



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
**Centro Biomédico**  
**Faculdade de Ciências Médicas**

**João Luiz Schiavini**

**Caracterização histológica das margens uretrais em pacientes  
submetidos a uretroplastia anastomótica bulbar**

**Rio de Janeiro**  
**2009**

João Luiz Schiavini

**Caracterização histológica das margens uretrais em pacientes submetidos a uretroplastia anastomótica bulbar**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Damião

Coorientador: Prof. Dr. Eloísio Alexsandro da Silva

Rio de Janeiro

2009

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/A

S329 Schiavini, João Luiz.  
Caracterização histológica das margens uretrais em pacientes submetidos a uretroplastia anastomótica bulbar / João Luis Schiavini. – 2009.  
45 f. :il.

Orientador: Ronaldo Damião.  
Coorientador: Eloísio Alexandro da Silva.  
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Uretra – Teses. 2. Estreitamento uretral – Teses. 3. Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos – Teses. Matriz extracelular – Teses. Colágeno – Teses. I. Damião, Ronaldo. II. Silva, elísio Alexandro da. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.643-089.844

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

João Luiz Schiavini

**Caracterização histológica das margens uretrais em pacientes submetidos a uretroplastia anastomótica bulbar**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Damião.

Coorientador: Prof. Dr. Eloísio Alexsandro da Silva.

Aprovada em 19 de outubro de 2009.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Fabrício Borges Carrerette  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

---

Prof. Dr. Jorge Sabaneeff  
Faculdade de Medicina de Campos dos Goytacazes – RJ

---

Prof. Dr. Giácomo Errico  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

---

Prof. Dr. Marco Antonio Quesada Fortes  
Hospital Naval Marcílio Dias – RJ

---

Prof. Dr. Edison Régio de Souza  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Rio de Janeiro

2009

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor doutor Ronaldo Damião, orientador e incentivador perene à titulação de todos os membros da sua equipe.

Ao professor doutor Eloísio Alexandro da Silva, mentor e condutor imprescindível deste trabalho.

Ao Dr. João Bosco Pinheiro, colaborador indispensável à realização deste trabalho.

A todos os membros da Disciplina de Urologia e da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro que contribuíram na confecção e análise dos resultados deste trabalho.

A todos os pacientes que, consentindo com a sua participação, tornaram este trabalho possível.

A minha esposa, Maria Cristina Oliveira Vieira e meus filhos, João Luiz, Joyce e Tito, pela compreensão quanto aos afastamentos necessários, o estímulo e o apoio durante o meu envolvimento no trabalho, a quem dedico os resultados obtidos.

## RESUMO

SCHIAVINI, João Luiz. *Caracterização histológica das margens uretrais em pacientes submetidos a uretroplastia anastomótica bulbar*, 2009. 45f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

A realização meticulosa de uma incisão ou excisão do segmento estenosado e da esponjofibrose associada, proximal ou distal, é crítica para o sucesso da uretroplastia anterior. Entretanto, a normalidade das margens da uretra estenosada é determinada durante o procedimento cirúrgico, baseado apenas no aspecto macroscópico do tecido. Não se encontraram na literatura estudos microscópicos avaliando as margens normais. O objetivo deste trabalho é caracterizar o aspecto histológico das margens aparentemente normais da estenose uretral masculina e o efeito causado pela realização de uma cistostomia supra púbica na microestrutura da extremidade uretral proximal à estenose. **Materiais e Método:** As amostras foram obtidas de 29 pacientes com média de idade de 40,3 anos, variando de 20 a 65 anos, submetidos à uretroplastia bulbar término-terminal. O segmento estenosado foi removido e foram realizadas biópsias nas extremidades supostamente sadias (proximais e distais). A caracterização estrutural foi realizada pelas seguintes colorações histológicas: Hematoxilina/Eosina, tricrômico de Masson, resorcina-fucsina de Weigert e picosirius polarizado. Em 15 pacientes (52%) foi realizada uma cistostomia suprapúbica, cerca de um mês antes da uretroplastia. O grupo controle consistiu de 10 uretras bulbares macroscopicamente normais, obtidas de cadáveres frescos, com média de idade de 24,7 anos (entre 21 e 32 anos). **Resultados:** A estenose de uretra decorreu da retração cicatricial do tecido fibroso, constituído por uma matriz extracelular (MEC) densa em todos os casos, que ocupou os seios vasculares do corpo esponjoso. A MEC foi constituída, na sua maioria, principalmente por colágeno e fibras elásticas. Em nenhum paciente as margens uretrais eram normais. Todas as extremidades tinham alterações microscópicas agudas e/ou crônicas quando comparadas ao grupo controle. Nas extremidades proximais, o depósito de MEC tinha alta densidade celular em 18 casos (62,1%). Estas células foram predominantemente inflamatórias e fibroblastos. Sua presença se relacionou ao tempo de lesão uretral e à ausência de cistostomia suprapúbica. Além disso, as fibras elásticas tiveram distribuição heterogênea na extremidade proximal. Encontrou-se hiperplasia epitelial em 20 (69%) extremidades proximais da uretra e uretrite aguda com infiltrado inflamatório misto. Com relação à distribuição de colágeno tipo I e III, diferenças marcantes foram encontradas em todos os grupos. **Conclusão:** As extremidades supostamente normais da uretroplastia término-terminal apresentam alterações estruturais. A derivação urinária suprapúbica pode influenciar a composição da MEC na uretra bulbar proximal. O valor clínico destes achados, entretanto, necessita maiores investigações. **Palavras Chave:** Uretra, Estenose uretral, Matriz extracelular, Colágeno, Procedimentos cirúrgicos reconstrutores.

Palavras-chave: Uretra. Estenose. Estreitamento. Uretroplastia. Bulbo uretral. Margens cirúrgicas

## ABSTRACT

Meticulous incision or excision of the stenotic segment and any associated proximal and distal spongiofibrosis is critical to the reliable success of urethroplasty procedures. However, normal urethral limits are determined during surgical reconstruction based on macroscopic aspects only. To our knowledge, microscopic studies evaluating the normal urethral ends have not been done. We aimed to describe the histological pattern of the presumed healthy limits of the urethral stricture disease, and the effect of a suprapubic urinary diversion on the proximal urethral end. **Materials and Methods:** Samples were obtained from 29 patients 20 to 65 years old (mean age 40.3) who underwent end-to-end bulbar urethroplasty. After urethral strictured segments were excised, biopsies of the presumed healthy ends (proximal and distal) were performed. Structural characterization was evaluated by staining histological sections in Haematoxylin-Eosin, Masson's trichrome, Weigert's resorcin-fuchsin method, and picosirius-polarization method. At least one month before urethroplasty, suprapubic urinary diversion was performed in fifteen (52%) patients. The control group consisted of 10 bulbar urethras obtained from fresh, macroscopically normal cadavers 21 to 32 years old (mean age 24.7). **Results:** Urethral strictures were due to contraction of the fibrous tissue which has begun to replace the normal structures of the corpus spongiosum. A replacement of the vascular sinusoids in the corpus spongiosum by a dense extracellular matrix (ECM) occurred in all patients. ECM was formed mainly by collagen (vast majority of them) and elastic fibers. No patient presented microscopic normal urethral ends. All urethral edges presented chronic and/or acute microscopic changes if compared to the control group. With regard to the proximal end, the deposit of ECM presented high cellular density in 18 (62.1%) cases. These cells were predominantly fibroblast and inflammatory cells and were related to the time of the urethral injury and the absence of a suprapubic urinary diversion. Also, in these patients, elastic fibres had a heterogeneous distribution in the proximal urethral end. Epithelial hyperplasia was found in 20 (69%) proximal urethral ends, and acute urethritis with mixed inflammatory cells was also evidenced. With regard to the distribution of collagen I and III, marked differences were found in all groups. **Conclusion:** Presumed healthy urethral ends of the end-to-end bulbar urethroplasty present structural changes. A suprapubic urinary diversion may influence the composition of the ECM in the proximal bulbar urethra. However, the clinical role of these findings needs further investigation.

**Keywords:** Urethra. Stenosis. Narrowing. Urethroplasty. Urethral bulb. Surgical margins.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1:** Apresentação esquemática em um corte longitudinal do pênis onde se evidenciam os três segmentos da uretra esponjosa e suas relações com alguns elementos adjacentes. Modificado de ARMENAKAS & McANINCH, 1996. ....12
- Figura 2:** Apresentação esquemática da vascularização arterial da uretra esponjosa. Nota-se a intercomunicação entre as artérias dorsal do pênis, cavernosas e bulbares. Modificado de ARMENAKAS & McANINCH, 1994. .... 14
- Figura 3:** Fotomicrografias: uretra de homem com 35 anos submetido a anastomose término-terminal, com cistostomia. Notar fibras de colágeno e células musculares lisas na uretra bulbar. Segue-se a descrição detalhada dos achados estruturais. Coloração: tricrômio de Masson. .... 26
- Figura 4:** Fotomicrografias: uretra esponjosa normal e estenótica de homem com 41 anos, submetido a uretroplastia anastomótica sem derivação suprapúbica. Notar componente elástico (fibras escuras) na uretra bulbar. Segue-se a descrição detalhada dos achados. Coloração: Weigert resorcina-fucsina pós-oxidação. .... 27
- Figura 5: B-** Margem proximal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar sem derivação urinária suprapúbica. Observam-se várias fibras elásticas dispersas nas trabéculas que rodeiam os sinusóides vasculares. Weigert oxidado... 28
- Figura 6:** Margem distal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar. Observa-se o corpo esponjoso aparentemente íntegro, com preponderância de colágeno tipo I (vermelho) nas trabéculas sinusoidais. Sirius red polarizado..... 29
- Figura 7:** Fotomicrografias: uretra esponjosa normal e estenótica de homem com 35 anos submetido a uretroplastia anastomótica com drenagem suprapúbica. Notar distribuição de colágeno fibrilar na uretra bulbar. Segue-se a descrição detalhada dos achados estruturais. Coloração: Picrosirius-polarizado. .... 30
- Figura 8:** Margem proximal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar sem cistostomia suprapúbica. Evidencia-se a integridade do corpo esponjoso e uma refringência com pouco vermelho (colágeno I) e abundante verde/amarelo (colágeno III), sugerindo atividade cicatricial recente. Sirius red polarizado, 20x. .... 31
- Figura 9:** Margem proximal e distal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar. À esquerda, na margem proximal, nota-se uma grande hiperplasia epitelial sobre um corpo esponjoso aparentemente íntegro, com uma grande

quantidade de fibras elásticas. À direita, na margem distal, o epitélio e a distribuição das fibras elásticas são aparentemente normais. Weigert oxidado, 4x ..... 32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MEC –	Matriz Extra Celular
ECM –	extracellular matrix
GAG –	Glicosaminoglicanos
µm –	Micrômetros
°C –	Graus Célsius

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>1.1 Anatomia</b> .....	10
<b>1.2 Histologia</b> .....	14
1.2.1 <u>Histologia da uretra normal</u> .....	14
1.2.2 <u>Histologia da uretra estenosada</u> .....	17
<b>1.3 Diagnóstico e tratamento da estenose da uretra esponjosa</b> .....	18
<b>1.4 Justificativa</b> .....	21
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	23
<b>3 MATERIAL E MÉTODO</b> .....	24
<b>3.1 Obtenção de amostras</b> .....	24
<b>3.2 Análise histológica</b> .....	25
<b>4 RESULTADOS</b> .....	26
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	34
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	38
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39
<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	45

## 1. INTRODUÇÃO

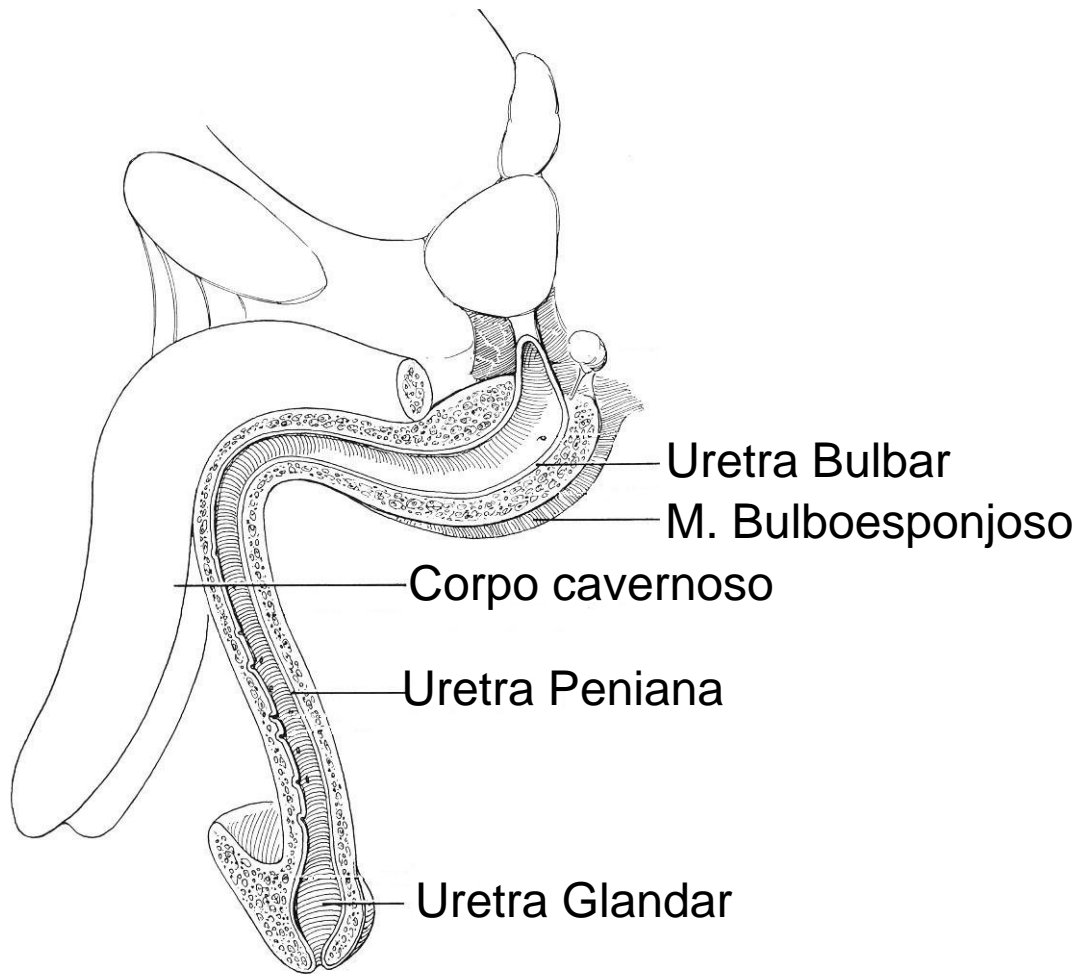
### 1.1 – Anatomia

O termo uretra deriva do grego *ourethra* derivado de *oureô* que significa urinar. A uretra masculina é um ducto, de aproximadamente 18 cm no adulto, estendendo-se da bexiga até um orifício externo localizado no ápice da glândula. Representa uma entidade morfofuncional complexa ativamente envolvida no transporte e continência da urina e no mecanismo de ejaculação. Classicamente a uretra masculina divide-se nos segmentos posterior e anterior, tendo-se como limite anatômico o diafragma urogenital (GRAY, WARWICK & WILLIAMS, 1979). A uretra posterior é constituída pela porção prostática e membranosa. A uretra anterior compreende a uretra esponjosa, que é o segmento mais extenso, e um pequeno segmento estruturalmente semelhante à uretra membranosa, porém desprovido de corpo esponjoso denominado de uretra bulbar desnuda (KHAN, FLEAGLE, WASHECKA, e col., 1991). A uretra esponjosa é assim denominada porque durante seu trajeto a luz uretral está completamente envolvida por um tecido vascular sinusoidal que, pela sua estrutura e comportamento, lembra uma esponja. Cabe aqui ressaltar que, em relação ao pênis, não se deve confundir o termo cavernoso com esponjoso. O termo cavernoso se refere exclusivamente ao tecido vascular sinusoidal dos corpos cavernosos do pênis envolvidos pela sua túnica albugínea, e comunicando-se livremente entre si em estados de normalidade anatômica. Portanto, atualmente deve-se considerar um equívoco dizer que o pênis possui três corpos cavernosos. O mais apropriado é dizer que o pênis possui dois corpos cavernosos e um esponjoso. Isto é importante, pois essa diferença anatômica

se reflete na constituição estrutural, ultra-estrutural e molecular destes tecidos. Aprofundando mais neste tema, existem diferenças segmentares dentro da uretra esponjosa, permitindo uma divisão anatômica adicional. A uretra esponjosa pode ser dividida em glandar, peniana e bulbar (Figura 1). Os limites anatômicos são: o sulco coronal, que divide a uretra glandar da peniana; o limite súpero-mediano da inserção do músculo bulboesponjoso, que divide a peniana da bulbar; e a área desnuda da uretra bulbar, que divide a bulbar da membranosa.

Existe outra classificação da uretra esponjosa que está baseada na sua mobilidade: uretra móvel e uretra fixa. Esta divisão é interessante, pois apresenta aplicação clínico-cirúrgica. A uretra móvel é representada pela uretra glandar e peniana, e a parte fixa da uretra esponjosa se refere à bulbar já que esta se encontra fixada no períneo anteriormente pelo músculo bulboesponjoso, lateralmente pelas cruras dos corpos cavernosos, e posteriormente pela aponeurose perineal média e núcleo fibroso central do períneo. Durante a ereção o segmento fixo da uretra não apresenta grandes variações de longitude, o que obviamente é diferente na uretra móvel.

Existem várias outras classificações (topográficas, fisiológicas, etc.). Entretanto, as classificações anatômicas aqui descritas são suficientes. Cada uma em seu momento se demonstra muito útil, não apenas para a leitura e compreensão deste trabalho, mas para uso geral e melhor compreensão por todos aqueles que estejam envolvidos diretamente com o tema. As outras classificações não têm se demonstrado de grande utilidade.

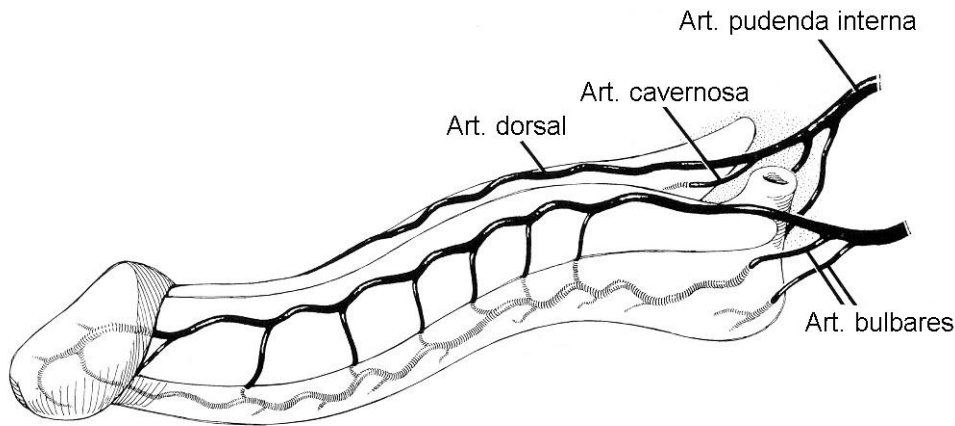


**Figura 1:** Apresentação esquemática em um corte longitudinal do pênis onde se evidenciam os três segmentos da uretra esponjosa e suas relações com alguns elementos adjacentes. Modificado de ARMENAKAS & McANINCH, 1996.

As diferenças anatômicas ao longo da uretra esponjosa também estão presentes em relação à luz uretral. O calibre do meato uretral (21-27 F) difere da uretra glandar (30-33 F), da uretra peniana (27-33 F), e da bulbar (33-36 F) (PEREZ & LLINARES, 1995). Portanto, o segmento da uretra esponjosa de maior calibre é o bulbar.

Quanto à vascularização, a uretra esponjosa é suprida pelas artérias bulbouretrais, cavernosas e dorsais do pênis, todas são ramos terminais da artéria pudenda interna. As artérias bulbouretrais não apresentam um trajeto longo dentro do corpo esponjoso. Poucos centímetros depois de penetrarem no tecido esponjoso, elas se abrem nos seios vasculares, sem capilares intermediando este fenômeno, e deixam de existir como estrutura vascular (LIERSE, 1982). As artérias bulbouretrais, cavernosas e dorsais do pênis se intercomunicam, providenciando fluxo arterial tanto no sentido distal quanto no sentido proximal (VARDI & SAENZ-DE-TEJADA, 1997) (Figura 2). Este fluxo arterial duplo, associado à propriedade elástica da uretra, é que permite a correção cirúrgica, por tração de segmentos sadios para cobrir defeitos congênitos ou adquiridos da uretra. No caso da uretroplastia término-terminal, a dupla vascularização arterial permite a formação de dois retalhos de uretra esponjosa para serem usados na correção da estenose. A drenagem venosa é realizada pelas veias uretrais, de grande variação anatômica, que desembocam nas veias dorsais profundas do pênis e no plexo de Santorini.

Finalmente, quanto à inervação, a uretra esponjosa proximal é suprida pelo ramo perineal profundo do nervo pudendo interno, e a glandar pelo nervo dorsal do pênis que também é ramo do pudendo interno.



**Figura 2:** Apresentação esquemática da vascularização arterial da uretra esponjosa. Nota-se a intercomunicação entre as artérias dorsal do pênis, cavernosas e bulbares. Modificado de ARMENAKAS & McANINCH, 1994.

## 1.2 – Histologia

### 1.2.1 – Histologia da uretra normal

O revestimento epitelial não apresenta as mesmas características em todas as porções da uretra. O epitélio uretral possui diferenças regionais e varia entre escamoso (uretra glandar), estratificado (4 ou 5 camadas) ou pseudo-estratificado colunar (peniana e bulbar), ou de células transicionais (membranosa e prostática) (ORLANDINI & ORLANDINI, 1989). O epitélio da uretra não tem camada submucosa. Abaixo da membrana basal há sinusóides vasculares compostos por matriz extracelular (MEC), revestidos por endotélio, e por grande quantidade de músculo liso. A uretra esponjosa contém glândulas mucosas distribuídas irregularmente (SINGH & BLANDY, 1976; DIXON, McANINCH & STOLOFF, 1991). Essas glândulas são divididas em intra e extra-epiteliais (De KOCK & BURGER, 1985). As intra-epiteliais são figuradas por grupos de células epiteliais que formam invaginações baixas e

largas na mucosa, ocupando particularmente as paredes laterais ou o fundo de saco da uretra glandar (também conhecido como laguna de Morgagni). As células glandulares são claras, volumosas, de estrutura alveolar ou vacuolar. Essas glândulas são muito numerosas no adulto e raramente vistas em crianças. As glândulas extra-epiteliais (também denominadas de Littre) desembocam na laguna de Morgagni ou na própria superfície da mucosa. Encontram-se de preferência sobre as faces dorsal e laterais da parede da uretra esponjosa, e podem ser glândulas tubulares ou túbulo-alveolares (mais comuns). Das glândulas túbulo-alveolares, duas mais individualizadas, no nível da uretra bulbar, receberam a denominação dos seus primeiros investigadores, são as glândulas de Mery-Cowper ou bulbouretrais.

Baseado em sua caracterização morfológica e afinidades histoquímicas à microscopia de luz e à microscopia eletrônica de transmissão, a MEC pode ser dividida em duas partes, um componente fibroso e uma substância fundamental. A substância fundamental é constituída de várias classes de glicoconjugados, incluindo os glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos e os glicolipídeos, e é melhor avaliada por estudos moleculares (DA SILVA e col., 2000). O componente fibroso compreende os diversos tipos de colágeno e as fibras do sistema elástico (HSU, BROCK, VON HEYDEN, e col., 1994; USHIKI, 2002). Em relação à concentração, o colágeno total e as fibras do sistema elástico apresentam uma distribuição heterogênea ao longo da uretra esponjosa (DA SILVA e col., 2002A; REZENDE, 2004). Enquanto a maior concentração de colágeno total é encontrada na uretra glandar, a maior concentração de fibras do sistema elástico é encontrada na uretra bulbar. Aproximadamente metade do volume da MEC da uretra esponjosa está formada pelo sistema colágeno, e apesar de haver variações discretas, dependendo do método utilizado para a quantificação,

aproximadamente 75% do colágeno fibrilar na uretra esponjosa é do tipo I (BASKIN, CONSTANTINESCU, HOWARD, e col., 1993).

A distribuição das fibras do sistema elástico no corpo esponjoso humano apresenta um padrão irregular em todos os segmentos. Não há um predomínio no sentido de distribuição, sendo igualmente evidentes, fibras elásticas nos sentidos longitudinais, transversais e oblíquas em diversos sentidos. As fibras se localizam nas trabéculas do corpo esponjoso, circundando os sinusóides vasculares. Nas trabéculas as fibras apresentam um calibre maior, enquanto que nas regiões subepiteliais da luz uretral as fibras têm uma conformação mais delicada e seguem as invaginações em direção a luz uretral. Aproximadamente 20% do volume total da MEC da uretra esponjosa é formada por fibras do sistema elástico (REZENDE, 2004). Embora exista uma pequena variação na concentração segmentar das fibras do sistema elástico, essa diferença é significativa.

A descrição da distribuição das fibras nervosas no interior do corpo esponjoso só é possível utilizando técnicas de imunohistoquímica (VIZZARD, ERDMAN, FORSTERMANN, e col., 1994; CAVALCANTI, YUCEL, DENG, e col., 2004). As fibras nervosas providenciam inervação autonômica e se distribuem tanto na periferia do tecido esponjoso quanto nas adjacências do epitélio (DIXON, McANINCH, STOLOFF, 1991).

### **1.2.2 - Histologia da uretra estenosada**

Independente da etiologia da estenose, a consequência final de uma lesão uretral é a formação de um tecido cicatricial de baixa complacência que diminui permanentemente a luz da uretra. A caracterização deste tecido, tanto experimental quanto em humanos, foi realizada por vários autores permitindo assim uma descrição dos eventos que ocorrem durante o processo de cicatrização da uretra (DA SILVA, e col., 2002B; ROCCO, e col., 2002; SCHERZ, KAPLAN, BOYCHUCK, e col., 1992; BEARD & GOODYEAR, 1948; CHAMBERS & BAITERA, 1977; EVERINGHAM, HORTON, DEVINE Jr, 1973; SINGH & SCOTT, 1976; YELDERMAN & WEAVER, 1967). Inicialmente há uma perda da integridade do epitélio uretral que permite que a lesão se estenda aos sinusóides vasculares e cause uma tromboflebite. Nesse momento, as dimensões e a profundidade da lesão nos sinusóides determinarão o grau final da cicatriz no corpo esponjoso, ou seja, da esponjoesclerose. A lesão inicial desencadeia o processo de cicatrização em que a primeira fase é a inflamatória. Ocorre uma migração de células inflamatórias para o local da lesão e começa a diferenciação de fibroblastos para miofibroblastos, que junto com as células de músculo liso promovem uma contração das margens da lesão, diminuindo assim a área a ser reparada. Nesse momento o tecido de granulação é rico em células inflamatórias, miofibroblastos e pequenos vasos neoformados. Após algumas semanas, se estabelece um denso tecido cicatricial, bem delimitado, porém com integridade epitelial. Há grande quantidade de colágeno e poucas fibras do sistema elástico. Se a cicatriz ainda é recente pode apresentar uma alta concentração celular. Entretanto, quando ela estiver na fase de remodelamento apresentará poucas células dentro do tecido cicatricial

hialinizado, e terá um aspecto quase avascular. Entretanto, não é raro encontrar infiltrados inflamatórios mistos, indicando que durante o fenômeno cicatricial as fases se sobrepõem. Também é comum a presença de hiperplasia ou metaplasia escamosa do epitélio uretral na área da estenose.

A consequência final com a diminuição da luz da uretra depende da extensão da esponjofibrose. A lesão pode variar entre se localizar apenas na região periluminal ou envolver toda a espessura da parede da uretra esponjosa.

### **1.3 – Diagnóstico e Tratamento da estenose da uretra esponjosa**

Estenose e estreitamento são sinônimos e podem ser usados para descrever a diminuição anormal e permanente do calibre de um conduto ou orifício por retração cicatricial ou depósito intrínseco ou extrínseco de tecido patológico (PEREZ & LLINARES, 1995). Etimologicamente, enquanto estenose deriva do grego *stenoûn*, *sténosis*, ou *stenóo*, estreitamento deriva do latim *strictus*. Entretanto, é importante ressaltar que existe uma diferença entre estenose e estenose clinicamente significativa. Estenose significa apenas uma diminuição do calibre da uretra comparando com os valores de referência. Estenose clinicamente significativa é aquela que é causadora de obstrução infravesical e pode levar à uropatia obstrutiva. Nem toda estenose é clinicamente significativa, nem tampouco necessariamente evoluirá com obstrução. Este fato explica porque não existem dados fidedignos sobre a incidência da estenose da uretra masculina. Os médicos realizam o diagnóstico nos pacientes que se queixam de sintomas. Apesar de que consideramos estenoses clinicamente significativas como aquelas que diminuem em 2/3 a luz da uretra (PEREZ & LLINARES, 1995), não fomos capazes de encontrar uma base científica para esta afirmação, e pensamos que este

número foi descrito de forma empírica por autores com grande experiência em reconstrução uretral. Entretanto, estamos de acordo que existe uma “reserva uretral”, ou seja, a quantidade existente de tecido esponjoso é mais do que suficiente para permitir sua função tanto em longitude quanto em calibre (DA SILVA e col., 2002C).

Uma história, mesmo antiga, de trauma genital ou manipulação uretral (sondagem ou cateterismo vesical ou procedimento endoscópico) pode levar à suspeita de estenose da uretra anterior. Atualmente a causa mais comum da estenose da uretra anterior é traumática, podendo ser o trauma externo ou iatrogênico (ARMENAKAS & McANINCH, 1996). O paciente pode ter várias queixas obstrutivas do trato urinário inferior (disúria, estrangúria, esforço miccional, jato miccional fino, etc.) e na ejaculação (babeante, dolorosa, hipospermia ou aspermia, retrógrada, etc.). Sinais de infecção são considerados secundários à estenose e devem ser tratados como infecção urinária. A infecção urinária não parece ser causa primária de estenose da uretra anterior, com exceção das uretrites gonocócicas (SINGH & BLANDY, 1976).

O exame físico não apresenta, em geral, grandes achados, a não ser em casos severos com divertículo uretral, retenção urinária, cálculo uretral, fístulas uretrocutâneas, flegmão urinoso, síndrome de Fournier, etc. Deve-se evitar a exploração uretral com sonda ou cateter até que um exame de imagem tenha sido realizado. Existem vários métodos de exploração da uretra anterior por imagem: uretrocistografia, uretrossonografia, esponjografia, e a ressonância nuclear magnética (JORDAN & SCHLOSSBERG, 2002). Analisando individualmente, dos métodos de imagem para avaliar a uretra anterior o melhor exame para o diagnóstico de estenose é a uretrossonografia de alta resolução (fase retrógrada e miccional) com Doppler (CHIOU, ANDERSON, TRAN, e col., 1996; DA SILVA, SCHIAVINI, DAMIÃO, 2003). A

uretrosonografia permite o melhor estadiamento da estenose da uretra, principalmente na avaliação da extensão da esponjofibrose. A exploração às cegas com sondas e uretroscopia têm valor limitado. A fluxometria e estudos de fluxo-pressão podem sugerir a obstrução infravesical.

Apesar de ser conhecida desde a antiguidade, ainda hoje existem controvérsias sobre o tratamento ideal da estenose da uretra (PEREZ & LLINARES, 1993). Os tratamentos clínicos demonstraram-se ineficazes, os bons resultados imediatos dos procedimentos minimamente invasivos (dilatação, uretrotomia interna, e próteses endouretrais) não persistem com o tempo, as cirurgias para reconstrução são complexas, a taxa de sucesso variável e múltiplas cirurgias podem levar a dismorfia genital (DA SILVA, SCHIAVINI, YANG, e col., 2004; JORDAN & SCHLOSSBERG, 2002). Apesar de tudo, atualmente, o tratamento de eleição para a estenose de uretra é a reconstrução cirúrgica. Existem inúmeras técnicas de uretroplastias e elas podem ser divididas em uretroplastias anastomóticas, com retalho e com enxerto, cada uma com sua indicação. As anastomóticas, também conhecidas como uretroplastias término-terminais, são as que têm os melhores resultados no longo prazo (JEZIOR & SCHLOSSBERG, 2002). Os princípios para a realização da uretroplastia término-terminal são a retirada completa da estenose e esponjofibrose associada e anastomose espatulada das duas extremidades sadias sem tensão na linha de sutura (JORDAN & SCHLOSSBERG, 2002). Apesar da maioria das estenoses da uretra bulbar e algumas penianas poderem ser tratadas com a uretroplastia término-terminal, a indicação precisa para uma maior taxa de sucesso limita seu uso em todos os segmentos de uretra e grandes estenoses.

#### **1.4 – Justificativa**

O surgimento de várias técnicas de uretroplastia para o tratamento da estenose da uretra masculina durante as últimas décadas não oculta o fato de que se está intervindo em uma doença sobre cuja patogênese pouco se conhece. Esse desconhecimento se reflete nas taxas de sucesso do seu tratamento médico. Embora a etiopatogenia da estenose da uretra masculina não tenha sido tão exaustivamente estudada quanto outras doenças urológicas, alguns autores têm aportado contribuições interessantes (DA SILVA e col., 2002B; MORGIA, SAITA, FALSAPERLA, 2000; CAVALCANTI 2004). Entretanto, todas elas se concentraram exclusivamente na análise do fragmento estenosado.

Atualmente, desde que possível de ser realizada, o padrão-ouro para o tratamento das estenoses curtas (menores de 2 cm) da uretra esponjosa é a retirada completa do fragmento estenosado e sutura das extremidades sadias, procedimento este conhecido como uretroplastia término-terminal. Entretanto, as margens de ressecção da fibrose, e, por conseguinte a área de anastomose são determinadas pelo cirurgião durante o ato cirúrgico, de acordo com o aspecto macroscópico de normalidade da uretra esponjosa (HOEBKE & OOSTERLINCK, 1993; CHAPPLE & TURNER-WARWICK, 1996). Não existem, no entanto, estudos na literatura que descrevam as características das margens da uretroplastia. Em outras palavras, não conhecemos precisamente a qualidade do tecido que é anastomosado, se é realmente sadio ou não.

A caracterização da MEC do tecido cicatricial e principalmente pericicatricial é fundamental para o melhor conhecimento do fenômeno de reparação tecidual, e

conseqüentemente para o desenvolvimento de novos tratamentos para a estenose de uretra, bem como melhorar os resultados dos tratamentos já existentes (SU, ALIZADEH, BODDIE, e col., 1998; RAGHOW, 1994).

## **2 – OBJETIVOS**

Realizar a caracterização estrutural das margens cirúrgicas supostamente normais nas uretroplastias término-terminais da uretra bulbar, usando técnicas histológicas.

Avaliar por técnicas histológicas as extremidades proximais e distais em pacientes com estenose de uretra submetidos à derivação urinária suprapúbica.

### **3 – MATERIAL E MÉTODO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto avaliou e aprovou este projeto (920-CEP/HUPE), bem como o consentimento livre e esclarecido, por se enquadrarem dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução nº 251 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 07 de agosto de 1997, do Conselho Nacional de Saúde.

#### **3.1 – Obtenção das amostras**

As amostras de estenose da uretra bulbar foram conseguidas por meio de uretroplastias término-terminais em 29 pacientes com idade média de 40,3 anos, variando de 20 a 65 anos. Nenhuma estenose mediu mais que 2,5cm. Todas as cirurgias foram realizadas por um único cirurgião com grande experiência em cirurgia reconstrutora genital (mais de 150 uretroplastias). Durante o procedimento foi realizada uma biópsia das margens de ressecção, tanto proximal quanto distal, para análise histológica em separado. Quinze (52%) pacientes tinham cistostomia suprapúbica por punção realizada há pelo menos 30 dias antes da uretroplastia.

Como grupo controle, uretras bulbares normais foram obtidas de 10 cadáveres masculinos, frescos e macroscopicamente normais, cujo falecimento se deu por causas não relacionadas ao trato urogenital. A média de idade foi de 24,7 anos, variando de 21 a 32 anos. O tempo entre o óbito e a retirada variou entre 4 e 10 horas com média de 7,2 horas. A técnica para extração da uretra já foi descrita previamente (DA SILVA, e col., 2002A; REZENDE, 2004). Resumidamente, consistiu numa incisão subcoronal para liberação da pele do pênis, fazendo um desenlramento completo até a sua base. Utilizando o acesso pela incisão mediana, que é feita rotineiramente em

autópsias, foram dissecadas toda a bexiga e próstata, retirando-se um pequeno fragmento do osso púbico. O bloco era extraído completo com bexiga, próstata e pênis. Era realizado um enchimento no prepúcio para que o aspecto final genital fosse preservado. O bloco foi mantido a uma temperatura de aproximadamente  $-4^{\circ}\text{C}$  para o transporte. A dissecação da uretra foi feita aproximadamente 60 minutos após a retirada à temperatura ambiente. Consistiu na separação de todo corpo esponjoso, continuando com a uretra membranosa até o ápice prostático. Um fragmento significativo da uretra bulbar foi retirado de uma região localizada entre 1,5cm do limite distal da inserção mediana do músculo bulbo esponjoso e o início da uretra membranosa, e imediatamente colocado no fixador para as análises seguintes.

### **3.2 - Análise histológica**

As amostras foram fixadas em formaldeído tamponado e processadas 24 horas depois para inclusão em parafina seguindo as técnicas usuais (BRADBURY & ERA, 1996). Cortes de 5  $\mu\text{m}$  de espessura foram obtidos e posteriormente corados por métodos histológicos e histoquímicos. Inicialmente, os cortes foram corados pela hematoxilina e eosina para análise da integridade dos espécimes, e exclusão de amostras com artefatos. Foram usadas as técnicas da resorcina-fucsina de Weigert com e sem prévia oxidação com oxona para evidenciação das fibras do sistema elástico; Tricrômico de Masson ou Gomori para evidenciar o colágeno total e músculo liso; Sirius red sob luz polarizada para avaliação dos feixes de colágeno e inferência da distribuição dos colágenos tipos I e III.

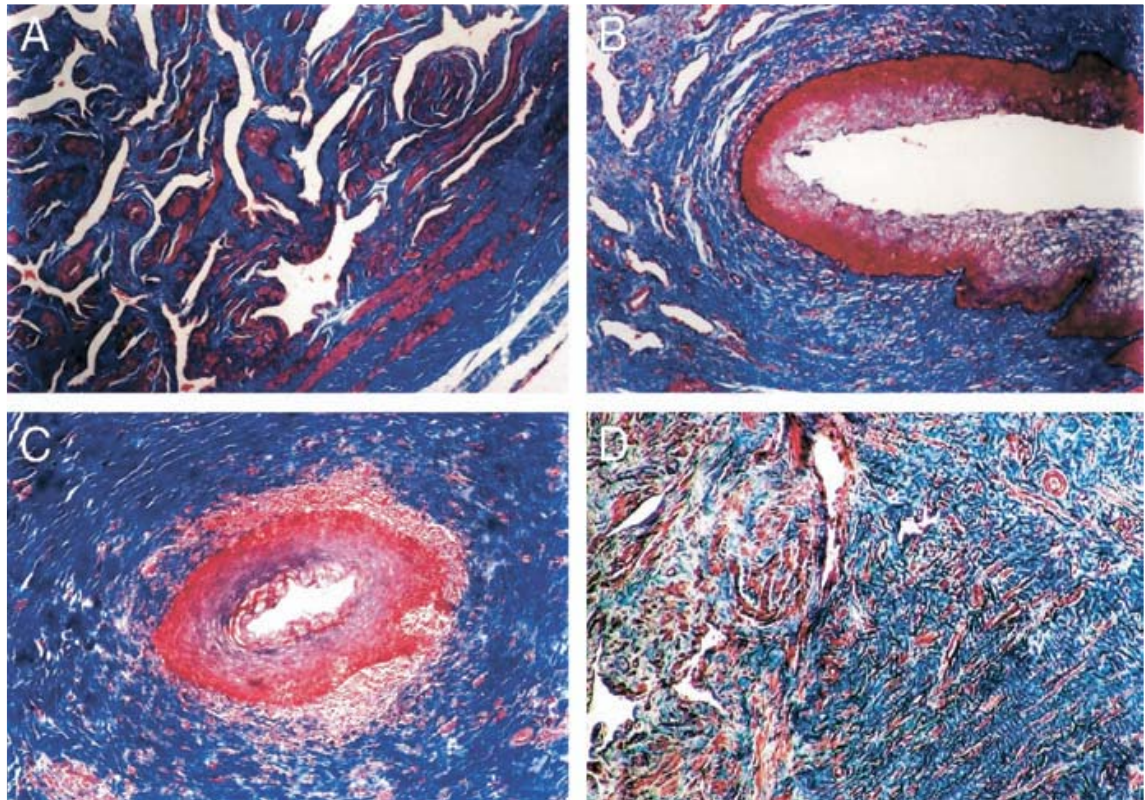
## 4 - RESULTADOS

Os achados estão representados na *tabela 1*. As amostras de estenose foram caracterizadas por perda da estrutura esponjosa, observada em diferentes profundidades (Figura 3). Em alguns casos a esponjofibrose se deu próxima à luz uretral e em outros atingiu toda a espessura da parede da uretra. Em todos os casos, na estenose, se viu substituição dos sinusóides vasculares do corpo esponjoso por depósito denso de matriz extracelular, composto principalmente por fibras do sistema colágeno e em alguns casos em menor quantidade por fibras elásticas (Figura 4). Este depósito apresentou algumas vezes densidade celular aparentemente aumentada. Quando a celularidade era pequena, este tecido cicatricial apresentava aspecto hialinizado. As fibras do sistema elástico também tiveram distribuição heterogênea nas margens uretrais. As margens uretrais proximais, nos pacientes sem cistostomias apresentaram aparentemente maior quantidade de fibras (Figura 5). Nos pacientes com cistostomia, a margem distal foi semelhante à proximal quanto à densidade de fibras elásticas e distribuição dos colágenos I e III. (Figuras 6-8).

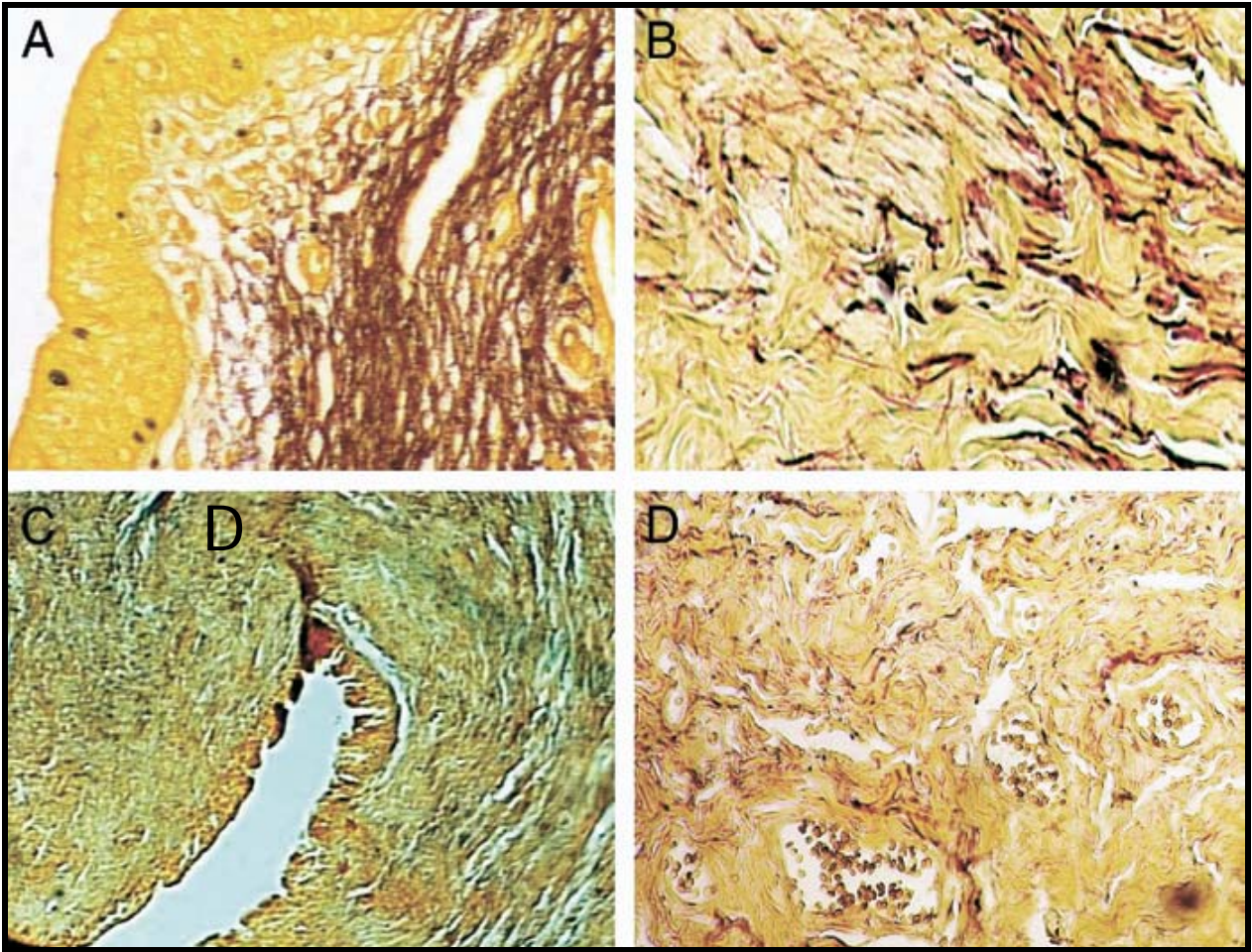
Foi encontrada hiperplasia epitelial importante na margem proximal dos pacientes sem derivação urinária prévia (Figura 9). Nestes encontrou-se sinais de uretrite crônica agudizada, com o epitélio permeado por células inflamatórias mistas.

Tabela 1: Alterações histológicas da uretra esponjosa nos grupos estudados					
Nº de uretras proximais (%)					
Alterações histológicas	Nº de uretras normais (%)	Nº de uretras distais (%)	C/cistostomia	S/cistostomia	Valor de p*
Nº de espécimens	10	29	15	14	
Hiperplasia epitelial	Não	0	6 (40)	14 (100)	0,001
Células inflamatórias	Não	1 (3,4)	4 (26,7)	14 (100)	0,001
Colágeno total	Não aplicável	1 (3,4)	1 (6,7)	3 (21,4)	0,258
Fibras elásticas total	Não aplicável	2 (6,9)	4 (26,7)	9 (64,3)	0,045
Colágeno I/III	Não aplicável	3 (10,3)	5 (33,3)	14 (100)	<0,001
Esponjofibrose	Não	2 (6,9)	1 (6,7)	3 (21,4)	0,258

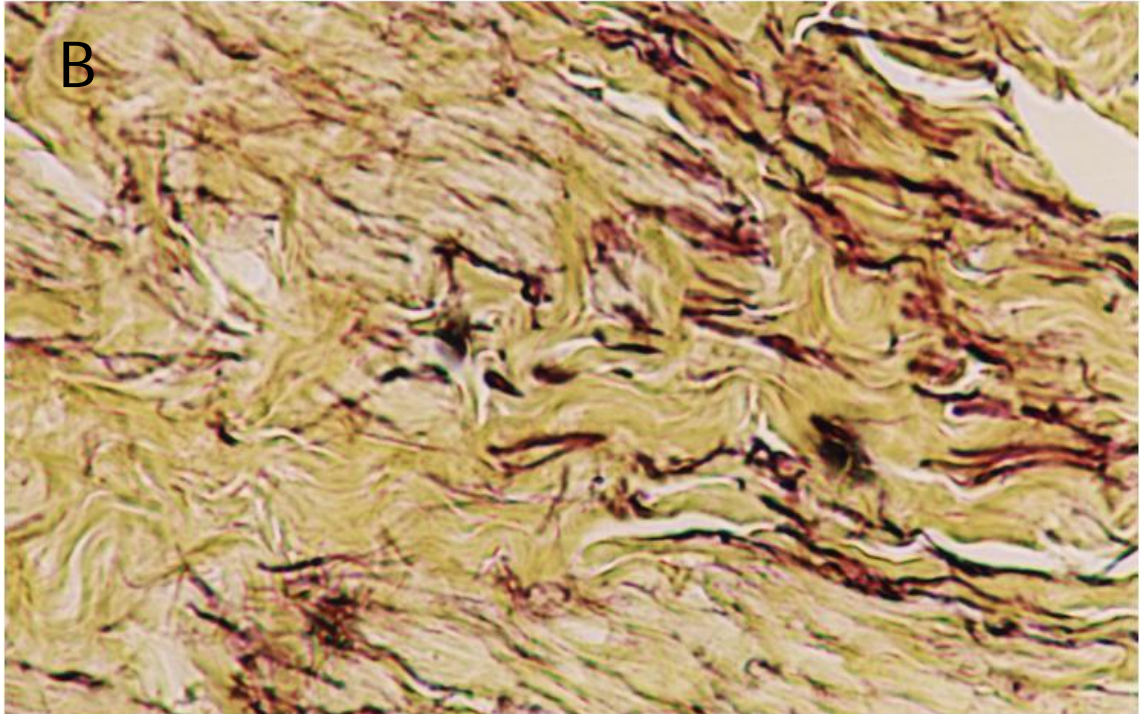
As alterações histológicas encontradas foram comuns a todas as 29 uretras estreitadas.  
\*Segmentos uretrais pré-estenóticos com versus sem cistostomia suprapúbica.



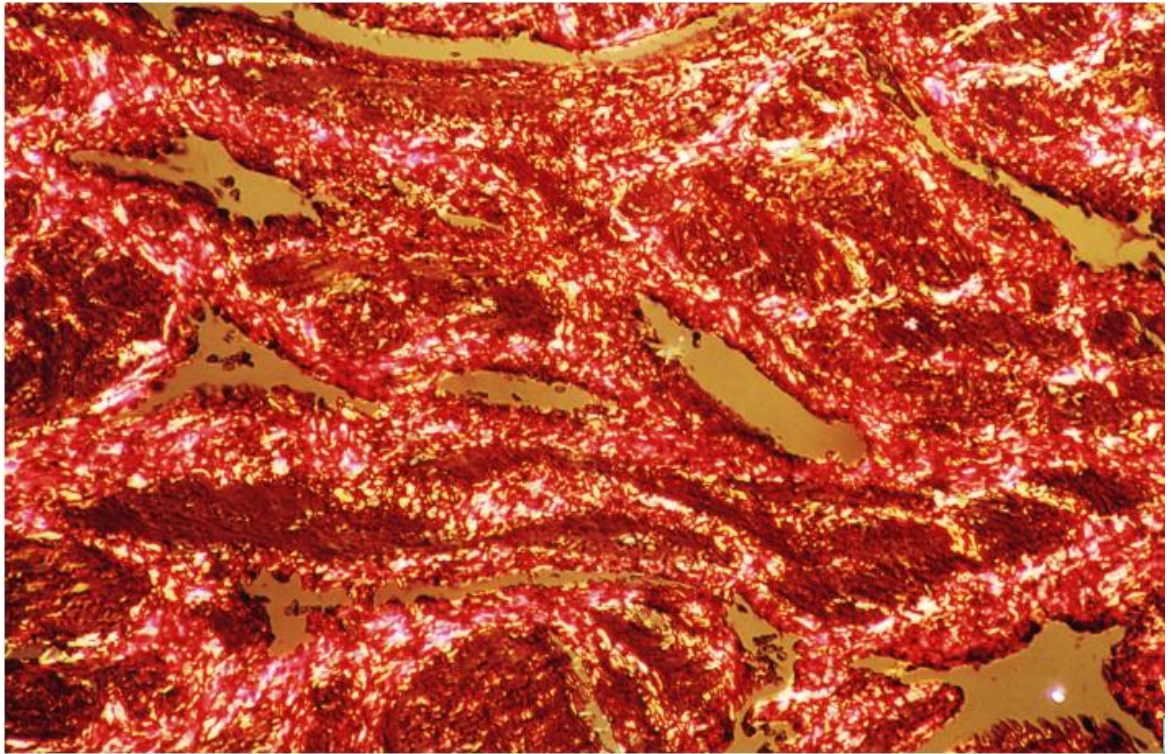
**Figura 3:** Fotomicrografias: uretra de homem com 35 anos submetido a anastomose término-terminal, com cistostomia. Notar fibras de colágeno e células musculares lisas na uretra bulbar. **A**, normal. **B**, extremidade proximal. **C**, área estenótica. **D**, extremidade distal. Em **D**, na ampliação: à esquerda o corpo esponjoso está aparentemente íntegro; à direita os sinusóides vasculares colabados e maior deposição de colágeno total (azul). Coloração: tricrômio de Masson.



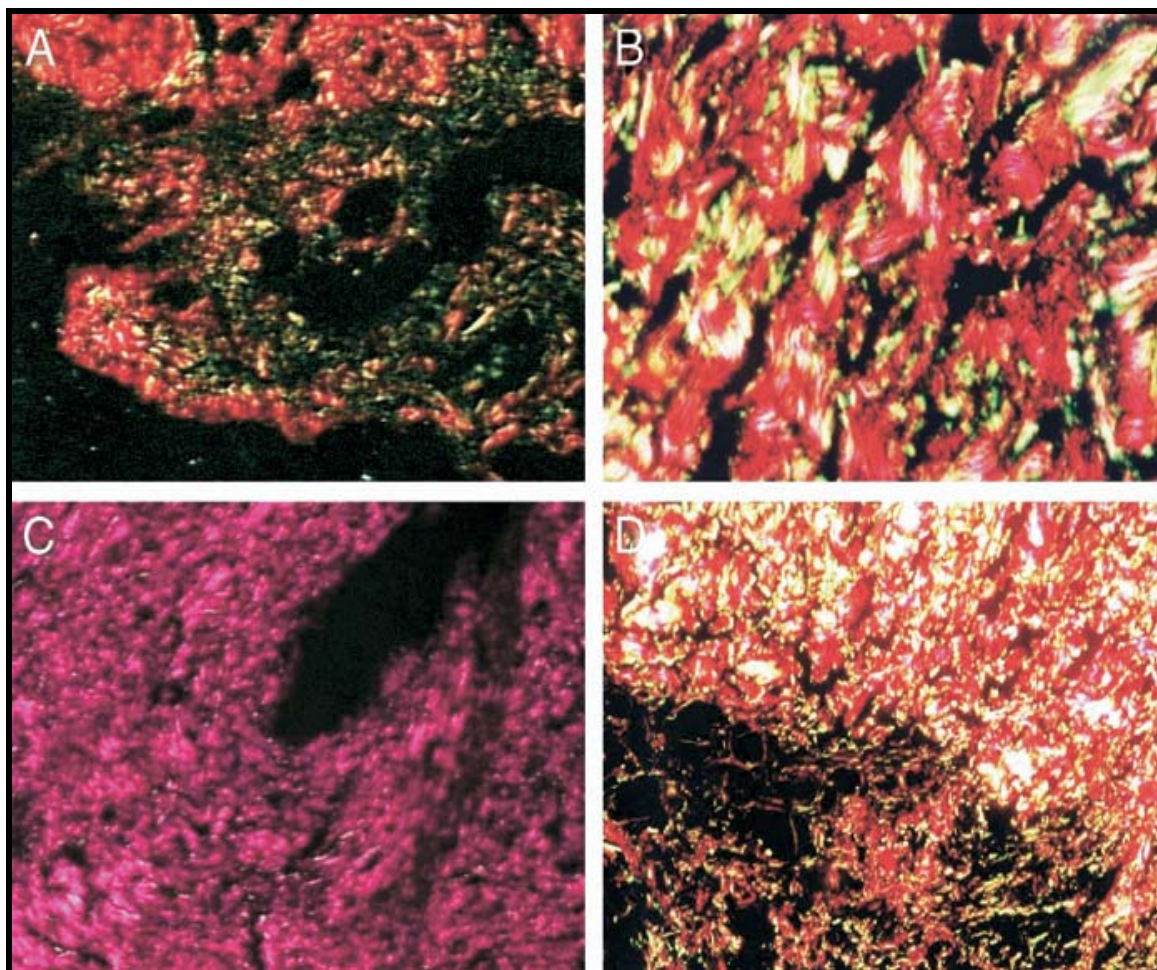
**Figura 4:** Fotomicrografias: uretra esponjosa normal e estenótica de homem com 41 anos, submetido a uretroplastia anastomótica sem derivação suprapúbica. Notar componente elástico (fibras escuras) na uretra bulbar. **A**, normal. **B**, extremidade proximal vêem-se várias fibras elásticas dispersas nas trabéculas que circundam os sinusóides vasculares. **C**, a área estenótica. **D**, extremidade distal, onde as fibras estão mais rarefeitas. Coloração: Weigert resorcina-fucsina pós oxidação.



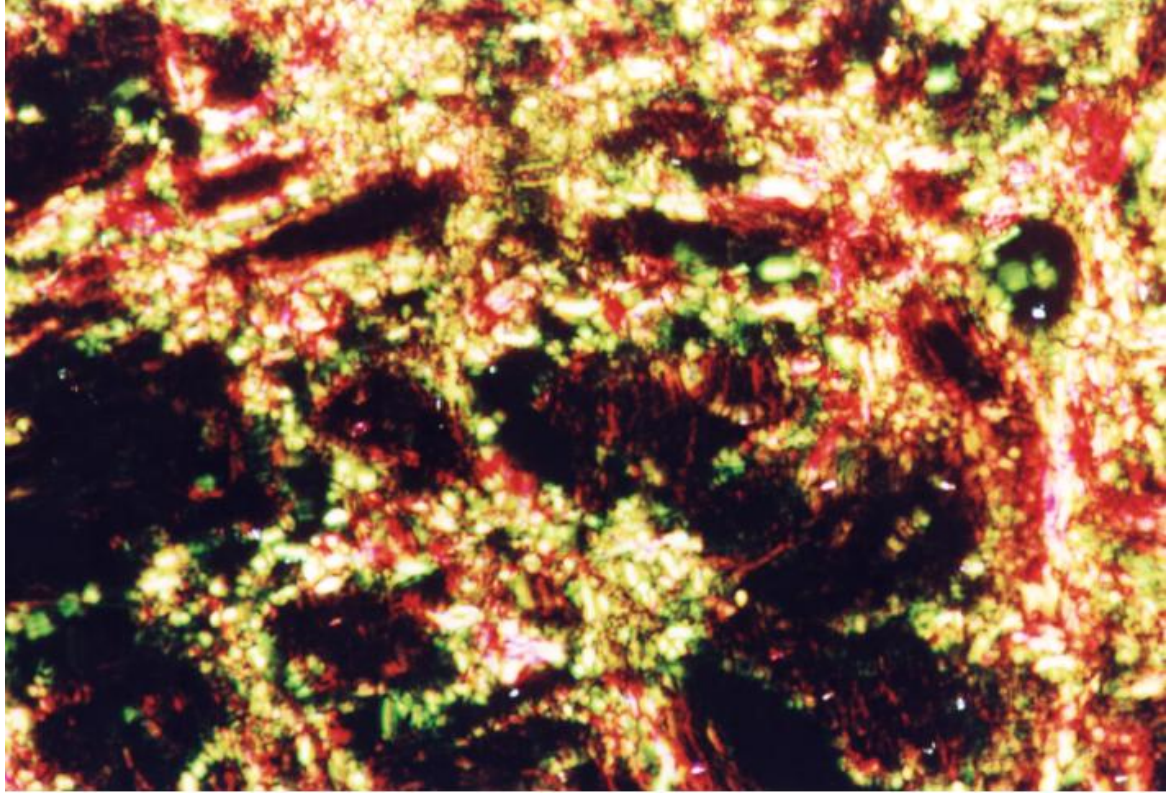
**Figura 5: B-** Margem proximal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar sem derivação urinária suprapúbica. Observam-se várias fibras elásticas dispersas nas trabéculas que rodeiam os sinusóides vasculares. Weigert oxidado.



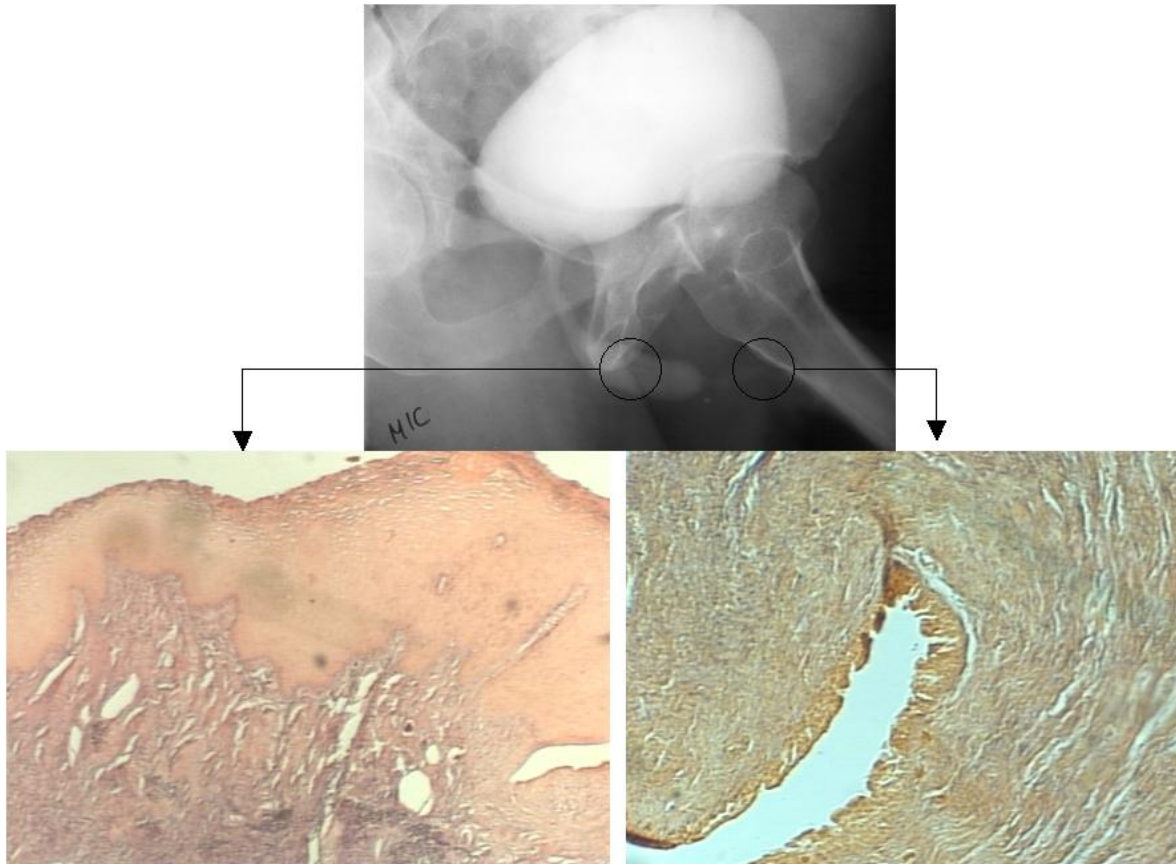
**Figura 6:** Margem distal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar. Observa-se o corpo esponjoso aparentemente íntegro, com preponderância de colágeno tipo I (vermelho) nas trabéculas sinusoidais. Sirius red polarizado.



**Figura 7:** Fotomicrografias: uretra esponjosa normal e estenótica de homem com 35 anos submetido a uretroplastia anastomótica com drenagem suprapúbica. Notar distribuição de colágeno fibrilar na uretra bulbar. As fibras espessas de colágeno tipo I aparecem fortemente birrefringentes (amarelas ou vermelhas). As fibras finas de colágeno III com birrefringência fraca (verdes). **A**, normal. **B**, extremidade proximal. **C**, a área estenótica. **D**, extremidade distal: na parte inferior se evidencia a integridade do corpo esponjoso com uma refringência suave e equilibrada entre o vermelho (colágeno I) e verde/amarelo (colágeno III), enquanto que na parte superior é evidente a área de estenose com os feixes de colágeno, principalmente tipo I, densamente organizados. Coloração: Picrosirius-polarizado.



**Figura 8:** Margem proximal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar sem cistostomia suprapúbica. Evidencia-se a integridade do corpo esponjoso e uma refringência com pouco vermelho (colágeno I) e abundante verde/amarelo (colágeno III), sugerindo atividade cicatricial recente. Sirius red polarizado, 20x.



**Figura 9:** Margem proximal e distal de uretroplastia término-terminal por estenose de uretra bulbar. À esquerda, na margem proximal, nota-se uma grande hiperplasia epitelial sobre um corpo esponjoso aparentemente íntegro, com uma grande quantidade de fibras elásticas. À direita, na margem distal, o epitélio e a distribuição das fibras elásticas são aparentemente normais. Weigert oxidado, 4x.

## 5 - DISCUSSÃO

A MEC, da qual fazem parte os glicosaminoglicanos, as fibras do sistema colágeno, o sistema elástico, e outras glicoproteínas, desempenha um papel fundamental na fisiologia e na biomecânica dos tecidos. As funções exercidas pela MEC eram até bem pouco tempo consideradas de menor importância, sendo encarada como um componente biologicamente inerte. Atualmente a MEC é reconhecida como tendo grande importância em praticamente todos os fenômenos teciduais, constituindo-se no substrato sobre o qual as células migram, proliferam e se diferenciam. Além disso, essa função de suporte é dinâmica. Na MEC de indivíduos adultos, que aparentemente é estática, há um lento *turnover* devido à degradação e resíntese. Esse fenômeno é muito mais evidente nos processos de cicatrização, como ocorre nas estenoses uretrais. A manutenção do estado de normalidade de um determinado órgão depende basicamente das interações entre as células e dos componentes existentes entre as células, ou seja, da MEC (ECKES, ZIGRINO, KESSLER, e col., 2000). Sendo assim, a MEC também está envolvida em vários processos patológicos que comprometem o funcionamento normal de órgãos. A estenose da uretra masculina, secundária a uma agressão, é uma entidade resultante de uma falha do processo de reparação em restabelecer completamente a funcionalidade do órgão. Seja por uma formação excessiva de componentes da MEC, ou uma remodelação insuficiente, ou simplesmente uma orientação estrutural inadequada. O que nós encontramos foi que a estenose da luz e a esponjofibrose associada tiveram distribuição muito heterogênea, sendo necessária alguma forma de classificação objetiva.

A regulação do depósito da MEC é um evento importante em muitas condições fisiológicas e patológicas, sendo que um balanço proteolítico favorecendo uma acumulação de MEC pode diminuir a complacência do tecido como ocorre, por exemplo, nas fibroses (PETERS, FREEMAN, FERNANDEZ, e col., 1997). Este fato pode ser aplicado na lesão da uretra onde a complacência final da estenose uretral determinará a apresentação clínica do paciente, bem como será responsável por toda a repercussão urodinâmica (DA SILVA EA et al., 2002B). Em fases iniciais do processo de cicatrização, a ativação da matriz extracelular e a interação epitélio-mesênquima são fenômenos em cascata e irreversíveis, com alterações macroscópicas pouco evidentes (RAGHOW, 1994). Além disso, este trabalho demonstrou que não há relação entre a normalidade anatômica durante a cirurgia e os achados microscópicos. Isto foi ainda mais evidente quando a urina foi derivada por via suprapúbica, demonstrando que o tecido da margem proximal está em franca atividade de síntese e remodelamento, sendo parcialmente reversível o padrão de distribuição do colágeno tipo I e III (KIM, YOON, SEO, e col., 2000). A atividade proliferativa, facilmente evidenciada pela hiperplasia epitelial e maior densidade celular nas trabéculas do tecido do segmento proximal à estenose, provavelmente se deve ao aumento da pressão hidrostática intraluminal que, por si só é capaz de influenciar a atividade fibroblástica e causar lesões na integridade da mucosa, iniciando todo o processo de cicatrização. Isto está de acordo com a clínica, pois em pacientes com esforço miccional de longa data se observa a progressão em extensão proximal da estenose da uretra. Portanto, parece lógico derivar a urina por via suprapúbica por pelo menos 30 dias em pacientes com importante esforço miccional devido à estenose da uretra para melhor estadiar a lesão e programar o tratamento. Estudos neste sentido merecem ser realizados.

Apesar de existirem vários modelos experimentais de estenose da uretra, todos eles apresentam limitações, pois a uretra humana é um órgão único e sem similar entre os demais mamíferos (ITALIANO, ABATANGELO Jr, CALABRÒ, e col., 1997; MERIA, ANIDJAR, BROULAND, e col., 1999; MERIA, ANIDJAR, BROULAND, e col., 2000; SCOTT & FOOTE, 1980; RANEY, SCOTT, BROWNSTEIN, e col., 1977; WEAVER & SCHULTE, 1965; WEAVER & SCHULTE, 1962). Por isso decidiu-se neste trabalho estudar a estenose e as margens supostamente normais da uretra dos pacientes com estenose uretral. Os pacientes, após o término do estudo, permanecem em acompanhamento ambulatorial permitindo relacionar os achados histológicos com o resultado cirúrgico no longo prazo.

Casos de falha de tratamento têm sido atribuídos à ressecção incompleta das margens uretrais, o que ocorre quando o cirurgião não tem muita experiência e não retira a margem que é denominada clinicamente de uretra cinza (CHAPPLE & TURNER-WARWICK, 1996). Todas as cirurgias deste trabalho foram realizadas por um único cirurgião com grande experiência em cirurgia reconstrutora da uretra. Mesmo assim, de forma surpreendente as margens de todas as uretroplastias apresentavam alterações estruturais quando comparadas com as uretras bulbares do grupo controle.

O estudo foi restringido à uretra bulbar porque além de ser a região mais acometida por estenoses e ser passível, na maioria das vezes, de se realizar uma uretroplastia término-terminal, também objetivou evitar o viés da diferença estrutural segmentar da uretra esponjosa (DA SILVA, e col., 2002A; REZENDE, 2004). Pode-se inferir, entretanto, que o fenômeno vale para toda a uretra e para estenoses de toda longitude, ou seja, não só para aquelas que são passíveis de tratamento por uretroplastia término-terminal, mas também por retalhos e enxertos.

A estenose da uretra é um problema de reparação do tecido. Todo o fenômeno de cicatrização obedece a uma seqüência de eventos celulares e moleculares que se desenvolvem em cascata. Mas infelizmente este processo ainda não é bem conhecido. Teoricamente, entretanto, o conhecimento desta cascata de eventos poderá possibilitar o controle farmacológico da cicatrização, tanto na profilaxia quanto no tratamento da cicatriz já estabelecida (NAGLER, GOFRIT, OHANA, e col., 2000; SU, ALIZADEH, BODDIE, e col., 1998). O problema poderá deixar de ser cirúrgico para se tornar clínico.

## 6 - CONCLUSÕES

- As margens, tanto proximal quanto distal, da uretroplastia término-terminal para o tratamento da estenose da uretra bulbar apresentam alterações estruturais.
- A derivação urinária suprapúbica por pelo menos 30 dias causa alterações estruturais na extremidade proximal da estenose da uretra bulbar.

## 7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMENAKAS NA & McANINCH JW. Acute anterior urethral injuries: diagnosis and initial management. In: McAninch JW (ed.), Traumatic and reconstructive Urology. Philadelphia; WB Saunders, pp. 543-50, 1996.
- ARMENAKAS NA & McANINCH JW. A uniform approach to urethroplasty. *Probl Urol* 8:254-8, 1994.
- BASKIN LS, CONSTANTINESCU SC, HOWARD PS, McANINCH JW, EWALT DH, DUCKETT JW, SNYDER HM, MACARAK EJ. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue. *J Urol* 150:642-7, 1993.
- BEARD DA & GOODYEAR WE. Urethral stricture: a pathological study. *J Urol* 59:619-26, 1948.
- BRADBURY P & ERA K. Connective Tissues and Stains. In: Bancroft JD and Stevens A (eds.), *Theory and Practice of Histological Techniques*. New York; Churchill Livingstone, 4th ed., pp. 113-38, 1996.
- CAVALCANTI A, YUCEL S, DENG D, McANINCH JW, BASKIN LS. The distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase in urethral stricture formation. *J Urol* 171:1943-7, 2004.
- CHAMBERS RM & BAITERA B: The anatomy of the urethral stricture. *Brit J Urol* 49:545-51, 1977.
- CHAPPLE C & TURNER-WARWICK R. Substitution urethroplasty and the pedicle island penile skin procedure. In: McAninch JW (ed.), *Traumatic and reconstructive Urology*. Philadelphia; WB Saunders, pp. 571-94, 1996.

- CHIOU RK, ANDERSON JC, TRAN T, PATTERSON RH, WOBIG R, TAYLOR RJ.  
Evaluation of urethral strictures and associated abnormalities using high-resolution and color Doppler ultrasound. *Urology* 47:102-7, 1996.
- DA SILVA EA, SAMPAIO FJB, CARDOSO LEM. Identification of glycosaminoglycans in the human male urethra. *Braz J Urol* 26:426-32, 2000.
- DA SILVA EA, SAMPAIO FJB, ORTIZ V, CARDOSO LEM. Regional differences in the extracellular matrix of the spongy urethra as evidenced by the composition of glycosaminoglycans. *J Urol* 167: 2183-7, 2002A.
- DA SILVA EA, SAMPAIO FJB, DORNAS MC, DAMIÃO R, CARDOSO LEM. Extracellular matrix changes in the urethral stricture disease. *J Urol* 168: 805-7, 2002B.
- DA SILVA EA, SAMPAIO FJB: Urethral extensibility applied to reconstructive surgery. *J Urol* 167: 2042-5, 2002C.
- DA SILVA EA, SCHIAVINI J, DAMIÃO R: Valor da ultrassonografia na avaliação da estenose uretral. *Ars Cvrandi* 36:10-7, 2003.
- DA SILVA EA, SCHIAVINI J, YANG S, MIRANDA M, DAMIÃO R: Health-related quality of life of patients who underwent multiple surgeries for penile diseases. *J Sex Med* 1:80,2004.
- De KOCK ML & BURGER EG. A histological study of the urethra of the male baboon – is it similar to mans? *J Urol* 134:617-9, 1985.
- DIXON CM, McANINCH JW, STOLOFF A. The microstructure of corpus spongiosum. *J Urol* 145:404A, 1991.

- ECKES B, ZIGRINO P, KESSLER D, HOLTKOTTER O, SHEPHARD P, MAUCH C, KRIEG T. Fibroblast-matrix interactions in wound healing and fibrosis. *Matrix Biology* 19:325-32, 2000.
- EVERINGHAM WJ, HORTON CE, DEVINE Jr CJ. Studies of urethral healing in dogs. *Plast Reconst Surg* 51:312-4, 1973.
- GRAY H, WARWICK R, WILLIAMS PL. Sistema Reprodutor. In: *Gray Anatomia*. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 35<sup>a</sup> ed., pp. 1258-9, 1979.
- HOEBEKE P & OOSTERLINCK W. Principes de cicatrisation applicables en chirurgie de l'urètre. *Ann Urol* 27:209-212, 1993
- HSU GL, BROCK B, VON HEYDEN B, NUNES L, LUE TF, TANAGHO EA. The distribution of elastic fibrous elements within the human penis. *Br J Urol* 73:566-71, 1994.
- ITALIANO G, ABATANGELO Jr G, CALABRÒ A, ZANONI R, ABATANGELO Sr G, PASSERINI-GLAZEL G. Guiding spontaneous tissue regeneration for urethral reconstruction: long-term studies in the rabbit. *Urol Res* 26:281-4, 1997.
- JEZIOR JR, SCHLOSSBERG SM: Excision and primary anastomosis for anterior urethral stricture. *Urol Clin North Am* 29:373-80, 2002.
- JORDAN GH & SCHLOSSBERG SM. Surgery of the penis and urethra. In: Walsh P (ed.), *Campbell's Textbook of Urology*. Philadelphia; WB Saunders, 8<sup>th</sup> ed., pp. 3886-954, 2002.
- KHAN SA, FLEAGLE JJ, WASHECKA R, WASNICK RJ, KANDEL LB, D'AGOSTINO JA, SIDDHARTH P. The "bare area" of the male urethra. A new anatomical concept. *Urol Int* 46:58-60, 1991.

KIM JC, YOON JY, SEO SI, HWANG TK, PARK YH. Effects of partial bladder outlet obstruction and its relief on types I and III collagen and detrusor contractility in the rat. *Neurourol Urodyn* 19:29-42, 2000.

LIERSE W. Blood vessels and nerves of the human penis. *Urol Int* 37:145-51, 1982.

MERIA P, ANIDJAR M, BROULAND JP, TEILLAC P, Le DUC A, BERTHON P, CUSSENOT O. An experimental model of bulbar urethral stricture in rabbits using endoscopic radiofrequency coagulation. *Urology* 53:1054-7, 1999.

MERIA P, ANIDJAR M, BROULAND JP, TEILLAC P, BERTHON P, CUSSENOT O. Gene transfer to urethral strictures in rabbits: a preliminary report. *BJU Int* 85:1120-5, 2000.

MORGIA G, SAITA A, FALSAPERLA M: Immunohistochemical and molecular analysis in recurrent urethral stricture. *Urol Res* 28:319-22, 2000.

NAGLER A, GOFRIT O, OHANA M, PODE D, GENINA O, PINES M. The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *J Urol* 164:1776-80, 2000.

ORLANDINI SZ & ORLANDINI GE. Ultrastructure of human male urethra. *Arch Androl* 23:51-9, 1989.

PEREZ PR & LLINARES AM. Reseñas historicas sobre el tratamiento de la estenosis uretral. *Actas Urol Esp* 17:159-61, 1993.

PEREZ PR & LLINARES AM. Estenosis uretral. Revision conceptual y clasificación. *Actas Urol Esp* 19:345-55, 1995.

PETERS CA, FREEMAN MR, FERNANDEZ, CA, SHEPARD J, WIEDERSCHAIN DG, MOSES MA. Dysregulated proteolytic balance as the basis of excess extracellular matrix in fibrotic disease. *Am J Physiol* 272:R1960-5, 1997.

- RAGHOW R: The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J* 8:823-31, 1994.
- RANEY AM, SCOTT MP, BROWNSTEIN PK, BOGAEV JH. Urethral injury: experimental study. *Urology* 9:281-3, 1977.
- REZENDE MS. Diferença segmentar na concentração das fibras do sistema elástico da uretra esponjosa humana. Dissertação de Mestrado, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2004.
- ROCCO B, GAZZANO G, GADDA F, CASELLATO S, ACQUATI P, GRISOTTO M, BOSARI S, ROCCO F. Pathology and physiopathology of urethral stenosis. *Arch Ital Urol Androl* 74:105-8, 2002.
- SCHERZ HC, KAPLAN GW, BOYCHUK DI, LANDA H, HAGHIGHI P. Urethral healing in rabbits. *J Urol* 148:708-10, 1992.
- SCOTT TM & FOOTE J. Early events in stricture formation in the Guinea Pig urethra. *Urol Int* 35:334-9, 1980.
- SINGH M & BLANDY JP: The pathology of urethral stricture. *J Urol* 115:673-6, 1976.
- SINGH M & SCOTT TM. The ultrastructure of human male urethral stricture. *Brit J Urol* 47:871-6, 1976.
- SU CW, ALIZADEH K, BODDIE A, LEE RC. The problem scar. *Clin Plast Surg* 25:451-65, 1998.
- USHIKI T. Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Arch Histol Cytol* 65:109-26, 2002.

- VARDI Y & SAENZ-DE-TEJADA I. Functional and radiological evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 49:749-52, 1997.
- VIZZARD MA, ERDMAN SL, FORSTERMANN U, de GROAT WC. Differential distribution of nitric oxide synthase in neural pathways to the urogenital organs (urethra, penis, urinary bladder) of the rat. *Brain Res* 646:279-91, 1994.
- WEAVER RG & SCHULTE JW. Clinical aspects of urethral regeneration. *J Urol* 93:247-54, 1965.
- WEAVER RG & SCHULTE JW. Experimental and clinical studies of urethral regeneration. *Surg Gynecol Obst* 115:729-36, 1962.
- YELDERMAN JJ & WEAVER RG. The behavior and treatment of urethral strictures. *J Urol* 97:1040-4, 1967.

## **8 - NORMAS ADOTADAS**

A elaboração desta tese seguiu as orientações do “ROTEIRO PARA APRESENTAÇÃO DAS TESES E DISSERTAÇÕES DA UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO”, coordenado por Simone Faury Dib (Coordenadora).  
– Rio de Janeiro: UERJ, Rede Sirius, 2007.

As referências e as citações das publicações seguiram os critérios da ISO (*International Serials Data System & International Organization for Standardization*) – Paris, ISDS/ISO, 1985, 215p.