

Este exemplare corresponde a versão final
da Tese de Doutorado apresentada pelo
médico Paulo Cesar Rodrigues Palma, Juregado,
à Faculdade de Ciências Médicas de
Campinas na data de 18 de março de
1988. Campinas, 18 de março de 1988

PAULO CESAR RODRIGUES PALMA

Nelson Netto Jr.
Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr.
— Orientador —

PRÓTESE TESTICULAR DE COLÁGENO NA ORQUIECTOMIA SUBCAPSULAR
ESTUDO CLÍNICO - EXPERIMENTAL

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA A
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS, COMO EXIGÊNCIA PARCIAL
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOU-
TOR EM MEDICINA.

ORIENTADOR: PROF. DR. NELSON RODRIGUES NETTO JUNIOR

CAMPINAS

1988

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Junior, pela orientação, estímulo e amizade.
- Ao Prof. Dr. Benedicto de Campos Vidal, pelo empenho na criação da prótese de colágeno e pelo precioso auxílio durante o estudo experimental.
- Ao Prof. Dr. Mario Mantovani, pela participação ativa e incentivo à minha vida acadêmica.
- Ao Prof. Dr. Athanase Billis, pelo processamento e revisão do material histológico.
- A Profa. Dra. Maria Inês Fini, pelo apoio incondicional e revisão do texto.
- Aos colegas e amigos Ubirajara Ferreira, Sérgio Akira Kague e Sylvio Magalhães Castro Neto, pela colaboração na fase experimental.
- A Sra. Rosana Celestina Morandin Ribeiro de Paiva e Srs. William Adalberto Silva e Gomes Sarmento Alvim do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, pelo incansável apoio oferecido ao longo do estudo experimental.
- A Elisabeth Justi Rodrigues, pela dedicação e pela colaboração inestimável nas várias fase deste trabalho.
- Aos meus amigos que direta ou indiretamente concorreram para a elaboração deste estudo.

Aos meus pais MARIA GRACINDA e
ADEMAR, e a minha filha THAIS.

ÍNDICE

I - Introdução	02
II - Material e Método	
1. Estudo Experimental.	11
1.1. Material.	11
1.2 Método.	11
1.3 Anestesia	12
1.4 Técnica Cirúrgica	12
1.5 Sacrifício dos Animais.	13
1.6 Avaliação Volumétrica Testicular.	13
1.7 Exame Anátomo-Patológico.	13
1.8 Análise Estatística	13
2. Estudo Clínico	13
2.1 Casuística.	14
2.1.1 Grupo Etário.	14
2.1.2 Grupo Étnico.	14
2.2 Método.	14
2.3 Estadiamento.	15
2.4 Técnica Cirúrgica	18
2.5 Avaliação Volumétrica dos Testícu- los	22
2.6 Avaliação Hormonal.	22
2.7 Avaliação Psicológica	23
III - Resultados	
3.1 Estudo Experimental	25
3.1.1 Avaliação Volumétrica dos Tes- tículos	25

3.1.2	Avaliação Histológica dos Testículos	28
3.2	Estudo Clínico	39
3.2.1	Ato Cirúrgico	39
3.2.1.1	Complicações	39
3.2.2	Avaliação Volumétrica Testicular	39
3.2.3	Avaliação Hormonal	42
3.2.4	Avaliação Psicológica.	44
VI - Discussão		
4.	Considerações sobre o colágeno.	46
4.1	Estudo Experimental	53
4.1.1	Avaliação Volumétrica Testicular	53
4.1.2	Avaliação Histológica dos Testículos	54
4.1.2.1	Avaliação Histológica aos 30 dias	54
4.1.2.2	Avaliação Histológica aos 90 dias	58
4.2	Estudo Clínico	59
4.2.1	Técnica Cirúrgica	59
4.2.1.1	Ato Cirúrgico	59
4.2.1.2	Pós Operatório.	61
4.2.1.3	Complicações.	61
4.2.2	Avaliação Volumétrica Testicular	62

4.2.3	Avaliação Hormonal	64
4.2.4	Avaliação Psicológica.	69
V	- Conclusões	71
VI	- Referências Bibliográficas	73
VII	- Resumo	85
VIII	- Summary	88

I N T R O D U Ç Ã O

No homem adulto a próstata é uma glândula de consistência fibroelástica e de forma cônica, achatada anteroposteriormente.

O tamanho da glândula é variável apresentando como média 3.4 cm de comprimento, 4.4 cm de largura e 2.6 cm de altura (Lich et alii, 1978).

Na posição ortostática, a próstata relaciona-se superiormente com a bexiga, inferiormente com o diafragma urogenital, anteriormente com o pube e posteriormente com o reto.

Anteriormente ele é fixado pelos ligamentos pubo prostáticos, havendo também outro elemento de fixação que é uma condensação conjuntiva que se estende das bordas laterais da glândula até o reto, chamada de fascia de Denonvillier.

A próstata apresenta dois tipos de glândulas distintas, as externas e as internas ou periuretrais e possui uma cápsula fibromuscular que envia prolongamentos para o interior da glândula, separando a porção externa em lóbulos, cujos ápices convergem para a parte posterior da uretra (Lich et alii, 1978).

As glândulas externas contribuem com a maior parte para com o volume da glândula e apresentam um arranjo concêntrico, ramificado formando estruturas semelhantes a folículos. Os ductos assim formados, aproximadamente doze, seguem a curvatura posterior da próstata para entrar na uretra ao lado do verumontano.

As glândulas externas são recobertas por epitélio composto por uma ou duas camadas de células

cilíndricas apoiadas na membrana basal que é circundada por musculatura lisa (Lich et alii, 1978).

As glândulas internas constituem uma pequena porção da próstata e dividem-se em dois grupos: grupo mucoso - localizado no soalho da uretra e semelhantes as glândulas de Littre da uretra anterior; grupo submucoso cujos ductos posteriormente seguem os ductos das glândulas do grupo externo.

Esta estrutura glandular é responsável por aproximadamente 95% do volume ejaculado, sendo veículo e propiciando condições bioquímicas adequadas para os espermatozoides (Sherins, Howards, 1978).

A próstata é uma glândula de grande importância clínica por ser sede de processos inflamatórios congestivos, hiperplásicos e principalmente neoplásicos.

O adenocarcinoma da próstata, responsável por 17% de todas as neoplasias do sexo masculino, é a terceira causa mais frequente de morte por câncer em homens acima de 55 anos nos Estados Unidos da América do Norte sendo superado apenas pelos canceres de pulmão e colo-retal (Silverberg, Holleb, 1975).

A incidência de adenocarcinoma da próstata em necrópsias realizadas em homens acima de 50 anos de idade mostrou incidência variável de 12 a 46% sendo que apenas 1/3 dos casos encontrados em necrópsias apresentavam manifestação clínicas (Andrews, 1949).

Este fato reflete claramente a disparidade entre a incidência e a mortalidade, o que pode ser

explicado pela ampla variação do potencial biológico dessa neoplasia que é responsável por apenas 30% das mortes dos indivíduos portadores desse tumor (Gleason, 1977).

No início deste século o diagnóstico de adenocarcinoma da próstata raramente era feito antes que o paciente se apresentasse em estágio avançado, sendo limitado ao toque retal e radiografias que demonstravam lesões ósseas metastáticas, pois, a instrumentação endoscópica era ainda bastante precária.

A obstrução da uretra prostática era tratada por cistostomia suprapúbica e a única maneira disponível naquela ocasião, para reduzir a massa tumoral era a radioterapia de ortovoltagem cujas complicações como retite e cistite actínicas produziam com frequência sintomas mais graves que a doença de base (Hodges, 1987).

Naquela época a contribuição mais significativa para o conhecimento da fisiologia prostática foi feita por Huggins et alii, 1939, que num modelo experimental em cães criou uma fístula prostática separando cirurgicamente a próstata da bexiga cujo colo era fechado e uma cistostomia realizada. Assim a secreção prostática podia ser colhida pela uretra quando estimulada pela pilocarpina. Estes autores estudaram ainda os efeitos de ablação da tireóide, adrenais e testículos sobre a secreção prostática.

Outros estudos experimentais em cães mostraram que após a castração ou administração parenteral de estrógeno havia diminuição da secreção prostática, redução macroscópica do volume da glândula e alterações his-

tológicas caracterizados pela atrofia dos ácinos prostáticos. Verificou-se também que a administração de testosterona causava reversão destas alterações que ocorriam no animal castrado.

Além disso, observou-se que quando a função prostática estava sendo estimulada pela administração de testosterona o uso concomitante de estrógeno em doses biológicas neutraliza o efeito do andrógeno (Huggins e Clark, 1940).

Nessa época outros pesquisadores descreveram a elevação sérica anormal das fosfatases ácida e alcalina nos pacientes portadores de câncer prostático com metástases ósseas (Gutman e Gutman, 1938).

"Com o acúmulo ordenado dessas observações científicas no animal de experimentação a transferência destes achados para o câncer prostático humano tornou-se um imperativo" (Hodges, 1987).

A orquiectomia como tratamento paliativo do adenocarcinoma prostático avançado foi introduzida no final de 1939 e a resposta ao tratamento foi extremamente animadora (Huggins e Hodges, 1941).

Embora eficaz como tratamento paliativo do adenocarcinoma prostático avançado, a orquiectomia apresentava inconvenientes de ordem psíquica e estética, causados pela castração e eventualmente síndrome dolorosa causada pela ligadura do cordão espermático.

A orquiectomia subcapsular foi introduzida como resposta a esses problemas, tornando-se a forma de castração mais utilizada nos Estados Unidos da América

do Norte (Riba, 1942).

Estudos realizados em fragmentos de albugínea, em 18 pacientes submetidos a orquiectomia subcapsular, demonstraram em 15 deles células semelhantes as de Leydig no interior da referida túnica. Estas células extra parenquimatosas foram consideradas células de Leydig verdadeiras mesmo sem avaliação do ponto de vista funcional (McDonald e Calams, 1959).

A eficácia deste procedimento cirúrgico, no sentido de reduzir os níveis séricos de testosterona, foi ainda mais questionada quando se detectou a elevação dos níveis séricos de androsterona e etiocolanolona, após o teste de estímulo para secreção de testosterona, pela administração parenteral de gonadotrofina coriônica humana (HCG) (O'Connor et alii, 1963).

A orquiectomia subcapsular caiu então em desuso.

Mais tarde, um estudo prospectivo multicêntrico, comparando os resultados obtidos com a orquiectomia e com a estrógenoterapia, revelou que a sobrevivência era menor neste último grupo devido a complicações cardíaco-vasculares induzidas por este hormônio (VACURG, 1967).

Além disso, a estrógenoterapia apresenta vários efeitos colaterais, tais como, ginecomastia, impotência sexual, atrofia testicular, náuseas e, como foi citado anteriormente, complicações cardíaco-vasculares (Clark e Houghton, 1977).

Há que se salientar, ainda, que a estrógenoterapia não reduz a testosterona a níveis de castração de maneira uniforme, ao contrário do que ocorre na orquiectomia (Rodrigues Netto et alii, 1979). Com o desenvolvimento de técnicas laboratoriais que permitiam a avaliação quantitativa da testosterona sérica, a orquiectomia subcapsular foi então reavaliada.

O primeiro trabalho comparando os níveis séricos de testosterona em pacientes submetidos à orquiectomia total e orquiectomia subcapsular após teste de estímulo com HCG não demonstrou diferença significativa entre as duas técnicas cirúrgicas (Burge et alii, 1976).

Outros autores confirmaram os achados de Burge e colaboradores demonstrando que a orquiectomia subcapsular reduzia a testosterona sérica a níveis de castração mesmo após estímulo com HCG (Clark e Houghton, 1977; Palma e Rodrigues Netto, 1987).

Estudos experimentais realizados em ratos, comparando a redução sérica da testosterona em animais submetidos a orquiectomia total e subcapsular, confirmaram a eficácia dos dois métodos (Tacker et alii, 1980 ; Verdu Tartajo et alii, 1983).

Após esses estudos a orquiectomia subcapsular voltou a fazer parte do repertório cirúrgico de muitos urologistas, porém a substancial redução volumétrica da glândula, que ocorre com a retirada do parênquima torna o procedimento insatisfatório do ponto de vista estético e psicológico.

Finalmente, a introdução da prótese

testicular de silicone no interior da túnica albugínea, após orquiectomia subcapsular, tornou o procedimento bastante satisfatório, tanto do ponto de vista funcional quanto estético (Short, 1984).

Aos fatos históricos aqui mencionados acrescenta-se a participação dos interesses da indústria farmacêutica (Giovanni, 1979), que vem influenciando a terapêutica do câncer avançado da próstata, no sentido de preterir o tratamento paliativo cirúrgico em favor do tratamento clínico.

Apoiado no fato de não haver até o presente momento; dentre os vários fármacos disponíveis, nenhum tratamento mais eficaz que a orquiectomia no sentido de reduzir os níveis séricos de testosterona (Resnick, 1984; Smith, 1987); na constatação de que a orquiectomia total vem apresentando problemas de ordem psíquica decorrentes da castração (Riba, 1942; Burge et alii, 1976; Clark e Houghton, 1977) e dado o alto custo das próteses testiculares de silicone, fator este limitante para sua ampla utilização em nosso meio, optou-se, nesse estudo pela utilização experimental de próteses testiculares biológicas.

A prótese biológica utilizada foi elaborada com colágeno liofilizado e tratado com glutaraldeído.

A escolha deste material deve-se ao fato de ser o colágeno biocompatível, de ter sido utilizado com sucesso no reparo de lesões da pele, principalmente em queimaduras e áreas doadoras (Pontén e Nordgaard, 1976) e também na forma injetável na correção de defeitos da pe-

le (Pitanguy et alii, 1983).

Além disso, vem sendo amplamente utilizado em cirurgia vascular (Abbott e Austen, 1975), em neurocirurgia (Rybock e Long, 1977) e cirurgia ginecológica entre outras (Chvapil, 1973; Cameron, 1978).

Avaliações experimentais continuam sendo feitas como por exemplo próteses ureterais (Tachibana et alii, 1985).

Acrescenta-se a estes, o fato de ser o seu custo bastante acessível, comparável ao de uma esponja de colágeno usada para fins hemostáticos.

A prótese utilizada neste trabalho foi desenvolvida pelo Prof. Dr. Benedicto de Campos Vidal, no Departamento de Biologia Celular da Universidade Estadual de Campinas.

O presente trabalho teve por objetivo pesquisar a viabilidade da utilização do colágeno liofilizado e tratado com glutaraldeído como prótese testicular na orquiectomia subcapsular e suas implicações estéticas, funcionais e psicológicas.

M A T E R I A L

E

M É T O D O

O presente trabalho foi composto em duas fases:

1. Estudo Experimental
2. Estudo Clínico

O estudo experimental, foi executado no laboratório do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

O estudo clínico, foi realizado através da Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas, no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

1. ESTUDO EXPERIMENTAL

1.1 - Material

Foram utilizados 30 ratos machos da linhagem Wistar, pesando de 250 a 300 gramas, com peso médio de 280 gramas, com idade média de 5 meses, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas.

1.2 - Método

Realizou-se orquiectomia subcapsular bilateral em 30 ratos que foram, reunidos em dois grupos de quinze denominados A e B.

Todos os animais receberam implante de prótese testicular de colágeno de 1 cm³ de volume colocada no interior da túnica albugínea, do lado esquerdo, sendo que no lado direito a túnica albugínea foi apenas suturada, servindo como controle.

Os animais do Grupo A foram sacrificada-

dos após 30 dias e os do Grupo B após 90 dias da cirurgia.

Os testículos de todos os ratos foram submetidos a avaliação volumétrica e a seguir fixados em formol a 10% e encaminhados para exame anátomo-patológico.

1.3 - Anestesia

Os animais foram anestesiados pela inalação de éter etílico colocado em uma redoma de vidro. Durante o ato cirúrgico, a manutenção da anestesia foi conseguida através de um tubo plástico contendo algodão embebido em éter etílico, no qual se introduzia parcialmente a cabeça dos animais.

1.4 - Técnica Cirúrgica

Os ratos anestesiados foram colocados em decúbito ventral sobre um painel cirúrgico apropriado e imobilizados pela fixação de seus membros. A seguir, realizou-se a tricotomia da bolsa escrotal, a limpeza com água e sabão, seguida de anti-sepsia com solução de álcool iodado na proporção de 10:1, empregando-se todos os preceitos da técnica asséptica.

A incisão escrotal mediana foi realizada na rafe escrotal a bisturi. Após a abertura da bolsa escrotal os testículos foram identificados e isolados. A túnica albugínea do testículo foi incisada bilateralmente a bisturi, longitudinalmente na face oposta ao epidídimo, desde o polo superior até o inferior. As margens da incisão foram reparadas com pinças de Halsted e o parênquima testicular foi retirado por dissecação romba. Ao nível do hilo do testículo a artéria testicular foi seccionada e posteriormente cauterizada.

A seguir, introduziu-se a prótese testicular de colágeno no interior da túnica albugínea do lado esquerdo que foi fechado com pontos contínuos de categute 5-0 cromado. A túnica albugínea direita foi fechada da mesma maneira, porém não foi colocada a prótese no seu interior. A bolsa escrotal foi fechada com pontos separados de categute 4-0 cromado.

1.5 - Sacrifício dos Animais

Todos os animais foram sacrificados pela inalação em atmosfera saturada de éter etílico, numa redoma de vidro por 30 minutos.

1.6 - Avaliação Volumétrica Testicular

Após o sacrifício de cada animal, a bolsa escrotal foi reaberta e ambos os testículos foram retirados para avaliação volumétrica.

O método adotado foi o de subtração volumétrica, utilizando-se uma bureta de 20 cm³ na qual foi colocado 15 ml de solução salina 0,09%. A seguir, a peça cirúrgica a ser avaliada foi submersa na solução salina e do volume obtido foi subtraído o volume inicial, obtendo-se assim o volume testicular.

1.7 - Exame Anátomo-Patológico

Após a avaliação volumétrica os testículos foram fixados em solução de formol a 10% e encaminhados para processamento de lâminas para microscopia óptica e corados pelo método de Hematoxilina-eosina (H.E.).

1.8 - Análise Estatística

A avaliação volumétrica dos testículos que receberam o implante de colágeno foi comparada com a

dos testículos que não receberam a prótese e a diferença dos volumes foi analisada estatisticamente pelo método do X^2 .

2. ESTUDO CLÍNICO

2.1 - Casuística

A presente casuística é composta de 15 pacientes portadores de adenocarcinoma da próstata estágio D e que foram submetidos a orquiectomia subcapsular no período de 1983 a 1985 no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

2.1.1 - Grupo Etário

A idade variou de 59 a 80 anos com a mediana de 68 anos.

2.1.2 - Grupo Étnico

Dos quinze pacientes que compõem essa casuística 14 são brancos e 1 negro.

2.2 - Método

O diagnóstico do adenocarcinoma da próstata foi realizado através de critérios clínicos e anátomo-patológico.

Os pacientes apresentavam queixa de prostatismo com sintomas obstrutivos como: hesitância, intermitência, diminuição do jato urinário e gotejamento terminal, e sintomas irritativos como urgência miccional, polaciúria, disúria e noctúria.

A avaliação clínica, inclui além de história, exame físico com especial atenção ao toque retal, exames de urina tipo I, urocultura e dosagens de uréia e creatinina séricas.

Durante o exame físico o toque retal foi realizado com o intuito de se avaliar o tamanho da próstata, a consistência, limites, presença de sulco mediano, dor, edema e mobilidade.

O diagnóstico anátomo-patológico foi estabelecido através da biópsia transretal da próstata, realizada no centro cirúrgico sob anestesia local pela introdução de geléia de lidocaína a 2% na ampola retal. Os fragmentos foram retirados utilizando-se agulhas Vym-Silverman, punccionando-se os lobos prostáticos direito e esquerdo.

Na graduação histológica foi utilizado o sistema Gleason (Gleason, 1977; Palma e Rodrigues Netto, 1987).

2.3 - Estadiamento

O estadiamento tumoral tem por objetivo verificar a extensão da lesão primária e o envolvimento de outras estruturas tendo, portanto, um caráter anatômico.

No adenocarcinoma da próstata o estadiamento é clínico-cirúrgico e inclui:

- Exame físico com destaque para o toque retal;
- Dosagem de fosfatases alcalina e ácidas total e fração prostática;
- Avaliação radiológica através de urografia excretora e radiografia de tórax.
- Mapeamento ósseo.

Não havendo evidência de doença generalizada pelo métodos propedêuticos não invasivos, a linfadenectomia pélvica está indicada com a finalidade de detectar

eventual comprometimento metastático ganglionar (Palma et alii, 1987).

A cirurgia é realizada através da incisão à Pfannenstiel, retroperitoneal e bilateralmente nos territórios dos vasos ilíacos externos, ilíacos internos e do nervo obturador.

Os limites de dissecação são: a margem lateral da artéria ilíaca interna e a margem medial da artéria ilíaca externa, incluindo-se a cadeia ganglionar do nervo obturador até o soalho pélvico (figura 1).

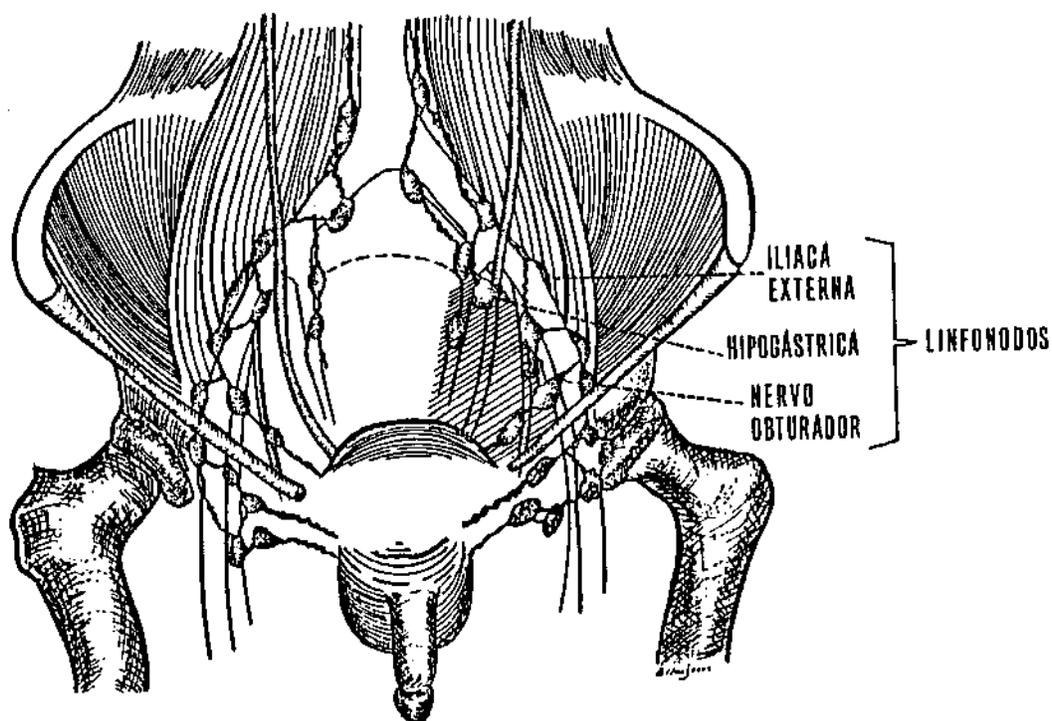


FIGURA 1. Limites de dissecação da linfadenectomia pélvica.

Com base nesses critérios os pacientes foram assim estadiados, segundo McLaughlin, 1976:

ESTÁDIO A - Este estágio é eminentemente um estágio anátomo-patológico, e compreende aqueles tumores limitados à próstata que não são detectadas clinicamente.

O diagnóstico, portanto, é feito pelo exame anátomo-patológico dos pacientes operados por hiperplasia nodular da próstata.

Este estágio é subdividido em:

A1 - Presença de tumor em um número de fragmentos examinados menor ou igual a cinco.

A2 - Presença de tumor em mais de cinco fragmentos.

ESTÁDIO B - O estágio B tem a expressão clínica de um nódulo palpável e confiando ao tecido prostático. Este estágio é subdividido em:

B1 - Nódulo único menor que 1,5 cm de diâmetro.

B2 - Nódulo palpável maior que 1,5 cm ou envolvimento de dois lobos prostáticos.

ESTÁDIO C - No estágio C encontram-se os tumores que clinicamente ultrapassaram a cápsula prostática porém ainda não apresentam metástases.

ESTÁDIO D - O estágio D compreende os tumores prostáticos com metástases detectáveis por métodos clínicos ou cirúrgico, sendo subdividido em:

D1 - Nessa classificação são enquadrados os tumores clinicamente classificados em A, B ou C e

cuja linfadenectomia revelou a presença de metástases ganglionares.

D2 - Esse estágio compreende os pacientes portadores de câncer prostático com metástases diagnosticadas clinicamente.

2.4 Técnica Cirúrgica

Todos os pacientes portadores de adenocarcinoma prostático estágio D foram submetidos à orquiectomia subcapsular, sob anestesia raquídea.

O acesso aos testículos é obtido através de uma incisão transversal, de aproximadamente 5 cm, infra-púbica (Kelâmi, 1977, 1978), isolando-se os cordões espermáticos bilateralmente no trajeto sobre o púbis. (figura 2).

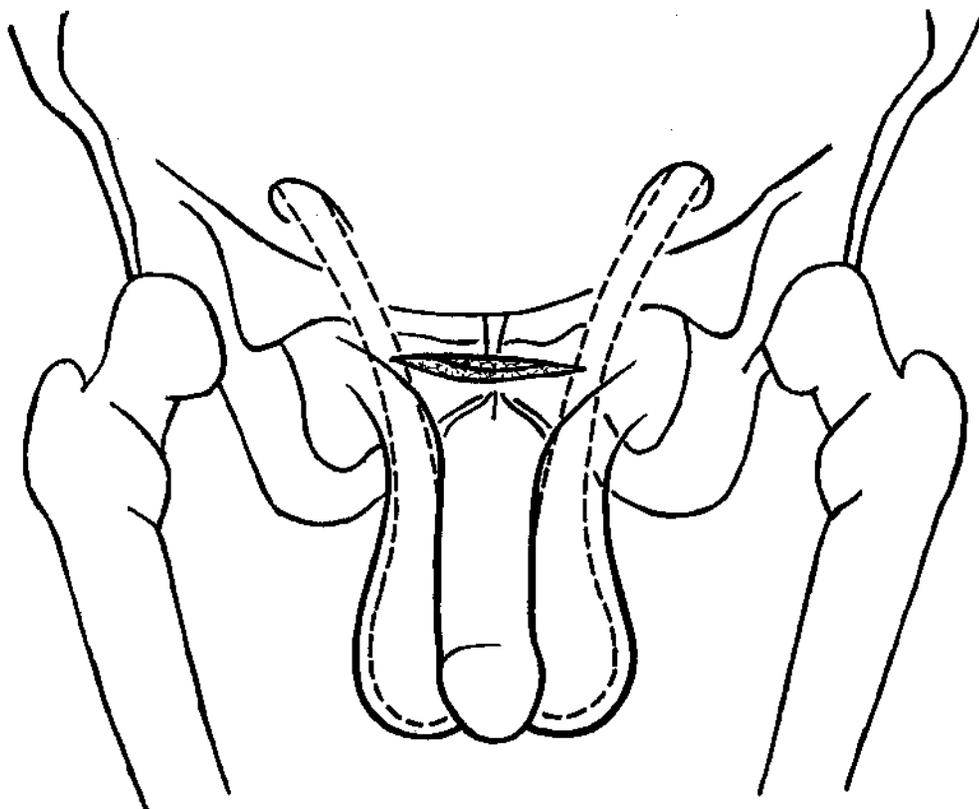


FIGURA 2. Incisão infra-púbica

Após o isolamento do cordão, traciona-se o mesmo até que o testículo envolto por suas túnicas fibro-areolares seja exposto através da incisão infra-púbica, tendo-se o cuidado de não romper o gubernáculo (figura 3 - 4).

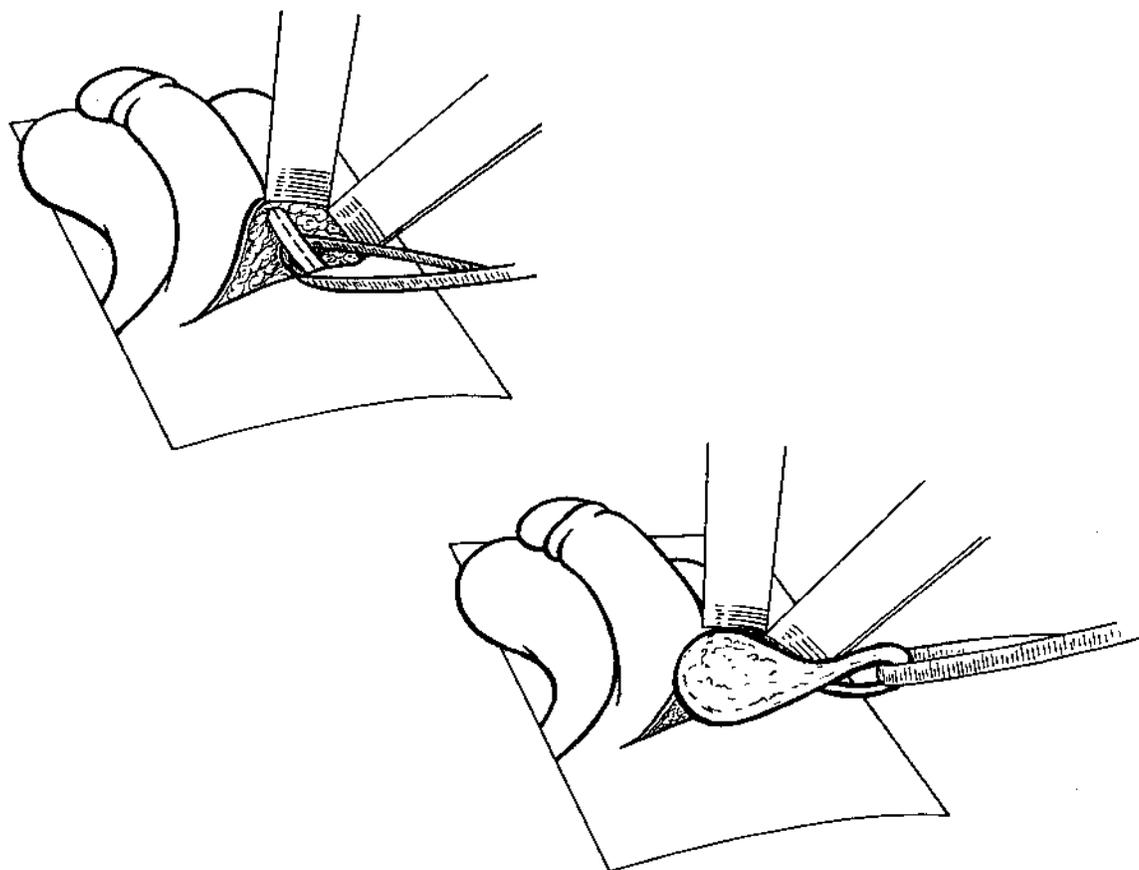


FIGURA 3 - 4 Isolamento do cordão espermático e exposição do testículo com seus envoltórios.

A seguir o envoltório fibro-areolar é aberto longitudinalmente expondo o testículo, cuja túnica albugínea é aberta também longitudinalmente, do polo superior ao inferior, na face oposta ao epidídimo. As bordas da incisão são reparadas com pinças de Kelly e o parênquima testicular retirado por dissecação romba (figura 5 - 6).

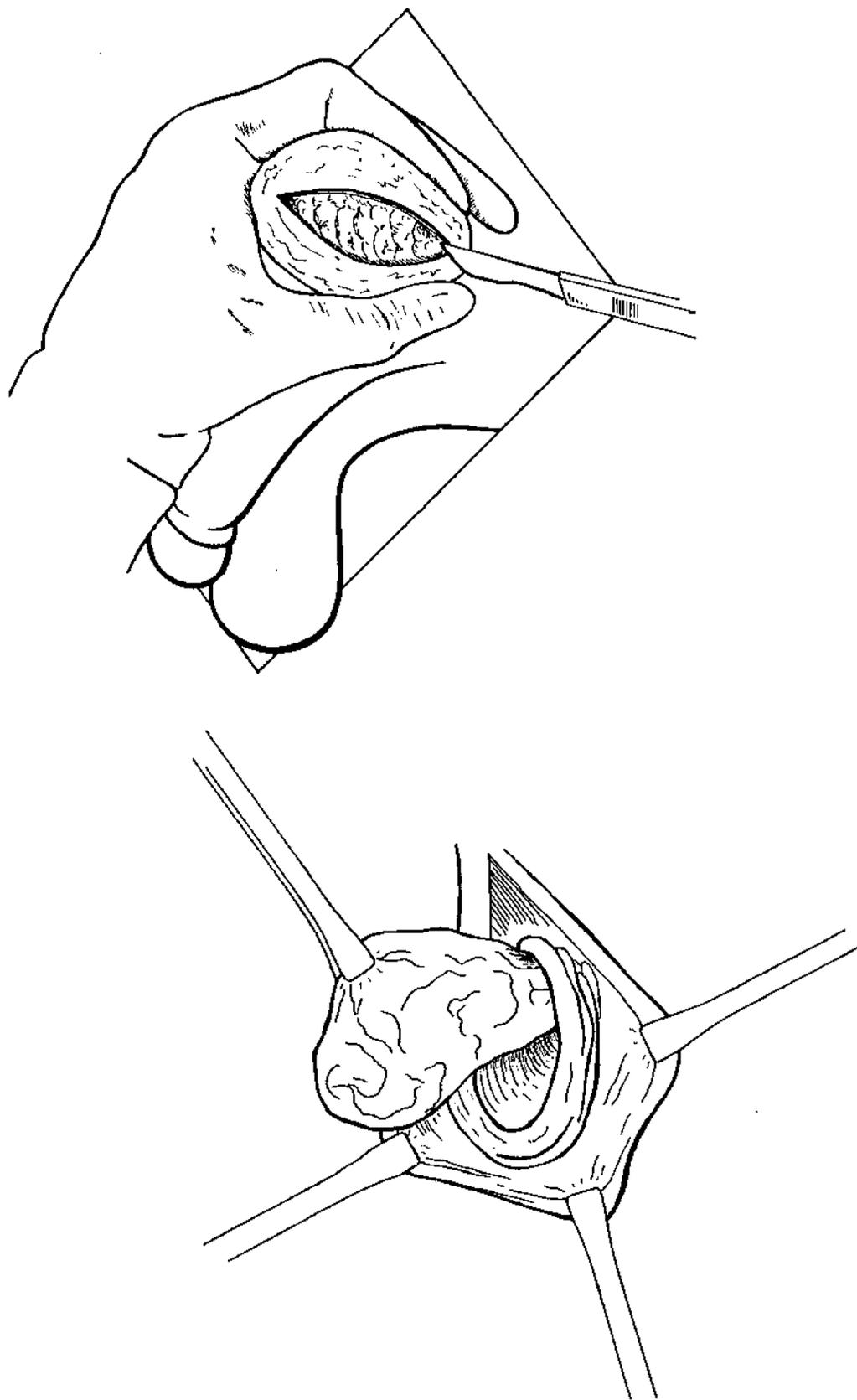


FIGURA 5 - 6 Abertura longitudinal da túnica albugínea e retirada do parênquima testicular.

Ao nível do hilo testicular deve-se proceder a curetagem da albugínea e posteriormente à eletrocoagulação dos vasos. Após a hemostasia da face interna da túnica albugínea a prótese de colágeno é introduzida e a incisão fechada com sutura contínua de categute 4-0 cromado (figura 7 - 8). O envoltório fibro-areolar do testículo é fechado com pontos separados de categute 4-0 cromado.

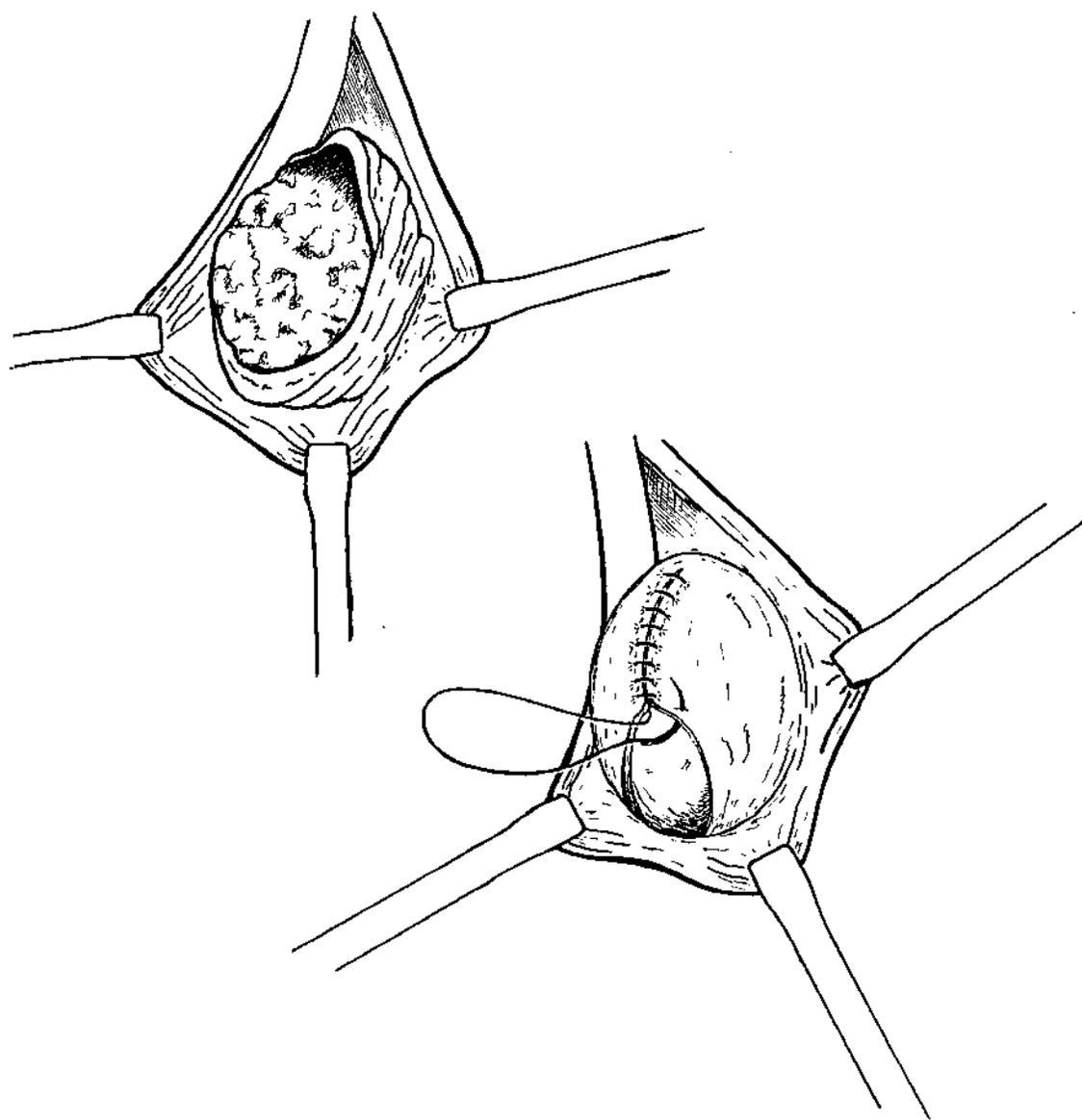


FIGURA 7 - 8 Introdução da prótese de colágeno e sutura da túnica albugínea.

Como não houve rotura do gubernáculo, o testículo retorna à sua posição original simplesmente pela tração caudal da pele da bolsa escrotal.

O mesmo procedimento foi realizado no testículo contralateral.

A incisão infra-púbica é suturada por planos, aproximando-se o tecido celular subcutâneo com pontos separados de categute 3-0 simples e a pele com pontos intradérmicos de nylon 4-0.

2.5 Avaliação Volumétrica dos Testículos

A avaliação volumétrica dos testículos foi obtida através do orquidômetro de YAMAGUCHI (Takahara et alii, 1983) no período pré-operatório, e após 6, 12 e 18 meses.

2.6 Avaliação Hormonal

Todos os pacientes foram submetidos a dosagem de testosterona sérica, colhida em 3 amostras, obedecendo o seguinte critério:

Primeira amostra - colhida no pré-operatório;

Segunda amostra - colhida 1 semana após a orquiectomia subcapsular;

Terceira amostra - colhida 48 horas após a administração de 5000 UI de gonadotrofina coriônica humana (HCG) que corresponde ao teste de estímulo para a secreção de testosterona (Clark e Houghton, 1977).

As amostras de sangue foram centrifugadas e o soro conservado a -22°C até a determinação das dosagens.

O método utilizado foi de radioimunoensaio de fase sólida, pela contagem das desintegrações das partículas em um minuto, utilizando-se contador de raios gama autologic (Fox et alii, 1972).

2.7 Avaliação Psicológica

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre a finalidade e possíveis consequências do ato cirúrgico a que iriam ser submetidos, bem como da utilização de um novo material protético desenvolvido na Universidade Estadual de Campinas.

Periódicamente foram entrevistados pelo experimentador no sentido de serem identificadas possíveis dúvidas ou problemas de ordem psíquica decorrentes das alterações estéticas dos testículos.

R E S U L T A D O S

3.1 ESTUDO EXPERIMENTAL

3.1.1 - Avaliação Volumétrica dos Testículos.

Os resultados da avaliação dos volumes testiculares dos ratos do Grupo A encontram-se na Tabela I.

O volume do testículo esquerdo, que recebeu o implante de colágeno, foi sempre maior que o do contralateral. A diferença de volume variou de 0.5 a 3 ml com a diferença mediana de 1.5 ml.

O volume mediano do testículo esquerdo foi de 3ml e o volume mediano do testículo direito foi de 1.5 ml.

Os resultados da avaliação do volume testicular dos ratos do Grupo B encontram-se na Tabela II.

A diferença volumétrica variou de 0.3 a 2 ml com a diferença mediana de 1 ml.

O volume mediano do testículo esquerdo foi de 2 ml e o volume mediano do testículo direito foi 1 ml.

TABELA I

ESTUDO EXPERIMENTAL - RESULTADOS

VOLUME TESTICULAR EM ml APÓS 30 DIAS DO IMPLANTE DE PRÓTESE DE COLÁGENO EM ORDEM CRESCENTE DE DIFERENÇA VOLUMÉTRICA

	TESTÍCULO E	TESTÍCULO D	DIFERENÇA
1	2.0	1.5	0.5
2	1.5	1.0	0.5
3	2.5	1.5	1.0
4	2.5	1.5	1.0
5	4.0	3.0	1.0
6	2.5	1.0	1.5
7	2.5	1.0	1.5
8	4.0	2.5	1.5
9	2.5	1.0	1.5
10	3.0	1.5	1.5
11	3.5	1.5	2.0
12	4.0	2.0	2.0
13	3.0	1.0	2.0
14	3.5	1.0	2.0
15	4.0	1.0	3.0

TABELA II

ESTUDO EXPERIMENTAL - RESULTADOS

VOLUME TESTICULAR EM ml APÓS 90 DIAS DO IMPLANTE DE PRÓTESE DE COLÁGENO EM ORDEM CRESCENTE DE DIFERENÇA VOLUMÉTRICA

	TESTÍCULO E	TESTÍCULO D	DIFERENÇA
1	1.3	1.0	0.3
2	1.3	1.0	0.3
3	1.5	1.0	0.5
4	1.5	1.0	0.5
5	1.0	0.5	0.5
6	2.0	1.0	1.0
7	2.0	1.0	1.0
8	2.0	1.0	1.0
9	2.0	1.0	1.0
10	2.0	1.0	1.0
11	2.5	1.0	1.5
12	3.0	1.5	1.5
13	3.0	1.5	1.5
14	2.5	1.0	1.5
15	3.5	1.5	2.0

3.1.2 - Avaliação Histológica dos Testículos.

O exame dos testículos dos ratos do Grupo A à microscopia óptica, corados pela Hematoxilina-eosina, revelou que os testículos direitos se apresentavam como uma cápsula fibrosa enovelada, que correspondia à túnica albugínea vazia dobrada sobre si mesma, com discreto infiltrado polimorfonucleares. (FIGURA 9)

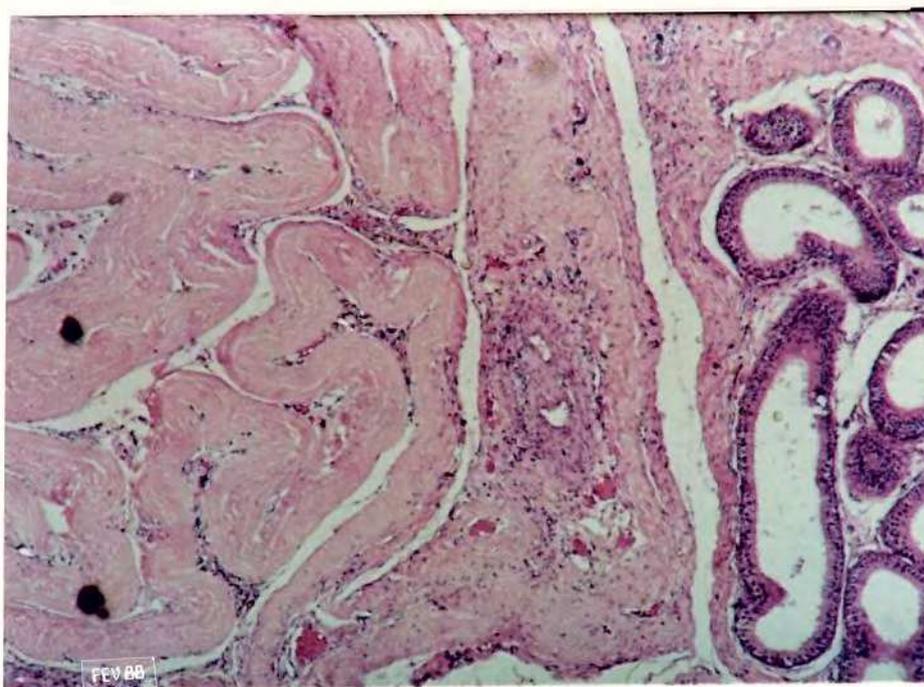


FIGURA 9 - Fotomicrografia de um corte de testículo direito de rato do Grupo A. Observa-se à direita alguns túbulos epididimários e a esquerda a túnica albugínea dobrada sobre si mesma. H.E.100X

Nesta fase podia-se detectar reação proliferativa com a presença de células gigantes no interior das quais se identificava fragmentos de fio cirúrgico de cor acastanhada.

Ao redor destas células observava-se fibroblastos e finas fibras de colágeno.

O infiltrado era de células mononucleares, predominantemente linfócitos. (FIGURA 10)

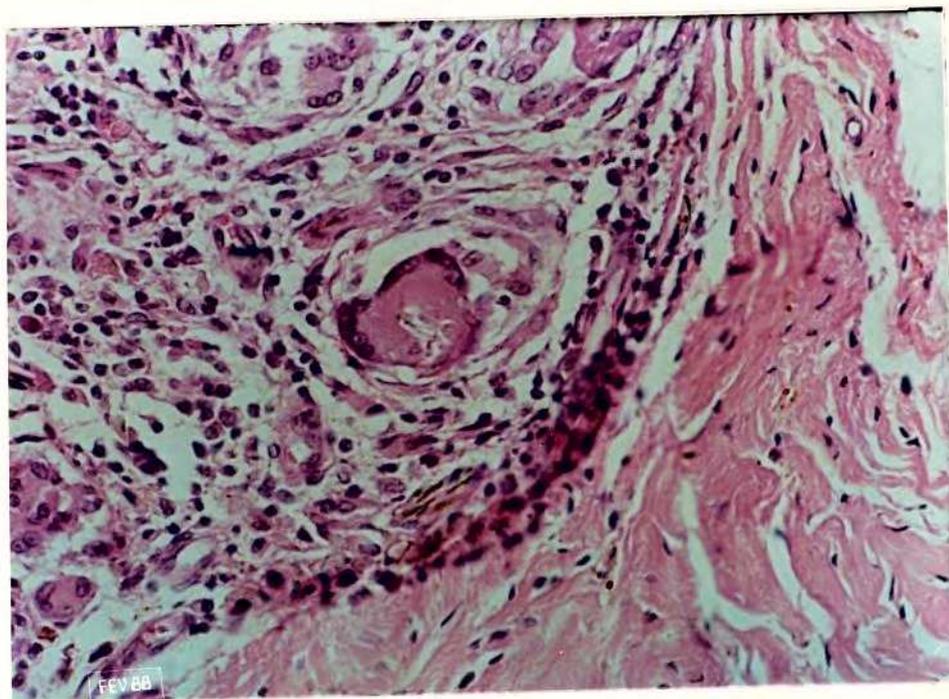


FIGURA 10 - Fotomicrografia de um corte de testículo direito de rato do Grupo A. Observa-se de um lado células musculares, ao lado da zona proliferativa onde se detecta células gigantes no interior das quais são vistos fragmentos de fio cirúrgico. H.E. 250X

A microscopia revelou que os testículos esquerdos apresentavam os túbulos seminíferos substituídos por substância de aspecto aparentemente amorfo, corada pela eosina e com leves tons de hematoxilina. Entre as malhas do implante viam-se restos celulares de infiltrado de polimorfonucleares muito bem representado na região limítrofe do implante. (FIGURA 11)

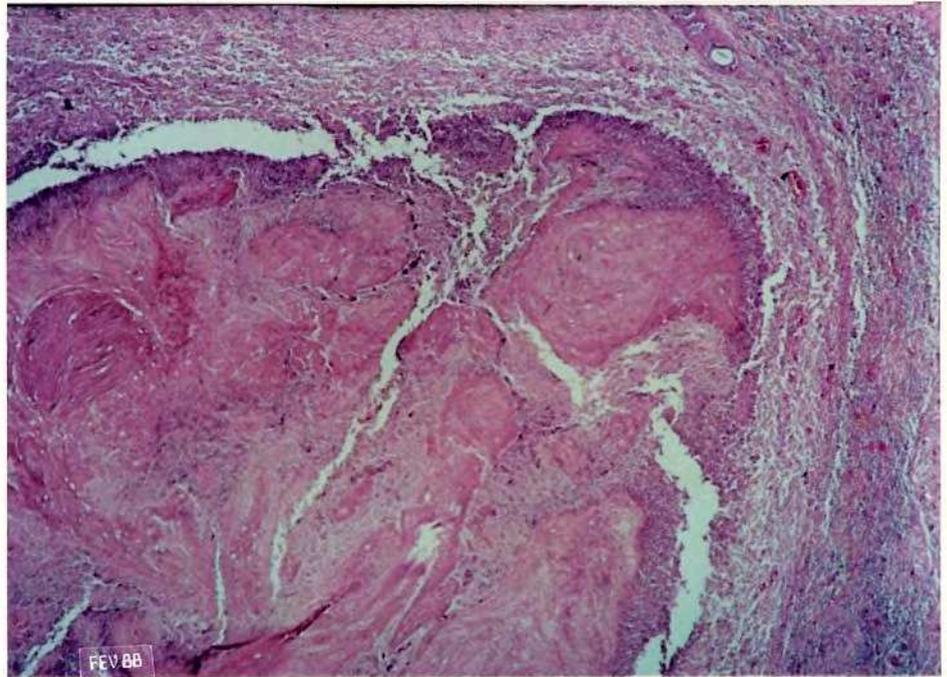


FIGURA 11 - Fotomicrografia de um corte de testículo esquerdo de rato do Grupo A. Observa-se a grande massa do implante de aspecto eosinófilo. Entre as malhas deste e a região limítrofe vêem-se restos de infiltrado de polimorfonucleares. Observa-se a presença de processo proliferativo e vasos neoformados na periferia. H.E.25X

Observação em maior aumento desta região revelou que o processo proliferativo começava a invadir o implante (FIGURA 12) e a birrefringência evidenciou a presença de fibras colágenas neoformadas. (FIGURA 13)

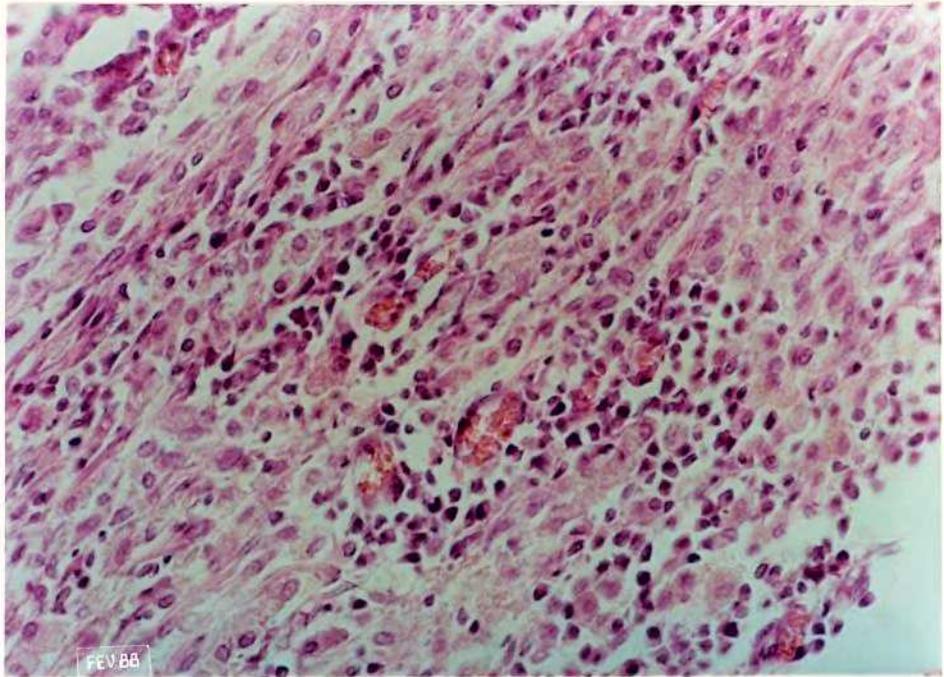


FIGURA 12 - Detalhe do corte anterior.

O processo proliferativo começa a invadir o implante. Observa-se fibras colágenas e vasos neoformados. H.E. 100X



FIGURA 13 - Pesquisa de birrefringência no corte anterior.

Observa-se o mesmo aspecto dos vasos e a birrefringência das fibras colágenas neoformadas. H.E.100X

A avaliação microscópica dos testículos direitos dos ratos do Grupo B, isto é, após 90 dias, revelou padrão semelhante aos dos testículos direitos dos ratos do Grupo A.

Nos testículos esquerdos observava-se no interior da túnica albugínea o implante de colágeno de aspecto lamelar envolto por região basófila que corresponde a restos de neutrófilos, porém sem piogenia ou células gigantes e ausência de áreas de liquefação do colágeno. (FIGURA 14)

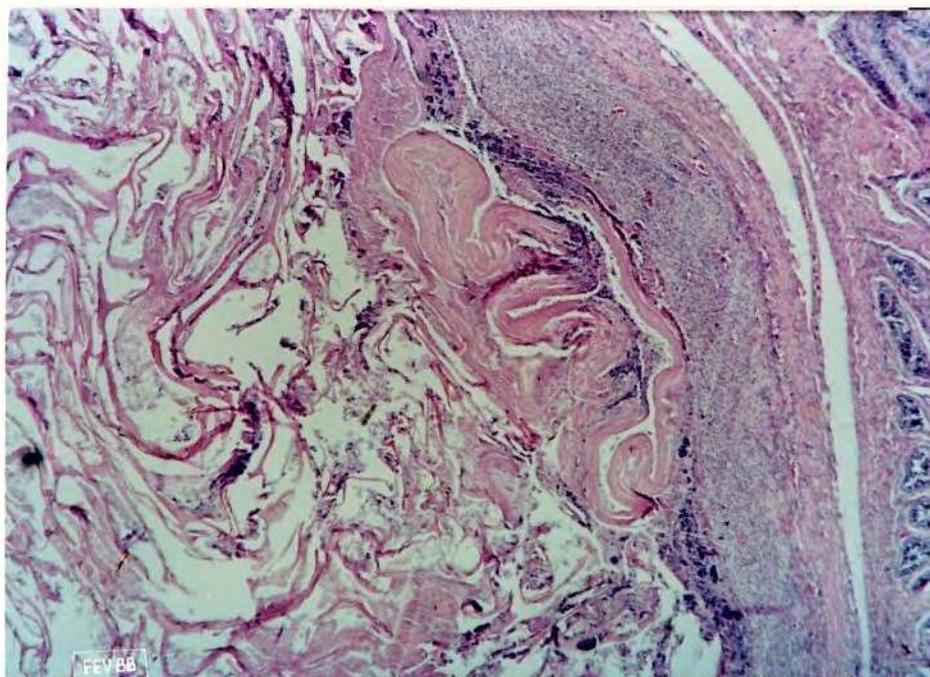


FIGURA 14 - Fotomicrografia de um corte de testículo esquerdo de rato do Grupo B. Observa-se o implante de colágeno de aspecto lamelar e ausência de células gigantes. H.E.100X

Além da birrefringência típica do implante observava-se na periferia do mesmo, zona com discreta birrefringência que corresponde a fibras colágenas neoformadas. (FIGURA 15)

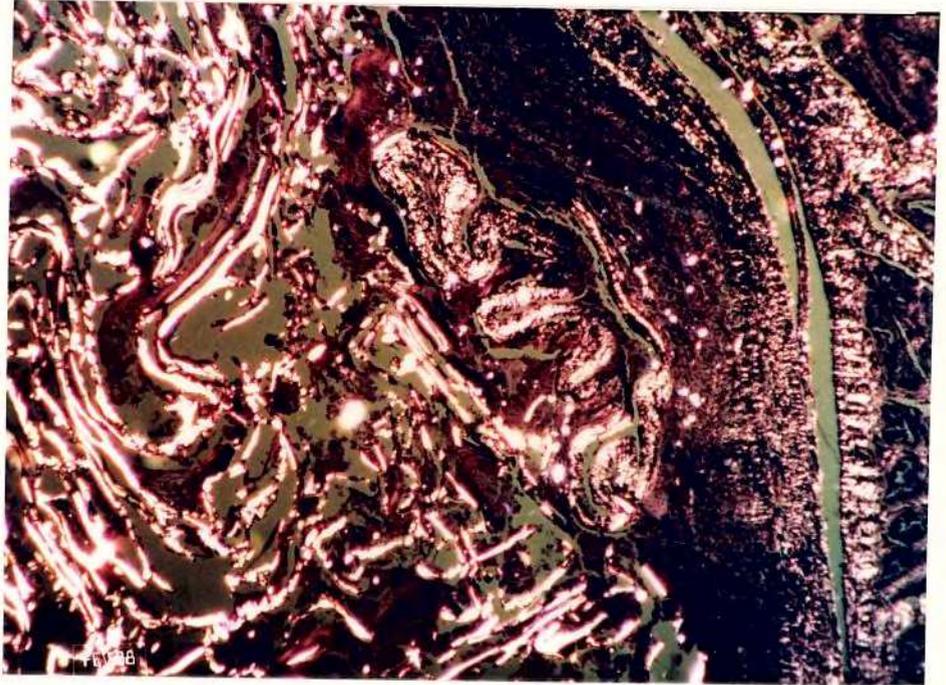


FIGURA 15 - Pesquisa de birrefringência no corte anterior. Observa-se o brilho intenso das fibras colágenas do implante contrastando com o brilho discreto ao redor destas. H.E.100X

A pesquisa de birrefringência com luz ultra-violeta, entre as fibras do implante revelou finas fibras neoformadas caracterizadas pela tênue birrefringência ao redor das fibras do implante francamente birrefringentes. (FIGURA 16)

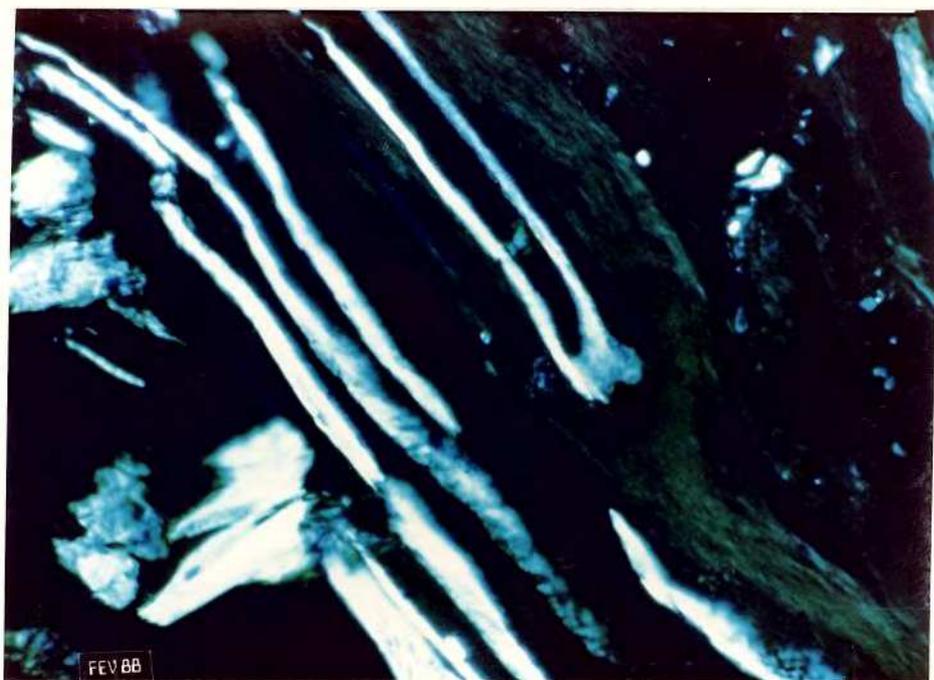


FIGURA 16 - Detalhe do implante de colágeno com pesquisa de birrefringência com luz ultra-violeta. A discreta birrefringência envolvendo algumas malhas altamente birrefringentes do implante corresponde a colágeno neoformado. H.E.1000X

Em outros cortes observava-se a predominância da fase proliferativa, a presença de fibroblastos no interior do implante, que é invadido por massa de células endoteliais e vasos neoformados. (FIGURA 17)

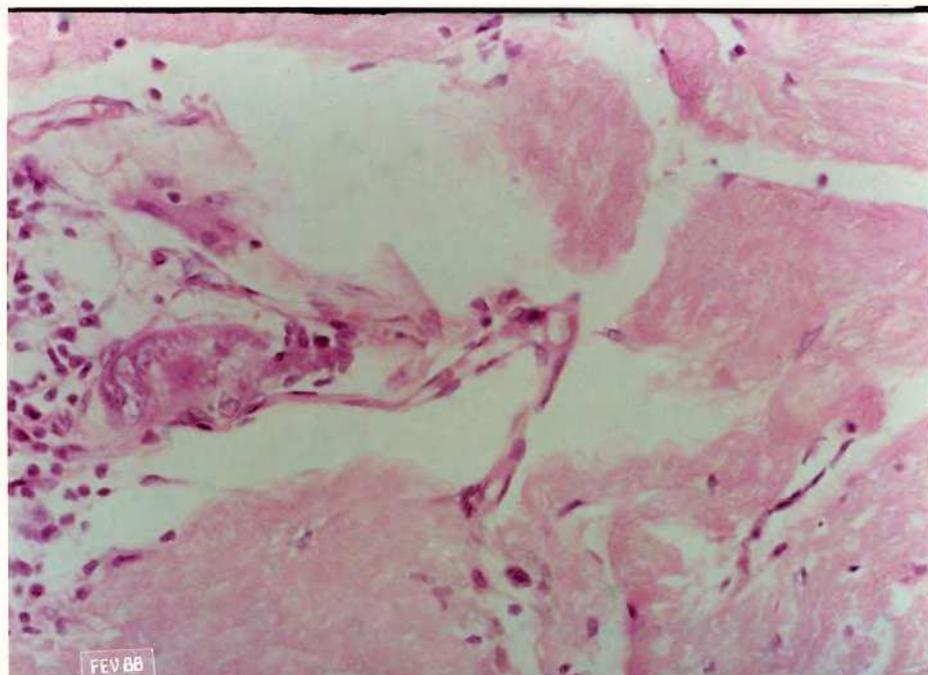


FIGURA 17 - Fotomicrografia do implante de colágeno aos 90 dias. Observa-se o implante invadido por fibroblastos e a presença da massa de células mesoteliais e ao centro um vaso neoformado H.E.100X

O maior aumento revelou que entre as malhas do implante invadido por fibroblastos há reação tipicamente proliferativa com a presença de vasos e fibras neoformadas (FIGURA 18), estas últimas caracterizadas pela discreta birrefringência. (FIGURA 19)

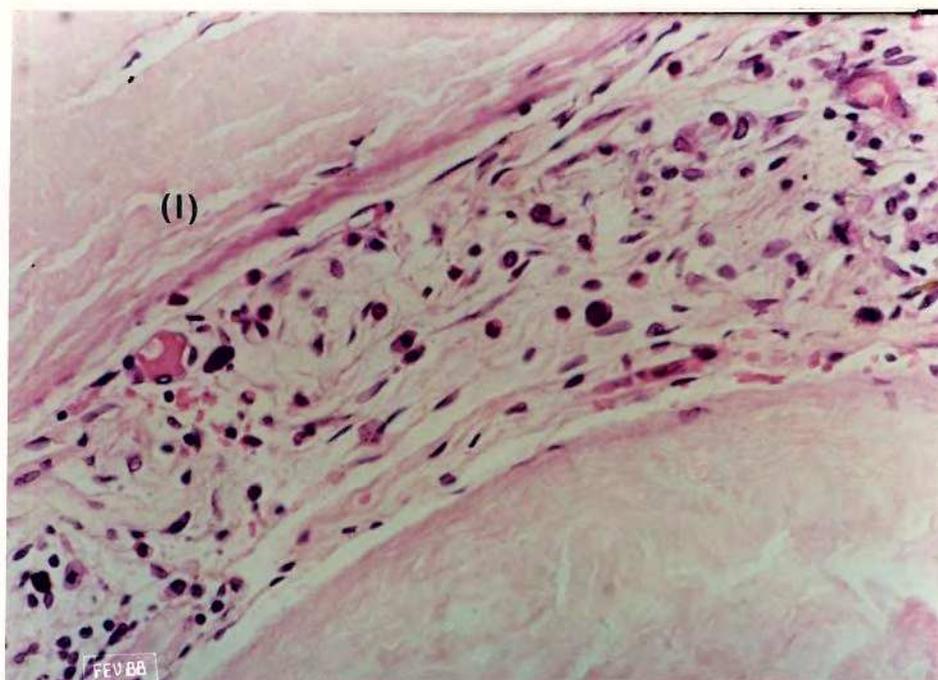


FIGURA 18 - Detalhe da micrografia anterior para tornar claro a presença de elementos que diagnosticam a organização do implante (I), tais como vasos neoformados e fibroblastos. Ainda presente infiltrado de mononucleares.H.E.250X

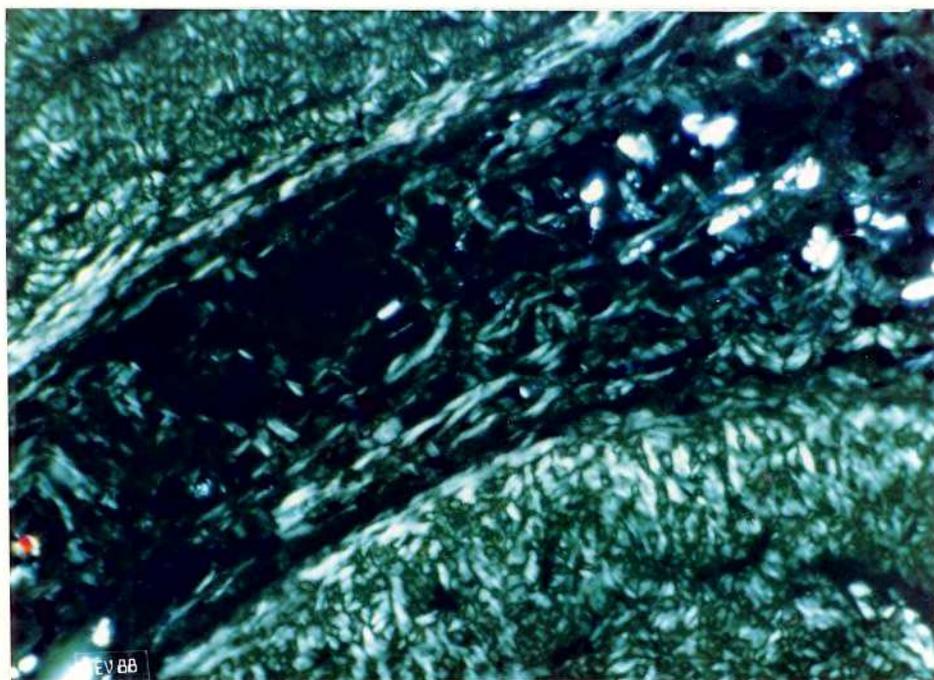


FIGURA 19 - Pesquisa de birrefringência no corte anterior. Observa-se material birrefringente de permeio aos elementos celulares. H.E.250X

3.2 ESTUDO CLÍNICO

3.2.1 - Ato Cirúrgico

O implante de prótese testicular de colágeno em seres humanos foi realizado em todos os pacientes por via infra-púbica sem dificuldades de ordem técnica.

3.2.1.1 - Complicações

Como complicação local houve formação de hematoma incisional em 1 paciente e edema persistente em outros dois. (Tabela III)

Não houve nessa série infecção da ferida operatória, contaminação do implante e nem sinais sugestivos de rejeição do implante.

3.2.2 - Avaliação Volumétrica Testicular.

A avaliação volumétrica dos testículos no período pré-operatório, e após 6, 12 e 18 meses do implante da prótese de colágeno encontram-se na tabela IV.

No período pré-operatório o volume testicular direito variou de 20 a 75 ml, com volume mediano de 35 ml e o volume testicular esquerdo, de 20 a 55 ml com volume mediano de 30 ml.

Após 6 meses do implante de colágeno o volume testicular direito variou de 15 a 60 ml, com volume

TABELA III

ESTUDO CLÍNICO - RESULTADOS

PRÓTESE TESTICULAR DE COLÁGENO	
COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	Nº
- Hematoma Incisional	1
- Edema Escrotal Persistente	2
TOTAL	3

TABELA IV

ESTUDO CLÍNICO - RESULTADOS

AVALIAÇÃO TESTICULAR EM ORDEM CRESCENTE DE VOLUME EM ml									
	PRÉ-OPERATÓRIO		6 MESES		12 MESES		18 MESES		
	D	E	D	E	D	E	D	E	
1	20	20	15	15	10	7	7	7	
2	25	20	20	15	10	10	7	7	
3	25	20	20	20	15	10	10	7	
4	30	25	20	20	15	15	10	10	
5	30	25	25	20	15	15	10	10	
6	30	25	25	20	20	15	15	10	
7	30	30	25	25	20	20	15	15	
8	35	30	30	25	20	20	15	15	
9	35	35	30	25	25	20	20	15	
10	35	35	30	30	25	25	20	25	
11	35	35	35	30	30	30	25	25	
12	45	35	40	35	30	35	35	30	
13	45	45	40	35	45	35	-	-	
14	45	45	40	35	45	35	-	-	
15	75	55	-	-	-	-	-	-	

* D: DIREITO

* E: ESQUERDO

mediano de 30 ml e o esquerdo, de 15 a 45 ml com volume mediano de 25 ml.

Aos 12 meses do implante de colágeno o volume testicular direito variou de 10 a 45 ml, com volume mediano de 20 ml, e o esquerdo de 7 a 35 ml, com volume mediano de 20 ml.

Após 18 meses do implante de colágeno o volume testicular direito variou de 7 a 35 ml, com volume mediano de 15 ml, e o esquerdo de 7 a 30 ml, com volume mediano de 15 ml.

O volume testicular mediano sofreu portanto redução de aproximadamente 50% após 18 meses da cirurgia.

Durante o período de avaliação dois pacientes foram a óbito devido à neoplasia entre o 6º e o 18º meses e houve perda do seguimento de outro doente devido à mudança de endereço.

3.2.3 - Avaliação Hormonal

Os resultados da determinação dos níveis séricos de testosterona nos 15 pacientes no período pré-operatório, 1 semana após a orquiectomia subcapsular e 48 horas após o teste de estímulo com HCG encontram-se na tabela V.

Os valores médios nas três amostras estão demonstradas na figura 20.

TABELA V

ESTUDO CLÍNICO - RESULTADOS

DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA EM ng/dl

	Pré-Operatório	Pós-Operatório	Pós-HCG
1	770	28	35
2	780	35	48
3	515	26	20
4	860	38	20
5	800	20	30
6	860	40	48
7	560	40	72
8	780	40	40
9	860	35	96
10	720	60	38
11	740	51	60
12	800	48	60
13	623	20	50
14	780	28	40
15	860	38	50

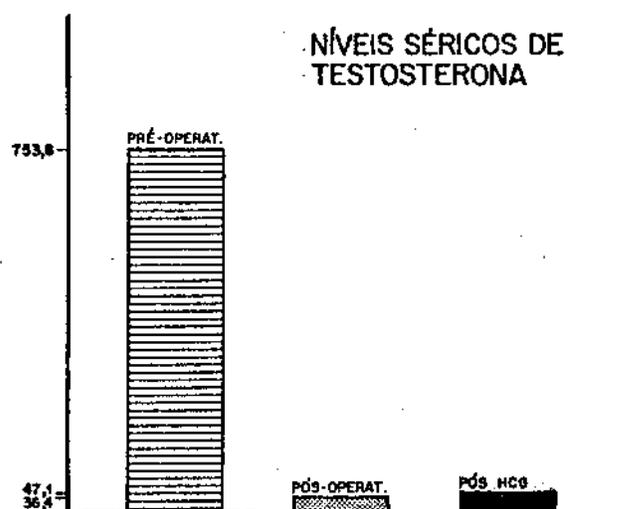


FIGURA 20 - Valores médios de testosterona no pré- e pós operatório e após teste de estímulo.

3.2.4 - Avaliação Psicológica

Durante o período de seguimento destes pacientes, as lentas alterações volumétricas testiculares que ocorreram não induziram a problemas de ordem psicológica, sendo que 3 desses pacientes não perceberam as alterações volumétricas ocorridas.

D I S C U S S Ã O

4. Considerações Sobre o Colágeno

A correção de defeitos através de infiltração de substâncias ou implante de materiais aloplásticos sempre foi uma idéia muito atraente.

Substâncias, tanto de origem vegetal quanto animal, foram utilizadas durante milênios por vários povos nos diversos campos da medicina. Sumerianos, fenícios, egípcios, gregos e romanos tinham conhecimento de numerosos óleos minerais e resinas dentre eles o betume e a nafta (Goldwyn, 1980).

Após a descoberta, para fins médicos da parafina em 1830, observou-se o seu uso progressivo como veículo, antisséptico e na hemostasia de vasos sanguíneos, até que efeitos colaterais, tais como embolia foram descritos.

A introdução do silicone como material biocompatível foi um grande avanço no setor de órteses e próteses, porém além do custo, esse material também pode apresentar reações adversas como migração, reações inflamatórias intensas, reabsorção óssea em certas áreas adjacentes ao implante, entre outras (Pitanguy, 1983).

O desenvolvimento de próteses biológicas vem sendo alternativa racional para tentar substituir em certas situações, os materiais aloplásticos.

O colágeno, como estrutura protéica normal da matriz extracelular, sempre exerceu atração como implante, fundamentado nas suas características biológicas.

O colágeno, a proteína mais abundante do reino animal, já aparece na escola zoológica em inver-

tebrados e vertebrados inferiores (Pikkarainen e Kulonen , 1969). Na evolução das formas superiores da vida animal ocorreram algumas variações na quantidade e na sequência dos aminoácidos da cadeia peptídica do colágeno, porém a composição essencial e a estrutura conformacional única dessa proteína fibrosa tem sido preservadas (Meigel et alii, 1971; Chvapil et alii, 1973), motivo pelo qual apresenta baixo potencial imunogênico.

Nos tecidos conjuntivos as células se encontram envoltas em abundante material intersticial chamado matriz, que se constitui principalmente por colágeno além de proteoglicanas, ácido hialurônico e glicoproteínas estruturais não colagênicas, variando a quantidade de cada um destes componentes, de acordo com a função das estruturas analisadas.

A microscopia óptica mostra que a porção colagênica da matriz extra celular é formada principalmente por numerosos feixes de filamentos mais finos denominados fibrilas. As fibrilas de colágeno possuem diâmetro igual ou superior a 10 nm, sendo que acima de 25 nm apresentam-se com aspecto estriado (Hulmes et alii, 1981 ; Hay, 1985).

Estas fibrilas são constituídas por moléculas de tropocolágeno, agregadas segundo um arranjo supramolecular bastante original (Hay, 1981; Piez, 1982).

A molécula de tropocolágeno apresenta-se em forma de bastão helicoidal, constituído por três cadeias polipeptídicas, com peso molecular de cerca de 300.000

daltons, comprimento aproximado de 3000 \AA e diâmetro de 14 a 15 \AA . (FIGURA 21)

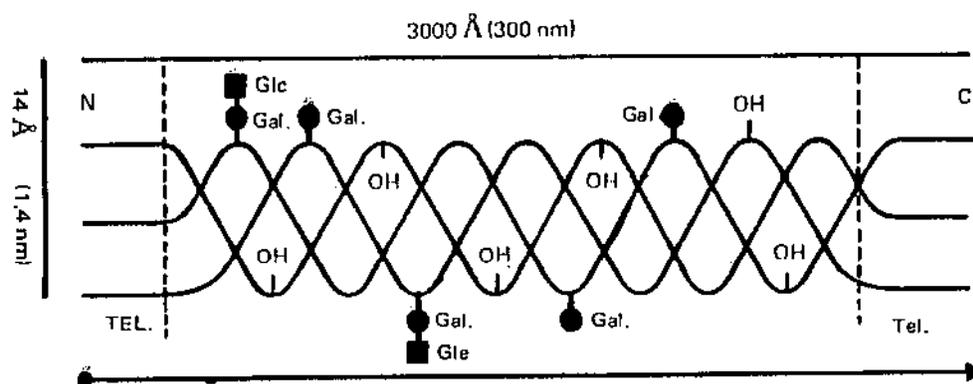


FIGURA 21 - Representação esquemática da molécula de tropocolágeno

Tel. - Extremidade telopeptídica

Glc. - Glicose

Gal. - Galactose

-OH - Hidroxila

N - Extremidade amiterminal

C - Extremidade carboxiterminal

Reproduzido de VIDAL e MELLO - Biologia Celular, com permissão dos autores.

Entre as cadeias polipeptídicas adjacentes da molécula de tropocolágeno ocorrem ligações cruzadas intramoleculares de natureza covalente contribuindo para a manutenção da tripla hélice (Bornstein e Piez, 1966).

Além disso há ligações tipo ponte de hi-

drogênio e dissulfeto que ocorrem entre as cadeias componentes e que contribuem na manutenção da estabilidade desta formação molecular característica (Linsenmayer, 1985; Olsen, 1985). As porções terminais dessas moléculas são chamadas telopeptídicas e não possuem estrutura helicoidal, sendo estas as principais responsáveis pela eliciação de respostas imunológicas. As moléculas de tropocolágeno ligam-se através das porções telopeptídicas formando as fibrilas de colágeno (Takeda et alii, 1983).

As moléculas de tropocolágeno adjacentes unem-se entre si através de ligações cruzadas intermoleculares, que conferem alta estabilidade estrutural às fibras de colágeno, responsáveis pela força tensil e resistência ao ataque químico, próprios dessa proteína (Bailey et alii, 1974).

Pelo menos cinco tipos de moléculas de colágeno são referidas na literatura e classificadas de I a V conforme os tipos de cadeia componentes (Hay, 1981).

O colágeno utilizado neste trabalho foi o tipo I, no presente caso extraído de tendões bovinos, sendo constituído por duas cadeias α_1 , e uma cadeia α_2 .

Várias técnicas para a extração e purificação do colágeno de tecidos animais foram desenvolvidas e aperfeiçoadas no sentido de preservar as propriedades mecânicas, físico-químicas e biológicas (Piez, 1963; Wood, 1964; Vidal, 1987).

Este aprimoramento tecnológico permitiu o desenvolvimento de vários produtos sofisticados à base

de colágeno para serem utilizados na área médica, embora certos tecidos, com alto teor de colágeno, passam a ser utilizados após processamento bastante simples.

Assim, próteses valvulares cardíacas podem ser obtidas de dura-mater ou fascia e, fios de sutura absorvíveis, à partir da submucosa do intestino de carneiros e da serosa do intestino bovino (Chvapil, 1973).

O tratamento da pele do porco com tripsina permitiu a obtenção de lâminas de colágeno fibroso livre de células, que foram testadas como implante subcutâneo em ratos (Barker et alii, 1980; Oliver et alii, 1982).

Estes autores demonstraram que o tratamento do colágeno com soluções de aldeídos promove a formação de ligações cruzadas, conferindo um efeito estabilizante aos heteroenxertos de colágeno, dessensibilizando a ação da colagenase "in vitro" e provavelmente "in vivo".

Esses implantes exibiram recelularização e revascularização, mantendo a arquitetura original dos feixes de colágeno da derme.

A resistência à colagenase, conferida ao colágeno pelo tratamento com formolaldeído, está bem estabelecida (Harris e Farrell, 1972).

O tratamento do colágeno pelo glutaraldeído torna-o ainda mais resistente a ação da colagenase e dificulta a celularização e incorporação dos implantes (Chvapil, 1982), o que é desejável numa bioprótese com finalidade estética.

Por ser uma proteína, poderíamos supor que o colágeno possuísse características antigênicas marcantes, porém o que se observa nos implantes deste biopolímero é uma atividade antigênica discreta (Chvapil et alii, 1973).

Admite-se que a questão de antigenicidade do colágeno está diretamente relacionada com o grau de pureza da preparação, pois é muito difícil remover todos os traços proteicos não colagênicos. Assim conclusões acerca da antigenicidade do colágeno são imprecisas.

A experiência clínica tem demonstrado que a ampla utilização de materiais colagênicos é bastante segura. Reações de hipersensibilidade ao catagute tem sido descritas, porém não foi até agora demonstrado que o colágeno isoladamente provoque tais reações (Chvapil, 1973).

Admite-se que o baixo potencial antigênico do colágeno esteja também relacionado com o método da preparação, pois o tratamento enzimático quebra os terminais de cadeias peptídicas não helicoidais, denominado telopeptídicos, que são os maiores determinantes antigênicos (Shmitt et alii, 1964; Knapp et alii, 1977).

Estudos sobre a imunogenicidade do colágeno bovino referem-se a este com um antígeno T dependente, isto é, a resposta imune ao colágeno depende da apresentação apropriada do antígeno às células T como pré-requisito para a produção de anticorpos, devendo portanto as reações mediadas por células preceder à presença de anticorpos anti-implante detectáveis no soro. Concluem esses estudos que os anticorpos anti-implantes são específicos, não reagindo com o colágeno humano

(Cooperman e Michael, 1984), o que teoricamente exclui a possibilidade de reações cruzadas que induziriam a doenças auto-imunes.

Em estudos sobre a artrite reumatóide Rosenwasser e colaboradores (1980), Solinger e Stobo (1981), afirmaram que a reatividade ao colágeno que depende da apresentação dos antígenos às células T efetuada pelos macrófagos, está sob controle genético por genes ligados ao complexo de histocompatibilidade HLA e não guarda relação com a conformação da molécula.

Diante do exposto, fica claro que a biocompatibilidade do colágeno faz dessa proteína fibrosa um elemento bastante atraente para a confecção de biopróteses.

Os implantes utilizados neste trabalho, foram preparados obedecendo a técnicas estritas, no sentido de se obter colágeno I, livre das porções telopetídicas e em alto estado de cristalinidade, o que garante baixa imunogenicidade (Vidal, 1988).

Além disso, a esterelização dos implantes biológicos feitos à base de colágeno purificado e estabilizado é conseguida de maneira segura pela irradiação na dose de 2.5 Mrads, sem alterar sua estabilidade estrutural (Chvapil et alii, 1973), motivo pelo qual optamos por este método de esterelização, tanto para os implantes usados na fase experimental quanto na fase clínica.

Durante a execução do estudo experimental, a observação dos animais no período que antecedeu o sacrifício, não evidenciou qualquer alteração sugestiva de re-

jeição do colágeno implantado.

O rato, animal classicamente utilizado em estudos experimentais sobre testículos (Tacker et alii, 1979; Verdu Tartajo et alii, 1983), por apresentar características semelhantes às do testículos humanos, pelo volume gonadal relativamente grande, foi o animal escolhido para o estudo experimental.

4.1 ESTUDO EXPERIMENTAL

4.1.1 - Avaliação Volumétrica Testicular.

A avaliação volumétrica dos testículos dos ratos na fase experimental revelou que os testículos que receberam o implante da prótese de colágeno foram sempre mais volumosos que os controles.

Podemos verificar também a redução volumétrica que ocorreu com o implante à medida que o tempo passou. O volume mediano dos testículos esquerdos nos ratos do grupo A foi 3 ml, o dobro do volume do grupo controle que foi 1.5 ml, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

No grupo B o volume mediano dos testículos esquerdos foi 2 ml, também o dobro do volume mediano dos testículos direitos que foi 1 ml ($p < 0,05$).

A diferença volumétrica mediana foi de 1.5 ml no grupo A e 1.0 ml no grupo B, ou seja 50% maior.

A análise desses dados evidencia que houve redução volumétrica tanto nos testículos que receberam o implante colágeno como no grupo controle.

Este fato sugere que o implante biológico mesmo tratado pelo glutaraldeído com a finalidade de estabilizar o implante e torná-lo mais resistente à ação dos macrófagos e da colagenase, ainda assim, é biodegradável.

A redução volumétrica que ocorreu no grupo controle pode ser explicada pelo maturação do processo cicatricial onde ocorre retração das fibras colágenas.

4.1.2 - Avaliação Histológica dos Testículos.

4.1.2.1 - Avaliação Histológica aos 30 dias.

A microscopia óptica dos testículos esquerdos dos ratos do grupo A revelou leve infiltrado polimorfonucleares acompanhando toda a túnica albugínea. Este achado era esperado, pois o colágeno e também seus peptídios são quimiotáticos para polimorfonucleares (Chang e Houck, 1970).

Os neutrófilos são células portadoras de várias enzimas dentre elas colagenase, que pode ser ativa de pH neutro e alcalino (Lazarus et alii, 1968; Oronsky et alii, 1973).

Todo o processo inflamatório, mesmo os traumáticos, como o ato cirúrgico, evoca certa quantidade de granulócitos e a colagenase presente em seus grânulos deve estar envolvida na degradação do colágeno (Lazarus et

alii, 1968).

O material de aspecto aparentemente amorfo, eosinófilo, em realidade revelou-se birrefringente com áreas de aspecto lamelar e com células invasoras no seu interior constituída por macrófagos e numerosos fibroblastos, correspondendo à prótese testicular de colágeno.

Estes achados estão de acordo com outros estudos que evidenciaram que com o decorrer do tempo, em vários tipos de implantes colágenos, ocorre a diminuição do número de granulócitos seguido do aparecimento de fibroblastos e macrófagos (Daltro, 1987).

Admite-se a estreita associação do colágeno com as glicosaminoglicanas, tendo estas nos feixes de colágeno um papel protetor. Atuam impedindo o estímulo quimiotático sobre os fibroblastos, durante o processo inflamatório, pela ação das várias glicosidases, hidrolases lisossômicas e collagenases que exporiam o colágeno e suas frações exercendo assim efeito quimiotático para migração de fibroblastos para a região da inflamação (Poslethwaite et alii, 1978).

Os macrófagos encontrados entre as células invasoras, poderiam ser monócitos do sangue que migraram sob a influência dos fatores quimiotáticos liberados pela inflamação (Roels, 1981) e pelo próprio implante.

Os macrófagos e os fibroblastos são considerados os principais elementos celulares na reabsorção do colágeno (Duance e Bailey, 1981), sendo os primeiros também ativos nas lesões inflamatórias em que predomi-

nam células mononucleares, estimuladas que são pelas linfocinas a produzir colagenase (Wahl et alii, 1975).

Admite-se também a existência de um fator celular mononuclear solúvel (MCF) secretado por monocitos-macrófagos que induziria os fibroblastos a produzir colagenase (Krane, 1982).

Recentemente demonstrou-se o sinergismo na degradação do colágeno entre macrófagos e fibroblastos (Huybrechts-Godin et alii, 1979).

Os fibroblastos são os principais agentes na degradação dos componentes do tecido conjuntivo, cabendo aos macrófagos a regulação dessa função.

Assim sendo, as células responsáveis pela síntese de macromoléculas estruturais do tecido conjuntivo são também os agentes mais ativos na sua degradação.

Os peptídicos liberados pelos macrófagos participam dos processos reguladores da matriz e são denominados monocinas reguladoras da matriz, estruturalmente relacionadas à interleucina 1, induzindo o comportamento colagenolítico nos fibroblastos (Laub et alii, 1982). No caso dos macrófagos encontrados na região do implante aos 30 dias serem monócitos atraídos pelo colágeno é provável que o mesmo aconteça com os fibroblastos, embora a proliferação local também seja possível, pois em vários implantes colágenos se observou fibroblastos em processo de divisão celular (Daltro, 1987).

A presença de células gigantes tipo

corpo estranho, contendo material de cor acastanhada no seu interior, foi interpretado como sendo reação granulomatosa ao fio de sutura, não só pela coloração característica do catagute cromado, mas também por não haver destas células na região central do implante.

De fato, a injeção de vários tipos de preparados de colágeno purificado em ratos, não produziu reação granulomatosa (Daltro, 1987) e nem a injeção de colágeno gel em humanos (Pitanguy et alii, 1983).

Estes dados nos levam a supor que a reação granulomatosa foi despertada por elementos não colagênicos existentes no fio de catagute.

Este quadro histológico denuncia a presença de elementos que poderiam provocar a degradação do colágeno, todavia a birrefringência exibida pelo implante e a ausência de liquefação do implante que ocorreria pela ação de collagenase, mostram que a degradação, pelo menos em monta, não é perceptível.

O quadro histológico sugestivo do processo de degradação do colágeno que ocorre num período menor que 30 dias (Daltro, 1987), provavelmente ainda esteja presente nesse tipo de implante não só pelo volume relativamente grande de colágeno implantado numa região pouco vascularizada mas também pela estabilidade molecular conferida pelo tratamento com o glutaraldeído.

4.1.2.2 - Avaliação Histológica aos 90 dias.

A avaliação microscópica dos testículos direitos dos ratos do grupo B revelou apenas discreto infiltrado linfoplasmocitário, compatível com o esperado no período da resolução do processo inflamatório causado pelo trauma cirúrgico.

As alterações encontradas após 90 dias do implante caracterizam uma fase de atividade mista, pois ao lado do infiltrado linfo-histio-plasmocitário, observa-se também proliferação fibroblástica e vasos neoformados no interior do implante.

A fase de síntese de componentes da matriz extra-celular, induzida pelos implantes colágenos, já pode ser observado a partir do 7º dia.

Este processo é também caracterizada pela produção de glicosaminoglicanas ácidas, substâncias identificadas por processos histoquímicos (Vidal e Mello, 1987), que como já dito anteriormente exercem um papel protetor nas fibrilas recém sintetizadas.

O processo de neovascularização observado caracteriza a fase de organização do implante e conta com a participação dos mastócitos. Estas células além de participarem da degradação do colágeno, liberando substâncias vasoativas, liberam também heparina que é um estímulo à migração de células endoteliais na neovascularização (Azizhan et alii, 1980).

Estes achados estão em desacordo com

os dados da literatura, que consideram citotóxico o tratamento do colágeno com glutaraldeído, o que impediria a celularização e a incorporação dos implantes (Chvapil et alii, 1983) e poderiam ser explicados pelo período relativamente longo de permanência do implante. Entretanto é indispensável comentar-se que o implante utilizado neste experimento, foi extensivamente dialisado e lavado durante o seu processo de elaboração, sendo que as reações de Schiff, para aldeídos livres, foram de níveis extremamente baixos ou nulos.

Ora, tal fato exclui a possibilidade de haver efeito citotóxico (Vidal, 1988)

4.2 ESTUDO CLÍNICO

4.2.1 - Técnica Cirúrgica

4.2.1.1 - Ato Cirúrgico

O acesso aos cordões espermáticos pela via infra-púbica é bastante fácil, entretanto, convém lembrar que nessa região eles correm abaixo das fascias de Camper e Scarpa, e que nos pacientes obesos a disseção pode ser trabalhosa caso não se tenha em mente esse detalhe anatômico.

Após o isolamento do cordão, a simples tração do mesmo é suficiente para separar os envoltórios testiculares da camada dartória da bolsa escrotal. A abertura do envoltório fibroaerolar e da túnica albugínea processa-se sem dificuldades.

Após o reparo das bordas da incisão da albugínea com pinças de Kelly, procede-se à dissecação romba do parênquima. Ao nível do hilo testicular a dissecação é algo mais trabalhosa, exigindo a utilização da tesoura. Como a artéria testicular penetra no interior da gônada através do hilo, a secção desse vaso causa discreto sangramento que é facilmente controlado pela eletrocoagulação.

É nessa região onde pode ocorrer a retirada incompleta do parênquima e portanto permanência de células de Leydig residuais o que comprometeria o resultado funcional da cirurgia (Verdu Tartajo et alii, 1983).

A curetagem da face interna da túnica albugínea e a posterior hemostasia através da eletrocoagulação é a nosso ver suficiente para resolver esse problema.

Ao contrário da fase experimental onde se padronizou o volume da prótese testicular, nesta fase, dada a ampla variação do volume testicular observada, optou-se pela introdução do colágeno liofilizado e tratado pelo glutaraldeído em quantidade suficiente para preencher o interior da túnica albugínea. Utiliza-se então, o volume testicular pré-operatório como parâmetro inicial.

Os demais tempos de cirurgia transcorreram sem dificuldades.

Como essa tática cirúrgica tem também finalidade estética, recomenda-se pontos intradérmicos na sutura da pele, pois dessa maneira, mesmo com a perda parcial dos caracteres sexuais secundários a cicatriz fi-

cará imperceptível.

4.2.1.2 - Pós Operatório

No período pós-operatório em todos os pacientes observou-se edema da bolsa escrotal de intensidade variável. Esse fato deve-se, não só ao processo inflamatório próprio do trauma cirúrgico numa região onde o tecido conjuntivo é frouxo, o que facilita o acúmulo intersticial de líquido, mas também a presença da prótese de colágeno. Esta última exercendo influência quimiotática sobre os granulócitos, que como já discutido anteriormente, liberam enzimas e substâncias vasoativas contribuindo para a formação do edema da bolsa escrotal.

A utilização de suspensório escrotal na primeira semana do período pós-operatório é a medida mais importante no combate ao desconforto produzido por esta situação.

A administração de anti-inflamatórios por via oral pode ser utilizada como terapêutica complementar quando apesar do suspensório escrotal, persistir o desconforto local.

A antibioticoterapia profilática não foi utilizada nesta série de pacientes.

4.2.1.3 - Complicações

Em um paciente observou-se hematoma incisional de pequena monta que foi drenado por punção percutânea aspirativa.

Além disso, houve dois pacientes

edema persistente da bolsa escrotal, isto é, com duração superior a uma semana, tratados clinicamente com boa evolução.

Outra vantagem do acesso infra-púbico é que essa região é menos contaminada que a reação escrotal, de maneira que a possibilidade de ocorrer infecção da ferida operatória torna-se menor (Kelâmi, 1977). De fato não houve esse tipo de complicação na série apresentada.

4.2.2 - Avaliação Volumétrica Testicular.

A utilização do orquidômetro de YAMAGUCHI, cujos valores acima de 10 ml, aumentam de 5 em 5 ml, permite homogenizar os resultados facilitando a análise dos mesmos.

A análise volumétrica dos testículos revelou que no pré-operatório o volume testicular mediano do lado direito foi 35 ml sendo superior ao esquerdo que foi 30 ml.

Essa diferença se mantém até os 6 meses sendo que a partir daí os valores medianos se igualam, passando a 20 e 15 ml, no 12º e 18º meses, respectivamente.

Podemos supor, comparando-se com as observações nos animais de experimentação, que a redução volumétrica testicular nesses pacientes se deve a fenômenos de degradação, celularização e incorporação que ocorrem durante o processo de organização do im-

plante.

É possível que no primeiro semestre a presença de colágeno, com seu efeito quimiotático, atraia grande número de granulócitos que ao liberarem suas enzimas e substâncias vasoativas próprias do processo inflamatório determine certo grau de edema contribuindo assim para a manutenção volumétrica nesse período.

Mais tarde, passada a fase exudativa e proliferativa do processo inflamatório, o implante invadido por vasos neoformados, fibroblastos e macrófagos passa por uma fase de remodelação do colágeno, onde após a degradação das fibrilas do enxerto há síntese local de colágeno, como foi evidenciado pela leve birrefringência observada nos implantes dos ratos do grupo B.

No processo de remodelação, além da perda de água ocorre um rearranjo estrutural das fibrilas colágenas de maneira mais ordenada como sugere a birrefringência, tornando mais compacto o conteúdo colagênico remanescente.

De fato, a observação microscópica dos testículos de um paciente que foi submetido a orquiectomia bilateral 2 anos e meio após o implante, revelou a presença de colágeno no interior da túnica albugínea, com arranjo muito mais denso do que os observados na fase de experimentação em animais.

Este fato nos permite supor que após algum tempo haverá estabilização volumétrica, provavelmente ao redor do 18º mês do implante. Essa estabilização

ocorreria em níveis superiores ao volume obtido, caso o testículo não tivesse recebido o implante, à maneira do que foi observado nos testículos direitos dos ratos tanto do grupo A quanto do grupo B.

4.3.1 - Avaliação Hormonal

A dependência hormonal do adenocarcinoma prostático e os benefícios da orquiectomia ou estrógenoterapia foram bem demonstrados por Huggins e Hodges em 1941.

O objetivo do tratamento hormonal do câncer avançado da próstata é privar as células tumorais dos andrógenos e seus metabólitos.

Todo tratamento que diminua a produção ou interfira na ação dos andrógenos sobre os receptores hormonais celulares produzirá respostas objetivas e subjetivas na maioria dos pacientes (Smith, 1987).

A testosterona é o principal andrógeno circulante, sendo os testículos responsáveis por 90% da sua produção. A produção da testosterona pelos testículos é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A estimulação hipotalâmica por neurotransmissores, como a norepinefrina, promove a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GRH) que induz a hipófise anterior a produzir hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH).

O LH agindo diretamente sobre as células de Leydig do testículo leva à produção de testosterona

e posterior liberação na circulação.

A maior parte da testosterona circulante encontra-se ligada à proteína sendo que a testosterona livre, e portanto ativa, representa apenas 3% do total (Walsh, 1975). A testosterona livre penetra no citoplasma das células onde é transformada em dihidrotestosterona pela enzima 5 - α - redutase. No citoplasma celular a dihidrotestosterona liga-se a um receptor protéico e posteriormente ao ácido desoxirriboneucleico (DNA) da cromatina nuclear que por sua vez produz ácido ribonucleico (RNA) mensageiro o qual contém o código para a produção de proteínas essenciais para as funções metabólicas das células dos ácinos prostáticos (Walsh, 1975).

Uma pequena parte dos andrógenos circulantes é produzido pelas adrenais, entre eles a androstenediona e a dehidroepiandrosterona, liberados em resposta ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) produzido pela adenohipófise. A atividade androgênica desses esteróides é relativamente fraca comparados à testosterona ou dehidrotestosterona (Smith, 1987). A androstenediona e a dehidroepiandrosterona são parcialmente transformados em testosterona e dihidrotestosterona em alguns tecidos, como pele e folículos pilosos, possibilitando, dessa maneira, o desenvolvimento ou alteração dos caracteres sexuais secundários em enfermidades das adrenais como tumores e hiperplasia, que se manifestam como síndrome de Cushing ou hirsutismo idiopático.

Em condições normais papel das adrenais

na produção e manutenção dos caracteres sexuais secundários é muito discreto. A contribuição dos andrógenos da adrenal no crescimento do carcinoma prostático independente da produção da testosterona testicular é ainda assunto controverso (Smith, 1987).

Apesar do grande avanço no conhecimento da fisiologia endócrina gonadal, o tratamento hormonal básico do câncer prostático, isto é, orquiectomia e estrógenoterapia, permaneceu essencialmente o mesmo (smith, 1987).

Outras alternativas cirúrgicas para o controle hormonal desta neoplasia, como a adrenalectomia e hipofisectomia, já não fazem parte do arsenal terapêutico contemporâneo.

Vários outros fármacos agrupados em categorias como anti-andrógenos, anti-estrógenos, análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante, foram usados isoladamente ou associados, porém nenhum deles, até o presente momento foi mais eficaz que a orquiectomia (Resnick, 1984).

Portanto não há argumentos convincentes para a indicação do tratamento endócrino nos pacientes que aceitam a orquiectomia, principalmente se levado em conta que a estrógenoterapia, tratamento hormonal mais comumente utilizado, apresenta vários efeitos colaterais (VACURG, 1967; Resnick, 1984; Smith, 1987).

A análise dos resultados obtidos com a determinação quantitativa da testosterona demonstrou que a orquiectomia subcapsular reduziu significativamente o ni-

vel sérico deste hormônio, de acordo com os dados de literatura (Burge et alii, 1976; Clark e Houghton, 1977; Short et alii, 1984; Palma e Rodrigues Netto, 1987).

O teste de estímulo da secreção da testosterona injetando-se 5000 UI de HCG, não demonstrou elevação significativa dos níveis séricos deste hormônio quando comparado aos valores basais dos orquiectomizados sendo $t=0,13$ (Flaiss, 1981).

De fato, como evidenciado na figura 21, o valor médio da testosterona no pré-operatório foi 753 ng/dl caindo para 36 ng/dl no pós-operatório e 47 ng/dl após o teste de estímulo, dentro dos níveis da castração, isto é, abaixo 90 ng/dl (Short, 1984).

Além disso, não houve nessa série nenhum caso no pós-operatório cuja dosagem de testosterona estivesse acima de 90 ng/dl, o que difere de outros autores que encontraram valores de testosterona acima dos níveis de castração, em 10% dos pacientes submetidos a orquiectomia total, provavelmente devido a tecido testicular ectópico (Klugo et alii, 1981).

Se tanto a orquiectomia subcapsular quanto a estrógenoterapia são eficazes no sentido de aliviar sintomas e reduzir os níveis séricos de testosterona, quais seriam as vantagens e desvantagens de cada procedimento?

Na orquiectomia subcapsular os testículos sofrem redução volumétrica e na estrógenoterapia atrofia (Clark e Houghton, 1977). Em ambas as formas de

tratamento há perda parcial dos caracteres sexuais secundários. Entretanto a orquiectomia apresenta as seguintes vantagens sobre a estrógenoterapia:

- Não há introdução de hormônio feminino que causa ginecomastia frequentemente dolorosa.

- Há aumento do apetite, ao contrário da estrógenoterapia que pode causar náuseas, vômitos e diarreia.

- Complicações cárdio-vasculares e anemia frequentes com o uso de estrógeno (VACURG, 1967), também não ocorrem com a orquiectomia.

- Impotência sexual, que ocorre invariavelmente com a estrógenoterapia, pode não ocorrer com a orquiectomia, de fato, os "castrati" da ópera não eram todos impotentes (Mack, 1964).

- Não há necessidade da ingestão diária de comprimidos, cuja interrupção temporária pode alterar significativamente os níveis de testosterona (Rodrigues Netto et alii, 1979).

Apesar das vantagens da orquiectomia aqui apresentadas, a estrógenoterapia continua sendo o tratamento mais utilizado para o câncer prostático avançado (Clark e Houghton, 1977), o que provavelmente se deve a fatores psicológicos e culturais.

Assim a reintrodução da orquiectomia subcapsular no repertório cirúrgico dos urologistas é uma real contribuição para a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

4.2.4 - Avaliação Psicológica

O estado emocional dos pacientes com câncer prostático é alterado inicialmente no momento em que eles tomam conhecimento do diagnóstico.

A castração, como terapêutica paliativa, é um fator agravante do trauma psíquico que sofrem estes pacientes, sendo este, um dos motivos pelos quais a estrógenoterapia, apesar de suas complicações, é o tratamento mais frequentemente utilizado (Smith, 1987).

O emprego da prótese de colágeno na orquiectomia subcapsular apresenta a vantagem de minimizar o trauma psicológico ocasionado pela castração, uma vez que o volume testicular mantido, constitui-se numa compensação psicológica positiva.

Amaral em 1986, verificou que as alterações do auto-conceito, em crianças portadoras de deformidades faciais congênicas, eram significativamente menores que as observadas em crianças com deformidades faciais adquiridas.

Efeitos semelhantes foram observados nos pacientes examinados neste estudo, onde se constatou, que a redução volumétrica ocorrida, por ter sido lenta, permitiu aos pacientes um processo harmonioso de elaboração da nova imagem corporal e readaptação a sua nova condição estética.

C O N C L U S Õ E S

Os resultados obtidos neste trabalho permitem concluir que:

1 - As próteses testiculares de colágeno liofilizado e tratado pelo glutaraldeído são biocompatíveis.

2 - Após 18 meses do implante da prótese de colágeno, o volume mediano testicular sofreu redução de aproximadamente 50%.

3 - A orquiectomia subcapsular é um procedimento eficaz no sentido de reduzir os níveis séricos de testosterona.

4 - As alterações estéticas decorrentes da lenta redução volumétrica dos testículos não causaram problemas de ordem psíquica referentes à auto-imagem dos pacientes.

Do exposto, pode-se afirmar que a prótese de colágeno tratado pelo glutaraldeído representa uma alternativa viável, podendo ser implantada com segurança na impossibilidade da utilização das próteses convencionais de silicone, e, que a orquiectomia subcapsular, por seus efeitos estéticos, funcionais e psicológicos pode ser oferecida como primeira opção no tratamento paliativo do câncer prostático avançado.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS (*)

* As referências foram citadas de acordo com as normas do
"CUMULATIVE INDEX MEDICUS".

- 1 - ABBOTT W.M.; AUSTEN W.G.: Microcrystalline collagen as topical hemostatic agent in brain tissue.
J. Neurosurg. 46: 501, 1977
- 2 - AMARAL V.L.A.R.: Vivendo com uma face atípica: influência da deformidade facial, no auto e hetero conceitos na realização acadêmica de crianças de 6 a 12 anos.
Tese de doutorado apresentado ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, 1986.
- 3 - ANDREWS G.S.: Latent carcinoma of the prostate.
J. Clin. Pathol. 2: 197, 1949
- 4 - AZIZKHAN R.G.; AZIZKHAN C.J.; ZETTER B.R.; FOLKMA J.: Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro.
J. Exp. Med. 152: 931, 1980
- 5 - BAILEY A.J.; ROBINS S.P. & BALIAN G.: Biological significance of the intermolecular cross-links of collagen.
Nature 251: 105, 1974
- 6 - BARKER H.; OLIVER R. GRANT R. & STEPHEN L.: Formaldehyde as a pre-treatment for dermal collagen heterografts.
Biochim. Biophys. Acta. 632: 589, 1980
- 7 - BORNESTEIN P. & PIEZ K.A.: The nature of the intramolecular cross-links in collagen. The separation and characterization of peptides from the cross-link region of rat skin collagen.
Biochemistry 5: 3460, 1966

- 9 - CAMERON W.J.: A new topical hemostatic agent in gynecologic surgery.
Obstet. Gynec. 51: 118, 1978
- 10 - CHANG C.; HOUCK J.C.: Demonstration of the chemotactic properties of collagen.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 134: 22, 1970
- 11 - CHVAPIL M.; KRONENTHAL RL.L; VAN WINKLE W. Jr.: Medical and surgical application of collagen.
Int. Rev. Conn. Tissue Res. 6: 1, 1973
- 12 - CHVAPIL M.: Considerations on manufacturing principles of a synthetic burn dressing. A review.
J. Biom. Mat. Res. 16: 245, 1982
- 13 - CHVAPIL M.; SPEER D.; MORA W.; ESKELSON C.: Effect of tanning agent on tissue reaction to tissue implanted collagen sponje.
J. Surg. Res. 35: 402, 1983
- 14 - CLARK P.; HOUGHTON L.: Subcapsular orchietomy for carcinoma of the prostate.
Br. J. Urol. 49: 419, 1977
- 15 - COOPERMAN L.; MICHAELI D.: The immunogenicity of injectable collagen. A one year prospective study.
J. Am. Acad. Dermatol. 10: 638, 1984
- 16 - DALTRO D.M.: Injeções intradérmicas de colágeno e suas implicações na matriz extracelular.
Tese de mestrado apresentado ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, 1987
- 17 - DUANCE V.C.; BAILEY A.J.: Biosynthesis and degradation of collagen. in GLYNN L.E. ed. Tissue repair and regeneration. Amsterdam, Elsevier, 1981, cap. 2, p. 51.

- 18 - GIOVANNI G.: A questão dos remédios no Brasil. Produção e Consumo.
São Paulo, Livraia e Editora Polis, 1979, p. 95
- 19 - FLAISS J.L.: Statistical methods for rates and proportion. 2ª Ed. New York, John Wiley e sons, 1981, p. 172
- 20 - FOX C.A.; ISMAIL A.A.A.; LOUED N.; KIEKHAN K.E.; LO-raine j.a.: Studies on the relationship between plasma testosterona leves and human sexual activity.
J. Endocrinol. 52: 51, 1972
- 21 - FULLMER H.M.: The histochemistry of the connective tissues.
Int. Rev. Conn. Tissue Res. 3: 1, 1965
- 22 - GLEASON D.F.: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. in Tannebaum, Urologic Pathology: the prostate. Philadelphia, Lea e Febiger, 1977, p. 98
- 23 - GOLDWYN R.M.: The poraffin story.
Plast. Reconstr. Surf. 65: 517, 1980
- 24 - GRIFFTHS R.W.; SHAKESPEARA P.G.: Human dermal collagen allografts: a three year histologic study.
Br. J. Plast. Surg. 35: 519, 1982
- 25 - GUTMAN A.A.; GUTMAN E.B.: An acid phosphatase occuring in the serum of patients with metastasing carcinoma of the prostate gland.
J. Clin. Investigation 17: 473, 1938

- 26 - HARRIS E.D.Jr. _ FARRELL M.E.: Resistance to collagenase: a characteristic of collagen fibrils cross-linked by formaldehyde.
Biochim. Biophys. Acta. 278: 133, 1972
- 27 - HAY E.D.: Extracellular matrix.
J. Cell. Biol. 91: 205, 1981
- 28 - HODGES C.: Histórico do desenvolvimento da terapêutica hormonal do câncer prostático disseminado.
J. Bras. Urol. 13: 83, 1987
- 29 - HUGGINS C.; MASSINA M.H.; EICHELBERGER L.; WHARTON J. D.: Quantitative studies of prostatic secretion I. Characteristics of the normal secretion; the influence of thyroid, suprarenal and testes extirpation and androgen substitution on the prostatic output.
J. Exp. Med. 70: 543, 1939
- 30 - HUGGINS C.; CLARK P.J.: Quantitative studies of prostatic secretion II. The effect of castration and estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs.
J. Exp. Med. 72: 747, 1940
- 31 - HUGGINS C.; STEVENS R.B.: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man.
J. Urol. 43: 5, 1940
- 32 - HUGGINS C.; HODGES C.V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.
Cancer Research 1: 293, 1941

- 33 - HOUCK J.C.; CHANG G.: The chemotactic properties of the products of collagenolysis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138: 69, 1971
- 34 - HULMES D.J.S.; JESIOR J.C.; MILLER A.; BERTHET-COLIMINAS C. & WOLFF C.: Eletron microscopy shows periods structure in collagen fibril cross sections.
Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A. 78: 3567, 1981
- 35 - huybrechts-GODIN G.; HAUSER P.; VAES G.: Macrophage-fibroblast interactions in collagenase production and cartilage degradation.
Biochem. J. 184: 643, 1979
- 36 - KLUGO R.C.; FARAH R.N.; CERNY J.C.: Bilateral orchietomy for carcinoma of prostate.
Urology 17: 49, 1981
- 37 - KNAPP T.R.; KAPLAN E.N.; DANIELS J.R.: Injectable collagen for soft tissue augmentation.
Plastic. Reconstr. Surg. 60: 398, 1977
- 38 - KELÂMI A.: Erectile impotence, small-carrion prosthesis and the infrapubic approach.
Eur. Urol. 3: 299, 1977
- 39 - KELÂMI A.: Infrapubic approach in operative andrology.
Urology 12: 580, 1978
- 40 - KRANE S.: Collagen degradation.
Connect. Tissue Res. 10: 51, 1982
- 41 - LAUB R.; HUYBRECHTS-GODIN G.; PEETERS-JORIS C.; VAES G.: Degradation of collagen and proteoglycan by macrophage and fibroblasts.
Biochem. Biophys. Acta. 721: 425, 1982

- 42 - LAZARUS G.S.; BROWN R.S.; DANIELS J.R.; FULLMER H.M.:
Human granulocyte collagenase.
Science 159: 1483, 1968
- 43 - LICH R. Jr.; HOWERTON L.W.; AMIN M.: Anatomy and sur-
gical approach to the urogenital tract in the male.
in Walsh P.C.; GITTES R.F.; PERMUTTER A.D.; STAMEY T.
A.: ed. Campbell's urology. Philadelphia, W.B. Saunders
Co., 1978, p. 17
- 44 - LINSSENMAYER T.F.: Collagen. in. HAYE D. ed. Cell Bio-
logy of extracellular matrix. New York, Plenum, 1985
cap. 1, p. 5
- 45 - McDONALD J.H.; CALAMS J.A.: Extra-parenchymal Leydig-
-like cells: observations following subcapsular
orchiectomy.
J. Urol. 82: 195, 1959
- 46 - MACK W.S.: Ruminations on the testis.
Proc. Roy. Soc. Med. 57: 47, 1964
- 47 - MEIGEL W.; PONTZ B.; TIMPLS R.; HIEBER E.; NORDWING
A.; STEFFEN C.; KUHN K.: Comparative immunologic stu-
dies on fish and invertebrate collagens.
J. Immun. 107: 1146, 1971
- 48 - O'Connor V.C. Jr.; CHIANG S.P.; GRAYHACK J.T.: Is sub-
capsular orchiectomy a definitive procedure? Studies
of hormonal secretion before and after orchiectomy.
J. Urol. 89: 236, 1963
- 49 - OLIVER R.F.; BARKER H.; COOKE A. & GRANT R.A.: Dermal
collagen implants.
Biomaterials 3: 38, 1982

- 50 - OLSEN B.R.: Collagen biosynthesis. in HAY E.D. ed. Cell Biology of extracellular matrix. New York, Plenum, 1985 cap. 6, p. 139
- 51 - ORONSKY A.L.; PERPER R.J.; SCHRODER H.C.: Phagocytic release and activation of human leukocyte procollagenase.
Nature 246: 417, 1973
- 52 - PALMA P.C.R.; RODRIGUES NETTO N.Jr.: Determinação dos níveis séricos de testosterona em pacientes submetidos a orquiectomia subcapsular.
J. Bras. Urol. 13: 30, 1987
- 53 - PALMA P.C.R.; JERSCHOV V.; RODRIGUES NETTO N.Jr.: Importância da linfadenectomia pélvica do estadiamento do adenocarcinoma da próstata.
J. Bras. Urol. 13: 33, 1987
- 54 - PALMA P.C.R.; RODRIGUES NETTO N.Jr.: A correlação do sistema Gleason de graduação histológica com a presença de metástases ganglionares no adenocarcinoma da próstata.
J. Bras. Urol. 13: 91, 1987
- 55 - PIEZ K.A.: Structure and assembly of the native collagen fibril.
Conn. Tissue Res. 10: 25, 1982
- 56 - PIKKARAINEN J.; KULONEN E.: Comparative chemistry of collagen.
Nature 223: 839, 1969

- 57 - PITANGUY I.; CALDEIRA A.M.F.; FERREIRA C.A.A.; CERAVOLO M.R.: Implante colágeno na correção de deformidades cutâneas. Avaliação preliminar.
Revta. Bras. Cirurg. 73: 124, 1983
- 58 - PONTÉN B., NORDGAARD J.O.: The use of collagen film (COTYCOL) as a dressing for donor areas in split skin grafting.
Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 10: 237, 1976
- 59 - POSTHETHWAITE A.E.; SEYER J.M.; KANG A.H.: Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II and III collagens and collagen-derived peptides.
Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A. 75: 871, 1978
- 60 - RESNICK M.I.: Hormonal therapy in prostatic carcinoma
Urology 24: 18, 1984
- 61 - RIBA L.W.: Subcapsular castration for carcinoma of prostate.
J. Urol. 48: 384, 1942
- 62 - RODRIGUES NETTO N.Jr.; SILVA R.P.; HERNANDES A.J.: Alterações hormonais no carcinoma da próstata.
Revta. Paul. Med. 94: 24, 1979
- 63 - ROELS H.: Hyperplasia versus atrophy-regeneration versus repair. in. GLYNN L.E.: Tissue repair and regeneration. Amsterdam, Elsevier, 1981, cap. 7, p. 243
- 64 - ROSENWASSER L.J.; BHATNAGAR R.S.; STOBO J.D.: Genetic control of the murine T lymphocyte proliferative response to collagen: analysis of the molecular and cellular contributions to immunogenicity.
J. Immun. 124: 2854, 1980

- 65 - RYBOCK J.D. ; LONG D.M.: Use of microfibrillar collagen as a topical hemostatic agent in brain tissue.
J. Neurosurg. 46: 501, 1977
- 66 - SCHMITT F.O.; LEVINE L.; DRAKE M.P.; RUBIN A.L.; PFAHL D.; DAVISON P.F.: The antigenicity of tropocollagen.
Biochemistry 51: 493, 1964
- 67 - SHERINS R.J.; HOWARD S.S.: Male infertility. in Walsh P.C.; GITES R.F.; PERLMUTTER A.D.; STAMEY T.A. ed. Campbell's Urology. Philadelphia W.B. Saunders Co., 1978, p. 715
- 68 - SHORT K.L.; HOWERTON L.W.; HOLT H.; AMIN M.: Subcapsular orchiectomy with intracapsular testicular prosthesis for metastatic prostate carcinoma.
Urology 24: 38, 1984
- 69 - SILVERBERGER E.; HOLLEB A.I.: Major trends in cancer.
Cancer 25: 2, 1975
- 70 - SMITH J.A.Jr.: New methods of endocrine management of prostatic cancer.
J. Urol. 137: 1, 1987
- 71 - SOLINGER A.M.; STOBO J.D.: Regulation of immune reactivity to collagen in human benigns.
Arthritis Rheum. 24: 1057, 1981
- 72 - TACHIBANA M.; NAGAMATSU G.R.; ADDONIZIO J.C.: Ureteral replacement using collagen sponge tube grafts.
J. Urol. 133: 866, 1985
- 73 - TACKER J.R.; COKER J.R.; HOSTY T.A.; ALBERS D.D.: Hormonal effect of subcapsular orchiectomy versus total orchiectomy.
Invest. Urol. 17: 441, 1980

- 74 - TAKEDA T.; IZAWA M.; KOEDA T. & SHIBATA U.: Laboratory studies of collagen wound dressing.
J. Dermatol. 10: 475, 1983
- 75 - TAKIHARA H.; COSENTINO M.J.; COCKETT A.T.K.; SAKATOKU J.: Significance of a new orchietometer in andrologic clinic: Testicular atrophy in the varicocele patient an recovery after varicocelectomy.
J. Urol. 129: 287, 1983
- 76 - VERDU TARTAJÓ F.; ROMERO MAROTO J.; GONZALES GANLEDO P.; BORONAT TORMO F.; GARCIA GONZALES R.; ROMERO AGUIRRE C.: La orquiectomia subalbigínea. Valoración experimental de una técnica.
Arch. Esp. Urol. 36: 229, 1983
- 77 - VETERAN'S ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESERCH GROUP: Carcinoma of the prostate: treatment comparisions
J. Urol. 98: 516, 1967
- 78 - VIDAL B.C.: Changes in the fibroblasts as revealed during fibrogenesis.
Annls. Histochem. 17: 311, 1972
- 79 - VIDAL B.C.; MELLO M.L.S.: Biología Celular. São Paulo Livraria Atheneu, 1987, p. 217
- 80 - VIDAL B.C.: Histochemical and anisotropical properties characteristics of silver impregnation. The differentiation of reticulin fibers. (collagen III) from the others interstitial collagen. In press
- 81 - VIDAL B.C.: Comunicação pessoal, 1988

- 82 - WAHL L.M.; WAHL S.M.; MERGENHAGEN S.E.; MARTIN G.R.:
Collagenase production by lymphokine-activated macro-
phages.
Science 187: 261, 1975
- 83 - WALSH P.C.: Physiologic basis for hormonal therapy in
carcinoma of the prostate.
Urol. Clin. N. Amer. 2: 125, 1975
- 84 - Wood G.C.: The precipitation of collagen fibers from
solution.
Int. Rev. Conn. Tissue Res. 2: 1, 1964

R E S U M O

Este trabalho foi realizado no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas e no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, com o intuito de introduzir uma nova prótese testicular na orquiectomia subcapsular, como tratamento paliativo do câncer prostático avançado.

A prótese biológica desenvolvida pelo Prof. Dr. Benedicto de Campos Vidal do Departamento de Biologia Celular da Universidade Estadual de Campinas foi elaborada com colágeno liofilizado e tratado pelo glutaraldeído como tanagem para estabilização das fibras.

O trabalho foi composto de um estudo experimental e outro clínico.

No estudo experimental foram utilizados 30 ratos Wistar médios, submetidos a orquiectomia subcapsular bilateral com introdução de prótese testicular de colágeno com 1 ml de volume, apenas no testículo esquerdo, sendo o direito usado como controle.

No estudo clínico 15 pacientes, portadores de câncer avançado de próstata, foram submetidos à orquiectomia subcapsular com implante de colágeno bilateral, com avaliação da testosterona sérica no pré-operatório, no sétimo dia pós-operatório e 48 horas após teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana.

Os resultados obtidos permitem concluir que a orquiectomia subcapsular é um procedimento eficaz no sentido de reduzir os níveis séricos de testosterona e que a prótese de colágeno é biocompatível. A redução volumétrica de aproximadamente 50% verifica-se em

18 meses e sendo lenta, permite ao paciente elaborar sua nova auto-imagem, minimizando o trauma psíquico produzido pela castração.

S U M M A R Y

This work was performed at the Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental of Faculdade de Ciências Médicas and Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, in order to test a new testicular prosthesis in subcapsular orchiectomy as palliative treatment of advanced prostatic cancer.

The prostheses was developed by Dr. Benedicto de Campos Vidal in the Department of Cellular Biology at Universidade Estadual de Campinas, made up of liophilized collagen tanned by glutaraldehyde.

The project was developed in two phases: experimental and clinical.

During the experimental phase 30 wistar males rats were submitted to a bilateral subcapsular orchiectomy and a 1 ml collagen testicular prosthesis was inserted only in the left testicle, using the right one as control.

There have been 15 patients in the clinical phase, with advanced stage D prostatic cancer that underwent bilateral subcapsular orchiectomy and testicular prostheses insertion.

The plasmatic testosterone level was determined in the pre-operative period, seven days post-operative and 48 hours after the challenge test with human corionic gonadotrophin.

The results showed that subcapsular orchiectomy is effective in reducing the plasmatic testosterone level, the collagen prosthesis is biocompatible

and the testicular volume is reduced approximately 50% by the 18 month.

The reduction of testicular volume is slow and permits the patients to elaborate a new self-image minimizing the psychological trauma due castration.