

Rodolfo Anísio Santana de Torres Bandeira

**Densidade das células intersticiais de Cajal como fator prognóstico em
pacientes com estenose da junção pieloureteral**

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

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bandeira, Rodolfo Anísio Santana de Torres

Densidade das células intersticiais de Cajal como fator prognóstico em pacientes com estenose da junção pieloureteral / Rodolfo Anísio Santana de Torres Bandeira. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: Ricardo Jordão Duarte.

Descritores: 1.Células intersticiais de Cajal 2.Proteínas proto-oncogênicas c-kit
3.Obstrução ureteral 4.Peristaltismo 5.Doenças ureterias 6.Imuno-histoquímica

USP/FM/DBD-144/17

Nome: BANDEIRA, Rodolfo Anísio Santana de Torres
Título: Densidade das células intersticiais de Cajal como fator prognóstico em pacientes com estenose da junção pieloureteral.

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

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha esposa, com amor, admiração e
gratidão por sua compreensão,
carinho, presença e incansável apoio
ao longo do período de elaboração deste trabalho.
A minha filha que ainda tão pequena talvez
não saiba o quão grande é o meu amor.
À minha mãe que tanto esforço fez para que eu
pudesse chegar até aqui.
Ao meu pai (*in memoriam*) que sempre esteve e estará
ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, pelo dom da vida e por todas as conquistas que me concedeu.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte, que nos anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento pessoal, científico e intelectual.

A Profa. Dra. Kátia Ramos Moreira Leite, pela atenção e apoio durante o processo de execução e co-orientação deste estudo.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Urológica Prof. Dr. Alberto Azoubel Antunes, a quem tenho como espelho, pelas suas valorosas orientações.

À Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de doutorado.

A todos os que compõem o LIM-55, pelo apoio incondicional durante essa jornada.

Ao Dr. Zein Sammour, pela amizade e ajuda na revisão deste estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Cristino Mendes Gomes, por seu empenho a pesquisa e exemplo ético-profissional.

Ao amigo Eduardo Miranda pelo companheirismo e auxílio na coleta dos dados.

Ao Prof. Dr. Anuar Ibrahim Mitre, ao Dr. Victor Srougi, ao Dr. Hiury Silva Andrade e ao Dr. Marco Antônio Arap, médicos assistentes do grupo de Cirurgia Urológica Laparoscópica, pela forma prestativa e acolhedora que sempre me receberam.

À secretária Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva, pela dedicação incondicional neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Miguel Srougi pela partilha do conhecimento e exemplo a ser seguido.

Em especial aos pacientes que participaram deste estudo, para que seu sofrimento possa transformar-se em alívio para outros.

“Ninguém ignora tudo.
Ninguém sabe tudo. Todos
nós sabemos alguma coisa.
Todos nós ignoramos alguma
coisa. Por isso aprendemos
sempre.”

Paulo Freire

LISTA DE ABREVIATURAS

CD117	Receptor de Tirosina Quinase
CIC	Células Intersticiais de Cajal
c-KIT	Receptor de Tirosina Quinase
DAB	Diamino Benzidina
DTPA	Ácido Dietileno Triamina Pentacético
<i>et al.</i>	E outros
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
KIT	<i>v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog</i>
MAT	Microarranjo Tecidual
SCF	<i>Stem cell factor</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Grato Intestinal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático que descreve o desenvolvimento e plasticidade das CIC.....	10
Figura 2 - Imagens sequenciais da técnica cirúrgica Videolaparoscópica da pieloplastia desmembrada à Anderson-Hynes.....	21
Figura 3 - Aumento microscópico de 400x mostrando a presença de células com expressão positiva para o c-Kit.....	22
Figura 4 - Distribuição da frequência dos pacientes segundo os graus de hidronefrose pré-operatório.....	26
Figura 5 - Distribuição de frequências dos 23 pacientes segundo a densidade das CIC.....	27
Figura 6 - Porcentagens da melhora do padrão ultrassonográfico pós-operatório, segundo a densidade das CIC.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da densidade das CIC por número de corpos celulares por campo em aumento de 400x.....	22
Tabela 2 - Valores descritivos da idade, tempo entre o início dos sintomas e a realização da cirurgia e função renal pré e pós-operatória em relação aos grupos de densidade Cajal.....	28
Tabela 3 - Frequências absolutas e relativas da lateralidade, gênero, grau de hidronefrose, vaso anômalo, padrão cintilográfico em relação aos grupos de densidade das CIC.....	29

RESUMO

Bandeira RAST. As células intersticiais de Cajal como fator prognóstico em pacientes com estenose da junção pieloureteral [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

As células intersticiais de Cajal (CIC) têm sido estudadas como participante do peristaltismo em vários sistemas. Sua presença no trato geniturinário pode sustentar a importância dessas células na fisiopatologia da estenose da junção ureteropielica (JUP). O Objetivo desse estudo foi avaliar a densidade das CIC em pacientes adultos e no final da adolescência, portadores de estenose da JUP, submetidos à pieloplastia e verificar se há associação entre a densidade das CIC com os achados clínicos e de imagem pré e pós-operatórios, notadamente ultrassonografia e cintilografia renal. Foram estudados 23 pacientes com estenose da JUP, submetidos à pieloplastia desmembrada pela técnica videolaparoscópica na Divisão de Clínica Urológica do Departamento de Cirurgia do HC-FMUSP, de forma consecutiva, pelo mesmo grupo de cirurgiões, no período entre fevereiro de 2011 a janeiro de 2012. Foi realizada análise imunohistoquímica para expressão do receptor de tirosina quinase (c-KIT) em todas as amostras das JUP e quantificada a densidade das CIC. Os pacientes foram acompanhados periodicamente para avaliação da resposta clínica e dos exames de imagem. Foi encontrado que a média de idade da amostra foi de 34,83 anos. Houve predomínio do gênero masculino (56,5%). O rim direito foi o mais acometido (56,5%). A hidronefrose grave foi identificada na maioria dos pacientes (52,2%). A média da função renal do rim acometido estimada pela cintilografia, pré e pós-operatória foi de respectivamente, 33,7 e 33,4%. Dos 23 pacientes, 20 apresentaram melhora do padrão cintilográfico de drenagem ureteral. Houve predomínio de pacientes que apresentavam alta densidade das CIC (52,2%). Houve significância estatística quando associado a densidade das CIC e a melhora do padrão ultrassonográfico ($p= 0,032$). Contudo, não houve associação entre a densidade das CIC e as outras variáveis clínicas ou de imagem. Pode-se concluir que a densidade das CIC pode ser um bom preditor da resposta ultrassonográfica pós-operatória em pacientes adultos com estenose da JUP submetidos à pieloplastia.

Descritores: células Intersticiais de Cajal; proteínas proto-oncogênicas c-kit; obstrução ureteral; peristaltismo; doenças ureterias; imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Bandeira RAST. Density of interstitial cells of Cajal as a prognostic factor in patients with ureteropelvic junction obstruction [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2017.

The interstitial cells of Cajal (ICC) have been studied as peristalsis participating in various systems. Its presence in the genitourinary tract can sustain the importance of these cells in the pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction (UPJO). The aim of this study was to evaluate the density of ICC in adults and in the late adolescence patients with UPJO, undergoing pyeloplasty and to check if there is association of changes in the ICC density with clinical findings, as well as pre and postoperative images, especially ultrasound and diuretic radioisotope renography. We selected 23 patients with UPJO, undergoing laparoscopic dismembered pyeloplasty in the Urology Division of the HC-FMUSP Department of Surgery, consecutively, by the same group of surgeons in the period between February 2011 and January 2012. It was performed immunohistochemical analysis for tyrosine kinase receptor expression (c-KIT) in all samples of UPJO quantified the ICC density. The patients were followed up periodically to evaluate the clinical response and imaging. The average age of the sample was 34.83 years. There was a predominance of males (56.5%). The right kidney was the most affected (56.5%). Severe hydronephrosis was identified in most patients (52.2%). The average renal function affected estimated by diuretic radioisotope renography, pre and post-operative was respectively 33.7 and 33.4%. Of the 23 patients, 20 had an improvement on diuretic radioisotope renography pattern of ureteral drainage. There was a predominance of patients with high ICC density (52.2%). There was statistical significance when associated with ICC density and the improvement of ultrasonographic pattern ($p = 0.032$). However, there was no association between the ICC density and other clinical or imaging variables. It can be concluded that the density of the ICC maybe a good predictor of post-operative ultrasound response in adult patients with UPJO undergoing pyeloplasty.

Descriptors: interstitial cells of cajal; c-Kit proto-oncogene proteins; ureteral obstruction, peristalsis; ureteral diseases; immunohistochemistry.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in IndexMedicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1 Células de Cajal.....	5
3.2 Células de Cajal no trato geniturinário.....	6
3.3 Receptor de tirosina quinase.....	8
3.4 Estenose da junção pieloureteral.....	11
3.5 Papel das Células de Cajal na estenose da junção Pieloureteral.....	15
4. MÉTODOS.....	18
4.1 Critérios de seleção.....	18
4.1.1 <i>Critérios de inclusão</i>	18
4.1.2 <i>Critérios de exclusão</i>	19
4.2 Metodologia	19
4.2.1 <i>Exames complementares</i>	19
4.2.2 <i>Tratamento cirúrgico dos pacientes com estenose da JUP</i>	20
4.2.3 <i>Identificação da densidade das CIC por Imunohistoquímica</i>	21
4.2.4 <i>Seguimento pós-operatório</i>	23

4.3 Análise estatística.....	24
5 RESULTADOS.....	25
5.1 Características clínicas e cirúrgicas dos pacientes.....	25
5.2 Características dos exames complementares.....	26
5.3 Análise do seguimento pós-operatório.....	27
5.4 Densidade das células intericiais de Cajal.....	27
5.5 Associações das variáveis.....	28
6 DISCUSSÃO.....	31
7 CONCLUSÃO.....	38
8 ANEXOS.....	39
9 REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICES	

1 INTRODUÇÃO

A estenose da JUP é definida como um processo de restrição ao fluxo urinário da pélvis renal para o ureter e, conforme o grau de obstrução, pode evoluir com perda progressiva da função renal. É a forma mais comum de hidronefrose antenatal, sua incidência varia entre 1:500 a 1:1250 nascidos vivos, sendo mais comum no sexo masculino (2:1). Predomina no lado esquerdo em aproximadamente 60% dos casos e a forma bilateral pode ocorrer entre 10% a 40% dos pacientes ^{1 2}. Graças ao estudo de Cohen *et al* ³, em 1978, sabe-se que a estenose da JUP pode apresentar um caráter hereditário. A real incidência da estenose da JUP na população adulta ainda não está bem definida, mas é pouco frequente, estima-se que seja de, 1:1.500. ⁴.

Inúmeras teorias foram desenvolvidas para definir os fundamentos etiopatogênicos dessa desordem, entretanto, o real fator causal ainda carece de mais investigação. Dentre as teorias que tentam explicar a sua fisiopatologia estão os fatores intrínsecos ou extrínsecos; congênitos ou secundários ⁵.

Como fatores intrínsecos está a interrupção do desenvolvimento da musculatura circular do ureter e a alteração da disposição das fibras de colágeno e sua composição ao redor das fibras musculares ^{5, 6, 7}. Quanto aos fatores extrínsecos que podem ser a etiopatogênese da estenose da JUP, os mais importantes são a presença de vaso aberrante ou acessório, posicionado anteriormente ao ureter proximal e a presença prega mucosa pieloureteral com comportamento valvular, causando, assim, uma obstrução mecânica ao fluxo urinário no ureter. Entretanto, o real papel da presença daquela má formação vascular como fator etiopatogênico da estenose da JUP carece de mais estudos ^{5, 8}.

A Estenose da JUP secundária é muito mais comum em adultos e pode ocorrer em consequência de trauma iatrogênico, ureterolitíase, refluxo

vesico-ureteral, infecções do trato urinário superior e pólipos fibroepiteliais^{9, 10}.

O mecanismo exato do peristaltismo entre o rim e o ureter ainda é incerto. Sabe-se que essas ondas peristálticas, persistem após a desnervação cirúrgica do ureter, bem como, não são afetadas após a aplicação de agentes que bloqueiam a junção neuromuscular, indicando assim, que há uma atividade autônoma deste sistema¹¹.

A presença das células intersticiais de Cajal (CIC) no trato geniturinário pode sustentar a importância dessas células na modulação da transmissão de ondas peristálticas através da JUP^{12, 13, 14}.

As CIC foram descritas pela primeira vez por Santiago Ramón y Cajal, em 1893, como sendo neurônios primitivos do trato gastrointestinal¹⁵. Estudos subsequentes mostraram que tais células tinham papel de “marcapassos”, estando presente ao longo do todo trato gastrointestinal (TGI) e que serviam de conexão entre as fibras de músculo liso e as terminações nervosas, de modo que, poderiam transmitir sinais neurotransmissores, ou mesmo gerar atividade elétrica espontânea^{16, 17, 18}. Sendo assim, essas células, responsáveis pela propagação de uma onda peristáltica lenta e ordenada da boca, passando por todo TGI até o ânus¹⁹.

No TGI as CIC são encontradas principalmente no plexo mioentérico (plexo Auerbach), mas também podem ser encontradas no plexo submucoso e em septos entre as camadas musculares. Diminuições locais ou sua ausência no intestino têm sido relacionadas à doença de Hirschsprung e à pseudoconstipação crônica^{20, 21}. Já foi verificada a existência de células de Cajal nas camadas musculares lisas de vários órgãos tubulares com peristaltismo, tais como o pâncreas e o útero^{22, 23}.

A expressão de receptores de tirosina quinase (c-Kit) sobre a superfície das CIC e a imunorreação positiva com anticorpos contra c-Kit proto-oncogene indicaram que tais células também estavam presentes no sistema urinário, desencadeando diversos estudos sobre o tema^{12, 13, 14}. Assim, estudos recentes têm surgido comprovando a presença de CIC no trato urinário de animais e do ser humano^{24, 25}, destacando seu papel na

modulação da transmissão de ondas peristálticas através junção pieloureteral (JUP)^{24, 26, 27, 28, 29}.

Alguns autores já estudaram o papel das CIC na estenose da JUP em crianças, entretanto, pouco se conhece sobre seu comportamento em pacientes adultos^{12, 24}. Dessa forma, este trabalho se propõe a elucidar, de forma pioneira, qual o reflexo da densidade das CIC na evolução dos pacientes adultos e adolescentes com estenose da JUP, submetidos à pieloplastia.

2 OBJETIVOS

1. Avaliar a densidade das CIC em pacientes adultos e no final da adolescência, portadores de estenose da JUP submetidos à pieloplastia.
2. Estudar se há associação das alterações da densidade das CIC com as variáveis independentes: lateralidade do acometimento, gênero, idade, grau de hidronefrose pré-operatório, presença de vaso anômalo e tempo entre o início da sintomatologia e a realização da cirurgia.
3. Averiguar se há associação entre a densidade das CIC na resposta terapêutica pós-operatória: melhora da sintomatologia clínica (dor e/ou infecção), melhora do padrão ultrassonográfico e melhora do padrão cintilográfico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Células de Cajal

Santiago Ramón y Cajal, neuroanatomista espanhol, estudou medicina na Faculdade de Medicina de Zaragoza, tornou-se chefe do departamento de Anatomia Geral Descritiva da Universidade de Valência em 1883. Em 1887, assumiu a chefia do Departamento de Histologia e Anatomia Patológica da Universidade de Barcelona. Foi ainda, chefe do Departamento de Histologia e Anatomia Patológica da Universidade de Madri. Ao longo da vida foi agraciado com várias honrarias, sendo a mais importante o premio Nobel de Fisiologia e Medicina concedido em 1906, por seus estudos no campo da neurociência³⁰.

Cajal, em seu consagrado livro *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés* por meio de técnicas histoquímicas disponíveis em sua época, utilizando azul de metileno (coloração de Ehrlich) e impregnação pela prata (coloração de Golgi), descobriu um novo tipo celular no TGI, classificando-a como neurônio primitivo¹⁵. Posteriormente às primeiras descrições, essas células foram identificadas utilizando vários diferentes termos, até que Dogiel deu-lhes o nome, *Cajal'sche Zellen*, ou seja, células intersticiais de Cajal (CIC), e após mais de 100 anos da sua descoberta essa é a denominação ainda utilizada^{31, 32}. Nas duas últimas décadas, seus estudos têm se tornado novamente tema de muitas investigações científicas²⁴.

Sabe-se que o papel mais importante das CIC está na regulação da motilidade, pois são consideradas como células marcapasso. Essas células são responsáveis pela geração e coordenação da atividade das ondas lentas nos músculos do TGI, pela mediação da neurotransmissão proveniente do sistema nervoso entérico, além da detecção da ocorrência de eventos mecânicos, como a dilatação. Coordenando dessa forma, uma onda peristáltica^{31, 33, 34, 35, 36}.

Diferentemente do que pensava Cajal, as CIC não podem ser classificadas como neurônios primitivos. Taxi^{37, 38}, utilizando microscopia óptica e eletrônica, conseguiu distingui-las de neurônios, de células de Schwann, de células musculares lisas, de fibroblasto e de macrófagos. Estudos posteriores analisando as suas características ultraestruturais, sugeriram que a CIC poderiam ser, na verdade, derivadas de células musculares primitivas ou talvez, de células com características semelhantes a fibroblastos^{39, 40}.

Dessa forma, embora as CIC guardem diferenças de outros tipos celulares presentes na túnica muscular, sua real origem ainda é incerta. E esse debate poderá nunca ser resolvido apenas por meio da localização anatômica ou mesmo da sua análise ultraestrutural, uma vez que as características morfológicas das ICC são compartilhadas com uma grande variedade de células presentes na túnica muscular³¹.

A disposição e características morfológicas apresentadas pelas CIC variam a depender da espécie animal analisada e de sua localização. No trato gastrointestinal, elas podem estar localizadas nos plexos nervosos ou mesmo nas camadas musculares⁴¹. Nas túnicas musculares, podem ser encontrados na forma de pequenos corpos com até 23 células ovóides ramificadas, com região nuclear proeminente, bipolares ou multipolares, podendo confluir para formar uma rede complexa⁴². No esôfago, as CIC são encontradas em maior quantidade no esfíncter inferior do órgão e muito raramente na sua porção gástrica⁴³.

3.2 Células de Cajal no trato genitounirário

No trato geniturinário a disposição das CIC varia bastante entre humanos e também em outros mamíferos. Em 1999, Klemm *et al.*,⁴⁴ foram os primeiros a descrever, em porcos-da-índia (*Cavia porcellus*), células semelhantes a fibroblastos. Sob microscopia estas células tinham uma aparência estrelada, com um núcleo grande ovalado e no seu citoplasma numerosas mitocôndrias ocupando até 4% da área celular, além de, um

aparelho de Golgi bem desenvolvido. Não apresentava imunorreatividade para α -actina de músculo liso. A membrana plasmática destas células também exibiu uma descontinuidade da lâmina basal, além, de numerosas cavéolas. Tais tipos celulares estavam presentes na pelve renal e na JUP, mas não em toda extensão do ureter. Após essa descrição de Klemm *et al*⁴⁴ outros autores também conseguiram encontrar nas CIC características morfológicas que as distinguem dos fibroblastos, e as assemelham com as CIC presentes no TGI⁴⁵.

Comparando a disposição das CIC no porco, no cão, no coelho, na vaca e nos humanos, Metzger *et al*.¹⁴, por meio de amostras da pelve renal e de ureteres normais dessas várias espécies, perceberam que em todas houve imunorreação específica para células intersticiais. Por causa do seu perfil antigênico, as células arredondas foram identificadas como sendo mastócitos, presentes em todas as camadas da parede ureteral, exceto no urotélio, sendo mais frequentemente encontrados em humanos. Em contraste, a população de células em forma de fuso, que tinha característica morfológica comum às CIC do TGI, foi encontrada entre as camadas de músculo liso interno e externo e na lâmina própria de todas as espécies. Apenas nos seres humanos as células fusiformes também foram encontradas verticalmente dentro do urotélio¹⁴.

Em 2008, Metzger *et al*.⁴⁶ mais uma vez, demonstraram a presença de CIC em segmentos ureterais de um porco normal, com variações regionais da dessas células, apresentando-se maior concentração na região da pelve renal e JUP, diminuído a densidade progressivamente até o ureter distal. Eles identificaram a presença de três subtipos de células intersticiais no trato urinário superior do porco. O primeiro tipo foi descrito como células em forma fuso, demonstravam um núcleo oval e uma citomorfologia bipolar. Essas células foram encontradas mais frequentemente na túnica muscular. Mas também eram identificadas em toda a submucosa, adventícia, junto aos septos neurovasculares e entre os feixes musculares. O segundo tipo foi identificado como sendo mastócitos, cuja citomorfologia é muito variável, presente em toda a parede do trato urinário, mas geralmente não no epitélio.

O terceiro grupo foi encontrado em células basais e verticalmente orientadas dentro do epitélio. Tinham uma forma nuclear oval, originado a partir da lâmina basal e não atingem o lúmen, coberto por células globosas chamadas de "*Umbrella Cells*"⁴⁶.

3.3 Receptor de tirosina quinase

Possivelmente a evidência mais importante na identificação das CIC foi o reconhecimento de que na sua membrana celular há expressão para o receptor c-Kit (CD117). Esse receptor é um proto-oncogene que codifica o receptor tirosina quinase e em humanos é codificado pelo gene *v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog* (KIT)³².

Em 1992, Maeda *et al.*⁴⁷ explicaram a importância da expressão do KIT no desenvolvimento das CIC pois, constataram que o bloqueio desse receptor em camundongos Balb/c neonatos provocou a redução do número de CIC. E, segundo esses autores, devido à falta dessas células, houve uma alteração importante na motilidade intestinal, desencadeando distúrbios graves como o de íleo paralítico e dilatação da porção proximal do intestino delgado.

Mais tarde, Takaki⁴⁸ realizando testes laboratoriais utilizando camundongos mutantes que expressam o receptor c-Kit em baixa afinidade, notou a presença de CIC no jejuno e no íleo, mas não na região de plexo mioentérico, dessa forma, esses experimentos esclareceram que c-Kit demonstra ser fator indispensável à sobrevivência de algumas, mas não de todas as de CIC⁴⁸. Muitos estudos demonstraram que animais portadores de mutações não letais no Kit apresentam defeitos nas redes de CIC^{32, 49, 50}.

Sabe-se que o c-Kit é uma proteína transmembranar com um receptor extracelular e um domínio tirosina quinase intracelular⁵⁰. A confirmação de que a sinalização via recetores c-Kit na célula é fundamental para a manutenção do seu fenótipo durante o período fetal e neonatal, bem como

para o desenvolvimento, proliferação, diferenciação e função das CIC foi um avanço importante nos estudos^{34, 50, 51}.

O desenvolvimento e a manutenção de CIC dependem diretamente do estímulo celular mediado pela ligação do KIT ao fator de crescimento de células tronco, do inglês *stem cell factor* (SCF)⁵². A ligação do KIT ao SCF gera a ativação da tirosina quinase. Dessa forma, ocorre a autofosforilação do KIT, que se liga e ativa várias moléculas sinalizadoras secundárias⁵³.

É sabido que SCF pode se apresentar sob a forma solúvel ou fixo à membrana das células produtoras, por meio de um domínio transmembranar. A mediação da ativação celular via c-Kit é feita pela interação com outras células que expressam SCF no seu ambiente. Como exemplo das células que produzem SCF e que estão em contato íntimo com as CIC, podemos citar as células musculares lisas, neurônios e mastócitos⁵⁴.

Há um consenso entre os autores de que para o desenvolvimento e preservação das populações das CIC, a sinalização do receptor é muito delicada e decisiva durante o último período gestacional e logo após o nascimento. Há importante questão no desenvolvimento das CIC, sabe-se que células precursoras que recebam a sinalização na sua expressão conduzem ao desenvolvimento de CIC funcionais, já as células precursoras positivas para o c-Kit que não são sinalizadas por esta via, tornam-se células musculares lisas (figura 1)^{31,55, 51}.

Alguns estudos têm demonstrado que as CIC são capazes de se modificar em fibroblastos ou células musculares que não apresentam imunoexpressão para o c-Kit. E que após algum estímulo, podem ainda transdiferenciar-se novamente em CIC, voltando a expressar o c-Kit proto-oncogene³¹.

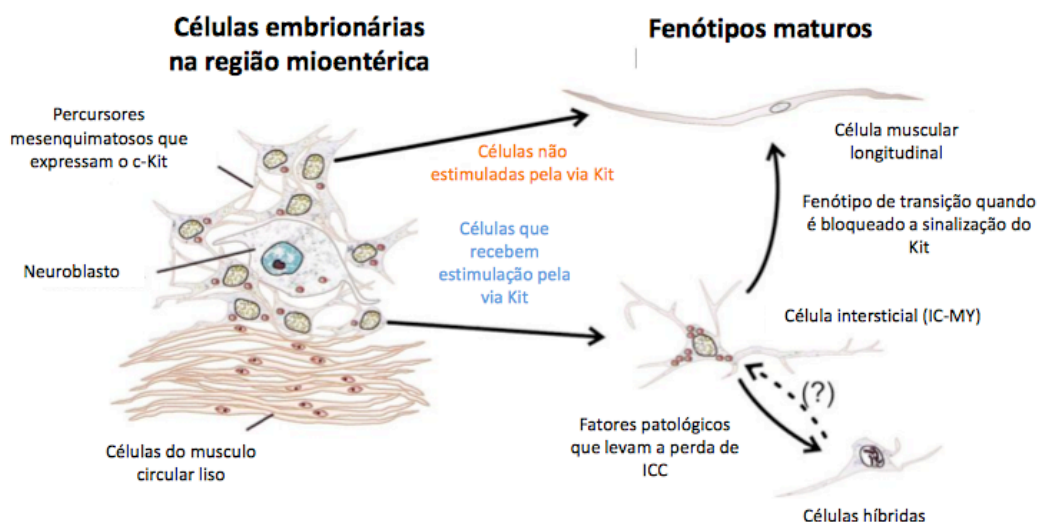


Figura 1 – Desenho esquemático que descreve o desenvolvimento e plasticidade das CIC. Adaptada de ³².

Acredita-se que a perda das CIC em certos distúrbios não implica necessariamente na sua morte já que essas células revelam um elevado grau de plasticidade. Dessa forma, essas transdiferenciações têm sido entendidas como os mecanismos prováveis para o desaparecimento destas células ⁵⁶.

Na década passada, Hagger *et al.* ⁵⁷ utilizando anticorpo contra c-Kit, comprovaram que no megacólon Chagásico, há uma diminuição na densidade das CIC no plano muscular e que estas células não estão presentes na região submucosa. Sabe-se que em ambas as regiões ocorre atividade de marcapasso. Segundo esses autores, a deficiência das CIC no megacólon chagásico contribui para a motilidade anormal observada nessa disfunção.

No trato genitourinário, sabe-se que embora os defeitos congênitos ureterais, que resultam em peristaltismo anormal, possam causar refluxo e hidronefrose, as moléculas de sinalização que regulam a diferenciação de células necessárias para contrações ureteral unidirecional do rim para a bexiga, permanecem enigmáticas ⁴⁴. Os estudos com foco no peristaltismo

ureteral indicam que tais células marcapassos estão presentes no trato urinário superior ⁴⁷.

Em 2005, David *et al.* ⁵⁸ isolaram, *in vitro*, os ureteres de embriões de camundongos entre 12,5-17,5 dias de gestação. Ao realizarem seções dos ureter proximais demonstraram que as células que expressam c-kit eram abundantes no interior da parede ureteral muscular. Esses autores levantam, então, a possibilidade de que as células positivas c-Kit dentro da parede muscular ureteral possam desempenhar papel de marcapasso, analogamente as suas correspondentes do TGI. Conseguiram então, identificar a expressão inicial e a localização de c-Kit no trato urinário superior de camundongos em fase embrionária. Além de observar que a expressão do c-Kit é sobre-regulada no ureter e que seu desenvolvimento se dá antes mesmo da capacidade do próprio tecido realizar contrações unidirecionais. Dessa forma, propõem que a função de c-kit é necessária para o peristaltismo *in vitro* ⁵⁸.

3.4 Estenose da junção pieloureteral

Aestenose da JUP pode ser considerada uma restrição da drenagem urinária coletada na pelve renal para o ureter, que, se não corrigida, pode causar um aumento da pressão na pelve renal, levando a deterioração progressiva da função renal. A resposta inicial àestenose JUP é o desenvolvimento de hipertrofia da pelve renal, onde há uma tentativa de compensar o processo obstrutivo crônico ¹⁰.

Essa restrição da drenagem urinária é uma das mais comuns anormalidades em urologia pediátrica, seu diagnostico é feito muito frequentemente no período antenatal ⁵⁹. No entanto, alguns pacientes podem não apresentar obstrução funcional, tendo seu diagnóstico retardado até a idade adulta. A real incidência daestenose da JUP na população adulta não está bem definida, mas aparentemente não é tão comum quanto em crianças e neonatos ⁴.

A incerteza sobre o fator etiológico da estenose da JUP tem perpassado por décadas de pesquisas. Ainda em 1975, Ruano-Gil *et al.*⁶⁰ sugeriram que poderia se tratar de problemas embriológicos. No mesmo ano, Whitaker⁶¹ defendia que a etiologia estava ligada a problemas funcionais. Já Hanna *et al.*⁶² acreditavam que a origem que justificaria a estenose estava ligada a fatores histológicos.

O que é consenso há muitas décadas, é que existe verdadeiramente uma redução funcional da espessura JUP, e que claramente essa redução é cateterizável⁶³. O fato do mecanismo da obstrução ainda não ser bem conhecido tem atraído a atenção de muitos pesquisadores. Acredita-se agora que sua etiopatogenia é multifatorial, parece que os papéis fundamentais na patogênese da doença estão na diminuição do número de células musculares lisas, das fibras nervosas nesta região, juntamente com o arranjo anormal de células de músculo liso e o aumento na deposição de colágeno⁷. O número de estudos sobre o papel da apoptose em células de músculo liso também é limitado e tem apresentado resultados discrepantes^{64, 65, 66, 67}.

Vários fatores intrínsecos e extrínsecos são implicados na gênese desta patologia. Dentre os fatores extrínsecos, o mais comum é a presença de um vaso renal anômalo polar inferior, este localiza-se anteriormente à JUP ou ao ureter proximal e poderia contribuir para a obstrução mecânica, entretanto seu real papel na gênese do processo ainda é incerto^{5, 68}.

Quanto aos fatores intrínsecos relacionados à etiopatogenia da estenose da JUP pode-se citar o resultado de uma interrupção do desenvolvimento da musculatura circular do ureter na topografia da JUP ou mesmo alterações das fibras de colágeno ao redor das células musculares^{5, 8}.

Já quanto ao diagnóstico, já é consenso na literatura que a maioria dos pacientes com estenose da JUP apresenta sintomas clínicos como dor abdominal ou lombar, infecção do trato urinário de repetição. Tais sintomas, podem permanecer ausentes até a fase adulta. Já os sinais incluem

nefrolitíase, pielonefrites, insuficiência renal, hematúria e, mais raramente, hipertensão ^{10, 69, 70}.

A ultrassonografia pode ser usada para avaliar a hidronefrose, a presença de cálculos renais e a localização da obstrução. Entretanto, a tomografia computadorizada contrastada do abdômen e da pelve é o exame radiológico de escolha. Ela apresenta uma sensibilidade e especificidade de 97 e 92%, respectivamente. Exames de imagem de alta resolução como a ressonância magnética ou a tomografia podem fornecer informações anatômicas detalhadas sobre a obstrução, incluindo sua localização, orientação e presença de vasos anômalo ^{71, 72}.

Reconstruções tomográficas tridimensionais podem fornecer informações precisas sobre a anatomia vascular, detalhando o suprimento arterial renal, fornecendo conhecimento antômico para melhor abordagem cirúrgica e reduzindo assim, o potencial de complicações e melhora prognóstica ⁷³.

A dilatação do sistema coletor demonstrada na tomografia computadorizada nem sempre equivale à obstrução funcional e, dessa forma, exames de medicina nuclear digital com o uso de diurético são obrigatórios para determinar a significância clínica desta dilatação pélvica renal ¹⁰.

Cintilografia renal é a investigação mais eficaz para quantificar o grau de obstrução e avaliar a depuração plasmática renal. Nesse exame uma substância radiomarcada é injetada no paciente, geralmente o ⁹⁹Tc-MAG 3 (mercapto acetilglicina) ou o ^{99m}Tc ácido dietileno triamina pentacético (DTPA). Assim que a emissão radioativa é maximizada na pelve renal, um diurético, tal como furosemida, deve ser administrado. A depuração de metade do radioisótopo da pelve renal, isto é, o tempo de meia-vida, é uma medida indireta da função renal ^{74, 75}.

A definição de obstrução ureteral pela cintilografia leva em conta o tempo de meia-vida. Quando maior que 20 minutos é classificado como um padrão obstrutivo. No intervalo entre 10 e 20 minutos é considerado

indeterminado. E quando o tempo de meia vida é menor que 10 minutos o rim deve ser classificado como não obstruído ^{76, 77, 78}.

O tratamento da estenose da JUP visa melhorar a drenagem pieloureteral, para preservação da função renal e alívio dos sintomas clínicos. Na ausência dos sintomas clínicos, os pacientes são acompanhados de perto com exames complementares, sendo seu manejo dependente da progressão dos sintomas clínicos e / ou prejuízo da função renal ¹⁰.

Desde a primeira tentativa de pieloplastia descrita por Trendelenburg em 1886, e o sucesso dos procedimentos subsequentes relatados por Kuster em 1891, varias estratégias de tratamento para essa doença continuaram a se desenvolver ⁷⁹. Pieloplastia aberta tem sido a forma principal de abordagem, mas modernas técnicas minimamente invasivas, têm se tornado, cada vez mais, consideradas como opções alternativas viáveis e com igual eficácia ^{9, 10}.

A pieloplastia desmembrada à Anderson-Hynes é considerada o padrão-ouro para corrigir a estenose da JUP, com taxas de sucesso relatadas superiores a 90% ^{9, 80, 81}. Muito se desenvolveu na cirurgia para tratamento da estenose da JUP, houve um grande avanço, na última década, do uso da cirurgia videolaparoscópica e da cirurgia assistida por robô ⁸². Essas duas técnicas parecem ter riscos de complicações e taxas de sucesso equivalentes aos da pieloplastia aberta ⁸³. Dados atuais mostram taxas de sucesso entre 87% e 98% para pieloplastia videolaparoscópica e de 93% e 100% para pieloplastia robô assistida ^{9, 84, 85, 86}.

A técnica descrita em 1949 por Anderson-Hynes, basicamente consiste em desmembrar o ureter, ressecando o segmento estenótico, facilmente identificável. Faz-se uma anastomose entre o coto ureteral, previamente espatulado, e a pelve renal. As principais razões para a aceitação universal dessa técnica é a possibilidade de ser aplicada independente do tipo da causa (extrínseca ou intrínseca). Também possibilita ressecar a JUP patológica. Permite também a preservação do

suprimento sanguíneo polar em caso de vaso anômalo. E por último, propiciar, quando necessário, a redução da pelve renal excedente ⁵.

Antes de avaliar a resposta à técnica cirúrgica empregada na pieloplastia, é necessário definir o termo sucesso terapêutico. Infelizmente, não existe ainda um consenso geral na literatura, o que torna a comparação dos resultados difíceis. Mikkelsen *et al.* ⁸⁷ e Arun *et al.* ⁸⁸ descrevem os conceitos de sucesso clínico e radiológico, sendo sucesso clínico a ausência ou alívio de sintomas e sucesso radiológico a melhora cintilográfica na drenagem renal. E Bratt *et al.* ⁸⁹ já havia definido que a falha terapêutica como a necessidade de uma nova intervenção cirúrgica, devido à dor persistente ou piora do padrão cintilográfico. Jarrett *et al.* ⁹⁰ definiram como cura terapêutica a melhora do padrão de drenagem ureteral pela cintilografia e a melhora da hidronefrose.

3.5 Papel das Células Intersticiais de Cajal na estenose da junção pieloureteral

Solari *et al.* ¹², foram os que primeiro demonstraram alterações no número das CIC em estenoses intrínsecas da JUP, analisando a expressão do c-Kit, em JUP obtidas após pieloplastia, mostraram que houve uma diminuição da densidade das CIC na camada muscular dessa topografia em crianças. Sugerindo, dessa forma, que a diminuição da expressão do c-Kit nas CIC possa causar uma falha na transmissão da onda peristáltica na estenose da JUP sendo, portanto, seu fator causal ¹².

Ekinci *et al.* ⁹¹ descreveram que em resposta a estenose da JUP houve um aumento da amplitude e da frequência das contrações peristálticas. Esse aumento, de acordo com os autores, poderia ser secundário a hiperatividade ou ao aumento do número de células marca-passos.

Yang *et al.* ²⁹, também encontraram uma diminuição da expressão do c-Kit em crianças com estenose da JUP, no entanto, foram muito mais

cautelosos ao sugerir que esses distúrbios seriam a causa primária da estenose da JUP. Os autores sugeriram que possivelmente as alterações encontradas na expressão de c-Kit nas CIC possam ter sido uma consequência e não a causa.

Essa conclusão se deu muito influenciada pelo estudo de Kuzgunbay *et al.*⁹² que em 2009, buscando esclarecer a função das CIC no trato genitorinário, avaliaram o comportamento da densidade das CIC na JUP de ratos após obstrução ureteral experimental. Os autores dividiram a amostra em três grupos: o grupo 1 era composto de ratos Wistar que foram submetidos a uma ligadura distal de um dos ureteres; o grupo 2 foi composto por ratos que foram não manipulados; e o grupo 3 foi composto por ratos que tinham sido submetidos à mesma cirurgia do primeiro grupo, exceto pela não ligadura ureteral⁹².

Ao compararem a evolução da densidade das CIC nesses grupos, esses autores encontraram um aumento na expressão do c-Kit nos ratos em que houve ligadura ureteral (grupo 1), até um ponto máximo em torno do 14º dia pós-operatório, posteriormente, havia uma diminuição progressiva da densidade até 60º dia, quando houve um platô. Concluíram, dessa forma, que havia uma íntima relação entre alterações da densidade das CIC e o tempo de obstrução ureteral⁹².

Özel *et al.*⁶⁴, em 2009, não obteve o mesmo sucesso em seu objetivo de investigar as alterações imunohistoquímica na expressão de c-Kit na obstrução da JUP. Eles analisaram a JUP de crianças com idade média de 3,5 anos, submetidas à pieloplastia, mas não conseguiram diferenciar as CIC dos mastócitos, macrófagos e fibroblastos usando apenas a imunnoexpressão ao c-Kit.

Koleda *et al.*²⁴ em 2012, examinaram a densidade das CIC em espécimes de pacientes com estenose da JUP e compararam com amostras de JUP normais. O grupo caso foi constituído de 20 amostras de crianças com estenose de JUP com idade média de 8,1 anos e o grupo controle era formado 5 crianças com idade média de 2,3 anos. Esses autores encontraram que houve aumento na expressão de c-Kit positivo nas CIC no

grupo com estenose de JUP. Eles justificam os achados levantando a hipótese de estar havendo um mecanismo de compensação para o retardo na drenagem urinária da pelve renal para o ureter. E concluem o estudo afirmando que alterações da densidade das CIC podem não ser a causa da estenose da JUP. Atribuindo ao processo obstrutivo uma distribuição anormal das CIC.

Em 2013, se baseando nos achados do estudo anterior e utilizando as mesmas amostras de pacientes, Apoznanski *et al.*⁹³ analisaram não a densidade, mas a distribuição das CIC na estenose da JUP congênita. Nos resultados não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a distribuição de CIC c-kit-positivas na JUP de pacientes com estenose da JUP e no grupo controle.

Em pesquisa recente, Mehrazma *et al.*²⁵ analisaram amostras de tecido obtidas 25 pacientes com estenose da JUP, com idade média de 20 meses, e compararam com amostras normais da JUP de 19 autópsias. Com objetivo de determinar a densidade das CIC, das fibras nervosas e a presença de apoptose das células do músculo liso, por meio de reações imunohistoquímicas. Os autores concluíram que há alterações patológicas notáveis na estenose de JUP congênita, dentre elas está a diminuição na densidade das CIC, o arranjo irregular das fibras musculares e o aumento na deposição de colágeno.

4 MÉTODOS

O presente estudo obteve aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) sob o número 79.400/12, CAAE: 06368712.8.0000.0068, em 22/08/12 (Apêndice A).

Este estudo recebeu auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo, 13/17113-2 (Apêndice B).

Todos os pacientes foram informados das características e dos objetivos do presente trabalho e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (Apêndice C).

4.1 Critérios de seleção

Neste estudo, foram avaliados todos os pacientes com suspeita clínica de estenose da JUP, atendidos no Ambulatório da Divisão Clínica Urológica do Departamento de Cirurgia do HC-FMUSP, de forma consecutiva, submetidos à pieloplastia.

4.1.1 *Critérios de inclusão*

Foram incluídos no presente estudo pacientes com idade superior a 15 anos, com diagnóstico de estenose da JUP, submetidos à pieloplastia desmembrada pela técnica videolaparoscópica à Anderson-Hynes, de forma consecutiva, pelo mesmo grupo de cirurgiões, da Divisão Clínica Urológica do Departamento de Cirurgia do HC-FMUSP, no período entre fevereiro de 2011 a janeiro de 2012. Era imprescindível o livre acesso ao prontuário e às imagens da ultrassonografia pré-operatória. A confirmação diagnóstica foi feita com cintilografia renal com DTPA. Todos os pacientes tiveram seus

espécimes das JUP, emblocadas em parafina e arquivados no Departamento de Anatomia Patológica do HC-FMUSP.

4.1.2 *Critérios de exclusão*

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam algum distúrbio ureteral que causasse alterações histológicas no tecido estudado, incluindo refluxo vesico-ureteral, ureterolitíase e antecedentes cirúrgicos no trato urinário superior. Foram excluídos ainda, pacientes que não tiveram seguimento pós-operatório mínimo de 12 meses ou aqueles que se recusaram a assinar o TCLE.

4.2 Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, no qual foram analisados 26 pacientes de forma consecutiva, que apresentavam diagnóstico de estenose da JUP, submetidos à pieloplastia desmembrada pela técnica videolaparoscópica à Anderson-Hynes.

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam idade superior a 15 anos. Essa idade corresponde à fase final da adolescência, de acordo com o Fundo das Nações Unidas para Infância (UNICEF), nessa faixa etária as principais mudanças físicas normalmente já ocorreram⁹⁴. Não houve limite superior de idade.

4.2.1 *Exames complementares*

Todos os alocados no estudo apresentavam sintomas clínicos como dor lombar e/ou antecedentes de infecção do trato urinário superior. Realizaram ultrassonografia do trato urinário pré-operatória e a critério

médico complementavam a investigação com urografia excretora ou tomografia computadorizada. Para ratificar a suspeita diagnóstica, eles realizaram a cintilografia com DTPA.

O grau de hidronefrose, seguindo a classificação ultrassonográfica proposta por Noble *et al.*⁹⁵, foi classificada como leve, moderada ou grave. Hidronefrose leve foi definida como o alargamento dos cálices com preservação da papila renal; hidronefrose moderada como o abaulamento dos cálices com a obliteração das papilas renais e hidronefrose grave foi definida como balonamento calicinal com afilamento cortical⁹⁵.

A definição de obstrução ureteral pela cintilografia levou em conta o tempo de meia-vida da depuração tubular do radiofármaco. Quando maior que 20 minutos o rim foi classificado como obstruído, no intervalo entre 10 e 20 minutos foi considerado indeterminado e quando o tempo de meia vida era menor que 10 minutos foi classificado como não obstrutivo^{79, 80, 81}.

4.2.2 Tratamento cirúrgico dos pacientes com estenose da JUP

Todos os pacientes foram operados pela técnica videolaparoscópica, sob anestesia geral. Receberam antibioticoprofilaxia endovenosa com cefalotina 1 hora antes do procedimento, conforme protocolo institucional. Um tubo orogástrico ou nasogástrico foi posicionado, bem como um cateter vesical de Foley. O Paciente era posicionado em decúbito lateral, a 45° em relação ao plano horizontal, com auxílio de apoios, e fixado à mesa cirúrgica com faixas adesivas largas. Após a introdução dos trocateres, e realização do pneumoperitônio era realizada incisão do sulco paracólico, sendo então o cólon deslocado medialmente. Isolava-se então o ureter superior acometido e inicia-se a sua dissecação em direção cranial. Dessa forma, identificava-se o ponto obstrutivo e realizava-se a ressecção do mesmo. Espatulava-se lateralmente o coto ureteral e em seguida procedia-se com a anastomose pieloureteral posterior em uma sutura contínua com fio absorvível de Vicryl® 4-0 (poliglactina). Realizava-se a inserção anterógrada de cateter duplo J universal, sendo que sua porção proximal era posicionada diretamente na

pelve renal. Completava-se então, a sutura pieloureteral anterior (figura 2). Em caso de presença de vaso anômalo, a anastomose era feita anteriormente ao mesmo. O paciente permanecia com cateter de Foley por 48 horas e com o cateter duplo J por 30 dias.

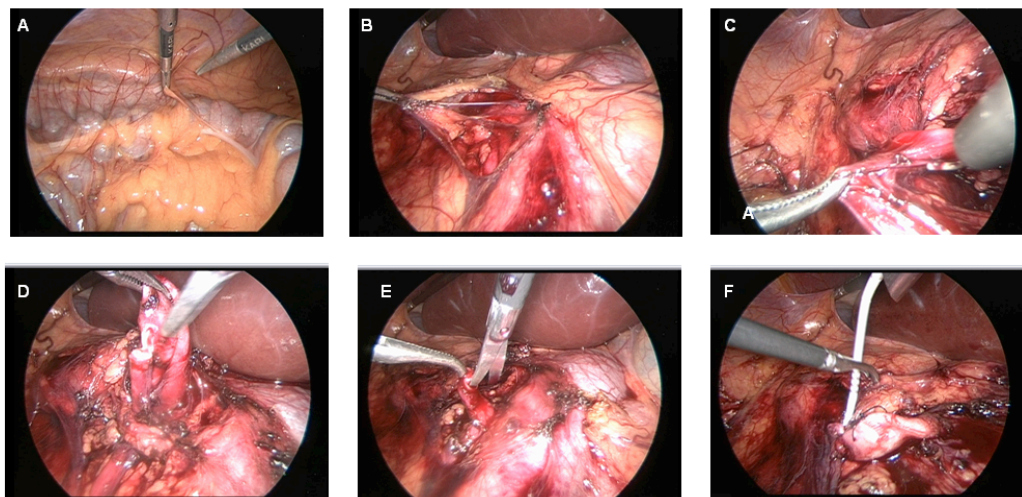


Figura 2 – Imagens sequenciais da técnica cirúrgica videolaparoscópica da pieloplastia desmembrada à Anderson-Hynes. Na imagem **A**: incisão do sulco paracólico. Na **B**: Identificação ureteral. Na **C**: Segmento ureteral obstruído. Na **D**: Ressecção do ponto estenótico. Na **E**: espatulação ureteral. E na **F**: Passagem do Duplo J de forma anterograda.

O produto de ressecção da estenose da JUP de cada caso era fixado imediatamente em formalina a 4% com tampão de fosfato e posteriormente, embebidos em parafina. Os fragmentos foram emblocados em parafina, seguindo as normas do Departamento de Anatomia Patológica do HC-FMUSP. E em seguida separados para estudo imunohistoquímico.

4.2.3 Identificação da densidade das CIC por Imunohistoquímica

Para a imunodeteção das células foi retirada uma amostra de 5-6 mm para a análise. Cortes de 3 μ m em lâminas silanizadas foram desparafinados em estufa a 60°, seguido de banhos de xilol e recuperação antigênica com tampão citrato em pH 6,0 em panela de pressão. A reação imuno-histoquímica foi realizada em equipamento automatizado (BOND III®,

Leica Biosystems, Nussloch, Alemanha) utilizando o anticorpo monoclonal anti-c-Kit, clone Y145 (Cell Marque®, Firefly Scientific, Manchester, Reino Unido) na diluição de 1:100. A contracoloração foi realizada pela Hematoxilina de Harris.

A captura das imagens foi feita em microscópio óptico, objetiva 40x (Nikon Eclipse E200®) acoplado a câmera fotográfica (Nikon DsFi1®) utilizando o programa NIS-Elements D 3.1®. Foram fotografados 10 campos de cada caso em aumento de 400X e as células positivas, caracterizadas por coloração marrom do citoplasma foram contadas (figura 3).

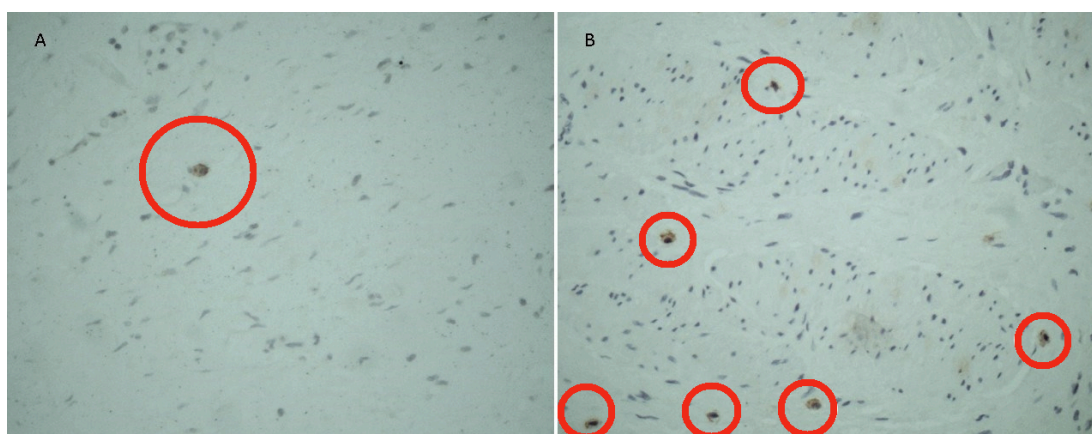


Figura 3 – Aumento microscópico de 400x mostrando a presença de células com expressão positiva para o c-Kit. Na figura **A** encontra-se uma baixa densidade de CIC que expressam c-Kit positivo. À direita, a figura **B**, apresenta uma alta densidade dessas células.

O parâmetro utilizado para comparação entre os casos foi a média de células por campo. Classificando-as a depender do número de corpos celulares encontrados em aumento de 400x (tabela 1).

Tabela 1- Classificação da densidade das CIC por número de corpos celulares por campo em aumento de 400x, adaptado de Koleda *et al.*²⁴

Densidade	Baixa	Moderada	Alta
Número de corpos celulares	0 - 1	2 - 3	4 - 8

Como tanto os mastócitos quanto as CIC mostraram imunorreatividade para o c-kit. Foi necessário diferenciá-los usando critérios topográficos e citomorfológicos. As CIC encontram-se orientadas na borda interna da camada muscular em disposição paralela com as fibras musculares, têm um formato fusiforme, com grande núcleo ovalado e citoplasma marrom fino. Já os mastócitos são encontrados na mucosa, na submucosa e na muscular da mucosa ²⁴.

Dessa forma, foi possível identificar a densidade das CIC nas amostras analisadas.

4.2.4 Seguimento pós-operatório

Os pacientes foram acompanhados periodicamente no ambulatório Divisão Clínica Urológica do Departamento de Cirurgia do HC-FMUSP, para avaliação clínica (melhora da dor), realização de exames laboratoriais, ultrassonografia do trato urinário e cintilografia renal com DTPA, de controle. As consultas de segmento ocorreram no 3º e no 12º mês após o procedimento cirúrgico e após esse período, eram realizadas anualmente. Eram avaliados resposta clínica (melhora da dor e/ou presença de infecção), exames laboratoriais (creatinina e uréia séricas, urocultura), grau de hidronefrose pela ultrassonografia, além da realização de cintilografia renal com DTPA, para reavaliar o padrão da drenagem pieloureteral por meio da quantificação do T1/2 e estimar a função renal.

Foi considerada falha terapêutica quando houve a necessidade de um novo procedimento cirúrgico por dor persistente e/ou piora do padrão cintilográfico ⁹³. Os pacientes que foram considerados como tendo falha terapêutica receberam tratamento específico.

Após essa fase inicial, foi avaliado se houve influência das alterações na densidade das células intersticiais de Cajal no prognóstico dos pacientes acometidos com estenose de JUP. Verificando se há associação dos resultados encontrados com as variáveis independentes como a idade,

sexo, rim acometido, grau de hidronefrose pré-operatória, vaso anômalo, tempo entre o início da sintomatologia e a realização da cirurgia. Bem como, com os resultados pós-operatórios: melhora da sintomatologia clínica, do padrão cintilográfico e ultrassonográfico.

4.3 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas a análise foi realizada por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, calculou-se as frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de três grupos, em relação as variáveis contínuas, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis⁹⁶, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada. As comparações múltiplas foram realizadas mediante o teste de Dunn⁹⁶.

Para a comparação dos resultados pré e pós-operatórios foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste exato de Fisher⁹⁶.

Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o SPSS[®] (*Statistical Package for the Social Science*) 21.0 para Windows[®]. Para todos os testes foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Vinte e seis pacientes foram estudados previamente para o estudo. Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 pacientes foram incluídos na pesquisa. Três pacientes foram excluídos do estudo sendo um dos casos por apresentar história prévia de cirurgia do trato urinário superior (nefrolitotripsia percutânea) e outros dois casos, por não terem feito o seguimento mínimo de 12 meses.

5.1 Características clínicas e cirúrgicas dos pacientes

Os 23 pacientes avaliados tinham idade que variava entre 15 e 75 anos, com média de 34,8, $\pm$ 15,8 anos e mediana de 30 anos. Desses 13 (56,5%) pacientes eram do gênero masculino. O início dos sintomas ocorreu entre 4 e 120 meses antes do procedimento cirúrgico com média de 34,3, $\pm$ 38,4 meses e mediana de 18 meses (anexo A).

Todos os pacientes relataram dor lombar e em flanco como o sintoma inicial principal. Quanto à lateralidade, 13 (56,5%) dos pacientes apresentaram acometimento da JUP à direita e 10 (43,5%) à esquerda, nenhum paciente apresentava obstrução bilateral.

Todos os pacientes foram submetidos pieloplastia videolaparoscópica, não houve nenhum caso em que fosse necessária a conversão para cirurgia aberta. A presença de vaso anômalo renal polar inferior foi detectada em 9 (39,1%) pacientes.

5.2 Características dos exames complementares

A distribuição dos pacientes, em relação ao grau de hidronefrose pré-operatório, mostrou um predomínio de pacientes com grau de hidronefrose considerado grave, seguindo a estratificação proposta por Noble *et al.*,⁹⁵ (figura 4).

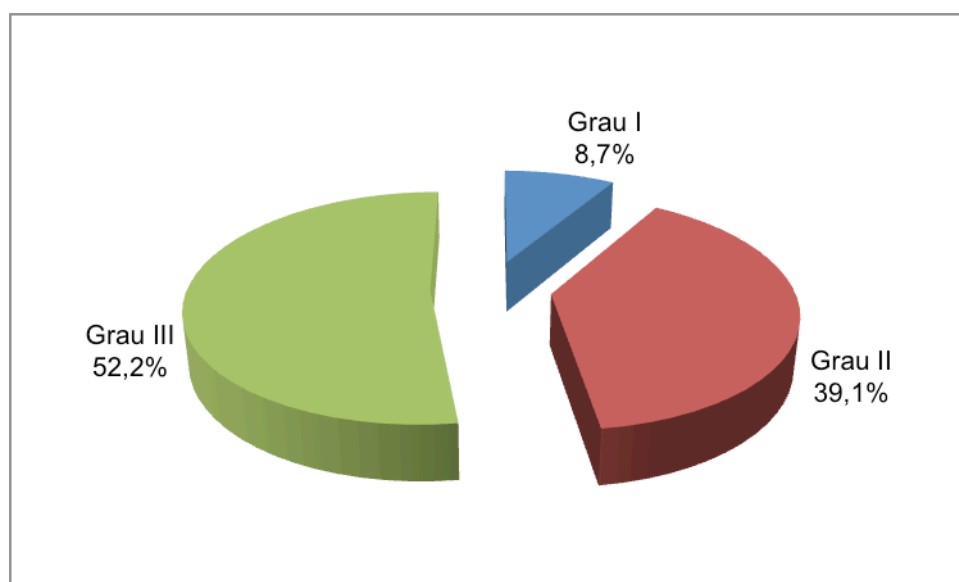


Figura 4 - Distribuição da frequência dos pacientes segundo os graus de hidronefrose pré-operatório: grau I (hidronefrose leve), grau II (hidronefrose moderada), grau III (hidronefrose grave).

A função renal pré-operatória do rim acometido, estimada por meio da cintilografia renal com DTPA, variou entre 11% e 49% com média de 33,7%, $\pm$ 13% e mediana de 34%. Já a função renal pós-operatória variou entre 16% e 49%, com média de 33,4%, $\pm$ de 12,3% e mediana de 33%.

Não se observou alteração estatisticamente significativa na análise da função renal pré e pós-operatória estimada pelo DTPA, nos 23 pacientes avaliados, ao se aplicar o teste não-paramétrico de Wilcoxon⁹⁶ ($p=0,662$).

5.3 Análise do seguimento pós-operatório

No pós-operatório, 20 (87,0%) pacientes apresentaram melhora do padrão cintilográfico de drenagem ureteral. Em 3 (13,0%) houve persistência ou piora do padrão obstrutivo.

Já em relação ao controle ultrassonográfico, observou-se que a melhora do padrão se deu em 18 (78,3%) dos pacientes e houve piora ultrassonográfica em 5 (21,7%) dos 23 pacientes estudados. Quatro (17,4%) pacientes permaneceram com dor após a cirurgia, embora um deles apresentasse melhora da drenagem pieloureteral pela cintilografia com DTPA.

5.4 Densidade das células intersticiais de Cajal

Quando estudada a distribuição da densidade das CIC na amostra, observou-se um predomínio de pacientes que apresentaram alta densidade dessas células (figura 5), segundo a classificação de Koleda *et al.*²⁴

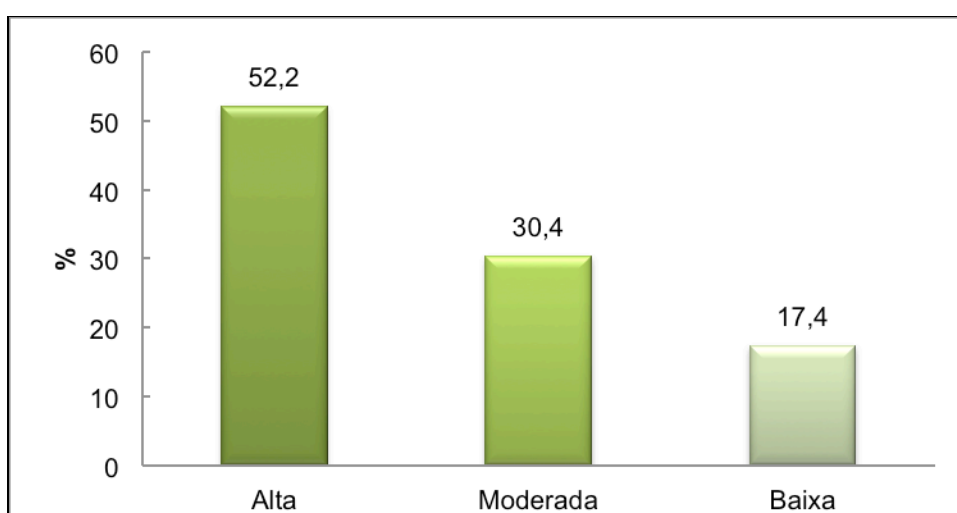


Figura 5 - Distribuição de frequências dos 23 pacientes segundo a densidade das CIC

5.5 Associações das variáveis

A análise da associação entre a densidade das CIC e as variáveis independentes: idade, tempo de início dos sintomas até a realização da cirurgia e função renal pré e pós-operatória (medida pela cintilografia), não apresentou diferença com significância estatística (tabela 2).

Tabela 2 - Valores descritivos da idade, tempo entre o início dos sintomas e a realização da cirurgia e função renal pré e pós-operatória e sua associação em relação aos grupos de densidade Cajal

Variável	Densidade	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p</i> *
Idade (anos)	Alta	12	33,0	9,05	32,0	23,0	51,0	0,815
	Moderada	7	32,7	16,4	28,0	20,0	68,0	
	Baixa	4	44,0	29,4	43,0	15,0	75,0	
Início dos Sintomas (meses)	Alta	12	46,5	48,8	21,0	6,0	120,0	0,708
	Moderada	7	18,0	10,3	12,0	6,0	36,0	
	Baixa	4	26,5	23,8	21,0	4,0	60,0	
Função Renal Pré	Alta	12	31,7	14,2	31,5	11,0	49,0	0,630
	Moderada	7	38,0	10,8	42,0	19,0	49,0	
	Baixa	4	32,2	14,2	35,5	14,0	44,0	
Função Renal Pós	Alta	12	32,8	12,9	33,0	16,0	49,0	0,934
	Moderada	7	33,7	11,6	33,0	16,0	49,0	
	Baixa	4	34,7	14,6	36,5	18,0	48,0	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Também não houve diferença, com significância estatística, entre a densidade das CIC em relação à lateralidade, gênero, grau de hidronefrose à ultrassonografia, presença vaso anômalo polar renal inferior ou melhora do padrão cintilográfico pós-operatório ou dos sintomas clínicos (tabela 3).

Tabela 3 - Frequências absolutas e relativas da lateralidade, gênero, grau de hidronefrose, vaso anômalo, padrão cintilográfico, controle radiológico pós-operatório e sintomas no pós-operatório em relação aos grupos de densidade Cajal

Variável	Categoria	Densidade Cajal						p*
		Alta (n=12)		Moderada (n=7)		Baixa (n=4)		
		n	%	n	%	n	%	
Lateralidade	Direita	6	50,0	5	71,4	2	50,0	0,74 2
	Esquerda	6	50,0	2	28,6	2	50,0	
Gênero	Feminino	6	50,0	4	57,1	0	0,0	0,21 0
	Masculino	6	50,0	3	42,9	4	100,0	
Grau de	I	0	0,0	2	28,6	0	0,0	0,29 6
hidronefrose pré-op	II	5	41,7	3	42,9	1	25,0	
	III	7	58,3	2	28,6	3	75,0	
Vaso Anômalo	Ausente	6	50,0	5	71,4	3	75,0	0,61 5
	Presente	6	50,0	2	28,6	1	25,0	
Padrão Cintilográfico	Melhora	11	91,7	6	85,7	3	75,0	0,73 9
	Persiste	1	8,3	1	14,3	1	25,0	
Sintomas Pós-operatório	Assintomático	9	75,0	6	85,7	4	100,0	0,79 1
	Sintomático	3	25,0	1	14,3	0	0,0	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Houve significância estatística entre a densidade das CIC e a melhora do padrão ultrassonográfico com um $p=0,032$. Observou-se que os grupos com alta e moderada densidade apresentavam maior percentual de melhora do que o grupo com baixa densidade (figura 6).

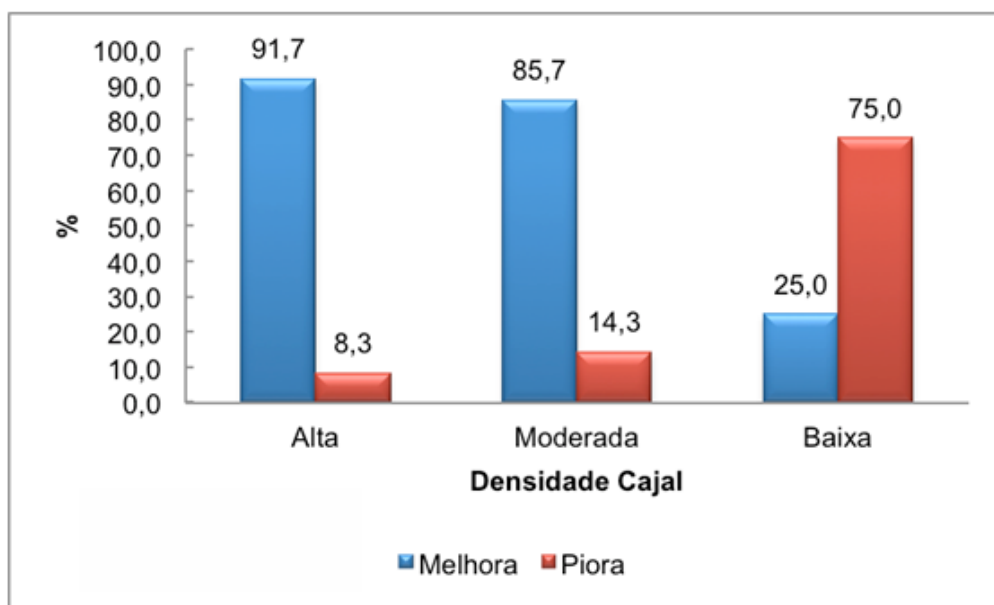


Figura 6 - Porcentagens da melhora do padrão ultrassonográfico pós-operatório, segundo a densidade das CIC

6 DISCUSSÃO

Este estudo apresentou uma análise da expressão de c-Kit nas CIC e avaliou o comportamento das alterações da densidade das CIC na evolução clínica e de imagem (ultrassonografia e cintilografia renal) de pacientes com estenose da JUP. Esta análise envolveu uma amostra total de 23 pacientes com idade superior a 15 anos submetidos à pieloplastia desmembrada de forma consecutiva.

Várias pesquisas já comprovaram alterações na densidade das CIC em pacientes com estenose da JUP em crianças, entretanto, nenhum estudo abordou esses achados na população adulta ^{12, 24, 29}. Por isso, o foco deste estudo foi buscar conhecer o comportamento das CIC em pacientes adultos e no final da adolescência portadores da estenose da JUP.

Muito se discute sobre o tempo ideal e a forma de seguimento dos pacientes submetidos à piloplastia, Lam *et al.* ⁴, no seguimento de 90 pacientes, concluiu que, se o paciente estivesse assintomático e sua cintilografia renal com DTPA realizada no 3º mês estivesse com padrão normal, não haveria necessidade de prosseguir o seguimento ⁴. Amling *et al.* ⁹⁷ por sua vez observou melhora do padrão radiológico até 24 meses após a cirurgia. Hsi *et al.* ⁹⁸ revisando séries de casos, descrevem que a maioria dos adultos submetidos à pieloplastia fazem exames de controle nos primeiros 6 meses, no entanto, só cerca de 50% dos pacientes continuam a realizar exames após 1 ano do procedimento, concluindo que, tal fato pode gerar subdiagnósticos das falhas terapêuticas ⁹⁸. No presente estudo o seguimento médio dos pacientes foi de 22,3 meses, $\pm$ 9 meses.

Sabe-se que o diagnóstico da estenose da JUP, após o advento da ultrassonografia obstétrica, é feito muito frequentemente no período antenatal ⁵⁹. Entretanto, alguns pacientes podem evoluir assintomáticos por anos, sem apresentar obstrução funcional, tendo seu diagnóstico retardado até a idade adulta ⁴. Fatores como uso de diuréticos e sobrecarga hídrica podem desencadear uma crise ¹⁰. O fato de estar assintomático por longos períodos, pode justificar a grande variação na idade do diagnóstico

encontrada na amostra do presente estudo, que variava entre 15 e 75 anos (média $34,8 \pm 15,8$).

Nesta série o acometimento do gênero masculino foi mais frequente (56,6%), o que corrobora os resultados encontrados em estudos anteriores, que demonstram uma frequência maior do gênero masculino, com uma proporção que chega a 2 homens para cada mulher acometida.^{1, 5}

Quanto à lateralidade, a JUP direita foi mais acometida em 13 pacientes, representando 56,6% da amostra. Esse resultado não vai de encontro com a maioria dos estudos publicados na literatura, onde há um predomínio do acometimento do lado esquerdo, ao menos em crianças^{2, 5}. Embora, Mitre *et al.*⁹, em 2008, ao analisar 47 pacientes adultos submetidos à pieloplastia, também encontrou um predomínio do acometimento da JUP à direita em 27 (57,4%) pacientes da sua amostra.

Neste estudo, dor lombar ou em flanco foram os sintomas mais frequentes e estavam presentes em todos os pacientes. Khan *et al.*¹⁰ em seu de artigo revisão sobre o manejo de pacientes adultos acometidos por estenose da JUP já demonstraram que esses eram os sintomas mais comuns.

O comprometimento da estenose da JUP em mais de um membro da mesma família já foi reportado na literatura, sugerindo que possa haver uma herança autossômica dominante com penetrância variável em algumas famílias³. Na presente amostra dois pacientes tiveram parentes de primeiro grau (filhos) com o mesmo diagnóstico.

Alguns autores tiveram dificuldade em caracterizar as CIC por método imunohistoquímico na expressão do c-Kit. Özel *et al.*⁶⁴ em 2010, não conseguiram diferenciar os mastócitos das CIC, em pacientes com estenose da JUP submetidos à pieloplastia, pois os dois tipos celulares apresentam imunoexpressão ao c-Kit. Outros autores, como Kuzgunbay *et al.*⁷⁰ usaram o processo de dupla coloração, com azul de toluidina, para diferenciar essas células com imunoexpressão ao c-Kit.

No presente trabalho, foi seguido o protocolo proposto por Koleda *et al.*²⁴, foi analisado tanto a disposição das células com imunoexpressão ao c-

Kit, quanto a sua citomorfologia. Com aumento microscópico de 400x as CIC eram diferenciadas por ter um formato estrelado, núcleo evidente e azulado, e um citoplasma fino de coloração marrom. Além de estarem dispostas em paralelos na borda da musculatura lisa ureteral. Dessa forma, também foi possível diferenciar as CIC de outros tipos celulares com expressão ao c-Kit, como por exemplo, de mastócitos.

Houve predomínio do grupo de pacientes que apresentavam uma alta densidade das CIC, 52,2% dos pacientes, esse fenômeno ainda precisa ser esclarecido. Foram de encontro aos achados do estudo de Koleda *et al.*²⁴ que analisando crianças, encontraram também um aumento do número de casos de estenose da JUP, que apresentavam alta densidade das CIC. Mas esses resultados são discordantes de estudos prévios realizados em crianças, onde houve uma diminuição da densidade da CIC em portadores de estenose da JUP^{12, 29}. Como por exemplo, o estudo de Solari *et al.*¹², que analisando 19 espécimes de JUP de pacientes com média de idade de 2,3 anos, obtidas após pieloplastia, identificaram que houve uma diminuição estatisticamente significativa das CIC no grupo com estenose da JUP comparando-as com JUP normais.

Algumas teorias podem ajudar a elucidar porque houve esse aumento da densidade das CIC encontrado na estenose da JUP no presente estudo: Al-shboul *et al.*³¹, em 2013, defende que graças a sua plasticidade, as CIC são capazes de se transdiferenciar em outros tipos celulares como fibroblastos e células musculares e, em respostas a fatores locais, esse fenômeno pode acontecer na ordem inversa. Outra explicação poderia ser que em resposta ao processo obstrutivo, causado pela estenose da JUP, haveria uma tentativa de aumento do peristaltismo pieloureteral. E esse poderia ser secundário ao aumento de células marcapassos, como descrito por Ekinici *et al.*⁶⁹.

A presença de vaso anômalo renal polar inferior foi encontrada em 9 (39,1%) pacientes. Estudo recente realizado por Menon *et al.*⁹⁹, em 643 crianças com menos de 12 anos, submetidas a pieloplastia, encontrou que em 33 (5,13%) delas haviam a presença de um vaso anômalo cruzando a

JUP. Foi constatado também que a presença do vaso anômalo é diretamente proporcional ao aumento da idade apresentada pelo paciente acometido por estenose da JUP⁹⁹. Esses achados podem justificar o número mais alto de pacientes com estenose da JUP que tinham a presença de um vaso anômalo na casuística deste trabalho.

Pesquisas realizadas em crianças por Yiee *et al.*¹⁰⁰, mostraram que o seguimento da estenose de JUP, onde há a presença de vaso anômalo, guarda diferença histológicas importantes quando comparado com o de pacientes com estenose intrínseca. Na sua casuística, a presença de vaso anômalo esteve diretamente ligada a um aumento das fibras musculares. Essas mesmas diferenças histológicas também já foram descritas em adultos portadores de estenose da JUP¹⁰¹. Tal fato pode talvez indicar o porquê não ter havido significância estatística ao associar a presença de vaso anômalo com a densidade das CIC.

Utilizando a classificação de Noble V *et al.*⁹⁵, a maioria dos pacientes do presente estudo, 52,2%, foram classificadas como sendo portador de hidronefrose considerada grave. Isto é, já apresentavam adelgaçamento cortical renal e balonamento calicinal. Isoyama *et al.*¹⁰² analisando 16 pacientes adultos com estenose da JUP, demonstraram que a presença de formas mais graves de hidronefrose também estava presente em cerca 50% dos casos. Contudo, no resultado deste trabalho não houve significância estatística entre o grau de hidronefrose pré-operatório e a densidade das CIC.

Apesar das críticas feitas por Soveri *et al.*¹⁰³ ao uso da cintilografia com DTPA para estimar a função renal, Holness J *et al.*¹⁰⁴ em 2015, defendem que há evidência suficiente na literatura apoiando o seu uso para estimar tal função. Na casuística deste estudo não houve alteração estatisticamente significativa entre a função renal pré e pós-operatória, estimada pelo DTPA. Esse resultado confronta com o que foi publicado por Harraz *et al.*¹⁰⁵, em 2013, quando analisaram retrospectivamente 198 pacientes com menos de 18 anos, submetidos à pieloplastia por estenose da

JUP, e encontram um aumento pós-operatório médio de 3 pontos percentuais na função renal calculada pela cintilografia.

Entretanto, outros grupos de estudiosos têm posição discordantes sobre as modificações da função renal após a pieloplastia, por exemplo, Bhat *et al.*¹⁰⁶ em 2012 realizando biópsias renais durante a pieloplastia de pacientes com estenose da JUP e comparando com a evolução da função renal, calculada pela cintilografia, encontraram resultados semelhantes ao do presente trabalho.

A análise dos dados da amostra deste estudo, não mostrou associação estatisticamente significativa, entre a densidade das CIC e a função renal pré e pós-operatória. O que também pode ser justificado pelos achados de Bhat *et al.*,¹⁰⁶ indicando que o cálculo da função renal estimada pelo DTPA é um pobre preditor para antecipar o resultado de uma pieloplastia.

Em relação a melhora do padrão cintilográfico com DTPA (T1/2), vinte pacientes (87%), da amostra do presente estudo apresentaram melhora. Da mesma forma, a melhora dos sintomas clínicos aconteceu em vinte 21 pacientes (91,3%). Esses dados corroboram estudos anteriores realizados nessa mesma instituição que mostraram índice de sucesso terapêutico que variavam entre 93,6% e 87,3%^{9, 89}. Como também com dados de estudos internacionais, onde a taxa de sucesso variava entre 87 e 96%^{87, 88, 93}. Entretanto, não houve significância estatística, quando se associou a melhora do padrão cintilográfico ou a melhora da sintomatologia clínica com densidade das CIC. Mostrando assim que a densidade das CIC pode não ser um bom preditor para avaliar a resposta clínica e cintilográfica pós-operatória.

Na casuística deste trabalho a análise da associação entre a densidade das CIC em relação à idade não mostrou significância estatística. Esse achado, não é concordante com os resultados encontrados por Koleda *et al.*,²⁴ que demonstraram, em crianças, uma associação entre o aumento da idade com a diminuição da densidade das CIC.

Nos achados deste estudo, também não houve significância estatística entre o tempo de início da sintomatologia e a densidade das CIC. Sabe-se que no adulto o processo de obstrução da JUP pode levar anos para se manifestar clinicamente ⁴.

Modelos em animais mostram o comportamento das CIC ao serem expostas a processos obstrutivos ao longo do tempo. Kuzgunbay *et al.* ⁷⁰ avaliaram a densidade das CIC após a ligadura experimental do ureter de ratos, mostraram que havia, a priori, um aumento do número das CIC, seguido por uma diminuição progressiva até um platô no 60º dia pós a ligadura.

Chang *et al.* ¹⁰⁷ criaram pontos de obstrução no intestino delgado de cobaias (porcos-da-índia), notaram que havia uma diminuição da expressão do c-Kit proximal ao ponto obstrutivo, e que após 30 dias da reconstrução do trânsito intestinal, havia a normalização da expressão do c-Kit. Como na estenose da JUP há apenas uma oclusão parcial, talvez esse efeito possa ser minimizado, o que justificaria os achados aqui apresentados em relação ao tempo de obstrução e a idade à pieloplastia.

No presente estudo houve uma significância estatística ($p=0,032$) entre a densidade das CIC e a melhora do padrão ultrassonográfico pós-operatório. No grupo com alta densidade de CIC houve uma melhora significativa dos parâmetros ultrassonográficos em 91,7% dos pacientes desse grupo. Já em pacientes com baixa densidade a melhora foi percebida em apenas 25%.

Helmy *et al.* ¹⁰⁸ estudando o valor preditor da ultrassonografia no resultado pós-operatório de crianças submetidas à pieloplastia mostraram que parâmetros ultrassonográficos de controle, como diâmetro antero-posterior da pelve, relação parênquima-calicinal e grau de dilatação calicinal, são variáveis independentes para predizer o sucesso precoce de uma pieloplastia.

Cost *et al.* ¹⁰⁹ tentando minimizar a exposição à radiação e à intervenções desnecessárias buscaram identificar quais as crianças que necessitariam de um seguimento mais aprofundado no pós-operatório de

pieloplastias. Eles concluíram ao comparar a melhora do padrão ultrassonográfico com a cintilografia renal, que a melhora da hidronefrose pode ajudar a selecionar os pacientes com maior risco de falha terapêutica.

Isoyama *et al.*¹⁰² relacionaram que melhora do grau de hidronefrose no acompanhamento pós-operatório de pacientes submetidos à pieloplastia, era maior em pacientes com grau de hidronefrose classificada como mais leve. Já Amling *et al.*⁹⁷ acompanhando 104 crianças com ultrassonografia pós-operatória após pieloplastia, mostraram que a melhora do grau de hidronefrose guarda relação com tempo após o procedimento cirúrgico, mas não com o grau de hidronefrose pré-operatório.

Infelizmente devido ao número pequeno da amostra do presente estudo não foi possível realizar uma análise multivariável. Que, dessa forma, poderia definir se a melhora do padrão ultrassonográfico teve relação com a densidade das CIC independente das outras variáveis.

Há uma grande necessidade de mais pesquisas sobre a função e o comportamento das CIC no trato urinário humano, pois o envolvimento desse tipo celular pode fazer parte da gênese de alguns distúrbios do trato urinário, particularmente aqueles que se referem ao processo de automatismo celular.

7 CONCLUSÃO

1. Analisando a imunoexpressão ao c-Kit, foi possível avaliar a densidades da CIC nas JUP de pacientes adultos e na adolescência tardia submetidos à pieloplastia. Foi encontrado um predomínio de pacientes portadores de estenose da JUP que apresentavam alta densidade das CIC.
2. Ao se analisar a associação da densidade das CIC com fatores como lateralidade do acometimento, gênero, idade, grau de hidronefrose pré-operatório, presença de vaso anômalo, e tempo o entre início da sintomatologia e a realização da cirurgia, não foi encontrado significância estatística.
3. Na avaliação da resposta terapêutica pós-operatória houve significância estatística entre a melhora do padrão ultrassonográfico e a maior densidade das CIC. Entretanto, não houve associação da densidade dessas células com a melhora do padrão cintilográfico ou da sintomatologia clínica.

8 ANEXOS

8.1- Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



Hospital das Clínicas da FMUSP
 Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

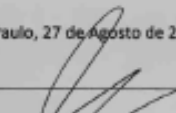
PROJETO DE PESQUISA

Título: ALTERAÇÕES DA DENSIDADE DAS CÉLULAS DE CAJAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ESTENOSE DA JUNÇÃO PIELOURETERAL
Pesquisador Responsável: Ricardo Duarte Jordão **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Rodolfo Anísio Santana de Torres **CAAE:** 06368712.8.0000.0068
Bandeira:
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9079
Número do Parecer: 79400
Data da Relatoria: 22/08/2012

Apresentação do Projeto: O projeto está adequadamente estruturado. Consiste na análise de marcadores histológicos e histoquímicos, com ênfase nas células de Cajal, em peças de pacientes com estenose pieloureteral congênita operados.
Objetivo da Pesquisa: Escrutinar o possível papel destas células na etiopatogenia da estenose, cujas causas são obscuras.
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos. Trata-se de avaliação retrospectiva
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O desenho é correto e poderá haver avanço dos conhecimentos científicos, ainda que com escassas repercussões clínicas, ao menos no momento atual.
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não há problemas
Recomendações: Não há recomendações
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências. Recomenda-se a aprovação
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não

São Paulo, 27 de Agosto de 2012

 Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Lame
 Coordenador
 Comissão de Ética para Análise de
 Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5ª andar
 CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
 55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

8.2 Aprovação do auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Alterações na densidade das células de Cajal como fator prognóstico em pacientes com estenose da junção pieloureteral

Pesquisador responsável: [Ricardo Jordão Duarte](#)

Beneficiário: [Ricardo Jordão Duarte](#)

Instituição-sede da [Faculdade de Medicina \(FM\), Universidade de São Paulo \(USP\), São Paulo, SP,](#)
pesquisa: [Brasil](#)

Área do conhecimento: [Ciências da Saúde - Medicina - Cirurgia](#)

Linha de fomento: [Auxílio à Pesquisa - Regular](#)

Processo: 13/17113-2

Vigência: 01 de dezembro de 2013 - 30 de novembro de 2015

Assunto(s): [Urologia](#) [Estreitamento uretral](#) [Células intersticiais de Cajal](#) [Peristaltismo](#)
[Receptores proteína tirosina quinases](#) [Proteínas proto-oncogênicas c-kit](#)

Resumo

Estenose da junção ureteropélvica é definida como um processo de restrição ao fluxo urinário da pélvis renal para o ureter e, conforme o grau de obstrução pode evoluir com deterioração progressiva da função renal. Inúmeras teorias foram desenvolvidas para definir os fundamentos fisiopatológicos dessa desordem, entretanto o real fator causal ainda carece de mais investigação. As células intersticiais de Cajal são marca-passos que facilitam a propagação de uma onda lenta de impulso contrátil. Tais células expressão em suas superfícies, receptores para tirosina quinase c-kit (CD117). Identificadas primariamente no trato gastrointestinal (TGI), recentemente células com receptores semelhantes às células de Cajal, já foram encontradas também no sistema nervoso e no trato geniturinário de várias espécies de mamíferos, inclusive no homem. Acredita-se que o mesmo tipo contração peristáltica propulsiva responsável pela condução do bolo alimentar no TGI, também o seja por impulsionar a urina produzida no rim à bexiga, passando por todo o ureter de forma sincrônica e coordenada. Dessa forma talvez as células semelhantes às de Cajal sejam responsáveis por desempenhar papel semelhante a suas correspondentes do TGI. Tendo sido identificado em pacientes portadores de estenose da JUP, uma menor densidade nas células semelhantes às de Cajal nesta topografia, sugerindo ser este um de seus fatores causais. Dessa forma identificar sua verdadeira etiopatogenia, pode modificar o tipo de tratamento e prognóstico. (AU)

CDI/FAPESP - Centro de Documentação e Informação da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

R. Pio XI, 1500 - Alto da Lapa - CEP 05468-901 - São Paulo/SP - Brasil
cdi@fapesp.br - [Converse com a FAPESP](#)

8.3 Termo de consentimento livre e esclarecido.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO

Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:.....TELEFONE.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP:

TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ALTERAÇÃO DA DENSIDADE DAS CÉLULAS DAS CELULAS INTERSTICIAIS DE CAJAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ESTENOSE DA JUNÇÃO PIELOURETERAL

PESQUISADOR : RICARDO JORDÃO DUARTE.

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 47.864.

UNIDADE DO HCFMUSP: UROLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Sr.(a) foi selecionado(a) e está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada **ALTERAÇÕES NA DENSIDADE DAS CÉLULAS DE CAJAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ESTENOSE DA JUNÇÃO PIELOURETERAL (JUP)**. Tendo como pesquisador o pesquisador e médico urologista, CREMESP: 152.535, Rodolfo Anísio Santana de Torres Bandeira.

O **objetivo** desta pesquisa é analisar, através da realização de um estudo exame no microscópio (imunohistoquímico), alterações nas células especiais do rim chamadas semelhantes às de Cajal, descoberta por na junção uretropiética (parte do ureter que já foi operado e já está no laboratório) de pacientes portadores de estenose (estreitamento). O estudo será realizado no segmento do ureter e revisão de prontuários, portanto, não haverá nova coleta de material biológico ou qualquer desconforto físico.

Não há benefício direto para o participante, trata-se de estudo observacional testando a hipótese que uma alteração na densidade das células intersticiais semelhante às de Cajal, possa levar a mudanças no prognóstico dos pacientes portadores de estenose da JUP. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício para tratamento de novos casos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rodolfo Anísio Santana de Torres Bandeira que poderá ser encontrado no endereço Av. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, telefone 2661-8080.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento, além da possibilidade de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Os dados e o material coletado serão usados somente nesta pesquisa. O Sr(a) será mantido(a) informado(a) sobre os resultados da pesquisa, quando de conhecimento do pesquisador.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“ALTERAÇÕES NA DENSIDADE DAS CÉLULAS DE CAJAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ESTENOSE DA JUNÇÃO PIELOURETERAL”**

Eu discuti com o Prof. **Ricardo Jordão Duarte** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

9 REFERÊNCIAS

- ¹ Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA: The longterm follow-up of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. *J Urol* 2000, 164, 1101–1105.

- ² Grignon A, Filiatrault D, Homsy Y, Robitaille P, Filion R, Boutin H. Ureteropelvic junction stenosis: Antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation and follow-up. *Radiology*. 1986;160:649-51.

- ³ Cohen B, Goldman SM, Kopilnick M, Khurana AV, Salik JO. Ureteropelvic junction obstruction: its occurrence in 3 members of a single family. *J Urol*. 1978;120(3):361-4.

- ⁴ Lam W, Fernando A, Issa R, Heenan S, Sandhu S, Le Roux P, Anderson C. Is routine postoperative diuresis renography indicated in all adult patients after pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction? *Urology*. 2015;85(1):246-51.

- ⁵ Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell e Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders. 2012;10:3212-3235.

- ⁶ Wang Y, Puri P, Hassan J, Miyakita H, Reen DJ. Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 1995;154: 679.

- ⁷ Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T, Ushiki U, Abe K, Koyanagi T. Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 1997; 157(5):1963-8.

- ⁸ Nerli RB, Jayanthi VR, Reddy M, Koura A. Pelvi-ureteric junction obstruction with crossing renal vessels: a case report of failed laparoscopic vascular hitch. *J Pediatr Urol*. 2009;5(2):147-50.

-
- ⁹ Mitre AI, Brito AH, Srougi M. Laparoscopic dismembered pyeloplasty in 47 cases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(5):631-6.
- ¹⁰ Khan F, Ahmed K, Lee N, Challacombe B, Khan MS, Dasgupta P. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nat Rev Urol*. 2014 Nov;11(11):629-38.
- ¹¹ Santicoli P, Maggi CA. Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis *Pharmacol Rev*. 1998; 50(4):683–722.
- ¹² Solari V, Piaseczna-Piotrowska A, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003; 170: 2420–2422.
- ¹³ Metzger R, Schuster T, Till H. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol* 2004; 172: 769–772.
- ¹⁴ Metzger R, Schuster T, Till H. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:169–174.
- ¹⁵ Cajal SR. Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin. *CR Soc Biol (Paris)*1893; 5: 217-23.
- ¹⁶ Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1982;71:1-130.
- ¹⁷ Ward SM, Morris G, Reese L. Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology* 1998;115:314–329.
- ¹⁸ Sanders KM, Ordog T, Koh SD: Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol Motil* 1999;11:311–338.
- ¹⁹ Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515.

-
- ²⁰ Yamataka A, Kato Y, Tibboel D, Murata Y, Sueyoshi N, Fujimoto T. et al. A lack of intestinal pacemaker (c-kit) in aganglionic bowel of patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 441.
- ²¹ Streutker CJ, Huizinga JD, Campbell F, Ho J, Riddell RH. Loss of CD117 (c-kit)- and CD34-positive ICC and associated CD34-positive fibroblasts defines a subpopulation of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 228.
- ²² Popescu LM, Hinescu ME, Ionescu N, Ciontea SM, Cretoiu D, Ardelean C. Interstitial cells of Cajal in pancreas. *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):169-90. Comment in: *J Cell Mol Med.* 2005;9(2):475; author reply 475; *J Cell Mol Med.* 2005;9(3):737; author reply 738-9.
- ²³ Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1101:139-65.
- ²⁴ Koleda P, Apoznanski W, Wozniak Z et al. Changes in interstitial cell of Cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44:7–12.
- ²⁵ Mehrazma M, Tanzifi P, Rakhshani N. Changes in Structure, Interstitial Cajal-like Cells and Apoptosis of Smooth Muscle Cells in Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2014; 24(1):105-110.
- ²⁶ Van der Aa F, Roskams T, Blyweert W et al (2004) Identification of kit positive cells in the human urinary tract. *J Urol* 171(6 Pt1):2492–2496.
- ²⁷ Lang RJ, Klemm MF. Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J CellMol Med.* 2005; 9(3):543–556.
- ²⁸ Lang RJ, Tonta MA, Zoltkowski BZ et al. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J Physiol.* 2006; 576(Pt3):695–705.

²⁹ Yang X, Zhang Y, Hu J. The expression of Cajal cells at the obstruction site of congenital pelviureteric junction obstruction and quantitative image analysis. *J Pediatr Surg.* 2009; 44:2339 - 2342.

³⁰ De Felipe J. History of Neuroscience: Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)). IBRO: History of Neuroscience [online]. 2002. [cited 2015 Mai 2] Available from: [http://www.ibro.info/Pub/Pub_Main_Display.asp?LC_Docs_ID=3456].

³¹ Al-Shboul OA. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi J Gastroenterol*, 2013;19(1): 3-15.

³² Ward SM, Sanders KM. Physiology and Pathophysiology of the Interstitial Cell of Cajal: From Bench to Bedside I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G602–G611.

³³ Epperson A, Hatton WJ, Callaghan B, Doherty P, Walker RL, Sanders KM, Ward SM, Horowitz B. Molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000; 279(2):C529-39.

³⁴ Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature.* 1995; 373(6512):347-9.

³⁵ Xu WD, Jiang X, Lan L, Wang CH, Tong HX, Wang BX. Long-term culture and cryopreservation of interstitial cells of Cajal. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47(1): 89-98.

³⁶ Wang ZY, Han YF, Huang X, Lu HL, Guo X, Kim YC, Xu WX. Actin microfilament involved in regulation of pacemaking activity in cultured interstitial cells of Cajal from murine intestine. *J Membr Biol.* 2010; 234(3): 217-25.

³⁷ Taxi J. On the existence of ciliated neurons in the sympathetic ganglia of certain vertebrates. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1961;155:1860–3.

-
- ³⁸ Taxi J. Electron microscope study of the innervation of intestinal smooth muscle, compared to that of some other mammalian smooth muscles. *Arch Biol (Liege)* 1964;75:301–28.
- ³⁹ Richardson KC. Electronmicroscopic observations on Auerbach's plexus in the rabbit, with special reference to the problem of smooth muscle innervation. *Am J Anat.* 1958;103:99–135.
- ⁴⁰ Komuro T. Three-dimensional observation of the fibroblast-like cells associated with the rat myenteric plexus, with special reference to the interstitial cells of Cajal. *Cell Tissue Res.* 1989;255:343–51.
- ⁴¹ Komuro T. Structure and organizations of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2006; 576(3):653-658.
- ⁴² Jessen H, Thuneberg L. Intertitial cells of Cajal and auerbach's plexus. A scanning electron microscopical study of guinea-pig samall intestine. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1991;23:195-212.
- ⁴³ Faussone-Pellegrini MS, Cortesini C. Ultrastructural features and localization of the interstitial cells of Cajal in the smooth muscle coat of human esophagus. *J Submicrosc Cytol.* 1985; 17:187-97.
- ⁴⁴ Klemm MF, Exintaris B, Lang RJ. Identification of the cells underlying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. *J Physiol.* 1999 Sep;519 (3):867-84.
- ⁴⁵ Huizinga JD. Frontiers in research into interstitial cells of Cajal. *J Cell Mol Med.* 2005; 9: 230–1.
- ⁴⁶ Metzger R, Neugebauer A, Rolle U, Böhlig L, Till H.C-Kit receptor (CD117) in the porcine urinary tract. *Pediatr Surg Int.* 2008; 24:67–76.
- ⁴⁷ Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, Nishikawa Shin-Ichi. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *The Company of Biologists Limited.* 1992;116: 369-375.

-
- ⁴⁸ Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res.* 2003; 39:137-61.
- ⁴⁹ Sanders K.M., Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol*, 2006; 68: p. 307-43.
- ⁵⁰ Mei F, Han J, Huang Y, Jiang ZY, Xiong CJ, Zhou DS. Plasticity of interstitial cells of cajal: a study in the small intestine of adult Guinea pigs. *Anat Rec (Hoboken)*. 2009; 292(7):985-93.
- ⁵¹ Li CX, Liu BH, Tong WD, Zhang LY, Jiang YP. Dissociation, culture and morphologic changes of interstitial cells of Cajal in vitro. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(18): 2838-40.
- ⁵² Fox EA, Phillips RJ, Byerly MS, Baronowsky EA, Chi MM, Powley TL. Selective loss of vagal intramuscular mechanoreceptors in mice mutant for steel factor, the c-kit receptor ligand. *Anat Embryol.* 2002; 205: 325–342.
- ⁵³ Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptor tyrosine kinases. *Annu. Rev. Biochem. Palo Alto.* 1993;62:453-481.
- ⁵⁴ Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN. Stem cell factor is encoded at the sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor *Cell.* 1990; 63:213-24.
- ⁵⁵ Ward SM, Ordög T, Bayguinov JR, Horowitz B, Epperson A, Shen L, Westphal H, Sanders KM. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology*, 1999;117(3): 584-94.
- ⁵⁶ Huizinga JD, Zarate N, Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: basic and clinical science. *Gastroenterology.* 2009; 137(5):1548-56.

-
- ⁵⁷ Hagger R, Finlayson C, Kahn F, De Oliveira R, Chimelli L, Kumar D. A Deficiency Of Interstitial Cells Of Cajal In Chagasic Megacolon. *Journal Of The Autonomic Nervous System*; Amsterdam. 2000; 80:108-111.
- ⁵⁸ David SG1, Cebrian C, Vaughan ED Jr, Herzlinger D. c-kit and ureteral peristalsis. *Journal of urology*. 2005 jan;173:292–295.
- ⁵⁹ Aksu N, Yavascan O, Kangin M, et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1253-1259.
- ⁶⁰ Ruano-Gil D, Coca-Payeras A, Tejedo-Mateu A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo. Its relation to congenital ureteric obstruction. *Eur Urol*. 1975;1(6):287-93.
- ⁶¹ Whitaker RH. Some observations and theories on the wide ureter and hydronephrosis. *Br J Urol*. 1975 Aug;47(4):377-85.
- ⁶² Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. *J Urol*. 1976 Dec;116(6):725-30.
- ⁶³ Lebowitz RL, Griscom NT. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am*. 1977 Apr;15(1):49-59.
- ⁶⁴ Özel SK, Emir H, Dervişoğlu S, Akpolat N, Şenel B, Kazez A, Söylet Y, Çetin G, Danişmend N, Büyükcünel SN. The roles of extracellular matrix proteins, apoptosis and c-kit positive cells in the pathogenesis of ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Urol* 2010;6(2):125-9.
- ⁶⁵ Truong LD, Choi YJ, Tsao CC, Ayala G, Sheikh-Hamad D, Nassar G, Suki WN. Renal cell apoptosis in chronic obstructive uropathy: the roles of caspases. *Kidney Int* 2001;60(1):924-34.
- ⁶⁶ Chuang Y, Chuang W, Huang C. Myocyte apoptosis in the pathogenesis of ureteral damage in rats with obstructive uropathy. *Urology* 2001;58(3):463-70.

-
- ⁶⁷ Cutroneo G, Arena S, Anastasi G, Cervellione RM, Grimaldi S, Di Mauro D, Speciale F, Arena F, Di Benedetto V, Favaloro A, Magno C. Altered cytoskeletal structure of smooth muscle cells in ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2011; 185(6):2314-9.
- ⁶⁸ Stern JM, Park S, Anderson JK, Landman J, Pearle M, Cadeddu JA. Functional assessment of crossing vessels as etiology of ureteropelvic junction obstruction. *J Endourol*. 2007;69:1022-1024.
- ⁶⁹ Riehle RA Jr, Vaughan ED Jr. Renin participation in hypertension associated with unilateral hydronephrosis. *J. Urol.*1981; 126: 243–246.
- ⁷⁰ Jacobs JA, Berger BW, Goldman SM, Robbins MA, Young JD Jr. Ureteropelvic obstruction in adults with previously normal pyelograms: a report of 5 cases. *J. Urol.* 1979; 121: 242–244.
- ⁷¹ El-Nahas AR, Abou-El-Ghar M, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, El-Kappany H. Role of multiphasic helical computed tomography in planning surgical treatment for pelvi-ureteric junction obstruction. *BJU Int*. 2004; 94:582–587.
- ⁷² Lam JS, Breda A, Schulam PG. Ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 2007 May;177(5):1652-8.
- ⁷³ Patel V. Robotic-assisted laparoscopic dismembered pyeloplasty. *Urology*. 2005;66: 45–49.
- ⁷⁴ Roarke MC, Sandler CM. Provocative imaging. Diuretic renography. *Urol. Clin. North Am*. 1998; 25:227–249.
- ⁷⁵ O'Reilly PH, Lawson RS, Shields RA, Testa HJ. Idiopathic hydronephrosis—the diuresis renogram: a new non-invasive method of assessing equivocal pelvioureteral junction obstruction. *J. Urol*. 1979; 121: 153–155.
- ⁷⁶ Almodhen F, Jednak R, Capolicchio JP, Eassa W, Brzezinski A, El-Sherbiny M. Is routine renography required after pyeloplasty? *J Urol*. 2010;184:1128-1133.

⁷⁷ Pohl HG, Rushton HG, Park JS, Belman AB, Majd M. Early diuresis renogram findings predict success following pyeloplasty. *J Urol*. 2001;165:2311-2315.

⁷⁸ Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Relative ^{99m}Tc-MAG3 renal up- take: reproducibility and accuracy. *J Nucl Med*. 1999;40:972-976.

⁷⁹ Poulakis V, Witzsch U, Schultheiss D, Rathert P, Becht E. History of ureteropelvic junction obstruction repair (pyeloplasty). From Trendelenburg (1886) to the present [German]. *Urologe A*. 2004; 43;1544–1559.

⁸⁰ O'Reilly PH, Brooman PJ, Mak S, Jones M, Pickup C, Atkinson C, Pollard AJ. The long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty. *BJU Int*. 2001; 87: 287.

⁸¹ Göğüş C, Karamürsel T, Tokatli Z, Yaman O, Ozdiler E, Göğüş O. Long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty in 180 adults in the era of endourologic procedures. *Urol Int* 2004; 73: 11.

⁸² Sukumar S, Sun M, Karakiewicz PI, Friedman AA, Chun FK, Sammon J, Ghani KR, Ravi P, Bianchi M, Jeong W, Shariat SF, Hansen J, Peabody JO, Elder JS, Menon M, Trinh QD. National trends and disparities in the use of minimally invasive adult pyeloplasty. *J Urol* 2012; 188: 913.

⁸³ Braga LH, Pace K, DeMaria J, Lorenzo AJ. Systematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. *Eur Urol* 2009; 56: 848.

⁸⁴ Uberoi J, Disick GI, Munver R. Minimally invasive surgical management of pelvic-ureteric junction obstruction: update on the current status of robotic-assisted pyeloplasty. *BJU Int*. 2009; 104: 1722.

⁸⁵ Yanke BV1, Lallas CD, Pagnani C, McGinnis DE, Bagley DH. The minimally invasive treatment of ureteropelvic junction obstruction: a review of our experience during the last decade. *J Urol*. 2008; 180: 1397.

-
- ⁸⁶ Arap MA, Torricelli FC, Mitre AI, Chambo JL, Duarte RJ, Srougi M. Lessons from 90 consecutive laparoscopic dismembered pyeloplasties in a residency program. *Scand J Urol*. 2013 Aug;47(4):323-7.
- ⁸⁷ Mikkelsen SS, Rasmussen BS, Jensen TM, Hanghøj-Petersen W, Christensen PO. Long-term follow-up of patients with hydronephrosis treated by Anderson-Hynes pyeloplasty. *Br. J. Urol*. 1992; 70: 121–124.
- ⁸⁸ Arun N, Kekre NS, Nath V, Gopalakrishnan G. Is open pyeloplasty still justified? *Br. J. Urol*. 1997; 80: 379–381.
- ⁸⁹ Bratt CG, Aurell M, Nilsson S. Renal function in patients with hydronephrosis. *Br. J. Urol*. 1977; 49: 249–255.
- ⁹⁰ Jarrett TW, Chan DY, Charambura TC, Fugita O, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: the first 100 cases. *J. Urol*. 2002; 167:1253–1256.
- ⁹¹ Ekinici S, Ertunc M, Ciftci AO: Evaluation of Pelvic contractility in ureteropelvic junction obstruction: an experimental study. *Eur J Pediatr Surg* 2004, 14, 93–99.
- ⁹² Kuzgunbay B, Doran F, Bayazit Y, Turunc T, Satar N, Kayis AA. The effects of ureteral obstruction on Cajal-like cells in rats. *J Pediatr Urol*. 2009 Aug;5(4):269-73.
- ⁹³ Apoznanski W, Koleda P, Wozniak Z, Rusiecki L, Szydelko T, Kalka D, Pilecki W. The distribution of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Int Urol Nephrol*. 2013 Jun;45(3):607-12.
- ⁹⁴ Fase final e fase inicial da adolescência. Situação mundial da infância, UNICEF, 2011. Available from: <http://www.unicef.org/brazil/swonc2011/>
- ⁹⁵ Noble VE, Brown DFM. Renal ultrasound. *Emerg Med Clin N Am*. 2004;22:641-59.
- ⁹⁶ Rosner B. – Fundamentals of Biostatistics. Boston, PWS Publishers. (2 ed). 1986; 584.

⁹⁷ Amling CL, O'Hara SM, Wiener JS, Schaeffer CS, King LR. Renal ultrasound changes after pyeloplasty in children with ureteropelvic junction obstruction: long term outcome in 47 renal units. *J Urol*. 1996; 156: 2020–2024.

⁹⁸ Hsi RS, Holt SK, Gore JL, Harper JD. Trends in followup imaging after adult pyeloplasty. *J Urol*. 2014 May;191(5):1357-62.

⁹⁹ Menon P, Rao KL, Sodhi KS, Bhattacharya A, Saxena AK, Mittal BR. Hydronephrosis: Comparison of extrinsic vessel versus intrinsic ureteropelvic junction obstruction groups and a plea against the vascular hitch procedure. *J Pediatr Urol*. 2015; 1.e1- 1.e6.

¹⁰⁰ Yiee JH, Johnson-Welch S, Baker LA, Wilcox DT. Histologic differences between extrinsic and intrinsic ureteropelvic junction obstruction. *Urology*. 2010 Jul;76(1):181-4.

¹⁰¹ Richstone L, Seldeman C, Reggio E, Bluebond-Langner R, Pinto P, Trock B, Kavoussi L. Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels. *Urology*. 2009;73:716-719.

¹⁰² Isoyama T, Iwamoto H, Inoue S, Morizane S, Hinata N, Yao A, Honda M, Sejima T, Takenaka A. Hydronephrosis after retroperitoneal laparoscopic dismembered Anderson-Hynes pyeloplasty in adult patients with ureteropelvic junction obstruction: A longitudinal analysis. *Cent European J Urol*. 2014;67(1):101-5.

¹⁰³ Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, Sterner G, Bäck SE; SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep;64(3):411-24.

¹⁰⁴ Holness J, Fleming J, Warwick J. Measuring GFR Using the Plasma Clearance of (99m)Tc-DTPA. *Am J Kidney Dis*. 2015 May;65(5):806.

¹⁰⁵ Harraz AM, Helmy T, Taha DE, Shalaby I, Sarhan O, Dawaba M, Hafez AT. Changes in differential renal function after pyeloplasty in children. *J Urol*. 2013 Oct; 190(4 Suppl):1468-73.

-
- ¹⁰⁶ Bhat GS, Maregowda S, Jayaram S, Siddappa S. Is renal biopsy a better predictor of the outcome of pyeloplasty in adult ureteropelvic junction obstruction? *Urology*. 2012 Feb;79(2):321-5.
- ¹⁰⁷ Chang I-Y, Glasgow NJ, Takayama I. Loss of interstitial cells of Cajal and development of electrical dysfunction in murine small bowel obstruction. *J Physiol*. 2001; 536(2):555–568.
- ¹⁰⁸ Helmy TE, Harraz A, Sharaf DE, El Demerdash Y, Hafez AT, Gad H, Dawaba M. Can renal ultrasonography predict early success after pyeloplasty in children? A prospective study. *Urol Int*. 2014;93(4):406-10.
- ¹⁰⁹ Cost NG, Pietro JC, Wilcox DT. Screening ultrasound in follow-up after pediatric pyeloplasty. *Urology*. 2010 Jul; 76 (1): 175-9

APÊNDICES

APÊNDICE Achados clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos pré e pós-operatórios, além da densidade das CIC dos pacientes incluídos no estudo.

CASO	LATERALIDADE	IDADE	INDICADORESINTOMAS	GENERO	CREATININA PRÉ	HIDROMETROSE PRÉ	FUNÇÃO RENAL PRÉ	VASO ANOMAL	SINTOMAS PÓS	PADRÃO ONTOLÓGICO	FUNÇÃO RENAL PÓS	HIDROMETROSE PÓS	DENSIDADE CAVAL
CASO 1	DIREITA	24	7	MASCULINO	1	GRAU 2	47	SM	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	48	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 2	ESQUERDA	38	120	MASCULINO	0,9	GRAU 2	49	SM	DOR	MELHORA DO PADRÃO	46	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 3	ESQUERDA	33	120	MASCULINO	0,7	GRAU 3	32	NÃO	DOR	MELHORA DO PADRÃO	33	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 4	ESQUERDA	23	18	FEMININO	0,6	GRAU 3	23	NÃO	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	25	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 5	DIREITA	63	60	MASCULINO	0,9	GRAU 2	43	SM	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	48	MELHORA DO PADRÃO	BAIXA
CASO 6	DIREITA	31	24	MASCULINO	0,7	GRAU 2	42	SM	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	41	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 7	DIREITA	34	12	FEMININO	1,1	GRAU 3	12	SM	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	17	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 8	DIREITA	21	36	FEMININO	0,8	GRAU 3	19	NÃO	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	16	MELHORA DO PADRÃO	MODERADA
CASO 9	DIREITA	30	6	FEMININO	0,77	GRAU 2	42	NÃO	DOR	MELHORA DO PADRÃO	43	MELHORA DO PADRÃO	MODERADA
CASO 10	ESQUERDA	68	24	MASCULINO	1,2	GRAU 1	46	SM	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	33	MELHORA DO PADRÃO	MODERADA
CASO 11	DIREITA	28	12	FEMININO	1	GRAU 1	30	NÃO	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	31	MELHORA DO PADRÃO	MODERADA
CASO 12	DIREITA	36	12	MASCULINO	0,8	GRAU 2	46	SM	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	49	MELHORA DO PADRÃO	MODERADA
CASO 13	ESQUERDA	15	4	MASCULINO	1	GRAU 3	28	NÃO	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	27	PORA	BAIXA
CASO 14	ESQUERDA	47	24	FEMININO	0,7	GRAU 3	24	SM	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	23	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 15	DIREITA	25	12	FEMININO	0,7	GRAU 2	46	NÃO	DOR	MELHORA DO PADRÃO	46	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 16	DIREITA	26	12	MASCULINO	1,3	GRAU 2	49	NÃO	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	41	MELHORA DO PADRÃO	MODERADA
CASO 17	DIREITA	23	24	MASCULINO	1,2	GRAU 3	14	NÃO	ASSINTOMÁTICO	PERSISTE OBTURADO	18	PORA	BAIXA
CASO 18	ESQUERDA	75	18	MASCULINO	1,2	GRAU 3	44	não	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	46	PORA	BAIXA
CASO 19	ESQUERDA	20	24	FEMININO	1	GRAU 3	34	NÃO	ASSINTOMÁTICO	PERSISTE OBTURADO	23	PORA	MODERADA
CASO 20	DIREITA	51	84	FEMININO	0,6	GRAU 2	47	NÃO	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	49	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 21	ESQUERDA	28	120	MASCULINO	0,7	GRAU 3	31	SM	ASSINTOMÁTICO	PERSISTE OBTURADO	33	PORA	ALTA
CASO 22	ESQUERDA	25	6	MASCULINO	1	GRAU 3	11	NÃO	ASSINTOMÁTICO	MELHORA DO PADRÃO	16	MELHORA DO PADRÃO	ALTA
CASO 23	DIREITA	37	12	FEMININO	0,7	GRAU 3	17	NÃO	ASSINTOMÁTICA	MELHORA DO PADRÃO	17	MELHORA DO PADRÃO	ALTA

Resumos aprovados para apresentação em congresso:

Densidade das células intersticiais de Cajal como fator prognóstico em pacientes adultos com estenose da junção pieloureteral.

- Apresentado na modalidade Pôster Moderado, no evento XXXV Congresso Brasileiro de Urologia ocorrido de 31 de outubro a 04 de novembro de 2015.

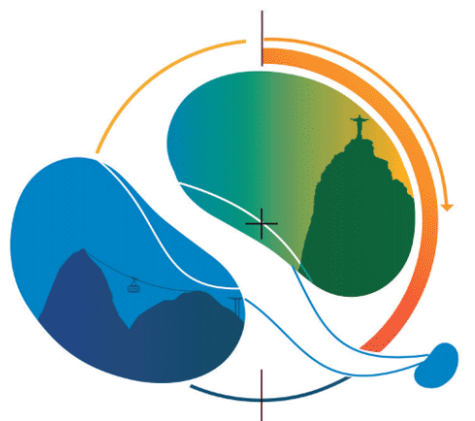
Changes in the density of interstitial cells of Cajal as a prognostic factor in patients with ureteropelvic junction obstruction.

- Apresentado na modalidade Pôster Moderado, no 33rd World Congress of Endourology & SWL Program Book, ocorrido de 01 de outubro a 04 de outubro de 2015.

Artigo científico submetido para publicação:

Journal of Endourology

Density of interstitial cells of Cajal as a prognostic factor in patients with ureteropelvic junction obstruction. RJ Jordão, RAST Bandeira, KR Leite, EP Miranda, V Srougi, AI Mitre, HS Andrade, MA Arap, M Srougi.



XXXV CONGRESSO
BRASILEIRO UROLOGIA
31/OUT A 4/NOV DE 2015

CERTIFICADO

CERTIFICATE

Certificamos que o trabalho

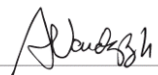
**DENSIDADE DAS CÉLULAS INTERSTICIAIS DE CAJAL COMO FATOR
PROGNÓSTICO EM PACIENTES ADULTOS COM ESTENOSE DA JUNÇÃO
PIELOURETERAL**

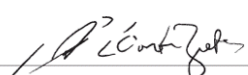
dos autores: RODOLFO ANISIO SANTANA DE TORRES BANDEIRA; RICARDO JORDÃO DUARTE; EDUARDO DE PAULA MIRANDA; MARCO ANTONIO ARAP; KATIA RAMOS MOREIRA LEITE; MIGUEL SROUGI, foi apresentado, na modalidade Pôster Moderado, no evento XXXV Congresso Brasileiro de Urologia ocorrido de 31 de outubro a 04 de novembro de 2015 no SulAmérica Centro de Convenções em Rio de Janeiro/RJ.

Rio de Janeiro, 04 de novembro de 2015

INICIATIVA
INITIATIVE




Archimedes Nardozza Jr.
Comissão Organizadora do
XXXV Congresso Brasileiro de Urologia


Francisco Flávio Horta Bretas
Presidente da Comissão Científica do
XXXV Congresso Brasileiro de Urologia


Carlos Eduardo Corradi Fonseca
Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia



SCIENTIFIC PROGRAM OF 33RD WORLD CONGRESS OF ENDOUROLOGY & SWL PROGRAM BOOK

Thursday 1 October

Moderated ePoster Sessions (MP1)

14:00–16:00

Basic Research 1 Room 2

- | | |
|---|--|
| <p>MP1-1 Leak Point Pressure is affected by Renal Vascular Clamp Type and Position in Human Renal Arteries
 JK Shen, DN Tryon, KC Myklak, MM Alsyouf, BS Peplinski, C Conceicao, HC Ruckle, DD Baldwin
 United States</p> | <p>MP1-8 In vitro Study on Ureteral Smooth Muscle Relaxation with Tamsulosin, Nifedipine, and Terpene mixture (Rowatinex®)
 JW Lee, MY Lee, TH Oh, WA Kwon, SC Park, H J Jeong, I Y Seo
 Korea, Republic of</p> |
| <p>MP1-2 Fabrication and in vitro feasibility research of newly designed ureteral stent with antireflux device
 LZQ Liu
 China</p> | <p>MP1-9 Post turp stricture! Urologist's dilemma - can we prevent them? – a research perspective
 SBP Patankar
 India</p> |
| <p>MP1-3 Effects of Alpha Blockade on Intrapelvic Pressure and Ureteral Peristalsis in an in vivo Stented Porcine Model
 LJ Johnson, DL Davenport, R Venkatesh
 United States</p> | <p>MP1-10 Visual Pattern of MAG-3 renogram: an unreliable witness for ureteric obstruction?
 YS Smith, S Yallappa, P Polson, K Subramonian
 United Kingdom</p> |
| <p>MP1-4 Urinary Infection Rate Caused by a New Bio-degradable Anti-Refluxive Ureteral Stent. Animal Model Comparative Study
 F Soria, E Morcillo, J De la Cruz, A Serrano, J Rioja, A Budia, T Fernandez, I Fernandez, J Bachiller, FM Sanchez
 Spain</p> | <p>MP1-11 Calculation of therapeutic effects after transurethral incision in BOO models
 YF Fukai, T Ishii, T Igarashi
 Japan</p> |
| <p>MP1-5 Nanotechnology combination therapy for Renal Cell Carcinoma: Gold Nanorods bound with tyrosine kinase inhibitor produce synergistic treatment response when combined with laser thermal ablation in a Renal Cell Carcinoma animal model
 BR Lee, C Callaghan, SH Mandava, D Peralta, M Bouljihad, SD Dash, JL Liu, MT Tarr, MM Maddox, WL Lai
 United States</p> | <p>MP1-12 Incidence of raised serum creatinine in patients admitted with unilateral acute ureteric colic: A cohort study
 BW Lamb, J Lettin, J Cook, S Malik, S Graham
 United Kingdom</p> |
| <p>MP1-6 Changes in the density of interstitial cells of Cajal as a prognostic factor in patients with ureteropelvic junction obstruction
 RJ Jordão, RAST Bandeira, KR Leite, EP Miranda, M Miguel Srougi
 Brazil</p> | <p>MP1-13 CD8 T Cells Inhibit the Interleukin-15 (IL-15) Induced Cytotoxic Activity of NK and NKT Cells toward Tumour Cells in the Prostate Cancer Microenvironment
 O Elhage, C Sakellariou, Ra Smith, C Galustian, P Dasgupta
 United Kingdom</p> |
| <p>MP1-7 Expert Endourologists' Perception of Ureteral Access Sheath Insertion Force Threshold to Protect Ureteral Damage
 T Tefik, C Seitz, M Brehmer, P Othter, G Giusti, JR Rassweiler, MG Grasso, GP Preminger, MP Pearle, OT Traxer
 Turkey</p> | <p>MP1-14 Hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1α) and Toll-like receptor 4 (TLR4) are overexpressed during kidney ischemia reperfusion injury in a porcine model
 E Olweny, Z Zhang, B Haimovich, YS Kwon, T Lu, BFK Fyfe-Kirschner
 United States</p> |
| | <p>MP1-15 Association of BID SNPs (rs8190315 and rs2072392) and clinical features of benign prostate hyperplasia in Korean population
 DSK Kim, T Choi, KH Yoo, S Jeon
 Korea, Republic of</p> |