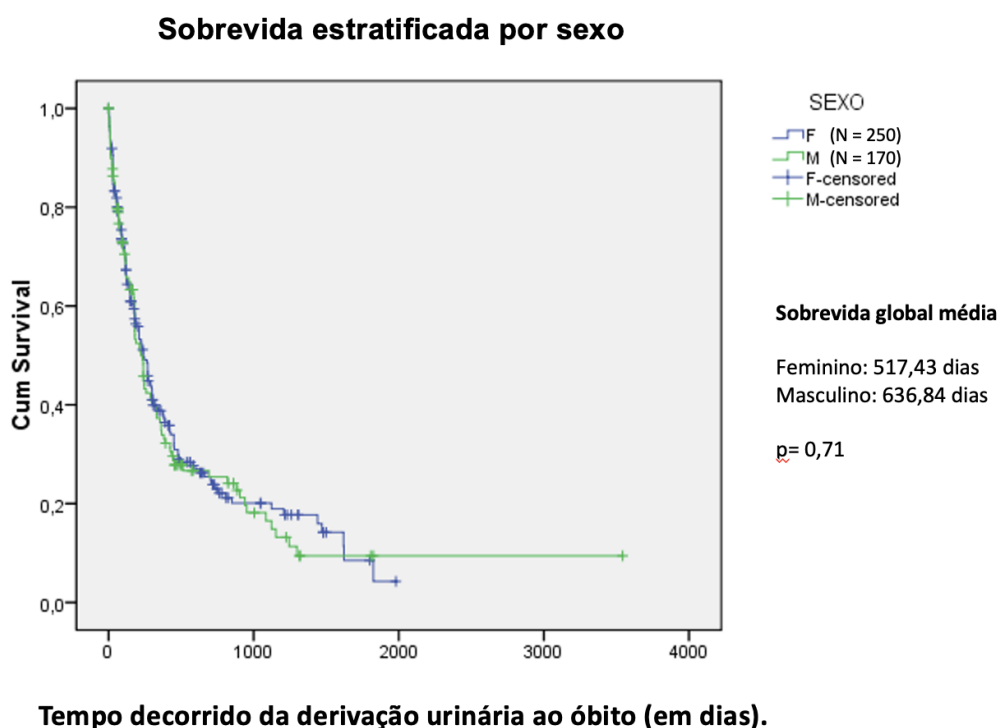
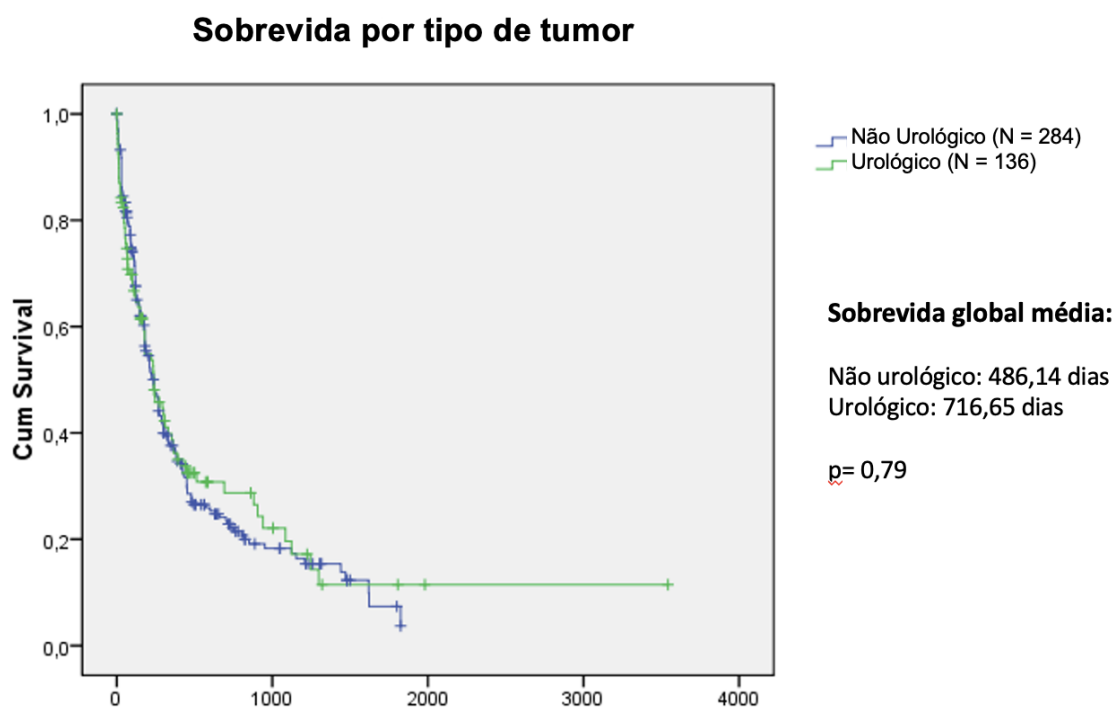
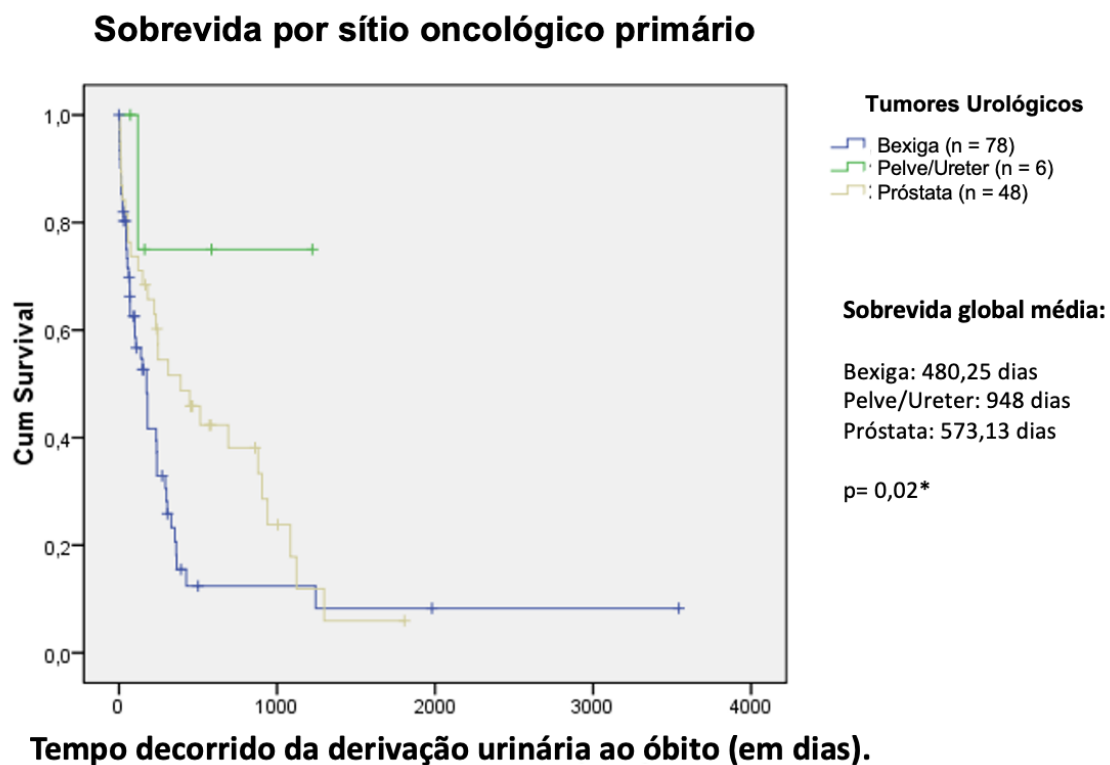
Figura 7 - Sobrevida global estratificada pelo gênero

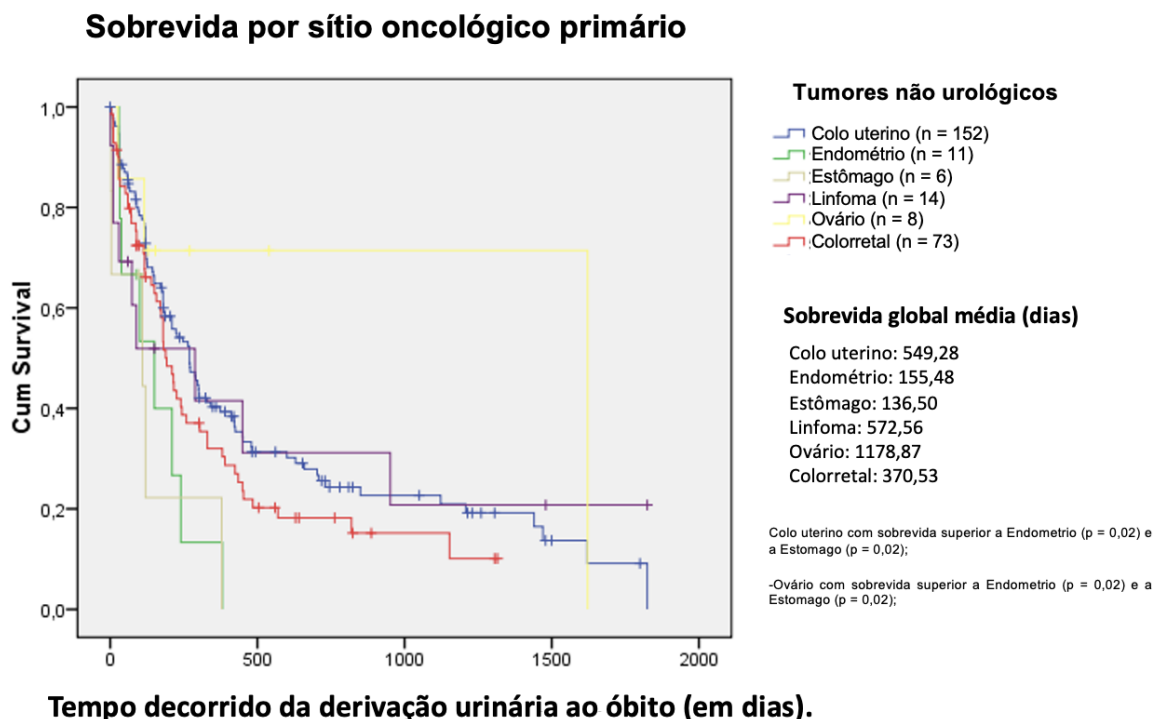
Figura 8 - Sobrevida global estratificada por tipos de tumores urológicos e não urológicos

Tempo decorrido da derivação urinária ao óbito (em dias).

Avaliou-se a sobrevida global por subtipo histológico, utilizando para efeitos de análise os de maior incidência. Entre os tumores urológicos, os pacientes portadores de neoplasia de próstata apresentaram sobrevida global de 573,13 dias e aqueles com neoplasia de bexiga 480,25 dias. Essa diferença foi significativa ($p=0,02$). Entre os tumores de origem não urológica, os pacientes com neoplasia de ovário, linfoma e colo uterino apresentaram maior sobrevida, 1178,85; 572,56 e 549,28 dias, respectivamente. Pacientes portadores de neoplasia gástrica e de endométrio apresentaram sobrevida, após a derivação, de apenas, 136,5 e 155,48 dias, respectivamente (Figuras 9 e 10).

Figura 9 - Sobrevida global por subtipo de tumores urológicos

*O tumor de pelve/ureter foi excluído da análise pelo N muito baixo.

Figura 10 - Sobrevida global por tipo histológico dos tumores não urológicos

A sobrevida dos pacientes que receberam nova linha terapêutica antineoplásica (cirurgia, radioterapia ou terapia combinada de radioterapia e quimioterapia) foi significativamente superior à daqueles que receberam apenas tratamentos que visavam conforto e suporte (quimioterapia, imunoterapia, hormonioterapia), 619,5 e 365,7 dias, respectivamente, $p < 0,001$ (Figura 11). Entre os pacientes tratados, os que foram submetidos a terapias com intenção curativa apresentaram sobrevida global significativamente superior em comparação àqueles tratados com intenção paliativa, 968,61 *versus* 504,34 dias ($p < 0,001$) (Figura 12).

Figura 11 - Sobrevida dos pacientes que receberam, ou não, nova linha terapêutica antineoplásica após derivação urinária

Sobrevida estratificada por indicação de nova linha terapêutica após derivação

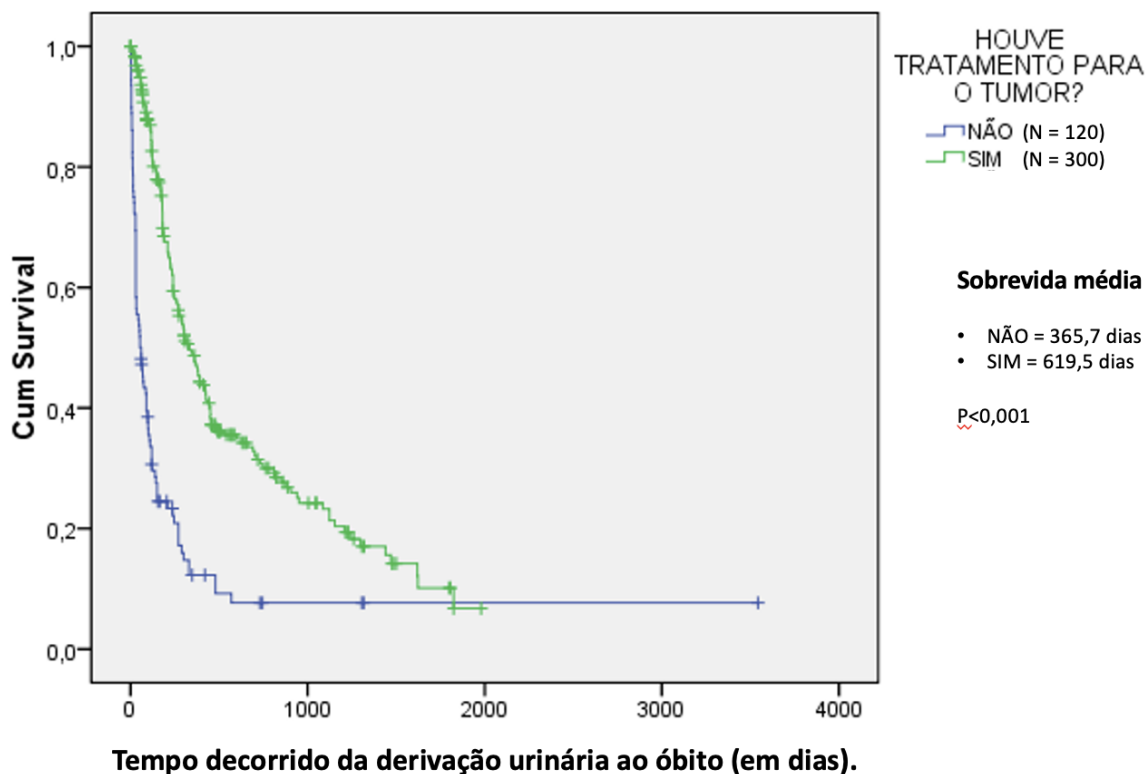
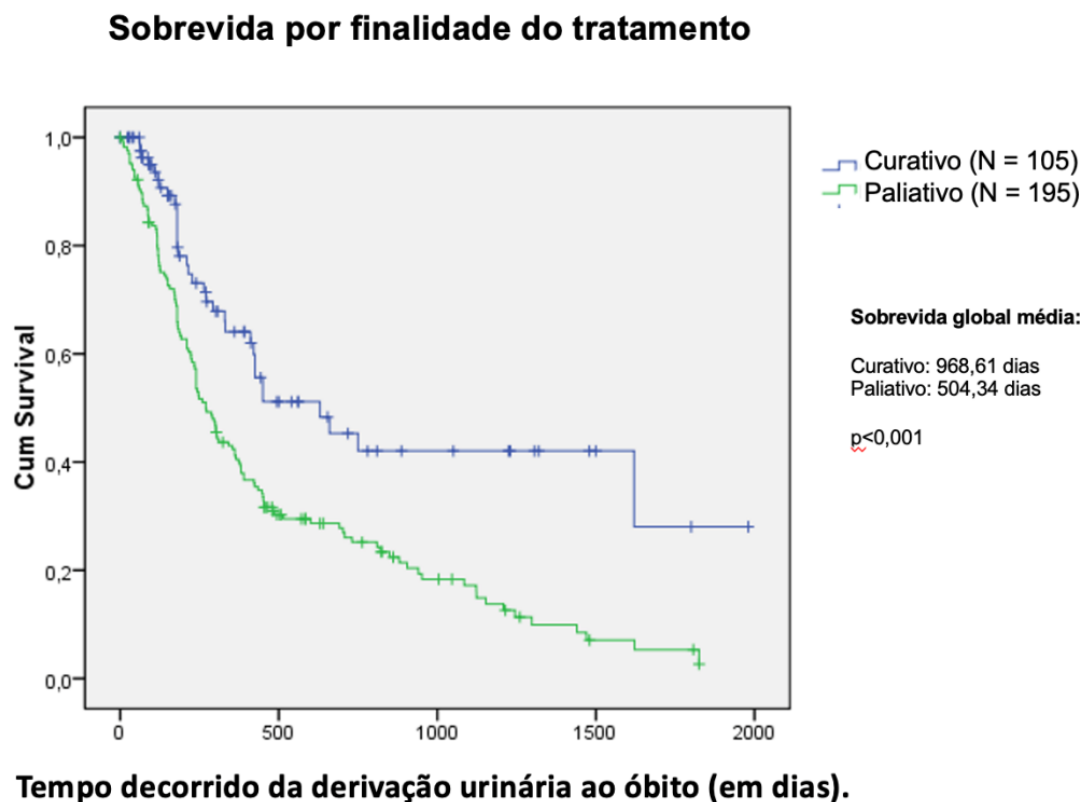
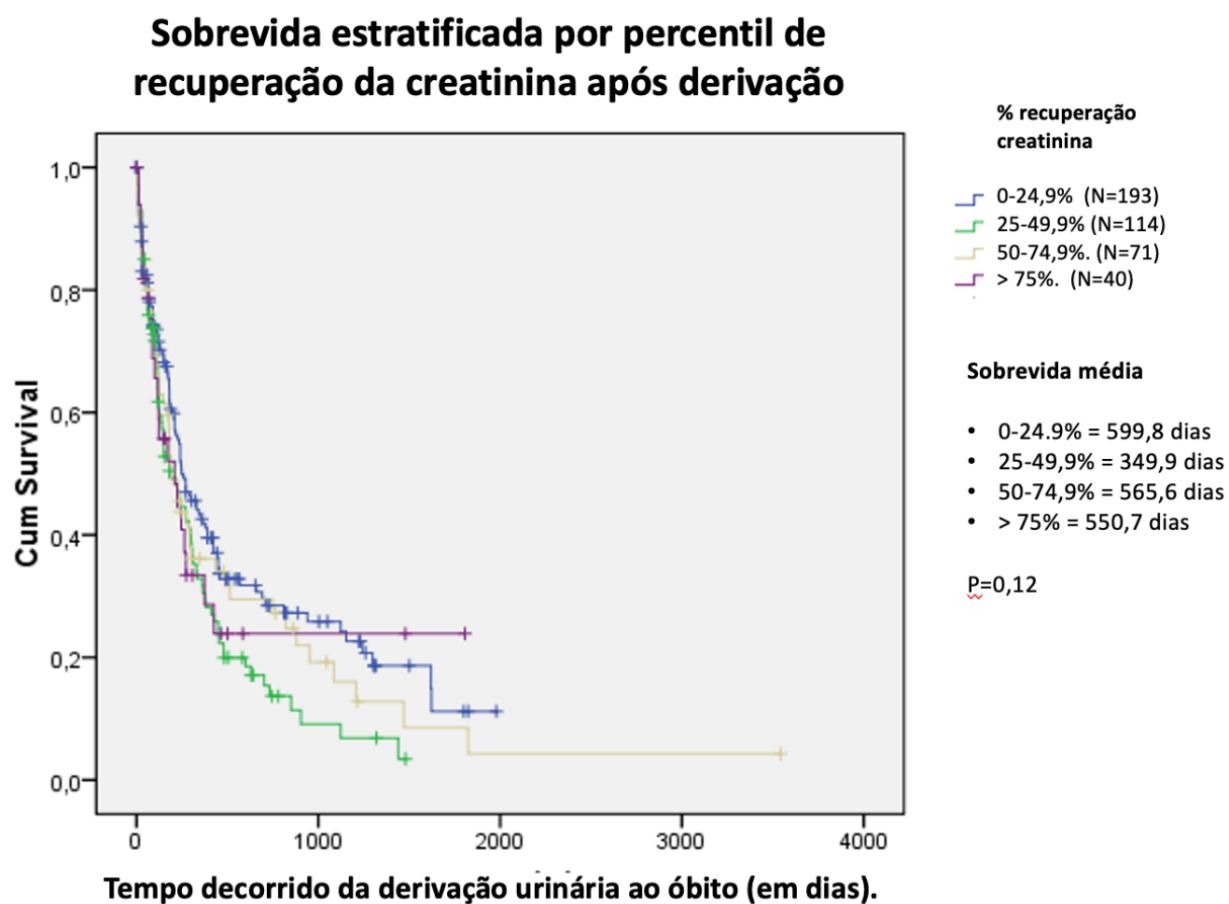


Figura 12 - Sobrevida global estratificada por intenção do tratamento proposto

Avaliou-se o impacto dos níveis de creatinina sérica, bem como da sua melhora na sobrevida global. Os pacientes foram estratificados em quatro grupos, com base na porcentagem de melhora dos níveis de creatinina sérica após a derivação urinária: melhora de 0-24,9%, entre 25-49%, entre 50-74,9% e maior que 75% de melhora, em comparação ao valor inicial (T0). Não houve diferença significativa entre a porcentagem da melhora dos níveis de creatinina sérica e a sobrevida (Figura 13). Os pacientes tratados com intenção curativa (n=105) foram divididos em dois grupos baseados nos valores de creatinina sérica menores que 4 mg/dl (n=76) ou maiores/iguais a 4 mg/dl (n=29). Não houve diferença na mortalidade entre os grupos (p=0,10). Ao se avaliar o impacto da melhora dos valores de creatinina na sobrevida para estes dois grupos, de acordo com a mesma estratificação por percentis previamente descrita, notou-se apenas diferença significativa a favor dos pacientes com níveis de creatinina maiores ou iguais a 4

mg/dl que apresentaram melhora igual ou maior que 75% dos valores iniciais, $p=0,03$.

Figura 13 - Sobrevida estratificada por percentil de melhora dos níveis de creatinina após derivação urinária



5. Discussão

Doenças oncológicas avançadas frequentemente cursam com obstrução do trato urinário. A obstrução ureteral, na maioria das vezes, se mostra associada a pior prognóstico da doença (Ishioka et al., 2008; Tatenuma et al., 2020). A derivação urinária, quando indicada, pode levar à melhora da função renal, criando-se uma janela de oportunidade para instituição de novas linhas terapêuticas direcionadas à neoplasia, com finalidade curativa, ganho de sobrevida e melhora da qualidade de vida.

O presente estudo apresentou uma das maiores casuísticas da literatura sobre o tema. Observou-se que 300 pacientes (71,4% da amostra) receberam alguma linha de tratamento específico para a neoplasia. Deve-se destacar que 105 (25% da amostra) foram tratados com intenção curativa e 195 receberam tratamento objetivando aumento de sobrevida e melhora da qualidade de vida. Até onde se sabe, este é o primeiro estudo que avaliou o impacto da derivação urinária na indicação de novas linhas terapêuticas antineoplásicas para pacientes com obstrução ureteral.

Neste estudo, 30,5% dos pacientes se apresentaram com doença metastática ao diagnóstico, enquanto 69,5% manifestaram doença localmente avançada. Os dados se mostraram consistentes com a literatura, visto que a obstrução ureteral maligna geralmente ocorre em estágios avançados da neoplasia, seja por compressão extrínseca por neoplasias pélvicas (colo uterino, próstata e colorretal), por compressão intrínseca (neoplasia de bexiga), doença metastática ou doença linfonodal extensa, ocasionadas por neoplasias gastrointestinais e ovarianas (Ishioka et al., 2008; Kouba; Wallen; Pruthi, 2008; Cordeiro et al., 2016).

A literatura apresenta dados bastante vagos relacionados à incidência e aos tipos de tumor mais frequentemente associados à obstrução ureteral maligna. Oefelein (2004) cita prevalência entre 3,3 e 16% nos pacientes com neoplasia de próstata, Lev-Chelouche et al. (2001) reportaram prevalência de 25% de hidronefrose em autópsias de pacientes com neoplasia colorretal. Já Sountoulides, Mykoniatis e Dimasis (2014) observaram a presença de uropatia obstrutiva em cerca de 10% dos pacientes com neoplasia prostática avançada e de até 37% naqueles com neoplasia colorretal. Deve-se salientar que outro problema de saúde pública, o tumor de colo uterino, apresenta elevada incidência de obstrução ureteral em países

em desenvolvimento. Alguns autores chegam a reportar de 11 a 44% de obstrução do TUS nesse cenário clínico (Noegroho et al., 2021; Perri et al., 2022).

Uma revisão extensa publicada por Prentice et al. (2018) incluiu mais de 4900 pacientes com obstrução ureteral maligna. As neoplasias mais frequentemente associadas à obstrução ureteral foram: CaP (31,5%), colo uterino (16,7%), câncer de bexiga (10,7%) e colorretal (9,5%). O estudo de Ishioka et al. (2008), com 140 pacientes revelou o câncer colorretal como o tipo mais comum relacionado à obstrução ureteral (24%), seguido pelo câncer gástrico e de colo uterino (ambos com 21%). Os resultados do presente estudo estão alinhados com o descrito na literatura, sendo os tumores pélvicos (colo uterino, bexiga, colorretal e próstata) os mais frequentes associados à obstrução. Uma das possíveis explicações para este achado reside no fato de essas neoplasias apresentarem crescimento local importante, sendo a pelve uma estrutura anatômica de espaço reduzido, favorecendo a compressão da estrutura ureteral.

Em relação à apresentação clínica, observou-se que 42,9% dos pacientes não apresentavam sintomas clínicos relacionados à obstrução ureteral, sendo a hidronefrose um achado incidental. Em 35,7% dos casos a insuficiência renal aguda foi o motivo do diagnóstico. A dor esteve presente em somente 7,3% dos casos. Não é de se estranhar que a pletória de sintomas clínicos seja discreta, visto que se trata de processo insidioso, favorecendo a adaptação do paciente. Corroborando estes achados, Lev-Chelouche et al. (2001) relataram incidência de 37% de hidronefrose assintomática em pacientes portadores de neoplasia colorretal avançada. Chung et al. (2004), por sua vez, apresentaram série de 157 pacientes com uropatia obstrutiva com aproximadamente 46% dos casos de hidronefrose assintomática. Friedlander et al. (2012) apontaram que a compressão ureteral por neoplasia avançada de próstata é um processo crônico, de evolução insidiosa e silenciosa e por vezes assintomática, que caminha lentamente para insuficiência renal; sendo, muitas vezes, este o motivo de descoberta da obstrução.

Em relação aos métodos de imagem utilizados ao diagnóstico, a TC foi utilizada em 222 casos (52,8%), seguida pela ultrassonografia em 160 (38,1%) e pela RM em 38 (9,1%). Explica-se esta elevada taxa de utilização da TC em um cenário de país em desenvolvimento como o Brasil, onde os recursos são escassos,

como resultado dos exames de controle oncológico de rotina, cujos protocolos normalmente apontam os exames mais elaborados como a primeira escolha. A ultrassonografia, embora seja mais custo-efetiva e menos deletéria à função renal, apresenta menor acurácia para detectar recidivas durante o seguimento oncológico e costuma ser mais utilizada para avaliação inicial em emergências e pronto atendimentos.

Este estudo demonstrou prevalência de 44,8% de comprometimento bilateral dos ureteres (188 pacientes), sendo 28,1% de pacientes com acometimento apenas do lado direito (118 pacientes) e 27,1% de acometimento unilateral à esquerda (114 pacientes), em um total de 608 unidades renais obstruídas. Lapitan e Buckley (2011) avaliaram 198 pacientes portadores de neoplasia avançada de colo uterino com uropatia obstrutiva, com comprometimento bilateral presente em 82% dos casos. O estudo de Chung et al. (2004) incluiu 157 pacientes com diferentes tipos histológicos de neoplasias, a obstrução ureteral bilateral foi detectada em aproximadamente 44% dos pacientes. Reforçando esses achados, Goklu et al. (2015) realizaram estudo com 165 mulheres portadoras de neoplasia de colo uterino avançada e detectaram obstrução ureteral unilateral e bilateral em 25 e 20% dos casos, respectivamente.

A maioria dos estudos não informa como foi realizado o diagnóstico de obstrução (métodos de imagem e sintomatologia). O presente estudo obteve dados de mundo real relativos às queixas clínicas e aos métodos de imagem utilizados no diagnóstico da hidronefrose.

Com o advento da tecnologia e a evolução dos procedimentos minimamente invasivos nas últimas décadas, a drenagem da via urinária passou por mudanças radicais com a implementação dos cateteres de nefrostomia por punção guiada e dos cateteres ureterais (duplo J) nas décadas de 1950 e 1960, respectivamente (Goodwin; Casey; Woolf, 1955; Zimskind; Fetter; Wilkerson, 1967). Desde então, a utilização desses procedimentos na drenagem da via urinária de pacientes oncológicos tornou-se cada vez mais frequente na rotina dos urologistas e radiologistas intervencionistas. No entanto, não há dados claros na literatura que permitam escolher o melhor procedimento para cada paciente. Determinar a etiologia da obstrução maligna e o prognóstico da doença é uma importante etapa para definição da melhor abordagem, uma vez que há relatos, confirmados pela

experiência clínica, relacionando tumores volumosos de bexiga, próstata e colo uterino às baixas taxas de progressão retrógrada de cateteres ureterais (Ganatra; Loughlin, 2005; Hsu et al., 2016). Outro ponto relevante acerca da nefrostomia percutânea nestes casos é que esta técnica parece apresentar a melhor capacidade de drenagem em comparação ao cateter ureteral, já que a literatura descreve taxas de sucesso superiores a 95% das nefrostomias, enquanto as taxas de insucesso ou falha relacionadas ao cateter ureteral podem atingir até 40% e estão associadas a volume tumoral e obstrução intrínseca e extrínseca pela neoplasia (Chung et al., 2004; Allen et al., 2010; Kamiyama et al., 2011). Por outro lado, há relatos de taxa de sucesso de cateteres ureterais retrógrados superiores a 75% dos casos (Song et al., 2015). Tamanha discrepância nas taxas de sucesso de ambas as técnicas pode estar relacionada à heterogeneidade das populações estudadas e na variedade de etiologias malignas de cada estudo.

Os achados deste estudo revelaram predominância da derivação interna (cateter duplo J), correspondendo a aproximadamente 70% dos casos, sendo a nefrostomia percutânea indicada em aproximadamente 30% deles. Em 16,7% dos casos houve falha do método de drenagem, sendo necessária nova intervenção, números semelhantes aos demonstrados na literatura atual. O elevado número de implantes de duplo J pode ser explicado pelo fato de os procedimentos terem sido realizados em três grandes centros de referência oncológica que possuem programa de residência médica em urologia, especialidade esta que costuma ser a primeira a ser acionada para conduzir pacientes neste cenário. Outros fatores que possam ter contribuído para a indicação mais frequente do cateter duplo J são: a ausência de *kit* de nefrostomia, devido ao alto custo, e a indisponibilidade de equipe especializada para realização do procedimento no momento.

No presente estudo, a taxa de complicações relacionadas ao procedimento de drenagem foi de 8,3%, em sua maioria classificadas como complicações menores, segundo a escala de *Clavien-Dindo*. Em um único caso, após nefrostomia percutânea, houve sangramento grave com necessidade de nefrectomia de urgência (Clavien IVa). A literatura mostra taxas de complicações bastante variáveis, entre 3 e 41%. No entanto, complicações graves costumam ser raras, menores que 0,5% (New; Deverill; Somani, 2018; Prentice et al., 2018). Os dados deste estudo

corroboram a literatura, reforçando a segurança dos métodos e experiência adquirida pelas equipes.

Uma questão bastante relevante a ser considerada no momento da decisão de submeter esses pacientes a procedimento de derivação urinária é o real impacto na sua qualidade de vida, uma vez que tais procedimentos não são inócuos, provocam sintomas e são motivo de internações recorrentes. Um estudo de revisão sistemática avaliou, entre outros parâmetros, a qualidade de vida dos pacientes com obstrução ureteral maligna antes e após a derivação urinária com nefrostomia percutânea e não houve diferença significativa (Prentice et al., 2018). Já em outro estudo, foram realizadas entrevistas com 17 pacientes oncológicos submetidos à derivação urinária por ambas as técnicas, demonstrando que houve impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes, que relataram mais sintomas relacionados ao cateter do que aos tratamentos realizados e à doença (Kumar et al., 2016). Outro estudo interessante avaliou 46 pacientes submetidos à derivação urinária por ambas as técnicas e evidenciou que, embora não houvesse diferença significativa nas respostas aos questionários de qualidade de vida em ambos os grupos, houve significativo aumento nos sintomas reportados aos 30 e 90 dias no grupo de pacientes com duplo J, ao passo que no grupo com nefrostomia houve maior incidência de complicações menores relacionadas ao dispositivo de drenagem, com necessidade de trocas mais frequentes (Monsky et al., 2013). Imagina-se que os cateteres de duplo J possam ser melhor tolerados pelos pacientes, por se tratar de derivação interna, embora provoquem mais sintomas (dor, cistite irritativa e hematúria) e necessitem de trocas periódicas sob anestesia. Além de apresentarem consideráveis taxas de falha em médio prazo, são frequentemente substituídos por derivações externas (nefrostomia) (New; Deverill; Somani, 2018). A natureza retrospectiva do presente estudo impediu a coleta de dados relacionados à qualidade de vida. Entretanto, observou-se que 8,3% dos pacientes apresentaram alguma complicação relacionada à drenagem e em 16,7% dos casos houve necessidade de nova abordagem por falha do dispositivo. Estes dados refletem o impacto do procedimento na vida dos pacientes.

Em relação à função renal, a maioria dos estudos utilizou a creatinina sérica como parâmetro de avaliação. Na maioria observou-se melhora significativa dos

parâmetros de creatinina após a derivação urinária. Ganatra e Loughlin (2005) observaram queda de 57% da creatinina sérica após drenagem da via urinária obstruída. Ishioka et al. (2008) relataram níveis de creatinina pré e pós-nefrostomia percutânea de 4,33 e 1,39 mg/dl, respectivamente. Prentice et al. (Prentice et al., 2018) publicaram uma revisão sistemática que analisou 12 artigos com 1135 pacientes no total, a média de creatinina sérica caiu de 624 mmol/L antes da derivação para 212 mmol/L após o procedimento, com melhora de mais de 66%. Outro estudo interessante apresentou análise da função renal do momento da drenagem até o período de três anos após, na tentativa de avaliar o impacto da presença do cateter de derivação na função renal ao longo do tempo. Embora tenha demonstrado queda significativa de até 50% do valor médio de creatinina nos primeiros seis meses após drenagem, os autores concluíram que a partir desse momento há deterioração progressiva da função renal com elevação dos níveis de creatinina para valores próximos do momento da drenagem, sendo reportada taxa de 57% de pacientes com doença renal crônica estágios 4 e 5 após três anos (Song et al., 2015). Apesar de se saber que os níveis de creatinina podem cair em até 90 dias após desobstrução, foram coletados dados relativos à dosagem de creatinina 30 dias após o procedimento. Isto se justifica pela necessidade de início precoce de novas linhas terapêuticas.

Na presente casuística, o valor médio de creatinina no momento da drenagem foi de 3,45 e após drenagem 1,84 mg/dl, com melhora de 46%. Também foram coletados os valores de creatinina mais recentes dos pacientes (no momento do óbito ou a última apresentada no prontuário), notando valor médio final de 2,59 mg/dl, que confirma a piora progressiva da função renal nesses pacientes, estando de acordo com a literatura. As causas que podem levar à deterioração da função renal podem estar relacionadas à progressão da doença, toxicidade do tratamento, drenagem inadequada e às complicações tardias relacionadas aos cateteres.

O achado de que as neoplasias urológicas apresentaram valores médios de creatinina mais elevados no período do estudo pode ser explicado por se tratarem de tumores pélvicos, com crescimento local e maior probabilidade de obstrução direta das vias urinárias, frequentemente ocasionando acometimento bilateral que, por sua vez, também está associada à pior função renal. Em contrapartida, nos

casos de pacientes com neoplasia colorretal, cujas médias de creatinina foram as mais baixas, é mais provável encontrar obstrução unilateral extrínseca. Neste estudo, pacientes submetidos à nefrostomia percutânea apresentaram valores médios iniciais de creatinina significativamente mais elevados, embora este dado não tenha se sustentado para os demais momentos avaliados. Isso pode ser devido ao fato de a nefrostomia ser um procedimento realizado sob anestesia local, muitas vezes à beira do leito e, por tal razão, mais frequentemente utilizado em pacientes em piores condições clínicas, possivelmente com função renal mais comprometida.

Os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram menor recuperação imediata da função renal e menos sustentada. Este dado é facilmente explicado pela evolução desfavorável que pacientes portadores de insuficiência renal e uremia apresentam. A maior recuperação da função renal também esteve presente naqueles que receberam algum tipo de tratamento antineoplásico após a derivação (queda de 51% do nível de creatinina em 30 dias), quando comparados àqueles apenas mantidos em medidas de suporte e conforto (queda de 40%). Este achado destaca a importância do reconhecimento precoce e a drenagem adequada da via urinária com objetivo de preservar a qualidade de vida e instituir novas linhas de tratamento, com intenção curadora ou não.

O presente estudo apresentou taxa de mortalidade global de 63,1% com tempo médio de 251,87 dias após a derivação urinária (8,4 meses). Os pacientes com neoplasia não urológica tiveram 74% mais chance de óbito, comparados ao grupo com neoplasias urológicas. Existem poucos estudos que realizaram avaliação semelhante. Alawneh et al. (2016), em estudo retrospectivo com 183 pacientes relataram mortalidade geral acima de 86% e sobrevida média de cinco meses. Azuma, Nagase e Oshi (2013), em estudo com 214 pacientes, reportaram mortalidade de 86,5%, com tempo médio de 6,4 meses. A presente casuística apontou taxa de mortalidade inferior à maioria dos estudos relevantes. Este fato pode ser explicado pela intensa heterogeneidade das amostras estudadas, com grande diferença entre os principais sítios primários oncológicos e o momento da obstrução urinária.

Buscou-se demonstrar que a derivação urinária é a primeira medida a ser tomada com a finalidade de criar oportunidade terapêutica direcionada à neoplasia e

consequente ganho de sobrevida para boa parte dos pacientes com obstrução urinária maligna. Na presente amostra, 300 pacientes receberam alguma linha terapêutica antineoplásica após a derivação, sendo 105 casos submetidos a tratamento com intenção curativa. Desses, 72 permaneceram vivos até a conclusão da avaliação. Estes dados confirmam a hipótese deste estudo.

Grande parte dos estudos buscou avaliar a sobrevida global como principal objetivo. Na literatura foram relatadas taxas de sobrevida global bastante divergentes, variando entre um dia e 4200 dias, com média de 190 dias (6,4 meses). Essa diferença é devida, provavelmente, à miscelânea de pacientes com as mais diversas etiologias histológicas e estadios da doença (Ishioka et al., 2008; Azuma; Nagase; Oshi, 2013; Alawneh et al., 2016; Cordeiro et al., 2016; Prentice et al., 2018).

Na tentativa de minimizar o viés de seleção e a heterogeneidade da amostra na avaliação de sobrevida, foi proposta análise estratificada por tipo histológico. Este estudo evidenciou sobrevida média de 573,13 dias (19 meses) para pacientes com neoplasia de próstata. New, Deverill e Somani (2018), em uma revisão sistemática apenas com pacientes portadores de neoplasia prostática, detectaram sobrevida entre dois e 21 meses, com média em torno de nove meses. Chiou, Chang e Horan (1990), em estudo retrospectivo com 37 pacientes com neoplasia prostática, encontraram taxas de sobrevida de 57%, 29% e 14% em um ano, dois e três anos, com média de 21 meses. Oefelein (2004) analisou a sobrevida de 260 pacientes com a mesma etiologia de obstrução do TUS e observou tempo médio de 9,2 meses, sendo que pacientes sem tratamento hormonal prévio tiveram sobrevida de 24 meses, enquanto aqueles que desenvolveram uropatia obstrutiva durante o tratamento hormonal sobreviveram, em média, sete meses. Maior sobrevida dos pacientes portadores de CaP não é de causar estranheza, visto que em muitos casos os pacientes apresentam massas pélvicas sem disseminação sistêmica, além da disponibilidade de várias linhas de tratamento eficazes no controle da doença.

Em relação ao colo uterino, foram reportadas taxas de sobrevida substancialmente menores. Lapitan e Buckley (2011) realizaram um dos maiores estudos prospectivos sobre o tema, com a inclusão de 260 pacientes. A sobrevida média reportada foi de 21 semanas (4,9 meses). Dienstmann et al. (2008) avaliaram

50 pacientes e relataram sobrevida média de 8,9 semanas (aproximadamente dois meses). Noegroho et al. (2021), em outro estudo retrospectivo com 163 pacientes, reportaram sobrevida média de cinco meses. O presente estudo identificou taxas de sobrevida média significativamente maiores para as neoplasias de ovário e colo uterino, 1178 e 549,3 dias, respectivamente. Esses achados contrapõem a literatura e podem ser explicados pelo baixo número de casos de tumores de ovário na presente amostra (n=8). Já em relação aos pacientes portadores de neoplasia de colo uterino, a sobrevida maior observada pode estar relacionada às linhas de tratamento eficazes e à detecção precoce da obstrução que pode ocorrer em um cenário não metastático, com taxas de cura elevadas.

Diversos autores buscaram desenvolver modelos prognósticos que pudessem embasar a tomada de decisão da equipe multidisciplinar quanto à indicação ou não de derivação urinária para pacientes com uropatia obstrutiva maligna. Dois estudos reportaram valores de albumina menores que 3 mg/dl associada a três ou mais eventos relacionados à disseminação maligna como fatores significativamente determinantes para pior sobrevida (Ishioka et al., 2008; Azuma; Nagase; Oshi, 2013). Outro estudo apontou grau de hidronefrose, níveis de creatinina e indicação ou não de derivação urinária como fatores impactantes na sobrevida global dos pacientes, com aumento de risco de óbito em até três vezes para aqueles com hidronefrose severa em comparação com pacientes com dilatações menos graves (Lapitan; Buckley, 2011). Dienstmann et al. (2008), em estudo com 50 pacientes com neoplasia avançada de colo uterino analisaram o impacto dos níveis de creatinina na sobrevida global e não encontraram associação significativa com risco de óbito. Outro estudo elencou como fatores de pior prognóstico: tipo histológico, presença de hidronefrose bilateral, níveis séricos de albumina menores que 3,5 mg/dl, presença de metástases, ascite e derrame pleural (Alawneh et al., 2016). Já Cordeiro et al. (2016) detectaram como fatores de pior prognóstico o número elevado de eventos ligados à malignidade e o baixo índice de *performance status*.

O presente estudo avaliou critérios como idade, sexo, tipos de tumores (urológicos ou não urológicos), tipos histológicos, níveis de creatinina após derivação, indicação ou não de nova linha terapêutica antineoplásica e presença de doença metastática ao diagnóstico. Pacientes com neoplasia de próstata, ovário e colo uterino, que se apresentavam sem doença metastática ao diagnóstico e que

receberam nova linha terapêutica tiveram sobrevida significativamente maior. Esses pacientes quando submetidos à nova linha terapêutica antineoplásica apresentaram quase o dobro de sobrevida quando comparados aos demais pacientes do estudo. Em relação aos níveis séricos de creatinina, 45% dos pacientes apresentaram melhora dos níveis de creatinina inferior a 25%, e 73% demonstraram melhora inferior a 50% após a derivação urinária. Na tentativa de avaliar o real impacto da função renal na sobrevida, foram estratificados apenas os pacientes tratados com intuito curativo (n=105) em dois grupos, pacientes com níveis de creatinina menores que 4 mg/dl e outro com pacientes com creatinina maior ou igual a 4 mg/dl. Não houve diferença de sobrevida entre os grupos. Ao se avaliar a relação entre a sobrevida e a melhora dos valores de creatinina após a derivação, notou-se diferença estatística apenas para os pacientes que apresentaram melhora maior ou igual a 75% do valor inicial para os pacientes com níveis de creatinina maiores ou iguais a 4 mg/dl. Concluiu-se que pacientes que apresentem valores iniciais de creatinina mais elevados, mas que rapidamente recuperam a função renal, em quase sua totalidade, são os maiores beneficiados da derivação precoce. Uma explicação para este dado é a possível relação da elevada creatinina com obstruções mais agudas e sintomáticas que, por sua vez, fazem com que o paciente procure ajuda precocemente e com isso receba o tratamento adequado mais rapidamente, tornando possível a recuperação quase completa da função renal e aumentando suas chances de cura da doença oncológica. Embora uma das hipóteses fosse que a melhora da função renal tivesse relação direta com maior sobrevida em qualquer cenário, este dado não se confirmou no presente estudo.

5.1 Contribuições e limitações

Entende-se que este estudo contribui para o manejo de pacientes oncológicos com obstrução do TUS. A instituição de novas linhas terapêuticas que busquem tanto a cura quanto o ganho de sobrevida é uma realidade após a derivação urinária. Em um cenário de doenças frequentemente em estágios avançados, cujas condutas muitas vezes extrapolam a utilização apenas de protocolos validados devido às questões éticas, pessoais e familiares, o presente estudo fornece dados favoráveis à proposição de tratamentos nos diferentes cenários oncológicos que cursam com

obstrução do TUS. Foram apresentados dados de sobrevida após drenagem da obstrução, estratificados por tipos histológicos das neoplasias e estadios clínicos, fato que pode contribuir na tomada de decisão da equipe multidisciplinar.

As principais limitações deste estudo residem no caráter retrospectivo do mesmo, embora se saiba que o contexto das condições clínicas de pacientes terminais engloba questões éticas e individuais que dificultam a realização de estudos prospectivos de melhor qualidade. A análise de função renal foi realizada apenas pelos níveis de creatinina sérica, sendo este parâmetro isoladamente muitas vezes considerado insuficiente.

6. Conclusões

Após análise dos resultados concluiu-se que:

- A derivação urinária promoveu nova janela terapêutica com intenção curativa para 25% dos pacientes.
- A derivação urinária resultou em melhora da função renal dos pacientes, mas não teve relação direta com a sobrevida.
- A derivação urinária mostrou-se etapa crucial do processo terapêutico que promoveu ganho de sobrevida elevado para os pacientes tratados.
- As taxas de complicações decorrentes das derivações foram baixas e em sua maioria sem grande impacto clínico.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

Alawneh A, et al. Clinical factors associated with a short survival time after percutaneous nephrostomy for ureteric obstruction in cancer patients: An updated model. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(2):255-61.

Allen DJ, et al. Percutaneous urinary drainage and ureteric stenting in malignant disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(9):733-9.

Azuma T, Nagase Y, Oshi M. Prognostic marker for patients with malignant ureter obstruction. *Clin Genitourin Cancer*. 2013;11(3):353-6.

Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional [Internet]. 2010. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//registro_de_base_populacional_completo.pdf. Acesso em: 25 jun. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 25 jun. 2023.

Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

Chang LR, et al. Psychopathology, rehospitalization and quality of life among patients with schizophrenia under home care case management in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(4):208-15.

Chiou RK, Chang WY, Horan JJ. Ureteral obstruction associated with prostate cancer: the outcome after percutaneous nephrostomy. *J Urol*. 1990;143(5):957-9.

Chitale SV, et al. The management of ureteric obstruction secondary to malignant pelvic disease. *Clin Radiol*. 2002;57(12):1118-21.

Chung SY, et al. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol*. 2004;172(2):592-5.

Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-26.

Cordeiro MD, et al. A prognostic model for survival after palliative urinary diversion for malignant ureteric obstruction: a prospective study of 208 patients. *BJU Int*. 2016;117(2):266-71.

Dienstmann R, et al. Palliative percutaneous nephrostomy in recurrent cervical cancer: a retrospective analysis of 50 consecutive cases. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):185-90.

Fiuk J, et al. The use of internal stents in chronic ureteral obstruction. *J Urol*. 2015;193(4):1092-100.

Friedlander JI, et al. Obstructive uropathy from locally advanced and metastatic prostate cancer: an old problem with new therapies. *J Endourol*. 2012;26(2):102-9.

Ganatra AM, Loughlin KR. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *J Urol*. 2005;174(6):2125-8.

Garg G, et al. Role of Percutaneous Nephrostomy in Bladder Carcinoma with Obstructive Uropathy: A Story Revisited. *Indian J Palliat Care*. 2019;25(1):53-6.

Goklu MR, et al. Effect of hydronephrosis on survival in advanced stage cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(10):4219-22.

Goodwin WE, Casey WC, Woolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *J Am Med Assoc*. 1955;157(11):891-4.

Guzzo TJ, et al. Pathological upstaging during radical cystectomy is associated with worse recurrence-free survival in patients with bacillus Calmette-Guerin-refractory bladder cancer. *Urology*. 2009;74(6):1276-80.

Hsu L, et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol*. 2016;5(2):172-81.

Ishioka J, et al. Prognostic model for predicting survival after palliative urinary diversion for ureteral obstruction: analysis of 140 cases. *J Urol*. 2008;180(2):618-21; discussion 21

Izumi K, et al. Current outcome of patients with ureteral stents for the management of malignant ureteral obstruction. *J Urol*. 2011;185(2):556-61.

Jones OM, et al. Long-term survival is possible after stenting for malignant ureteric obstruction in colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(4):414-7.

Kamiyama Y, et al. Stent failure in the management of malignant extrinsic ureteral obstruction: risk factors. *Int J Urol*. 2011;18(5):379-82.

Kouba E, Wallen EM, Pruthi RS. Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes. *J Urol*. 2008;180(2):444-50.

Kumar A, et al. Ureteral obstruction in cancer patients: a qualitative study. *Psychooncology*. 2016;25(5):605-9.

Lapitan MC, Buckley BS. Impact of palliative urinary diversion by percutaneous nephrostomy drainage and ureteral stenting among patients with advanced cervical

cancer and obstructive uropathy: a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(8):1061-70.

Lev-Chelouche D, et al. Hydronephrosis associated with colorectal carcinoma: treatment and outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(5):482-6.

Liatsikos EN, et al. Ureteral metal stents: 10-year experience with malignant ureteral obstruction treatment. *J. Urol.* 2009;182(6):2613-7.

Meldrum KK. Pathophysiology of urinary tract obstruction. In: McDougal WS et al. (eds). *Campbell-Walsh Urology 11th Edition Review E-Book.* 2nd Edition, Kindle; 2015. Chapter 48, p. 1104-47.

Misseri R, Meldrum KK. Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies. *Curr Urol Rep.* 2005;6(2):140-5.

Monsky WL, et al. Quality-of-life assessment after palliative interventions to manage malignant ureteral obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(5):1355-63.

New F, Deverill S, Somani BK. Role of percutaneous nephrostomy in end of life prostate cancer patients: a systematic review of the literature. *Cent European J Urol.* 2018;71(4):404-9.

Noegroho BS, et al. Factors Affecting Survival Outcome After Percutaneous Nephrostomy as Palliative Urinary Diversion in Obstructive Uropathy due to Advance Cervical Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(4):1211-6.

Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology.* 2004;63(6):1117-21.

Pergialiotis V, et al. Survival outcomes of patients with cervical cancer and accompanying hydronephrosis: A systematic review of the literature. *Oncol Rev.* 2019;13(1):387.

Perri T, et al. Palliative urinary diversion in patients with malignant ureteric obstruction due to gynaecological cancer. *BMJ Support Palliat Care.* 2022;12(e6):e855-e61.

Prentice J, et al. Malignant ureteric obstruction decompression: how much gain for how much pain? A narrative review. *J R Soc Med.* 2018;111(4):125-35.

Rollig C, Wockel A, Weissbach L. Management of obstructive uropathy patients with advanced prostate cancer - a systematic review. *Onkologie.* 2009;32(11):680-4.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.

Song SH, et al. Outcomes of stent-change therapy for bilateral malignancy-related ureteral obstruction. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(1):19-24.

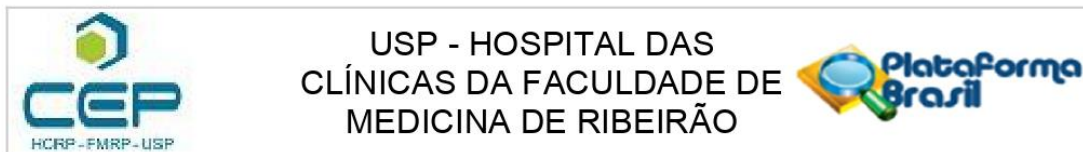
Sountoulides P, Mykoniatis I, Dimasis N. Palliative management of malignant upper urinary tract obstruction. *Hippokratia*. 2014;18(4):292-7.

Tatenuma T, et al. Outcome of Palliative Urinary Diversion and Observation for Malignant Extrinsic Ureteral Obstruction. *J Palliat Med*. 2020;23(2):254-8.

Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol*. 1967;97(5):840-4.

8. Anexo

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL, INSTITUIÇÃO DE NOVA LINHA DE TRATAMENTO E SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIA AVANÇADA COM OBSTRUÇÃO URETERAL MALIGNA SUBMETIDOS A DERIVAÇÃO URINÁRIA

Pesquisador: Marcelo Cartapatti da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05905819.5.1001.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.117.995

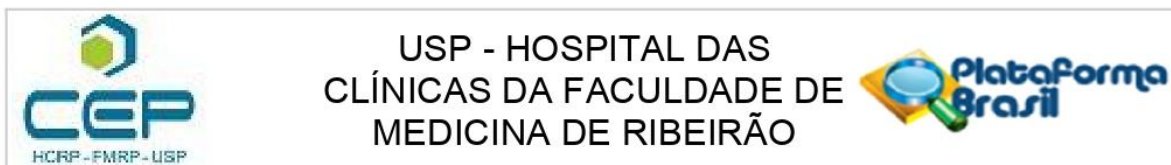
Apresentação do Projeto:

A obstrução ureteral de origem maligna (extrínseca ou intrínseca) pode se tornar um desafio para o urologista. Em grande parte dos casos trata-se de um processo lento e progressivo, com sintomas vagos e inespecíficos e muitas vezes associados à doenças em estágios terminais. O manejo dos casos de obstrução insidiosa apresenta-se de forma desafiadora, uma vez que devem ser levados em consideração aspectos clínicos e éticos relacionados ao prognóstico da doença, às complicações relacionadas ao procedimento de derivação, à qualidade de vida e ao próprio desejo do paciente. A literatura é escassa em retratar de forma objetiva qual o melhor momento para realizar a derivação urinária nestes casos. Alguns algoritmos foram criados com intuito de definir critérios prognósticos e fatores preditivos de melhores resultados após o procedimento, no entanto as informações descritas ainda não fornecem qual a melhor conduta a ser tomada.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a experiência de dois serviços de uro-oncologia no tratamento da obstrução ureteral maligna através da derivação urinária interna (por cateter ureteral) ou externa (nefrostomia percutânea) e avaliar o seu impacto na recuperação da função renal e na continuidade do tratamento da neoplasia primária.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.117.995

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O risco de perda de confidencialidade, que constitui o risco em potencial, será prevenido mediante a identificação dos participantes por números

Benefícios: o estudo contribuirá com o desenvolvimento e melhoria das ações científicas e de saúde, além de melhorar a estratégia para otimizar o tratamento da obstrução ureteral maligna, permitindo a indicação de novos tratamentos e com isso diminuir morbidades e aumentar a qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo de coleta dos dados dos prontuários de pacientes tratados no Hospital do Amor, Fundação Pio XII; e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, submetidos a derivação urinária interna (cateter ureteral) ou externa (nefrostomia percutânea) por obstrução ureteral de origem oncológica nos últimos 10 anos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Por apresentar caráter retrospectivo, o estudo apresenta implicações éticas mínimas, que estão relacionadas à divulgação dos dados dos pacientes incluídos no estudo. Este risco pode ser minimizado pela identificação dos pacientes por números, não sendo utilizados nomes ou números de registro de prontuários. P

Recomendações:

não se aplica

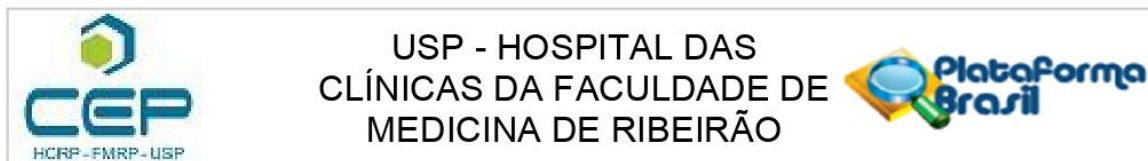
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.117.995

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situaçã
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1274098.pdf	17/01/2019 13:32:13		Aceitc
Orçamento	UPC_assinado.pdf	17/01/2019 13:31:39	Marcelo Cartapatti da Silva	Aceitc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_Tcle_2.pdf	17/01/2019 13:31:28	Marcelo Cartapatti da Silva	Aceitc
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado.docx	17/01/2019 13:29:22	Marcelo Cartapatti da Silva	Aceitc
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	07/01/2019 21:49:09	Marcelo Cartapatti da Silva	Aceitc

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 22 de Janeiro de 2019

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

9. Apêndice

FICHA PARA COLETA DE DADOS

1. REGISTRO: _____
2. Identificação: _____
3. Idade: _____
4. Nascimento: ____/____/_____
5. Antecedentes Pessoais: _____
6. Data da detecção da neoplasia primária: ____/____/_____
7. NEOPLASIA PRIMÁRIA – UROLÓGICA? () SIM () NÃO
 - a. Se sim, qual?
() PRÓSTATA () RIM () BEXIGA () outro Urotelial () TESTÍCULO
() OUTROS: _____
8. NEOPLASIA PRIMÁRIA NÃO UROLÓGICA? () SIM () NÃO
 - a. SE SIM, QUAL?
 - b.
() COLO UTERINO () OVÁRIO () COLON/RETO () ESTOMAGO
() PANCREAS () LINFOMA () OUTROS: _____
9. Tratamento inicial com intensão CURATIVA?
() SIM () NÃO
10. Tratamento PRIMEIRAMENTE realizado para a neoplasia primária:
() CIRURGIA
() RADIOTERAPIA
() QUIMIOTERAPIA
Detalhes: _____

11. Em caso de tratamento Quimioterápico, drogas utilizadas para o tratamento do tumor primário: _____

12. DATA DA DETECÇÃO OBSTRUÇÃO URETERAL: _____

13. DIAGN. POR: () USG () TC () RM

14. Motivo do diagnóstico:

() Dor () Infecção () IRA () Achado exame () Recidiva/P.D.

15. CAUSA DA OBSTRUÇÃO MALIGNA:

() intrínseca () extrínseca

1. Se extrínseca, foi invasão/compressão pelo:

() tumor () linfonomegalia () metástases () fibrose

16. Lado obstruído:

() DIREITO: grau: () leve () moder. () severa → medida: __ cm

() ESQUERDO: grau: () leve () moder. () severa → medida: __ cm

17. Estado do rim contra lateral:

() normal () comprometido () Ausente/Nefrectomia

18. PROCEDIMENTO REALIZADO:

• DIREITA: () DUPLO J () NEFROSTOMIA

• ESQUERDA: () DUPLO J () NEFROSTOMIA

19. Complicações do procedimento:

() Sim () Não

20. Se sim, quais:

() Sangramento () Infecção () Nefrectomia

() Outros: _____

21. Em caso de falha da desobstrução, qual solução?

- Re-drenagem ipsi-lateral
- mesmo procedimento outro procedimento
- Drenagem contra-lateral
- mesmo procedimento outro procedimento
22. Tempo da drenagem até re-drenagem: _____ (meses)
23. Houve Tratamentos CURATIVO para o tumor após a derivação urinária?
- SIM NÃO
24. Se SIM, qual?
- CIRURGIA RTX Químio
- Detalhes: _____
25. Houve algum TRATAMENTO PALIATIVO após derivação? SIM NÃO
26. Se SIM, qual?
- Cirurgia Radio Químio Apenas CUIDADOS/Conforto
27. **ÓBITO:** () Sim () Não
- Se sim, data: _____
- Tempo de DERIVAÇÃO (até Óbito ou retirada dreno): _____ (meses)
28. Houve intercorrências relacionadas ao cateter? SIM NÃO
29. Se sim, qual?
- Infecção Perda do cateter Dor pelo cateter
- Outros: _____
30. Creatinina antes da drenagem: _____
31. Creatinina logo após a drenagem: _____
32. Creatinina no óbito/mais recente: _____