



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Fundação Instituída nos termos da Lei 5.152 de 21/10/1966 – São Luís – Maranhão

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE- (PPGCS)

MESTRADO ACADÊMICO

**LINFADENECTOMIA INGUINAL VÍDEO ENDOSCÓPICA: MODIFICAÇÃO DA
TÉCNICA PARA TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DAS METÁSTASES
INGUINAIS DO CÂNCER DE PÊNIS.**

São Luís

2025

FRANCISCO SÉRGIO MOURA SILVA DO NASCIMENTO

**LINFADENECTOMIA INGUINAL VÍDEO ENDOSCÓPICA: MODIFICAÇÃO DA
TÉCNICA PARA TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DAS METÁSTASES
INGUINAIS DO CÂNCER DE PÊNIS.**

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Maranhão para obtenção de título de Mestre
em Ciências da Saúde.

Discente: Francisco Sérgio Moura Silva do Nascimento

Orientador: Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva

São Luís

2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Moura Silva do Nascimento, Francisco Sérgio.
LINFADENECTOMIA INGUINAL VÍDEO ENDOSCÓPICA: MODIFICAÇÃO
DA TÉCNICA PARA TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DAS
METÁSTASES INGUINAIS DO CÂNCER DE PÊNIS / Francisco Sérgio
Moura Silva do Nascimento. - 2025.
56 f.

Orientador(a): Gyl Eanes Barros Silva.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Procedimentos Cirúrgicos Minimamente Invasivos. 2.
Veil. 3. Excisão de Linfonodo. 4. Neoplasias Penianas.]
I. Barros Silva, Gyl Eanes. II. Título.

FRANCISCO SÉRGIO MOURA SILVA DO NASCIMENTO

**LINFADENECTOMIA INGUINAL VÍDEO ENDOSCÓPICA: MODIFICAÇÃO DA
TÉCNICA PARA TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO DAS METÁSTASES
INGUINAIS DO CÂNCER DE PÊNIS.**

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Maranhão para obtenção de título de Mestre
em Ciências da Saúde.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado apresentada em sessão pública considerou a
candidata aprovada em: 24/ 01/ 2025.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Rosane Nassar Meireles Guerra Liberio
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis
PUC-Unicamp

Prof. Dr. José de Ribamar Rodrigues Calixto
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

A minha família.

A José Calixto, minha inspiração na urologia.

Aos meus pacientes.

Dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente à minha esposa Alessandra, cujo amor incondicional, apoio contínuo e compreensão ao longo dos anos de estudo foram verdadeiros alicerces para o meu crescimento profissional e pessoal. Seu apoio foi o pilar que me sustentou nos momentos mais desafiadores desta jornada. Dedico este trabalho a ela como reconhecimento pelo constante apoio.

A Deus, por Sua infinita bondade e provisão.

Ao meu orientador, Dr. Gyl Eanes, um dos pioneiros na pesquisa sobre câncer de pênis no Maranhão. Sua experiência foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho. Suas sugestões foram inestimáveis, guiando-me ao longo de todo o processo de pesquisa e escrita, além do constante apoio.

A José Calixto, por ser minha inspiração na urologia e me ensinar o quanto a melhor especialidade médica, a urologia, pode ser apaixonante.

Ao serviço de urologia do Hospital Presidente Dutra, em especial aos residentes, pela ajuda ao longo da coleta de dados.

Aos pacientes que integraram essa pesquisa, sem eles nada seria possível.

Aos grupos de pesquisa GECAPE e GEPAM, em especial à Isabella e ao Jilmário, por todo o suporte durante a caminhada.

“No que diz respeito ao empenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio-termo.”

(Ayrton Senna)

RESUMO

O câncer de pênis (CaPe) é uma neoplasia rara em países desenvolvidos, mas apresenta alta incidência em nações em desenvolvimento, como o Brasil. A disseminação para linfonodos inguinais é um fator crítico na progressão da doença e no prognóstico do paciente. A linfadenectomia inguinal, remoção cirúrgica dos linfonodos afetados, é o tratamento escolhido nesses casos. Este estudo transversal foi realizado com pacientes diagnosticados com CaPe atendidos no Hospital Universitário da UFMA, submetidos à penectomia seguida de linfadenectomia inguinal aberta e vídeo endoscópica (VEIL) entre 2018 e 2024. Foram coletadas características demográficas e clínicas de pacientes submetidos a ambos os tipos de linfadenectomia para comparação entre os grupos. A análise incluiu tempo de cirurgia, dias de internação, número de linfonodos isolados e acometidos, débito pós-operatório e complicações. A análise estatística foi realizada utilizando médias, medianas e intervalos de confiança de 95%. Ao comparar a abordagem aberta com a VEIL, o tempo médio de cirurgia foi maior no grupo VEIL (275,58 minutos) em relação ao grupo com técnica aberta (199,10 minutos), mas o tempo de internação foi significativamente menor no grupo VEIL (5 dias vs. 16 dias, $p < 0,001$). Os pacientes tratados com VEIL apresentaram uma menor média de linfonodos isolados (6,50) em comparação com a técnica aberta (10,50), e também apresentaram menos linfonodos acometidos (mediana 0 vs. 2, $p < 0,001$). Complicações pós-operatórias graves foram menos frequentes no grupo VEIL, com destaque para uma menor incidência de necrose de retalhos cutâneos (2% VEIL vs. 40% aberta, $p < 0,001$) e deiscência (0% VEIL vs. 30% aberta, $p < 0,001$). Concluimos que a linfadenectomia inguinal por vídeo-endoscopia demonstrou uma redução significativa na morbidade pós-operatória, com menor tempo de internação e menor incidência de complicações graves, quando comparada à abordagem aberta.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias Penianas; Excisão de Linfonodo; Procedimentos Cirúrgicos Minimamente Invasivos; VEIL.

ABSTRACT

Penile cancer (PCa) is a rare neoplasm in developed countries, but has a high incidence in developing nations, such as Brazil. Spread to inguinal lymph nodes is a critical factor in disease progression and patient prognosis. Inguinal lymphadenectomy, surgical removal of affected lymph nodes, is the treatment of choice in these cases. This cross-sectional study was conducted with patients diagnosed with PCa treated at the University Hospital of UFMA, who underwent penectomy followed by open and video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL) between 2018 and 2024. Demographic and clinical characteristics of patients undergoing both types of lymphadenectomy were collected for comparison between groups. The analysis included surgery time, days of hospitalization, number of isolated and affected lymph nodes, postoperative output, and complications. Statistical analysis was performed using means, medians, and 95% confidence intervals. When comparing the open approach with the VEIL, the mean surgery time was longer in the VEIL group (275.58 minutes) compared to the group with the open technique (199.10 minutes), but the length of hospital stay was significantly shorter in the VEIL group (5 days vs. 16 days, $p < 0.001$). Patients treated with VEIL had a lower mean number of isolated lymph nodes (6.50) compared to the open technique (10.50), and also had fewer affected lymph nodes (median 0 vs. 2, $p < 0.001$). Severe postoperative complications were less frequent in the VEIL group, with a lower incidence of skin flap necrosis (2% VEIL vs. 40% open, $p < 0.001$) and dehiscence (0% VEIL vs. 30% open, $p < 0.001$). We conclude that video-endoscopic inguinal lymphadenectomy demonstrated a significant reduction in postoperative morbidity, with shorter hospital stay and lower incidence of serious complications, when compared to the open approach.

Keywords: Penile Neoplasms; Lymph Node Excision; Minimally Invasive Surgical Procedures; VEIL.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. IDH por Estados do Brasil. Adaptado do relatório de desenvolvimento humano publicado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), 2023.....	16
Figura 2. Comparação entre as técnicas de linfadenectomia inguinal vídeo-endoscópica modificada e linfadenectomia inguinal aberta.....	24
Figura 3. Modificação na marcação do template de dissecação dos linfonodos para uma área acima do ligamento inguinal em formato de “sorvete na casquinha”.....	28
Figura 4. Mostrando a modificação na fixação dos trocartes, utilizando cortes de uma sonda foley número 22 como apoio para fixação com um ponto entre o corte de sonda foley e a pele do paciente.....	29
Figura 5. Mostrando o espaço insuflado com CO2.....	30
Figura 6. Dias de internação por pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	37
Figura 7. Preservação de safena dos pacientes que passaram linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	38
Figura 8. Quantidade de linfonodos isolados na linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	39
Figura 9. Débito médio dos drenos no pós-operatório de linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	40
Figura 10. Incidência de linfocele por região inguinal em linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	41
Figura 11. Incidência de deiscência por região inguinal em linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	42
Figura 12. Incidência de necrose de retalho por região inguinal em linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	42
Figura 13. Incidência de febre em pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	43
Figura 14. Complicações pela escala Clavien-dindo na linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação clínica e patológica TNM de 2016 do câncer peniano.....	15
Tabela 2. Classificação da Organização Mundial da Saúde do carcinoma espinocelular do pênis.....	17
Tabela 3. Dados epidemiológicos dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	30
Tabela 4. Dados clínicos e histológicos dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	31
Tabela 5. Classificação do tumor primário e estadiamento clínico dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	33
Tabela 6. Dados cirúrgicos e clínicos por região inguinal dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.....	33

LISTA DE ABREVIATURA

CaPe	-	Câncer de pênis
CEC	-	Carcinoma de células escamosa
GECAPE	-	Grupo de Estudos em Câncer de Pênis da UFMA
GEPAM	-	Grupo de Estudos de Tumores Urológicos do Maranhão
HPV	-	Papiloma vírus humano
HU-UFMA	-	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBGE	-	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	-	Índice de desenvolvimento humano
IMC	-	Índice de massa corporal
LIME	-	Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PNUD	-	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
VEIL	-	Linfadenectomia inguinal vídeo endoscópica
TC	-	Tomografia computadorizada
UFMA	-	Universidade Federal do Maranhão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1. Epidemiologia.....	15
2.2 Etiologia.....	17
2.3 Classificação histológica.....	17
2.4 Avaliação diagnóstica e estadiamento.....	20
2.5 Tratamento do tumor primário.....	20
2.6 Manejo dos linfonodos inguinais.....	21
2.6.1 Tratamento de Pacientes com Linfonodos Inguinais Clinicamente.....	22
2.6.2 Normais (cN0).....	22
2.6.3 Manejo de Pacientes com Linfonodos Inguinais Palpáveis (cN1/cN2).....	23
2.6.3.1 Linfadenectomia Inguinal Radical Vídeo Endoscópica.....	25
3. OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.2 Caracterização do estudo.....	26
4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	27
4.4 Manejo dos linfonodos inguinais e técnica cirúrgica utilizada.....	27
4.5 Revisão de dados clínicos e histopatológicos.....	31
4.6 Análise da dados.....	31
5. RESULTADOS.....	32
5.1 Caracterização do grupo.....	32
5.2 Aspectos clínicos.....	34
5.3 Aspectos Cirúrgicos.....	36
6.DISSCUSSÃO.....	43
7. CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
8. ANEXOS.....	56

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pênis (CaPe) é uma neoplasia rara nos países desenvolvidos. No entanto, a incidência em países em desenvolvimento na Ásia, África e América Latina é alta, representando até 10% das neoplasias malignas em homens (Christodoulidou *et al.*, 2015). O Brasil está entre os países com as maiores incidências de CaPe no mundo, embora não haja dados precisos (Cubilla *et al.*, 2018). No Brasil, a condição pode explicar 2,1% de todas as neoplasias em homens e afeta principalmente habitantes das regiões Norte e Nordeste (Culkin; Beer, 2003).

De acordo com Coelho *et al.* (2018), o Maranhão tem os maiores registros de CaPe no mundo. Os dados são baseados em casos dos Hospitais Universitário Presidente Dutra, Aldenora Belo e Geral Tarquínio Lopes Filho, tendo como referência os registros de 2004 a 2014. Quando foram detectados 392 casos da doença, sendo que mais de 90% tem relação direta com o papiloma vírus humano (HPV) (Graafland *et al.*, 2010; Moch *et al.*, 2016).

Entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de câncer de pênis, falta de higiene, fimose, HPV, uso de tabaco e comportamentos sexuais de risco são os mais destacados (Moch *et al.*, 2016). A doença principalmente afeta indivíduos com baixos níveis socioeconômicos e baixos níveis de educação (Chaux *et al.*, 2013).

Noventa e cinco por cento das neoplasias que ocorrem no pênis são representadas pelo carcinoma de células escamosas (CEC), também denominado espinocelular ou epidermóide. Este pode ser classificado quanto ao seu tipo, padrões de crescimento e sistema de graduação e diferenciação (Christodoulidou *et al.*, 2015).

A graduação histológica do CaPe é estabelecida de acordo com o grau de atipia celular, número relativo de mitoses e presença de “pontes” intracelulares, agregados queratínicos e necrose tecidual. Com base nesses parâmetros, os CECs são classificados em três grupos: grau I, moderadamente diferenciado; grau II ou mal diferenciado; grau III, sem diferenciação celular. Essa classificação tem importância prognóstica e a probabilidade de metástases linfonodais aumenta com o grau de indiferenciação celular (25%, grau I; 50%, grau II e 80%, grau III) e estadiamento das lesões (Colecchia *et al.*, 2009).

Em pacientes sem linfonodos inguinais palpáveis (cN0), a doença micrometastática ocorre em até 25% dos casos e o estadiamento linfonodal invasivo é necessário dependendo de critérios histopatológicos, pois nenhuma técnica de imagem pode detectar ou excluir com segurança a doença micrometastática (Cubilla *et al.*, 2018).

A estratificação de risco para a doença micro-metastática dos linfonodos inguinais dos

pacientes cN0 depende do estágio, grau e presença/ausência de invasão linfovascular no tumor primário. Tumores G1 pT1 bem diferenciados são considerados de baixo risco, pT1G2 de risco intermediário e pT1G3 e todos os tumores de estágio superior são considerados de alto risco para disseminação linfática (Culkin; Beer, 2003).

Como nenhuma técnica de imagem pode detectar doença micro-metastática, o estadiamento linfonodal invasivo ou a linfadenectomia radical são recomendados nos pacientes cN0 tumores pT1 G2 e pT1 G3, bem como para tumores T2-T4 (Silva *et al.*, 2018). Em pacientes com linfonodos palpáveis (cN1/cN2), a doença metastática é altamente provável e a linfadenectomia radical com histologia é necessária (Graanfland *et al.*, 2010).

A linfadenectomia inguinal radical aberta é tradicionalmente a mais usada em nosso país, porém essa técnica acarreta uma morbidade significativa devido à drenagem linfática prejudicada das pernas e do escroto. A morbidade pode chegar a 50% na presença de fatores de risco significativos, como aumento do índice de massa corporal (IMC) (Koifman *et al.*, 2013).

Devido esse alto nível de complicações e morbidade da linfadenectomia radical, técnicas minimamente invasivas de linfadenectomia radical podem ser uma alternativa para diminuir essas complicações (Tobias-Machado *et al.*, 2023).

Este trabalho propõe avaliar os benefícios e a eficácia de uma modificação técnica da VEIL, desenvolvida para melhorar a preservação da veia safena e reduzir a morbidade pós-operatória. A hipótese central é que a técnica modificada é capaz de proporcionar melhores resultados clínicos, incluindo menor incidência de complicações graves, como linfoceles e necrose cutânea, além de reduzir os dias de internação sem comprometer os resultados oncológicos.

Assim, este estudo busca contribuir para abordagens inovadoras que minimizem os impactos negativos da linfadenectomia, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo foi realizado no Maranhão, região com uma das maiores taxas de incidência de câncer de pênis no mundo, reforçando a necessidade de intervenções eficazes e menos invasivas para enfrentar a disseminação linfonodal do câncer de pênis.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Epidemiologia

O câncer de pênis é uma neoplasia rara nos países desenvolvidos. No entanto, a incidência em países em desenvolvimento na Ásia, África e América Latina é alta, representando até 10% das neoplasias malignas em homens (Chaux *et al.*, 2013;

Christodoulidou *et al.*, 2015). O Brasil está entre os países com as maiores incidências de câncer de pênis no mundo, embora não haja dados confiáveis existentes (Pow-Sang *et al.*, 2010; Saison *et al.*, 2006). No Brasil, a condição pode explicar 2,1% de todas as neoplasias em homens e afeta principalmente habitantes das regiões Norte e Nordeste (Do Couto *et al.*, 2014).

O câncer de pênis tem incidência aumentada a partir da sexta década de vida, sendo menos frequente em adultos abaixo de 30 anos e raramente descrito em crianças (Schoffer *et al.*, 2018).

De acordo com Coelho *et al* (2018), o Maranhão tem os maiores registros de câncer de pênis no mundo. Esses fatores como baixo IDH (Figura 1), falta de acesso à saúde e condições socioeconômicas precárias ajudam o Estado a ter uma alta incidência do câncer de pênis. Esses aspectos reforçam a relação entre pobreza e altas taxas de câncer de pênis.

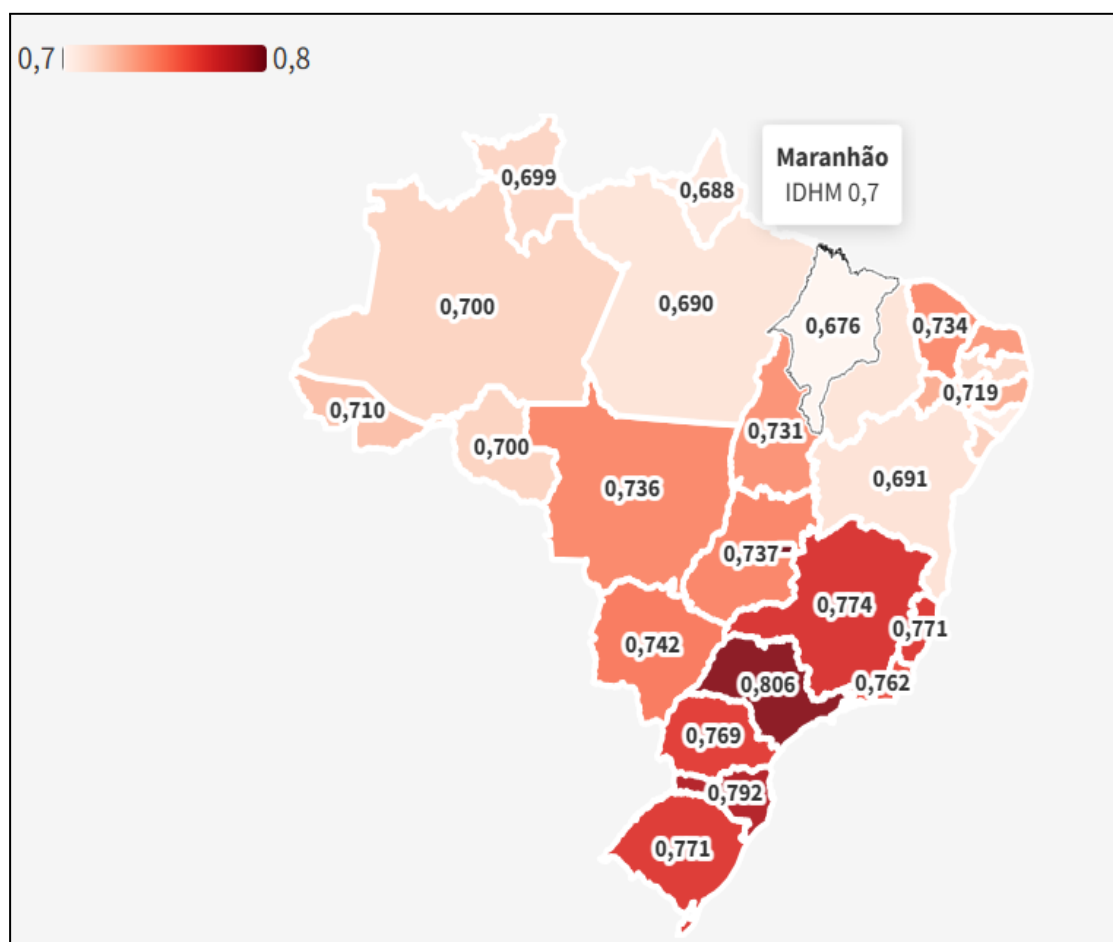


Figura 1. IDH por Estados do Brasil. Adaptado do relatório de desenvolvimento humano publicado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), 2023.

2.2 Etiologia

Entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de câncer, falta de higiene, fimose, HPV, uso de tabaco e comportamentos sexuais de risco são os mais destacados (Ferrándiz-Pulido; De Torres; García-Pato, 2012; Madsen *et al.*, 2008).

A doença principalmente afeta indivíduos com baixos níveis socioeconômicos e baixos níveis de educação (Bernard *et al.*, 2008; Hakenberg *et al.*, 2015).

Estudos como o de Pow-Sang *et al.* (2010) sugere que a alta incidência da doença em países com baixos índices de circuncisão está relacionada à incapacidade de manter a higiene adequada na presença de fimose, que levar ao acúmulo de esmegma, um fator que promove inflamações crônicas e facilita a infecção persistente pelo HPV, criando um ambiente propício para a carcinogênese. A pesquisa de Coelho *et al.* (2018) corrobora essas observações ao destacar que populações com acesso limitado à circuncisão e atendimento médico apresentam taxas significativamente mais altas de câncer de pênis, especialmente em regiões de baixo desenvolvimento socioeconômico, como o Maranhão.

Além disso, a associação entre fimose e câncer de pênis é amplamente documentada. Em países com altas taxas de circuncisão, como Israel, a incidência da doença é extremamente baixa, corroborando que a remoção do prepúcio facilita a higiene e reduz o risco do câncer de pênis (Pow-Sang *et al.*, 2010).

Outro fator importante é o comportamento sexual de risco, incluindo múltiplos parceiros e práticas não seguras, que aumentam a exposição ao HPV e a outras infecções sexualmente transmissíveis (Ferrándiz-Pulido *et al.*, 2012). A prática de zoofilia é um fator de risco, embora sua relação exata com a carcinogênese ainda não esteja totalmente esclarecida (Zequi *et al.*, 2011).

2.3 Classificação histológica

Noventa e cinco por cento das neoplasias que ocorrem no pênis são representadas pelo CEC, também denominado espinocelular ou epidermóide (Culkin e Beer, 2003). Este pode ser classificado quanto ao seu tipo, padrões de crescimento e sistema de graduação e diferenciação (Tabela 1). A classificação baseada nos sistemas de graduação e diferenciação é dada através do sistema de Broder e Maiche (Pizzocaro *et al.*, 2009).

Tabela 1. Classificação clínica e patológica TNM de 2016 do câncer peniano.

Classificação Clínica	
(T) Tumor primário	
T	Tumor primário não pode ser avaliado X
T0	Nenhuma evidência de tumor primário Tis
	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma verrucoso não invasivo
T1	O tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial
T1a	O tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial sem invasão linfovascular e não é pouco diferenciado
T1b	O tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial com invasão linfovascular ou é pouco diferenciado
T2	Tumor invade o corpo esponjoso com ou sem invasão da uretra
T3	Tumor invade o corpo cavernoso com ou sem invasão da uretra
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
(N) Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nenhum linfonodo inguinal palpável ou visivelmente aumentado N1
	Linfonodo inguinal unilateral móvel palpável
N2	Linfonodos inguinais múltiplos ou bilaterais móveis palpáveis
N3	Massa nodal inguinal fixa ou linfadenopatia pélvica, unilateral ou bilateral
(M) Metástase a distância	
M0	Nenhuma metástase à distância
M1	Metástase à distância
Classificação Patológica	
As categorias pT correspondem às categorias clínicas de T.	
As categorias pN são baseadas em biópsia ou excisão cirúrgica	
(pN) Linfonodos Regionais	
pNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0	Nenhuma metástase linfonodal regional
pN1	Metástase em um ou dois linfonodos inguinais
pN2	Metástase em mais de dois linfonodos inguinais unilaterais ou linfonodos inguinais bilaterais
pN3	Metástase em linfonodo pélvico (s), extranodal unilateral ou bilateral ou extensão de metástase linfonodal regional
(pM) Metástase a distância	
pM1	Metástase à distância confirmada microscopicamente
(G) Classificação histopatológica	
GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado G1
	Bem diferenciada
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Mal diferenciado
G4	Indiferenciado

Autoria de Brierley *et al.*, 2016.

Microscopicamente, é constituído por células escamosas e forma tumorações

exofíticas ou ulceradas que infiltram em diferentes profundidades para os tecidos vizinhos. Sua graduação histológica é estabelecida de acordo com o grau de atipia celular, número relativo de mitoses e presença de “pontes” intracelulares, agregados queratínicos e necrose tecidual. Com base nesses parâmetros, os CECs são classificados em três grupos: grau I, moderadamente diferenciado; grau II ou mal diferenciado; grau III, sem diferenciação celular. Essa classificação tem importância prognóstica e a probabilidade de metástases linfonodais aumenta com o grau de indiferenciação celular (25%, grau I; 50%, grau II e 80%, grau III) e estadiamento das lesões (Cubilla *et al.*, 2018).

Diferentes tipos histológicos de CEC peniano com diferentes padrões de crescimento, agressividade clínica e associações de HPV foram identificados. Existem inúmeras formas mistas, como a forma verrucosa-basalóide, que ocorrem em 50-60%, é a forma mista mais comum, a verrucosa usual, basalóide usual e a usual-papilar, além de outras combinações mais raras (Cubilla *et al.*, 2018).

A quarta edição da classificação de tumores urogenitais da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2016, contém revisões significativas. A nova classificação da OMS de carcinomas de CECs penianos é baseada na presença de HPV e define os subtipos histológicos de acordo com a presença do mesmo (Tabela 2). Os principais tipos de CEC penianos relacionados ao HPV são as formas basalóides (76%), Warty - basalóides (82%) e Warty penianos (39%). Os CECs penianos usuais, verrucosos e papilares são HPV-negativos e por isso são colocados na nova classificação como não relacionados a HPV. Os tipos de HPV mais comuns no CEC peniano são HPV-16 (72%), HPV-6 (9%) e HPV-18 (6%). No geral, apenas um terço dos CECs penianos apresentam infecção por HPV, mas aqueles que apresentam geralmente são infectados por várias cepas de HPV (Moch *et al.*, 2016).

Tabela 2. Classificação da Organização Mundial da Saúde do carcinoma espinocelular do pênis.

CECs penianos não relacionados ao HPV	CECs relacionados ao HPV
CEC usual	CEC basalóide
CEC pseudo-hiperplásico	CEC misto (papilífero-basalóide)
CEC pseudoglandular	CEC Warty-basalóide
CEC verrucoso	CEC condilomatoso
CEC papilífero	CEC misto (condilomatoso-basalóide)
CEC adenoescamoso	CEC de células claras
CEC sarcomatóide	CEC linfioepitelioma
CEC misto	

Autoria: Adaptado (Menon *et al.*, 2023).

2.4 Avaliação diagnóstica e estadiamento

O câncer de pênis pode ser curado em mais de 80% dos casos se diagnosticado precocemente, mas é uma doença fatal quando ocorre a metástase linfática. O tratamento local pode ser mutilador e devastador para o bem-estar psicológico do paciente. O carcinoma peniano é geralmente uma lesão clinicamente óbvia, mas pode estar escondida sob uma fimose. O exame físico deve incluir a palpação do pênis para avaliar a extensão da invasão local e a palpação de ambas as virilhas para avaliar o status do linfonodo (Afonso *et al.*, 2016; Alnajjar *et al.*, 2012).

A palpação cuidadosa de ambas as virilhas para linfonodos inguinais aumentados deve fazer parte do exame físico inicial de pacientes com suspeita de câncer de pênis. Se não houver linfonodos palpáveis, a probabilidade de doença micro-metastática é de cerca de 25%. Os estudos de imagem não são úteis no estadiamento das regiões inguinais clinicamente normais, embora possam ser usados em pacientes obesos nos quais a palpação não é confiável. A tomografia computadorizada (TC) convencional ou a ressonância magnética não conseguem detectar micro-metástases de maneira confiável (Mueller-Lisse *et al.*, 2008). O manejo adicional de pacientes com linfonodos inguinais normais deve ser guiado por fatores de risco patológicos do tumor primário. Invasão linfovascular, estágio local e grau são preditivos de metástase linfática (Alkatout *et al.*, 2008; Graafland *et al.*, 2010).

O envolvimento dos linfonodos inguinais é visto em 10 a 30% dos casos, e somente em 1 a 3% a apresentação é acompanhada de metástases viscerais e/ou ossos. Os linfonodos palpáveis na região inguinal são altamente indicativos de metástases, nesses casos a tomografia computadorizada pélvica é utilizada como exame para analisar tais linfonodos, Imagem com FDG-PET / TC mostrou alta sensibilidade (88-100%) e especificidade (98-100%) para confirmar linfonodos metastáticos em pacientes com linfonodos inguinais palpáveis (Graafland *et al.*, 2010; Schlenker *et al.*, 2012). O estadiamento de metástases sistêmicas deve ser realizado em pacientes com linfonodos inguinais positivos (Horenblas *et al.*, 1993; Zhu *et al.*, 2008).

2.5 Tratamento do tumor primário

Os objetivos do tratamento do tumor primário são a remoção completa do tumor com a maior preservação possível do órgão, sem comprometer o controle oncológico. A recorrência local tem pouca influência na sobrevida a longo prazo, portanto, as estratégias de

preservação de órgãos são justificadas (Leijte *et al*, 2019).

As técnicas de tratamento incluem procedimentos como a penectomia parcial e total, além do *glans resurfacing*, que têm demonstrado eficácia na abordagem de tumores de diferentes extensões. Enquanto a penectomia parcial preserva parte do órgão, permitindo uma melhor qualidade de vida, o *glans resurfacing* surge como uma opção para tumores restritos à superfície da glândula, maximizando a preservação funcional e estética, desde que respeitados os princípios oncológicos de margem livre de doença (Shabbir *et al.*, 2011).

2.6 Manejo dos linfonodos inguinais

O desenvolvimento de metástases linfáticas no câncer de pênis segue a rota da drenagem anatômica. Os linfonodos inguinais, seguidos pelos linfonodos pélvicos, fornecem o sistema de drenagem regional do pênis. Os linfonodos inguinais superficiais e profundos são o primeiro grupo linfonodal regional a ser acometido, podendo ser uni ou bilateral (Leijte *et al*, 2019).

Os linfonodos inguinais 'sentinela', ou seja, os primeiros afetados pela disseminação linfática, parecem estar localizados na zona superior medial, seguidos pelas zonas inguinais centrais (Alnajjar *et al.*, 2012). Nenhuma disseminação linfática solitária foi observada do pênis para as duas regiões inferiores da virilha e também nenhuma drenagem direta para os linfonodos pélvicos (Paoli *et al.*, 2006; Shabbir *et al.*, 2011).

A doença linfonodal pélvica não ocorre sem metástase linfonodal inguinal ipsilateral. Além disso, a disseminação metastática cruzada, de uma virilha para a pelve contralateral, nunca foi relatada. A expansão linfática adicional dos linfonodos pélvicos para os linfonodos retroperitoneais (para-aórtico, para-caval) é classificada como doença metastática sistêmica. Nenhuma disseminação linfática solitária foi observada do pênis para as duas regiões profundas da virilha e nenhuma drenagem direta para os linfonodos pélvicos (Paoli *et al.*, 2006;

O manejo dos linfonodos regionais é decisivo para a sobrevivência do paciente. A cura pode ser alcançada em doença limitada do nódulo linfático confinada aos linfonodos regionais. Como nenhum método de imagem é eficaz na detecção de micrometástases, devemos selecionar quais pacientes devem receber estadiamento linfonodal invasivo. A linfadenectomia radical é o tratamento de escolha (Shabbir *et al.*, 2011).

O manejo dos linfonodos regionais depende do estado clínico dos linfonodos inguinais. Existem três cenários possíveis. Primeiro, os linfonodos clínicos parecem normais à palpação e não estão aumentados. Em segundo lugar, os linfonodos inguinais estão

palpavelmente aumentados, uni ou bilateralmente. Em terceiro lugar, há linfonodos inguinais grosseiramente aumentados e às vezes ulcerados, uni ou bilateralmente (Alkatout *et al.*, 2011).

Em pacientes com linfonodo palpável (cN0), a doença micrometastática ocorre em até 25% dos casos e o estadiamento linfonodal invasivo é necessário dependendo de critérios histopatológicos, pois nenhuma técnica de imagem pode detectar ou excluir com segurança a doença micrometastática (Graafland *et al.*, 2010). De acordo com o estudo de Graafland *et al.* (2010), a invasão linfovascular e o grau histológico do tumor primário são fatores independentes para a presença de metástases ocultas. Por essa razão, em pacientes com tumores classificados como pT1a ou superiores, mesmo na ausência de linfonodos palpáveis, a linfadenectomia é indicada como parte do manejo terapêutico. Essa abordagem se justifica pela alta probabilidade de disseminação linfática em tumores de maior agressividade, garantindo o controle oncológico precoce e aumentando as chances de cura.

Em linfonodos clinicamente positivos (cN1/cN2), a doença metastática é altamente provável e a linfadenectomia radical com histologia é necessária. Linfonodos inguinais fixos aumentados (cN3) requerem tratamento multimodal por quimioterapia (neoadjuvante) e cirurgia. Mesmo presente em apenas um linfonodo, a penetração capsular/extensão extranodal em metástases linfonodais apresenta alto risco de progressão e é classificada como pN3, que também requer tratamento multimodal (Leijte *et al.*, 2008).

2.6.1 Tratamento de Pacientes com Linfonodos Inguinais Clinicamente

2.6.2 Normais (cN0)

O risco de doença micro-metastática nos linfonodos inguinais é influenciado por fatores como estágio tumoral, grau de diferenciação e presença de invasão linfovascular no tumor primário (Paoli *et al.*, 2006). Tumores pTa/pTis e aqueles com baixo grau têm um risco comparativamente baixo de disseminação linfática. Tumores pT1G1 bem diferenciados são considerados de baixo risco, pT1G2 de risco intermediário e pT1G3 e todos os tumores de estágio superior são considerados de alto risco para disseminação linfática (Ornellas *et al.*, 2008).

Como nenhuma técnica de imagem pode detectar doença micro-metastática, o estadiamento linfonodal invasivo ou a linfadenectomia radical são recomendados para tumores pT1 de risco intermediário e alto, bem como para tumores T2-T4 (Colecchia *et al.*, 2009; Paoli *et al.*, 2006).

A linfadenectomia inguinal radical aberta é tradicionalmente a mais usada em nosso

país, porém essa técnica acarreta uma morbidade significativa devido à drenagem linfática prejudicada das pernas e do escroto. A morbidade pode chegar a 50% na presença de fatores de risco significativos, como aumento do índice de massa corporal (IMC). Essa técnica, além de apresentar maior predisposição para linfedema e infecções, também está associada a complicações decorrentes de intervenções adicionais, como a transposição do músculo sartório, que é frequentemente utilizada para cobrir estruturas expostas após a dissecação. A dissecação extensa realizada na linfadenectomia aberta também aumenta o risco de necrose de retalhos cutâneos e formação de linfocelos, contribuindo para o aumento da morbidade. (Stuiver *et al.*, 2013).

Nesse cenário de linfonodos inguinais não palpáveis o estadiamento nodal invasivo pode ser realizado como alternativa menos mórbida aos pacientes.

2.6.3 Manejo de Pacientes com Linfonodos Inguinais Palpáveis (cN1/cN2)

Nos pacientes com linfonodos inguinais palpáveis uni ou bilaterais (cN1/cN2), a doença linfonodal metastática é altamente provável. A micrometástase refere-se à presença de pequenas agregações de células tumorais nos linfonodos que não são detectáveis por exames físicos ou de imagem. Mesmo na ausência de linfonodos palpáveis, entre 17-30% dos pacientes podem apresentar micrometástases. Embora até 40-50% desses linfonodos aumentados possam ser de natureza inflamatória, a presença de linfonodos clinicamente aumentados justifica a realização de linfadenectomia inguinal radical para avaliação histopatológica e tratamento adequado. O atraso no tratamento cirúrgico pode permitir a progressão da doença, reduzindo as chances de cura e impactando negativamente a sobrevida do paciente (Saisorn *et al.*, 2006).

A linfadenectomia inguinal radical acarreta uma morbidade significativa devido à drenagem linfática prejudicada das pernas e do escroto. A morbidade pode chegar a 50% na presença de fatores de risco significativos, como aumento do IMC, idade avançada e comorbidades como diabetes ou doenças cardiovasculares (Stuiver *et al.*, 2013). Séries recentes relataram menor morbidade em cerca de 25% dos casos (Koifman *et al.*, 2013; Yao *et al.*, 2010).

O manuseio meticuloso dos tecidos durante a linfadenectomia inguinal é essencial para minimizar complicações pós-operatórias. Os vasos linfáticos, por não possuírem musculatura lisa em suas paredes, não podem ser totalmente fechados de forma confiável apenas pelo uso de eletrocautério, especialmente em situações de maior fragilidade tecidual. Isso ocorre porque o calor gerado pelo eletrocautério pode causar lacerações nos vasos,

resultando em vazamento linfático. A literatura recomenda que todos os vasos linfáticos sejam cuidadosamente ligados para garantir um fechamento mais seguro e reduzir o risco de linfoceles ou linfedema (Protzel *et al.*, 2009). A morbidade pós-operatória pode ser reduzida preservando a veia safena e medidas pós-operatórias para melhorar a drenagem, como uso de meias de compressão (La-Touche *et al.*, 2012).

A transposição do músculo sartório não é recomendada em linfadenectomias inguinais devido a complicações associadas, como dificuldades no fechamento adequado da ferida, risco aumentado de necrose e infecção, além de prejudicar a função do músculo, gerando déficits temporários ou permanentes, especialmente em pacientes com comorbidades. Embora tenha sido inicialmente proposta para criar uma cobertura adicional na região inguinal, estudos mostram que essa abordagem não traz benefícios significativos e pode até aumentar a morbidade do paciente (Koifman *et al.*, 2013). As complicações mais comumente relatadas em séries recentes sobre a linfadenectomia inguinal radical aberta foram: infecções de feridas (1,2-1,4%), necrose de pele (0,6-4,7%), linfedema (5-13,9%) e formação de linfocele (2,1-4%) (Koifman *et al.*, 2013; Yao *et al.*, 2010.).

Devido esse elevado risco de complicações e morbidade da linfadenectomia radical aberta, e a obrigatoriedade de realizar esse procedimento em pacientes clinicamente positivos (cN1), técnicas minimamente invasivas de linfadenectomia radical (VEIL) podem ser uma alternativa para diminuir essas complicações.

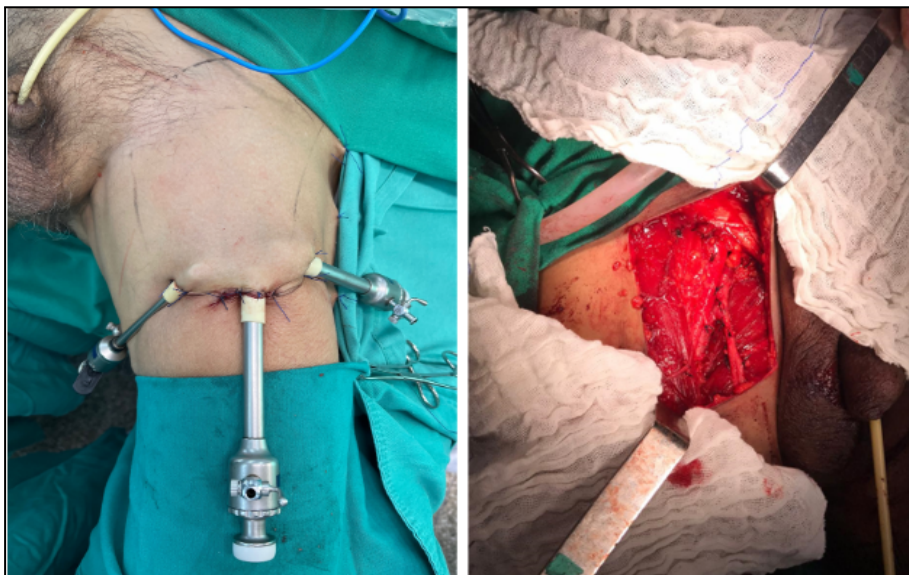


Figura 2. Comparação entre as técnicas de linfadenectomia inguinal vídeo-endoscópica modificada e linfadenectomia inguinal aberta.

2.6.3.1 Linfadenectomia Inguinal Radical Vídeo Endoscópica

Técnicas cirúrgicas minimamente invasivas como a linfadenectomia inguinal vídeo endoscópica (VEIL) são tecnicamente viáveis e, em pequenas séries, foram relatados reduzir significativamente a morbidade pós-operatória, exceto para a taxa de linfocelos (Kumar *et al.*, 2017). Essa abordagem não apenas melhora os desfechos clínicos, mas também otimiza os recursos hospitalares e qualidade de vida pós-operatória.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar os benefícios cirúrgicos e os resultados oncológicos de uma modificação da técnica de VEIL realizada nos pacientes tratados no serviço de Urologia do HU-UFMA.

3.2 Objetivos específicos

- Comprovar a eficácia do VEIL na redução da morbidade pós-operatória, analisando complicações e o tempo de recuperação dos pacientes em comparação com a linfadenectomia inguinal aberta.
- Descrever detalhadamente as modificações da técnica da VEIL realizada no serviço de Urologia do HU-UFMA, enfatizando suas etapas e adaptações.
- Avaliar a classificação histopatológica dos linfonodos metastáticos inguinais com os resultados clínicos da VEIL, demonstrando sua eficácia no controle regional da doença.
- Classificar o tumor primário e o estadiamento clínico dos pacientes, quantificando comparativamente o número de linfonodos isolados nas duas técnicas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi delineado como uma coorte comparativa retrospectiva e prospectiva envolvendo intervenção cirúrgica. O grupo controle foi composto por dados retrospectivos de pacientes submetidos à técnica cirúrgica tradicional, coletados a partir de registros clínicos, enquanto o grupo intervenção foi formado por pacientes acompanhados prospectivamente, submetidos à modificação técnica proposta. Essa abordagem permitiu a comparação dos resultados clínicos entre as duas técnicas, possibilitando a avaliação da efetividade e segurança da nova abordagem.

4.1 Infraestrutura disponível para o desenvolvimento da pesquisa.

O trabalho foi desenvolvido no serviço de urologia do HU-UFMA de 2018 a 2024, onde foi criado um Núcleo de Referência em Prevenção e Tratamento de Câncer Peniano do Maranhão, que funcionou como projeto de extensão da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), dedicado ao desenvolvimento de pesquisas para o tratamento desse tipo de câncer e fornecer informação para prevenir o aparecimento em uma das regiões de maior incidência mundial da neoplasia. Esse Núcleo de Referência em Prevenção e Tratamento do Câncer de Pênis é coordenado pelo Dr. Francisco Sérgio Moura Silva do Nascimento, que é urologista do grupo de Uro-oncologia do HU-UFMA. No núcleo de referência do HU-UFMA, para acompanhamento dos pacientes com CaPe, foi criado o Grupo de Estudos em Câncer de Pênis da UFMA (GECAPE).

O núcleo de referência do HU-UFMA funcionou em parceria com o Laboratório de Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica (LIME) e o Grupo de Estudos de Tumores Urológicos do Maranhão (GEPAM) do HU-UFMA, coordenado pelo Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva (Médico Patologista e Professor vinculado ao Departamento de Patologia da UFMA). O GEPAM possuía importantes linhas de atuação, com projetos em andamento como o projeto “Perfil genômico e metagenômico do câncer de pênis no Maranhão: identificação e caracterização de potenciais biomarcadores de prognóstico”.

4.2 Caracterização do estudo

A VEIL foi realizada no HU-UFMA desde julho de 2021, a partir da introdução dessa técnica inovadora, foi criado o GECAPE, que realiza o acompanhamento prospectivo e coleta de dados epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos de todos os pacientes com CaPe no HU-UFMA. Antes desse período só era realizada no serviço a linfadenectomia inguinal radical aberta. Para efeito de comparação foi realizado, a partir de análise de prontuários, uma coleta de dados retrospectiva dos pacientes que realizaram linfadenectomia inguinal aberta desde 2018 e uma avaliação prospectiva dos pacientes que realizaram VEIL desde 2021, tendo como população analisada os pacientes portadores de CaPe atendidos no Núcleo de Referência em Prevenção e Tratamento de Câncer Peniano do HU-UFMA submetidos à penectomia seguida de linfadenectomia inguinal aberta ou VEIL no Hospital Universitário Presidente Dutra, de 2018 a 2024. Foram coletadas características demográficas e clínicas de pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal radical aberta no mesmo período para comparação com o grupo submetido à técnica vídeo-endoscópica.

Os pacientes submetidos a VEIL foram atendidos, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido para realização da pesquisa, e logo em seguida foi realizado

o atendimento com a anamnese completa e coleta de dados epidemiológicos. Os pacientes com lesões penianas suspeitas para CaPe foram submetidos a biópsia incisional ambulatorial. Após a confirmação diagnóstica, foi programado o tratamento cirúrgico definitivo.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Como critério de inclusão, foram incluídos os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética em pesquisa; idade acima de 18 anos que tinham indicação de realização de linfadenectomia inguinal, com estadiamento clínico cN0, cN1, cN2.

Os critérios de exclusão foram: menores de 18 anos, pacientes com estado geral comprometido, debilitados que clinicamente não tinham condições de submeter-se a procedimento cirúrgico inguinal. Também foram excluídos pacientes que já haviam feito qualquer procedimento cirúrgico inguinal com linfadenectomia em decorrência de outra neoplasia maligna, pacientes com estadiamento clínico cN3, bem como pacientes que recusaram o procedimento ou eram portadores de alienação mental.

4.4 Manejo dos linfonodos inguinais e técnica cirúrgica utilizada

Nos pacientes cN0 a linfadenectomia inguinal radical foi realizada em todo com tumores pT1 de risco intermediário e alto, bem como para tumores T2-T4. Nos pacientes cN1/N2 foi realizada a linfadenectomia inguinal radical em todos os pacientes devido ao grande risco de acometimento linfonodal nesses pacientes (Culkin *et al.*, 2003).

A VEIL que foi realizada em nosso serviço é uma técnica que segue o trabalho original de Tobias Machado *et al* (2007) com algumas modificações baseadas na nossa experiência no tratamento do câncer de pênis. Primeiramente, alteramos o template de dissecação, ampliando a área superior ao ligamento inguinal, criando uma marcação em forma de “sorvete na casquinha”. A incisão inicial foi realizada 2 cm proximal ao vértice inferior do triângulo femoral, o que nos permitiu um acesso mais eficaz aos linfonodos. Durante a dissecação, adotamos a manobra do dedo indicador, semelhante a um “limpador de para-brisas”, para criar o plano entre a pele e a fáscia de Scarpa. Além disso, iniciamos a dissecação da veia safena no tempo aberto, facilitando sua preservação. A remoção do bloco linfonodal superficial foi realizada antes da dissecação dos linfonodos profundos, proporcionando mais espaço e segurança para o procedimento, conforme a técnica descrita a seguir.

A marcação para delimitar nosso template de dissecação dos linfonodos, foi na forma

de um triângulo invertido semelhante a descrição original, com a base no ligamento inguinal e o vértice inferior formado pelas linhas seguindo os músculos sartório e adutor da coxa. Porém na nossa prática clínica percebemos que a grande maioria dos linfonodos palpáveis estão localizados próximos ao ligamento inguinal e muitas vezes em uma posição alta acima do ligamento. Devido a isso, modificamos o template de dissecação para uma área acima do ligamento inguinal, e realizamos nossa marcação modificada em forma de um “sorvete na casquinha” ampliando superiormente esse triângulo (Figura 3).



Figura 3. Modificação na marcação do template de dissecação dos linfonodos para uma área acima do ligamento inguinal em formato de “sorvete na casquinha”.

Uma incisão de 4 cm foi realizada 2 cm proximal ao vértice inferior do triângulo femoral, iniciando a dissecação mais proximal a técnica tradicional descrita por Tobias *et al* (2007), pois em nossa prática não encontramos linfonodos próximo ao vértice do triângulo. Com a tesoura de metzenbaum curva encontramos o espaço abaixo da fáscia de scarpa. A partir desse ponto realizamos manobras com o dedo indicador semelhantes ao movimento de um “limpador de para-brisas”, essas manobras foram usadas para desenvolver um plano de dissecação superficial entre a pele e a fáscia de scarpa, ganhando o máximo de espaço possível com movimentos amplos chegando próximo ao ligamento inguinal.

Após a confecção desse plano foi realizada a dissecação do bloco linfonodal até o nível da fáscia lata e realizamos uma dissecação no sentido proximal em direção a base do triângulo e medialmente realizamos a dissecação da veia safena já nesse tempo aberto, diferente da técnica original, facilitando a sua preservação. Essa incisão maior de 4 cm serve para retirada

de todo bloco linfonodal no final da cirurgia e também realizamos uma boa parte da cirurgia nesse tempo aberto ganhando bastante tempo na cirurgia. O bloco linfonodal fica totalmente liberado no vértice do triângulo e nas laterais próximas ao vértice. Realizamos uma fixação do bloco linfonodal na pele, para o bloco linfonodal ficar fixado na parte superior do campo cirúrgico, para no tempo videoendoscópico ser realizado primeiro a dissecação do espaço entre o bloco linfonodal e a fáscia lata, técnica intitulada “fáscia first”, utilizando a safena como guia até a sua crossa. No final é realizada a liberação da fixação do bloco da fixação na pele e é completado o tempo cirúrgico superior.

Após a confecção desse plano é realizada uma segunda incisão de 1,0 cm realizada a 6 cm lateralmente ao ápice do triângulo para colocar um trocarte de 10 mm e uma outra incisão para colocar o trocarte de 5mm é realizada medialmente ao vértice do triângulo de forma análoga ao primeiro. Um trocarte de 10 mm foi inserido na primeira incisão é realizada uma sutura para evitar vazamento do gás. Em todos os trocartes são colocados uma “cinta” confeccionada a partir de uma parte de uma sonda foley número 22 cortada para realizar uma fixação na pele. Realizamos um ponto com nylon 2-0 fixando o pedaço de sonda em volta do trocarte na pele (Figura 4).

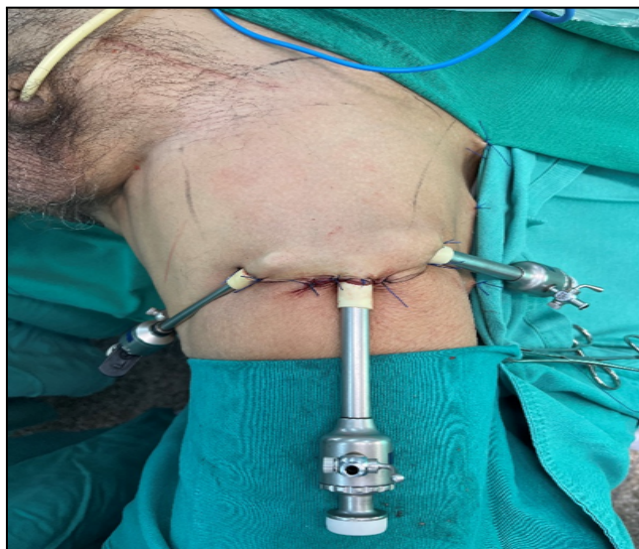


Figura 4. Mostrando a modificação na fixação dos trocartes, utilizando cortes de uma sonda foley número 22 como apoio para fixação com um ponto entre o corte de sonda foley e a pele do paciente.

No primeiro trocarte próximo ao vértice do triângulo é utilizado a ótica de 0 graus, no trocarte lateral utilizamos a pinça hook com eletrocautério monopolar e no trocarte medial

utilizamos uma pinça Maryland. O espaço foi insuflado com CO₂ a 15 mm Hg e mantido entre 10 mmHg e 15 mmHg durante todo o procedimento (Figura 5). A transiluminação permitiu uma boa orientação e controle da progressão da dissecação em direção à cavidade.



Figura 5. Mostrando o espaço insuflado com CO₂.

A dissecação da safena, iniciada no tempo aberto, foi realizada cranialmente até a crossa da safena. Nessa região próxima a crossa da safena realizamos ligaduras com cliques metálicos para o controle linfático. Exploramos bem essa região ampliando a dissecação até 2 cm acima do ligamento inguinal. Realizamos a dissecação primeiro do espaço entre o bloco linfonodal e a fáscia lata (fáscia first) e depois do espaço entre o bloco linfonodal e a fáscia de scarpa como mencionado, para realizar a retirada primeiro de todo bloco de tecido linfático superficial pela incisão inicial de 4 cm, antes de abordar os linfonodos inguinais profundos. As vantagens de se retirar primeiramente o bloco linfático superficial são ampliar o espaço para dissecação do bloco linfático profundo, além da segurança, pois enquanto mantemos a dissecação acima da fáscia lata diminuiremos o risco de lesão dos vasos femorais profundos.

Realizamos uma incisão na fáscia lata 1 cm lateral a inserção da veia safena na veia femoral e encontramos a artéria femoral. Também realizamos a dissecação de todo bloco linfonodal profundo envolvendo os vasos femorais. Um dreno de sucção foi inserido através da incisão do portal de 5 mm.

O dreno de sucção somente é retirado quando a vazão for de 50 ml ou menos. Todos os pacientes são acompanhados com avaliação clínica em dias de pós-operatório 7, 14, 30 e 60, e a cada 3 meses depois disso.

4.5 Revisão de dados clínicos e histopatológicos

Foram revisados os prontuários dos pacientes que realizaram a técnica aberta e do acompanhamento dos pacientes que realizaram a VEIL, considerando a coleta de dados epidemiológicos e das variáveis como renda familiar, escolaridade, raça, idade, área de habitação, tipo de domicílio e acesso a saneamento básico. As variáveis histológicas analisadas incluíram características do início da lesão, tipo histológico, grau de diferenciação e classificação do tumor. A análise de seguimento dos pacientes, foi utilizada para obter dados como abandono de seguimento, presença de metástase e recidivas durante o intervalo de seguimento, e óbitos.

Os parâmetros cirúrgicos analisados incluíram tempo operatório com anestesia, número de linfonodos dissecados, número de linfonodos acometidos, classificação de complicações no pós-operatório, débito do dreno, resultados pós-operatórios do paciente, dias de internação, linfonodos histologicamente positivos e controle do câncer durante o seguimento. Esses parâmetros foram sempre comparados entre VEIL e linfadenectomia inguinal aberta.

Os linfonodos foram encaminhados para o serviço de anatomia patológica do HU-UFMA onde foram analisados por um mesmo patologista. Foi realizada a análise histopatológica na dependência dos resultados iniciais.

4.6 Análise da dados

A análise bioinformática foi conduzida utilizando pipelines específicas, alinhadas com os objetivos definidos na proposta. O grupo de bioinformática do Laboratório de Genética Molecular e Bioinformática forneceu suporte completo para a execução e supervisão das análises. Os dados clínicos, histopatológicos e cirúrgicos foram tabulados no Google Planilhas, analisados e processados no programa estatístico “RStudio 2024.04.1”. As análises foram conduzidas por paciente (para análise de perfil epidemiológico), por cirurgia ou por campo inguinal. As amostras distribuídas em cada variável foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade: aquelas que apresentaram $p \leq 0,05$ foram admitidas como distribuições anormais enquanto que aquelas com $p > 0,05$ foram admitidas como normais. Os dados numéricos faltantes foram completados a partir da média ou

mediana, a depender da normalidade da distribuição das amostras na variável selecionada por grupo de tipo de cirurgia, sendo utilizada média para distribuições normais e mediana para distribuições anormais.

As análises comparativas entre os grupos para variáveis numéricas foram conduzidas por teste de Mann-Whitney para distribuições anormais ou teste T de Student para distribuições normais, além da utilização de Qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas. Foram consideradas distribuições com apresentação estatisticamente significantes aqueles obtiveram $p < 0,05$ a partir dos testes mencionados para análises comparativas. Para conclusão acerca de razão de efeito, foram construídos intervalos de confiança para as estimativas pontuais dos efeitos, sendo considerados os indicativos Correlação de Rank Biserial, G de Hedges e V de Cramér para, respectivamente, testes Mann-Whitney, T de Student e Qui-quadrado de Pearson.

5. RESULTADOS

Foram incluídos 29 pacientes submetidos à linfadenectomia inguinal CaPe no Hospital Universitário Presidente Dutra. Destes, 10 pacientes realizaram a cirurgia por via aberta, totalizando 20 regiões inguinais tratadas, enquanto 19 pacientes foram submetidos à VEIL, abrangendo 38 regiões inguinais, todos sendo bilaterais.

5.1 Caracterização do grupo

A idade média de toda a amostra foi de 54,6 anos, maioria era parda (75,86%) e casada ou em união estável (65,55%). Tabagismo foi relatado por 31,03% e etilismo por 65,5%. Todos se declararam heterossexuais. Quanto à escolaridade, 27,58% tinham ensino fundamental incompleto. Zoofilia foi referida por 31,04% e negada por 51,72%.

Comparando as técnicas (Tabela 3), a idade média foi 52,7 anos (aberta) e 55,6 anos (VEIL). No grupo aberto, 90% eram pardos e 50% tabagistas. No VEIL, 68,42% eram pardos e 57,89% negaram tabagismo. Ambos apresentaram alta prevalência de etilismo (60% aberta, 68,42% VEIL). A prática de zoofilia foi maior no VEIL (36,84% vs. 20%). Sobre a moradia, 60% do grupo aberto viviam em áreas urbanas, enquanto 47,36% do VEIL em áreas rurais.

Tabela 3. Dados epidemiológicos dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

	% Aberta	% VEIL

	(n=10)	(n=19)
Idade(anos)		
Média*	52,70*	55,60*
Cor ou raça		
Pardo	90,00	68,42
Preto	0,00	15,78
Branco	10,00	15,78
Estado Civil		
Solteiro	40,00	10,52
Casado ou em união estável	50,00	73,36
Divorciado	0,00	10,52
Viúvo	10,00	0,00
Não informado	0,00	5,26
Tabagismo		
Tabagista	50,00	21,05
Ex-tabagista	0,00	21,05
Nega o uso	50,00	57,89
Etilismo		
Etilista	60,00	68,42
Ex-etilista	20,00	15,78
Nega	20,00	15,78
Orientação sexual		
Heterossexual	100,00	100,00
Outras	0,00	0,00
Escolaridade		
Nenhuma	40,00	0,00
Ensino fundamental incompleto	20,00	31,57
Ensino fundamental completo	20,00	21,05
Ensino médio incompleto	0,00	5,26
Ensino médio completo	20,00	21,05
Não informado	0,00	21,05
Zoofilia		
Refere	20,00	36,84
Nega	50,00	52,63
Não informado	30,00	10,52
Local de moradia		
Urbano	60,00	36,84
Rural	30,00	47,36
Não informado	10,00	15,78
Renda familiar		
< 1 sm/mês	30,00	10,52
1 sm/mês	0,00	21,95
> 1 sm/mês	60,00	31,57
Não informado	10,00	36,84

5.2 Aspectos clínicos

Lesões com menos de 6 meses foram identificadas em 31,03% dos casos da amostra, enquanto 31,04% apresentaram evolução superior a 24 meses. A glande foi a localização predominante (72,41%), e 48,27% dos pacientes tinham fimose. Verrugas genitais foram relatadas por 24,13%. A penectomia parcial foi o procedimento mais frequente (68,96%), seguida pela total (20,68%) e pelo *glans resurfacing* (3,44%). O carcinoma de células escamosas esteve presente em 100% dos casos.

Ao comparar entre aberta e VEIL (Figura 4), observou-se que no grupo aberto, 20% dos pacientes tinham lesões com menos de 6 meses, enquanto no grupo VEIL esse percentual foi de 36,84%. Tumores na glande foram mais frequentes no grupo VEIL (78,94% contra 60% na técnica aberta), assim como a circuncisão prévia (47,36% no VEIL versus 10% na técnica aberta). Por outro lado, a fimose foi mais comum entre os pacientes da técnica aberta (80% contra 31,57% no VEIL). Por fim, a penectomia parcial foi predominante em ambos os grupos, embora mais frequente no VEIL (78,94%) em comparação à técnica aberta (70%).

Tabela 4. Dados clínicos e histológicos dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

	% Aberta (n=10)	% VEIL (n=19)
Início de lesão inicial em seguimento (meses)		
Menos de 6	20,00	36,84
Entre 6 e 12	40,00	21,05
Entre 12 e 18	10,00	0,004
Entre 18 e 24	0,00	5,26
Mais de 24	30,00	31,57
Não informado	0,00	5,26
Localização		
Haste peniana	20,00	10,52
Glande	60,00	78,94
Prepúcio	20,00	5,26
Não informado	0,00	5,26
Prepúcio		

Circuncisão prévia	10,00	47,36
Fimótico	80,00	31,57
Não foi possível avaliar	10,00	21,04
Verruga genital		
Refere	10,00	31,57
Nega	70,00	63,15
Não informado	20,00	5,26
Tipo de penectomia		
Penectomia total	30,00	15,78
Penectomia parcial	70,00	78,94
<i>Glans Resurfacing</i>	0,00	5,26
Histologia		
Carcinoma de células escamosas (CEC)	100,00	100,00

Na análise da classificação do tumor primário entre os pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal, observa-se que, entre aqueles submetidos ao procedimento aberto (n=10), não houve casos de carcinoma in situ (Tis), 20% apresentavam pT1, nenhum paciente com pT2 e 80% com pT3. Já entre os pacientes submetidos à linfadenectomia inguinal vídeo-endoscópica (VEIL) (n=19), 5,26% tinham Tis, 10,52% estavam no estágio pT1, 31,57% no estágio pT2, e a maioria, 52,63%, apresentava pT3.

Quanto ao estadiamento clínico dos linfonodos, no grupo que realizou a técnica aberta, 10% estavam classificados como cN0, 10% como cN1, 80% como cN2. Para os pacientes submetidos à técnica VEIL, 26,31% foram classificados como cN0, 10,52% como cN1, 63,31% como cN2.

Tabela 5. Classificação do tumor primário e estadiamento clínico dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

	% Aberta (n=10)	% VEIL (n=19)
Tumor Primário		
Tis	0,00	5,26
pT1	20,00	10,52
pT2	0,00	31,57

pT3	80,00	52,63
Estadiamento clínico dos linfonodos		
cN0	10,00	26,31
cN1	10,00	10,52
cN2	80,00	63,31
cN3	00,00	00,00

5.3 Aspectos Cirúrgicos

Dos pacientes incluídos, o tempo total de cirurgia com anestesia foi em média de $199,10 \pm 73,46$ minutos para o grupo que realizou cirurgia aberta e $275,58 \pm 82,56$ minutos para o grupo linfadenectomia inguinal vídeo endoscópica, com p-valor de 0,01.

A média de dias entre penectomia e linfadenectomia nesses pacientes foi de 47,50 dias no grupo da técnica aberta e de 41,00 dias no grupo da VEIL). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, com um p-valor de 0,95.

Tabela 6. Dados cirúrgicos e clínicos por região inguinal dos pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

	Mediana	n	p-valor
Tempo total de cirurgia com anestesia (min)*			0,01
Aberta	$199,10 \pm 73,23$	10	
Vídeo	$275,58 \pm 91,65$	20	
Dias de internação**			0,000635
Aberta	16,00 (7,00-32,00)	10	
Vídeo	5,00 (2,00-15,00)	20	
Número de linfonodos isolados*			0,000179
Aberta	$10,50 \pm 4,76$	10	
Vídeo	$6,50 \pm 2,84$	20	
Débito dos drenos (ml)**			0,12
	121,20		
Aberta	(42,50-216,00)	10	
Vídeo	94,97 (19-277)	20	

*Distribuição normal determinada por

Shapiro-Wilk >0,05

*Distribuição anormal determinada
por Shapiro-Wilk <0,05

Quanto aos dias de internação, a duração média da internação foi significativamente diferente entre os grupos. Para os pacientes submetidos a cirurgia aberta, a mediana foi de 16,00 dias (intervalo interquartil de 8,50 a 22,50), enquanto para o grupo VEIL a mediana foi de apenas 5,00 dias (intervalo interquartil de 3,00 a 6,50), indicando uma recuperação mais rápida no grupo neste grupo (Figura 6). Com um valor de $p = 0,000635$, indicando uma diferença estatisticamente significativa em favor da técnica vídeo-endoscópica, que resultou em menor tempo de internação.

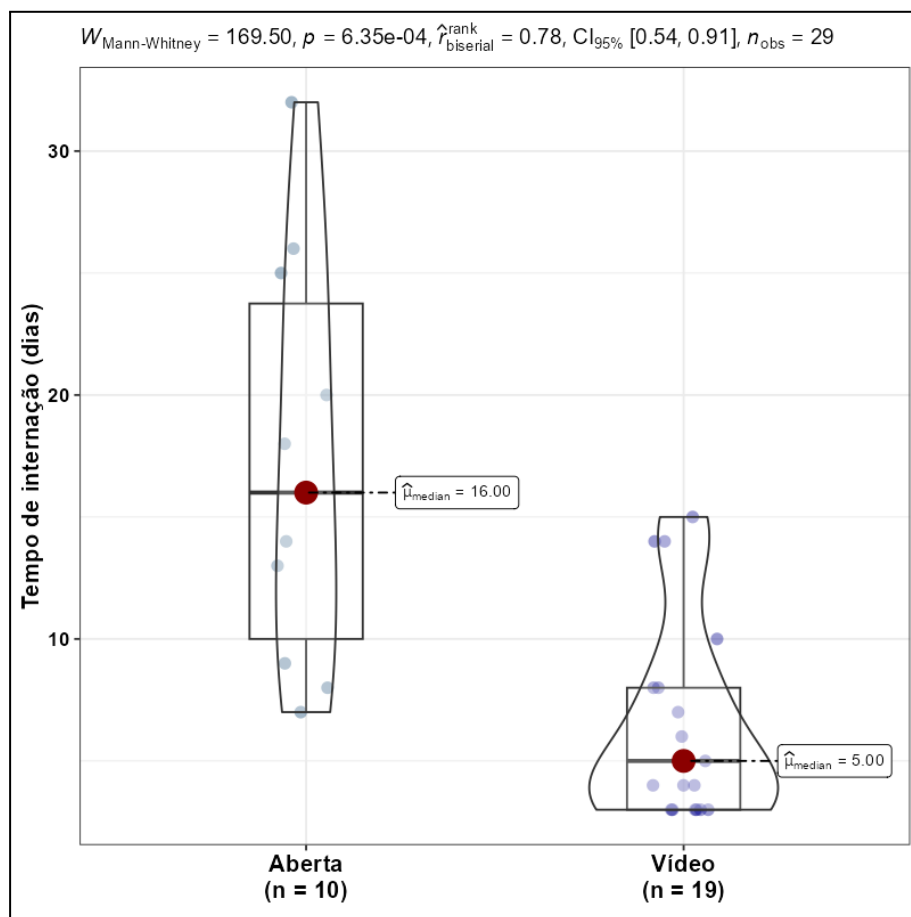


Figura 6. Dias de internação por pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

Foi realizada uma análise comparativa entre VEIL e aberta em relação à preservação da safena, dentro de 20 regiões inguinais submetidos à técnica aberta, 11 (55%) não tiveram

preservação da safena, enquanto 9 (45%) tiveram preservação. Já entre as 38 regiões inguinais submetidas a VEIL, apenas 2 (5%) não tiveram preservação de safena, enquanto 36 (95%) tiveram (p-valor de 0,000067).

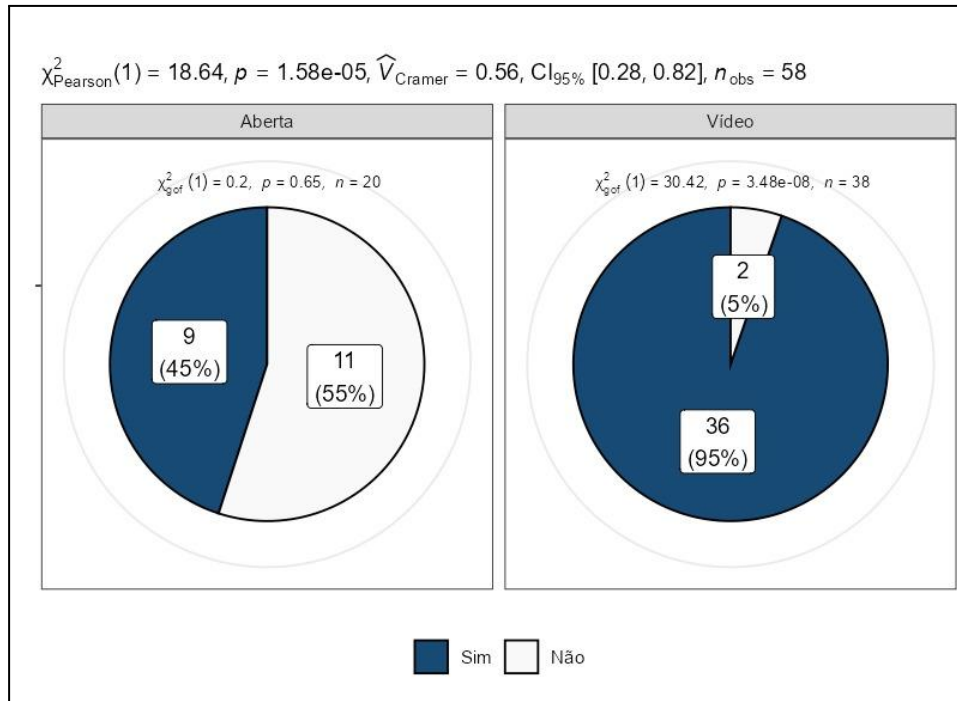


Figura 7. Preservação de safena dos pacientes que passaram linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

No número de linfonodos isolados por região inguinal, a média foi de $10,50 \pm 4,59$ para a técnica aberta ($n = 20$) e $6,50 \pm 2,68$ para a vídeo-endoscópica ($n = 38$) (Figura 5), com $p = 0,000179$. Em relação ao número de linfonodos acometidos, a mediana foi de 2,00 (3,00 - 0,00) para o grupo aberto ($n = 20$) e 0,00 (0,00 - 4,00) para o vídeo-endoscópico ($n = 38$), com um p-valor de 0,0000242, indicando existir uma diferença significativa.

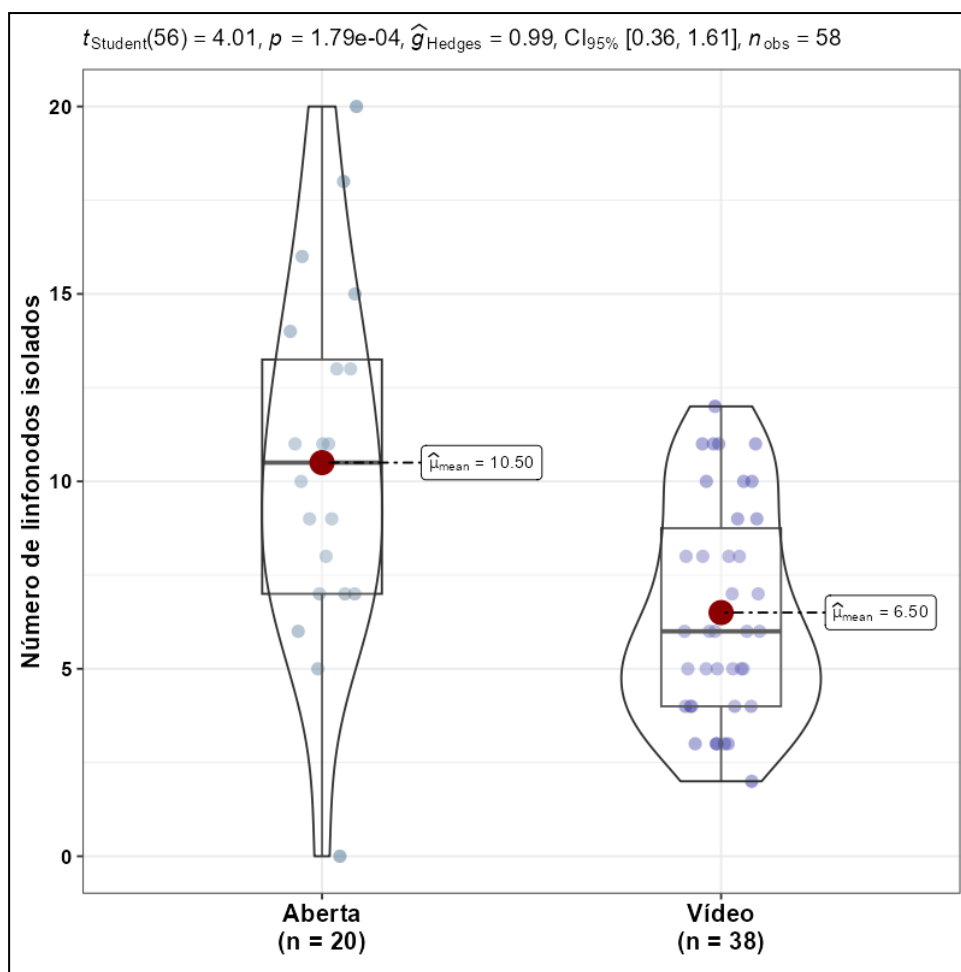


Figura 8. Quantidade de linfonodos isolados na linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

O débito dos drenos em ml por região inguinal apresentou uma mediana de 121,20 (168,70 - 77,00) para a técnica aberta (n = 20) e 94,97 (105,25 - 68,00) para a técnica vídeo-endoscópica (n = 38), com um p-valor de 0,12, o que sugere que essa diferença não foi estatisticamente significativa (Figura 8). A mediana de dias de permanência do dreno foi de 8 dias para a técnica aberta e 12 dias para a técnica VEIL, com um p-valor de 0,32 sem diferença estatisticamente relevante.

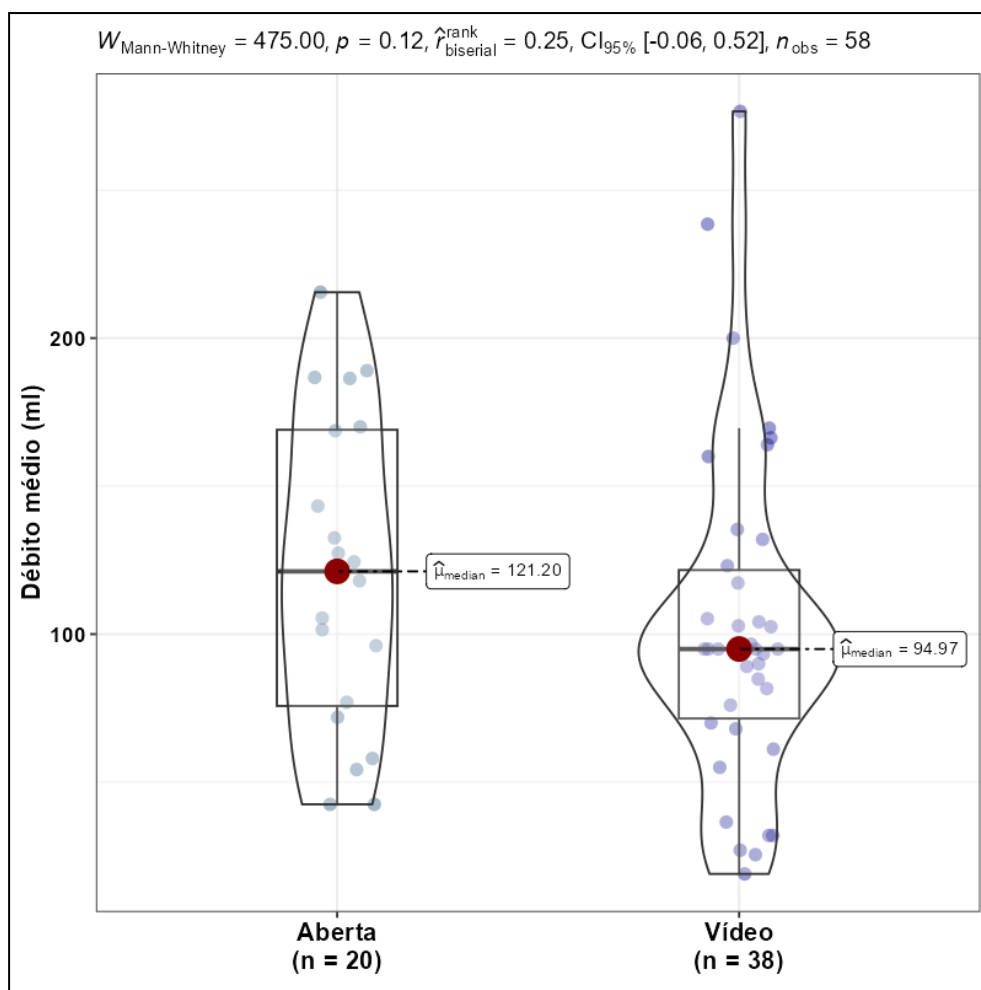


Figura 9. Débito médio dos drenos no pós-operatório de linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

Os resultados indicaram uma menor incidência de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à linfadenectomia inguinal por vídeo, em comparação com aqueles tratados pela técnica aberta. A análise incluiu a incidência de linfocèle (Figura 9) entre os dois grupos: no grupo da técnica aberta, 30% das regiões inguinais tratadas desenvolveram linfocèle, enquanto no grupo VEIL essa complicação ocorreu em 11% dos casos. Essa diferença não foi estatisticamente significativa (p-valor de 0,06).

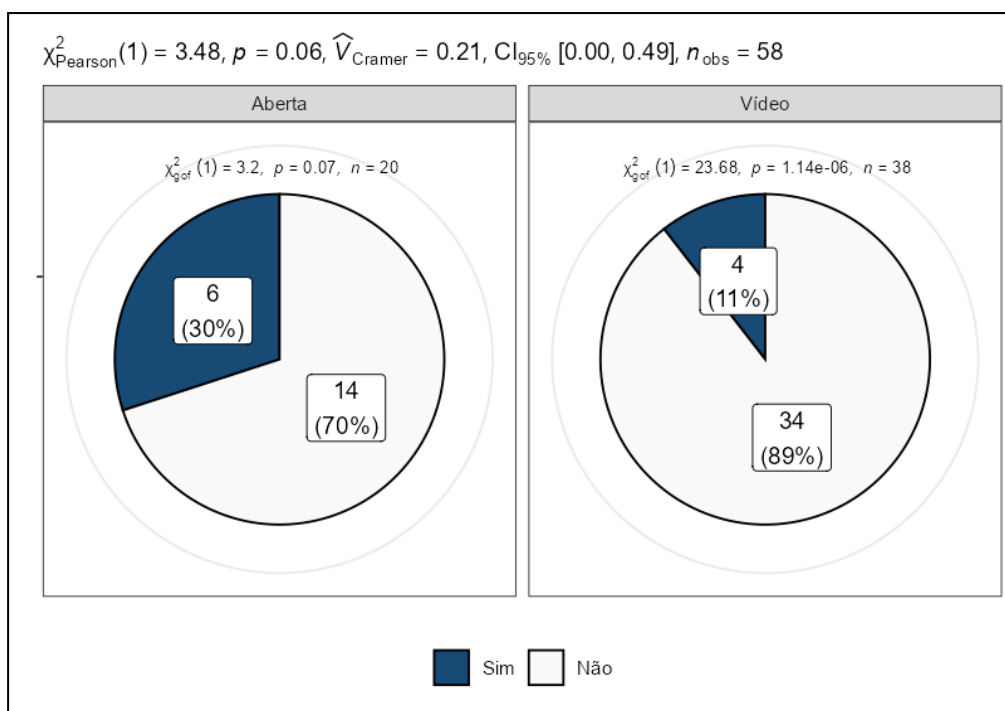


Figura 10. Incidência de linfocele por região inguinal em linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

No grupo submetido à abordagem aberta, 30% das regiões inguinais apresentaram deiscência (Figura 10), enquanto no grupo VEIL nenhum paciente apresentou essa complicação, com essa diferença estatisticamente significativa (p-valor de 0,00363).

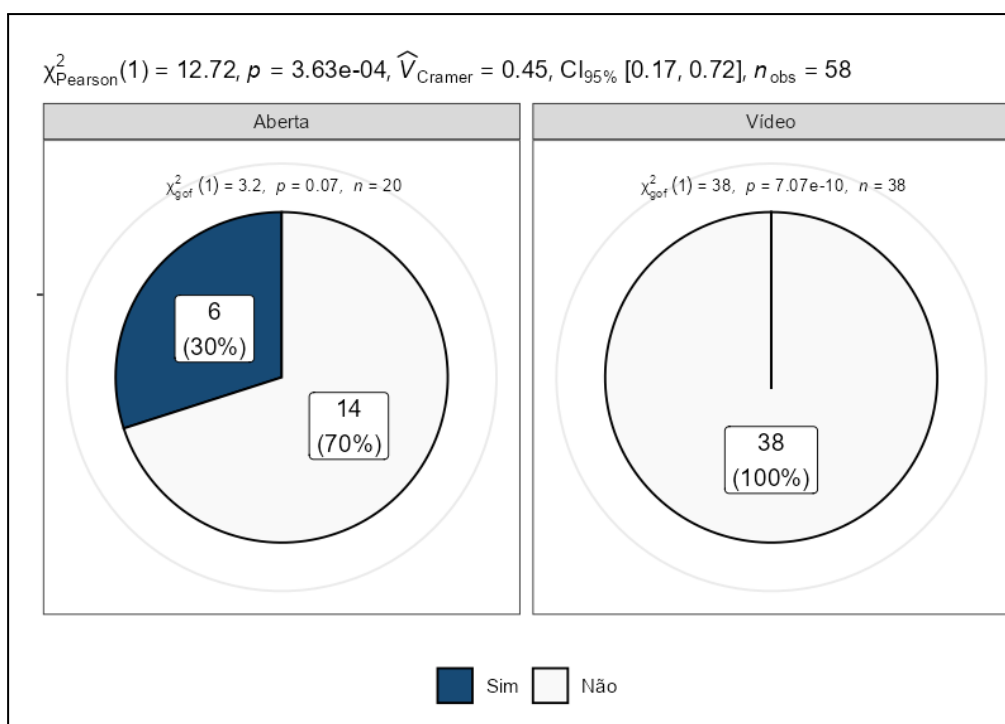


Figura 11. Incidência de deiscência por região inguinal em linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

Em relação à necrose de retalhos cutâneos (Figura 11), 40% dos das regiões inguinais do grupo aberto desenvolveram essa complicação, comparado a apenas 2% no grupo vídeo, com uma diferença significativa entre os grupos (p-valor = 0,000872).

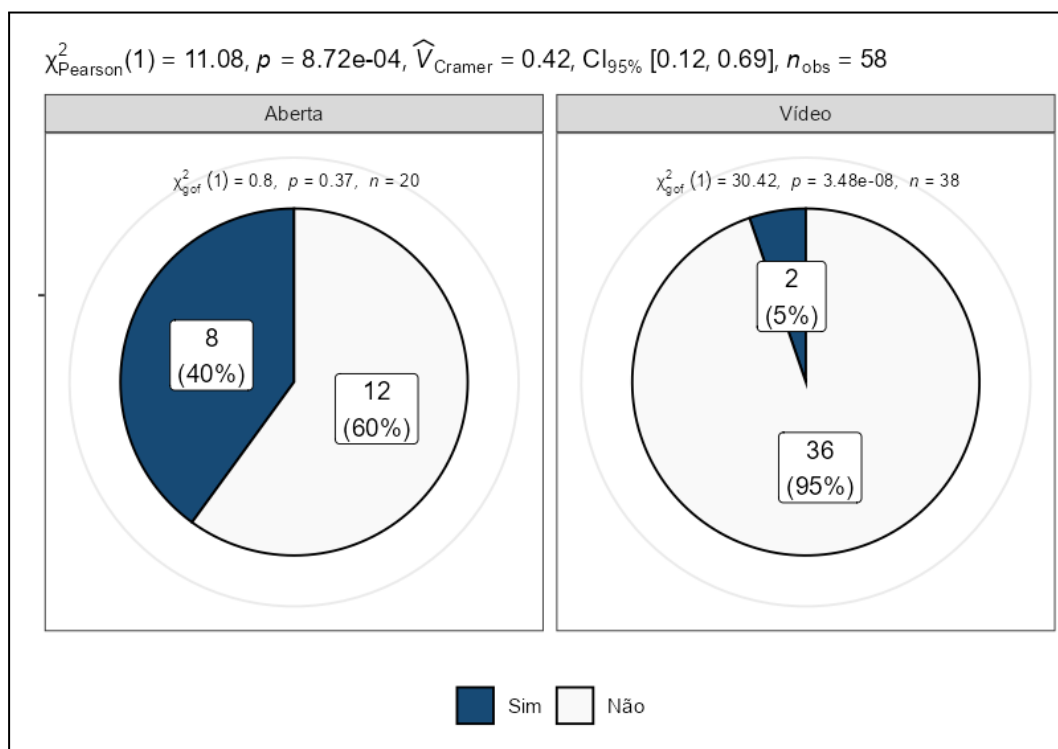


Figura 12. Incidência de necrose de retalho por região inguinal em linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

Quanto à febre, 30% dos pacientes da abordagem aberta apresentaram essa complicação, enquanto no grupo da VEIL apenas 5% desenvolveram febre, sem significância estatística (p-valor = 0,07).

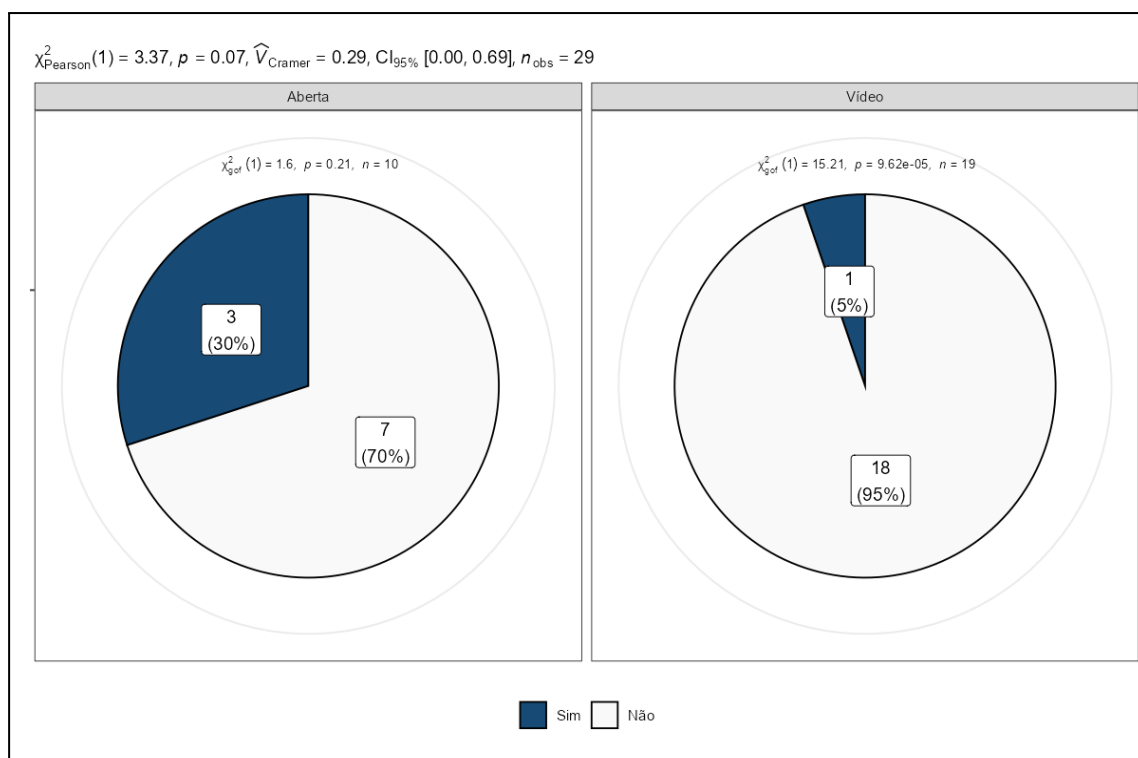


Figura 13. Incidência de febre em pacientes que passaram por linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

Em relação às complicações pós-operatórias, mensuradas pela escala de Clavien-Dindo (Figura 9), observou-se que 50% dos pacientes submetidos à técnica aberta não apresentaram complicações. No entanto, 20% enfrentaram complicações de grau III-a e 10% de graus I, II e V. Em contraste, no grupo da VEIL, as complicações graves foram menos frequentes, com 32% dos pacientes apresentando complicações de grau IV, todas resultantes do tempo cirúrgico prolongado, a maioria dos pacientes (68%) não apresentou complicações. A análise estatística não indicou diferença significativa entre os grupos, com um p-valor de 0,53.

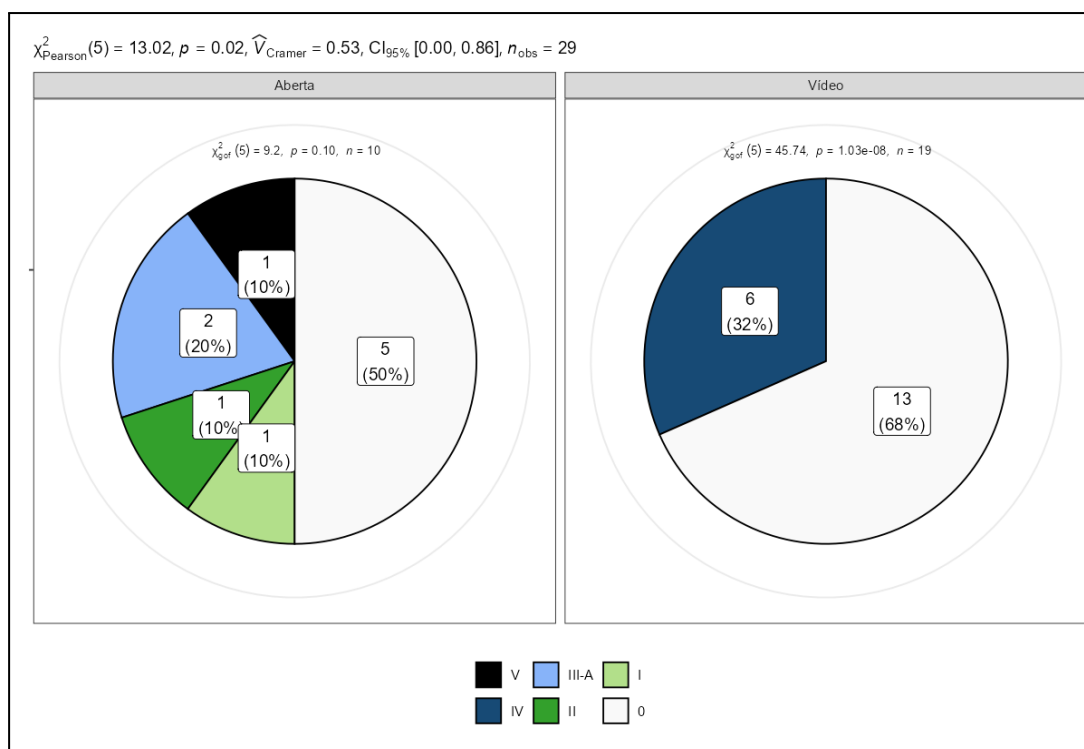


Figura 14. Complicações pela escala Clavien-dindo na linfadenectomia inguinal Aberta vs VEIL por Câncer de Pênis de 2018 a 2024.

Os resultados do estadiamento patológico para linfadenectomia inguinal em pacientes com câncer de pênis variaram conforme o tipo de cirurgia realizada, seja aberta ou vídeo endoscópica. Na técnica aberta, 10% dos pacientes foram classificados como pN0, indicando ausência de metástases em linfonodos regionais. Em contrapartida, 60% apresentaram classificação pN3, indicando presença de metástases em um ou mais linfonodos inguinais com extensão extracapsular ou em linfonodos pélvicos. Além disso, 30% foram classificados como pN2. Para a técnica vídeo endoscópica, os resultados mostraram 74% como pN0, 5% como pN1, 5% como pN2 e 16% como pN3. A análise estatística revelou haver diferença significativa entre as técnicas de cirurgia em relação ao estadiamento patológico (p-valor de 0,00534).

6.DISSCUSSÃO

Em de julho de 2021, foi realizada a primeira VEIL do HU-UFMA, onde a partir desse caso, todas as linfadenectomias inguinais foram realizadas vídeo endoscópicas. Foram realizadas a VEIL em 19 pacientes entre julho de 2021 e outubro de 2024, com seguimento prospectivo desses pacientes, a partir da criação do Grupo de Estudos em Câncer de Pênis (GECAPE) do HU-UFMA. Como não existiam um grande número de pacientes para

realização das linfadenectomias inguinais, não era possível a construção de um grupo controle com a técnica aberta para comparação com a VEIL. Além disso, os benefícios da VEIL já eram evidentes desde os primeiros casos, dessa forma essa técnica passou a ser utilizada no HU-UFMA para todos os casos que tinham indicação. Para se obter algum comparativo na análise dos resultados dessa técnica, foi realizado um levantamento retrospectivo das linfadenectomias inguinais abertas, realizadas entre 2018 e 2021, totalizando 10 casos. É importante ressaltar que o estudo foi baseado em uma amostra de conveniência, e que o grupo retrospectivo da técnica aberta, é baseado em registros e não a controle direto sobre os dados coletados, é importante ressaltar possíveis vieses de seleção ou informação, nesse grupo.

O VEIL que foi realizado em nosso serviço é uma técnica baseada no trabalho original de Tobias Machado *et al.* (2007) com algumas modificações baseadas na nossa experiência no tratamento do câncer de pênis. A realização de uma padronização do acesso cirúrgico é um dos pontos fundamentais para realização da VEIL. A realização de um template em formato de “casquinha de sorvete”, ressaltando que os linfonodos acometidos geralmente estão na base do triângulo na parte superior próximo a crossa da safena, associado há um aproveitamento maior, de um tempo inicial aberto com a dissecação do ápice do triângulo, dissecação do plano entre o bloco linfonodal e a fáscia de scarpa, dissecação do plano entre o bloco linfonodal e a fáscia lata, dissecação da veia safena para servir como guia e fixação adequada dos trocateres na pele, são fundamentais para realização da VEIL. No HU-UFMA foi realizada uma padronização da técnica, que possibilita a reprodução em outros serviços.

No presente estudo, foi adotado um template de marcação para a linfadenectomia inguinal diferenciado, inspirado no formato de uma “casquinha de sorvete”, em vez do tradicional triângulo descrito na técnica original de 2007 por Tobias e colaboradores. Essa modificação se baseia na observação da drenagem linfática ascendente do pênis, que direciona os linfonodos acometidos para posições mais altas, próximos ao ligamento inguinal e à crossa da veia safena magna. Esses linfonodos geralmente estão localizados em uma fossa tridimensional formada pela dobra inferior da aponeurose do músculo oblíquo externo, que dá origem ao ligamento inguinal, estrutura que se estende da espinha ilíaca ântero-superior até o tubérculo púbico. Essa região superior concentra os linfonodos palpáveis e acometidos, enquanto raramente são encontrados na parte inferior do triângulo clássico. A marcação em forma de casquinha de sorvete reflete essa distribuição anatômica, com as “bolas do sorvete” representando a localização mais alta dos linfonodos acometidos. Essa adaptação visa

otimizar a identificação e ressecção dos linfonodos mais relevantes durante a técnica videoendoscópica, mantendo o rigor técnico e clínico exigido.

Foi padronizado um acesso inicial diferenciado na técnica videoendoscópica, com a realização de uma incisão de aproximadamente 4 cm logo no início da cirurgia, ao invés de ao final, como na abordagem clássica. Essa incisão, que seria necessária para a retirada do bloco linfonodal ao término do procedimento, é antecipada e utilizada para confeccionar o espaço operatório. Através dessa abordagem, realiza-se a liberação do espaço entre o bloco linfonodal e a fáscia de Scarpa na parte superior, bem como entre o bloco linfonodal e a fáscia lata na parte inferior. Após essa liberação, direciona-se para a parte medial da coxa, onde é localizada a veia safena magna, que é utilizada como guia anatômico até a sua crossa. Essa estratégia, além de facilitar a identificação da crossa da safena, reduz o risco de lesões vasculares importantes, como a lesão da veia femoral. Adicionalmente, adotou-se a técnica denominada “fáscia first”, em que o bloco linfonodal é fixado ao teto do campo cirúrgico, permitindo uma dissecação inicial no espaço entre a fáscia lata e o bloco, utilizando a safena como guia. Esse método padronizado melhora a visualização, facilita a dissecação das estruturas críticas e promove maior segurança e eficiência na cirurgia, além de favorecer a reprodutibilidade da técnica.

As características epidemiológicas e clínicas dos pacientes deste estudo foram semelhantes às relatadas em outros estudos, particularmente ao levantamento realizado por Coelho *et al* (2018). O estado do Maranhão tem um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,639, considerado o mais baixo do Brasil. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 71,7% das famílias maranhenses ganham menos de US\$220,00 por mês. Neste estudo, 41,37% eram de áreas rurais, demonstrando a forte associação da doença com as áreas de baixo nível de desenvolvimento socioeconômico. Sobre a prática de zoofilia, 31,04% dos pacientes relataram envolvimento. Essa associação já foi relatada em outros trabalhos, embora não exista uma explicação para isso. Não sabemos se a microbiota desses animais possui alguma relação com a carcinogênese do câncer de pênis. Em um levantamento realizado pelo AC Camargo Câncer Center, demonstrou que 44,9% dos pacientes com câncer de pênis relataram comportamento sexual com animais (Zequi *et al*, 2011).

Referente ao tempo de seguimento inicial das lesões, foi evidenciado um grande atraso entre o surgimento inicial da lesão e a chegada do paciente no HU-UFMA para iniciar o tratamento, um aspecto já descrito por Coelho *et al*. (2018). Um dado alarmante foi que 31,04% demoraram mais de 24 meses para iniciar o tratamento. Muitos desses pacientes

vivem em áreas rurais, sem acesso à saúde básica. Quando conseguem um atendimento na sede do município com uma lesão suspeita no pênis, são encaminhados para centros de referência na capital, muitas vezes dependendo do transporte da prefeitura. Isso causa um retardo no início do tratamento e faz com que os pacientes cheguem ao HU-UFMA em estádios mais avançados da doença. Isso foi bem caracterizado na nossa amostra, pois o estadiamento pT3 após a penectomia foi evidenciado em 80% dos pacientes que realizaram a linfadenectomia inguinal aberta e em 52,63% dos pacientes que realizaram a VEIL.

Em nossa análise, observamos uma menor incidência de complicações relacionadas à pele, com redução significativa nas taxas de deiscência e necrose, com uma diferença estatisticamente significativa. Embora não tenha sido identificada diferença estatística no tempo de dreno e débito de dreno, a incidência de linfocele foi menor no grupo da VEIL.

A VEIL modificada demonstrou ser uma alternativa promissora, alinhando-se a estudos recentes que ressaltam a importância de técnicas minimamente invasivas para reduzir a morbidade. Uma das principais vantagens foi a menor incidência de complicações graves, como necrose cutânea, que ocorreu em apenas 2% dos pacientes submetidos à VEIL, em contraste com 40% no grupo da abordagem aberta ($p < 0,001$). Este resultado é corroborado por Tobias-Machado *et al.* (2023), que destacaram benefícios semelhantes em sua análise multicêntrica sobre a técnica não modificada. Estudos demonstram que a VEIL está associada a menos complicações de ferida, um estudo prospectivo com 42 pacientes comparando a VEIL com a técnica aberta, demonstrou uma taxa de complicação da ferida foi significativamente menor no grupo VEIL em 6% em comparação com 68% no grupo da técnica aberta (Kumar *et al.*, 2017).

A menor taxa de complicações cutâneas na linfadenectomia inguinal vídeo-endoscópica (VEIL) em comparação à técnica aberta pode ser explicada, em grande parte, pela preservação da vascularização da pele. A pele da região inguinal é irrigada principalmente pelos ramos perfurantes da artéria femoral, como as artérias pudendas externas, epigástricas superficiais e circunflexas ilíacas superficiais. Na abordagem aberta, essas estruturas vasculares superficiais são frequentemente lesionadas durante a ampla dissecação e as grandes incisões, levando à redução do suprimento sanguíneo e maior risco de necrose cutânea. Em contraste, a VEIL utiliza pequenas incisões e promove uma dissecação em planos profundos, o que minimiza o dano às artérias perfurantes e preserva a integridade vascular da pele. Além disso, a insuflação de CO₂ durante o procedimento ajuda a reduzir o edema local e facilita a manutenção do fluxo sanguíneo capilar. Essa preservação vascular contribui diretamente para a redução de complicações como isquemia, necrose e má

cicatrização da pele, destacando a superioridade da VEIL na preservação da integridade cutânea. Além disso, o trauma cirúrgico é minimizado, pois a dissecação ocorre em um plano profundo, sem necessidade de ampla manipulação da pele e dos tecidos subcutâneos, diminuindo a formação de seromas, linfoceles e edema local. A insuflação de CO₂ cria um espaço de trabalho interno, preservando os canais linfáticos e evitando tensão sobre a pele, enquanto o ambiente fechado reduz o risco de contaminação e infecção. Esses fatores contribuem para melhor preservação da pele, justificando a menor incidência de complicações cutâneas observada na VEIL em comparação à abordagem aberta.

Outro aspecto relevante foi a redução das taxas de linfocele nos pacientes tratados com VEIL (11% vs. 30%). Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p = 0,06$), esse dado tem que ser analisado com cautela, já que não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo e débito dos drenos. Estudos de Kumar *et al.* (2017) e Patel *et al.* (2021) enfatizam que abordagens minimamente invasivas têm o potencial de diminuir as complicações cutâneas, porém sem benefícios em relação a diminuição da drenagem linfática e formação de linfoceles.

A persistência no tempo e débito de dreno, independentemente do acesso (aberto ou por vídeoendoscopia), pode ser atribuída à dificuldade técnica de ocluir linfáticos de pequeno calibre. Esses vasos possuem diâmetro reduzido, paredes finas e elásticas, dificultando sua visualização e manipulação, mesmo com a amplificação óptica nas técnicas videoendoscópicas. Dispositivos como clips metálicos e seladoras vasculares não são totalmente eficazes para linfáticos menores, sendo projetados principalmente para vasos sanguíneos. Além disso, a limitação de espaço no acesso vídeo endoscópico restringe a precisão na identificação e controle desses linfáticos, contribuindo para o débito semelhante entre as técnicas e destacando a necessidade de avanços em tecnologias específicas para o controle linfático.

A preservação da veia safena, com uma taxa de 95% na VEIL comparada a 45% na abordagem aberta ($p < 0,001$), é um destaque importante da técnica. A preservação da veia safena durante a linfadenectomia inguinal está associada a menor incidência de edema no membro inferior, pois mantém o retorno venoso superficial e preserva a drenagem linfática, já que muitos vasos linfáticos acompanham seu trajeto. Além disso, sua preservação reduz o trauma cirúrgico, minimizando lesões linfáticas e diminuindo o risco de complicações como linfedema. Estudos confirmam que essa abordagem proporciona melhor recuperação funcional e qualidade de vida, sem comprometer a eficácia oncológica. Segundo Ma *et al.* (2022), a preservação dessa estrutura contribui significativamente para a redução do

linfedema e melhora da qualidade de vida do paciente, destacando a relevância dessa preservação. A modificação técnica de dissecar a safena inicialmente em um tempo aberto, usando ela como guia para chegar até a crossa da safena, foi fundamental para realizar a sua preservação, ressaltando a importância de modificação técnica.

No que diz respeito ao tempo cirúrgico, a VEIL apresentou uma duração maior (275,58 minutos) em comparação à abordagem aberta (199,10 minutos, $p = 0,01$). Esse aspecto, embora inicialmente interpretado como uma desvantagem, deve ser analisado sob a ótica da curva de aprendizado da equipe, dado que o hospital do estudo consiste em um hospital escola e da complexidade do procedimento, como discutido por Patel *et al.* (2021). Apesar disso, os benefícios observados em outros parâmetros justificam o tempo adicional na sala cirúrgica. Contudo, é relevante considerar que o tempo prolongado levou a equipe de anestesia a optar pela transferência de pacientes para a UTI após o procedimento, mesmo em condições estáveis, o que pode influenciar a classificação Clavien-Dindo e mascarar a real morbidade do procedimento.

Os dias de internação foram drasticamente reduzidos na VEIL, com uma mediana de 5 dias contra 16 dias na abordagem aberta ($p < 0,001$). A VEIL reduziu significativamente os dias de internação hospitalar em comparação à técnica aberta devido à menor morbidade associada, incluindo redução de complicações como infecção de ferida e linfocelos, que frequentemente prolongam o período de internação na abordagem convencional. Essa redução no tempo de internação impacta diretamente nos custos hospitalares, ao minimizar gastos com manejo de complicações, uso de antibióticos e recursos adicionais, tornando a VEIL uma abordagem custo-efetiva e mais vantajosa tanto para os pacientes quanto para as instituições de saúde.

Outro ponto relevante é a menor necessidade de reintervenções no grupo VEIL. Nenhuma intervenção foi necessária devido a complicações graves, enquanto 30% dos pacientes submetidos à abordagem aberta necessitaram de novas intervenções, devido a deiscências de ferida. A VEIL está associada a menor incidência de deiscência de ferida em comparação à técnica aberta devido à abordagem minimamente invasiva, que reduz o trauma tecidual, preserva a integridade da pele e minimiza o risco de infecção. Com pequenas incisões, a VEIL diminui a exposição da ferida a tensões mecânicas e reduz a formação de hematomas e seromas, fatores que frequentemente comprometem a cicatrização. Além disso, a menor manipulação dos tecidos e o menor risco de necrose cutânea contribuem para uma cicatrização mais eficiente, impactando positivamente na recuperação do paciente e nos custos associados ao manejo de complicações.

A avaliação histopatológica revelou uma menor média de linfonodos isolados na VEIL (6,50) em comparação à abordagem aberta (10,50, $p < 0,001$). Embora isso possa sugerir uma dissecação menos extensa, estudos demonstram, que a VEIL consegue realizar a retirada de uma grande quantidade de linfonodos, não sendo inferior a técnica aberta. Kumar *et al.* (2017) em sua análise prospectiva, comparando 35 regiões inguinais operadas abertas com 33 regiões inguinais operadas por via vídeo endoscópica, o número de linfonodos retirados foi de 7,11 na aberta e 9,36 na VEIL. Análise retrospectiva multicêntrica, incluindo 210 VEIL de 21 centros da *Penile Cancer Collaborative Coalition-Latin America* (PeC-LA), demonstrou um número médio de linfonodos retirados de 10 (6-16) (Tobias Machado *et al.*, 2023). O número médio de linfonodos isolados por região inguinal em nosso trabalho foi de 10,50 para a técnica aberta ($n = 20$) e 6,50 para a vídeo-endoscópica ($n = 38$). Esse número de linfonodos isolados na VEIL em nossa análise está de acordo com a literatura, porém vale ressaltar que uma limitação do nosso trabalho, é que a análise patológica, não foi realizada por um único patologista treinado. Também houve um número maior de linfonodos acometidos no grupo da técnica aberta, o que associamos a amostra de pacientes da técnica aberta, que apresentavam estadiamento com doença mais avançada.

Uma revisão sistemática e meta-análise recente (Patel *et al.*, 2021), avaliando os resultados perioperatórios, complicações e resultados oncológicos da Linfadenectomia Inguinal Vídeo endoscópica Assistida por Robótica (RAVEIL) e VEIL versus a técnica aberta, demonstrou que as técnicas minimamente invasivas (RAVEIL/VEIL) podem diminuir complicações relacionadas à pele, como necrose da pele e infecção de ferida, complicações maiores e complicações linfáticas, como linfedema, em comparação com técnica aberta em câncer de pênis. Pode diminuir os resultados perioperatórios, como internação hospitalar e duração da drenagem linfática, mas devido à heterogeneidade, os resultados devem ser interpretados com cautela. Perda de sangue, complicações menores e linfocele são comparáveis em ambos os grupos. RAVEIL/VEIL é igualmente adequado em termos do número de linfonodos retirados em comparação a técnica aberta. Em nossa análise se confirmou uma menor incidência de complicações relacionadas à pele, com menor taxa de deiscência e necrose de pele, com significância estatística. Em relação a drenagem linfática não houve diferença estatística em relação ao tempo de dreno e débito de dreno, porém houve menos incidência de linfocele no grupo da VEIL.

A análise dos dados revelou que a VEIL apresentou uma menor taxa global de complicações pós-operatórias em comparação à técnica aberta, com 68% dos pacientes do grupo da VEIL não apresentando complicações segundo a escala de Clavien-Dindo, em

contraste com 50% de complicações observadas no grupo submetido à técnica aberta. Contudo, dentre os pacientes do grupo da VEIL que apresentaram complicações, todos (32%) foram classificados como Clavien-Dindo IV devido à necessidade de internação em UTI. Esse dado, entretanto, reflete uma decisão clínica baseada no maior tempo cirúrgico da técnica videoendoscópica, que levou os anestesiologistas a optarem pela internação na UTI como medida preventiva, configurando um viés que deve ser considerado na interpretação dos resultados.

Um ponto crítico foi a dificuldade em acessar dados sobre terapia neoadjuvante dos pacientes, uma vez que esses tratamentos são realizados no hospital oncológico do estado. Essa limitação impacta diretamente no seguimento e acompanhamento de longo prazo, dificultando a avaliação completa da eficiência do tratamento combinado.

7. CONCLUSÃO

As modificações introduzidas na VEIL, tornaram possível padronizar a técnica, incluindo abordagens mais seguras e eficazes na redução de complicações pós-operatórias e tempo de internação, quando comparada à técnica aberta. Esses achados são consistentes com a literatura internacional e evidenciam o potencial da VEIL como técnica de escolha em comparação com a técnica aberta. Apesar do aumento no tempo cirúrgico e das limitações impostas por pacientes em estágios avançados da doença, os resultados reforçam a necessidade de investimento em capacitação contínua, padronização de protocolos e estratégias para diagnóstico precoce. Tais medidas são fundamentais para maximizar os benefícios do VEIL e garantir um tratamento oncológico mais acessível e eficaz aos pacientes com câncer de pâncreas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, L. A. et al. High-risk human papillomavirus infection of the foreskin in asymptomatic men and patients with phimosis. **The Journal of Urology**, v. 195, p. 1784, 2016.

ALNAJJAR, H. M. et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. **European Urology**, v. 62, p. 923, 2012.

ALKATOUT, I. et al. Squamous cell carcinoma of the penis: prediction of nodal metastases by histological grade, pattern of invasion, and clinical examination. **Urologic Oncology**, v. 29, p. 774, 2011.

BENARD, V. B. et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. **Cancer**, v. 113, p. 2910-2918, 2008.

BRIERLEY, J. et al. **TNM Classification of Malignant Tumors**. 8. ed. Wiley-Blackwell, 2016.

CHAUX, A. et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. **World Journal of Urology**, v. 31, p. 861-867, 2013.

CHRISTODOULIDOU, M. et al. Epidemiology of penile cancer. *Current Problems in Cancer*, v. 39, p. 126-136, 2015.

COELHO, R. W. P. et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? **BMC Urology**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2018.

COLECCHIA, M. et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. **Analytical and Quantitative Cytology and Histology**, v. 31, p. 153, 2009.

CUBILLA, A. L. et al. The World Health Organisation 2016 classification of penile: a review

and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. **Histopathology**, v. 72, p. 893-904, 2018.

CULKIN, D. J.; BEER, T. M. Advanced penile carcinoma. **The Journal of Urology**, v. 170, p. 359-365, 2003.

DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.undp.org/sites/g/files/zskgke326/files/2024-06/relatorio_pnud_sr_25_anos_idh_brasil_2024.pdf>.

DO COUTO, T. C. et al. Epidemiological study of penile cancer in Pernambuco: experience of two reference centers. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 40, p. 738-744, 2014.

FERRÁNDIZ-PULIDO, C.; DE TORRES, I.; GARCÍA-PATOS, V. [Penile squamous cell carcinoma]. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 103, p. 478-487, 2012.

GRAAFLAND, N. M. et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. **European Urology**, v. 58, p. 742, 2010.

HAKENBERG, O. W. et al. Guidelines on Penile Cancer. **Uroweb Org**, v. 67, p. 142-150, 2015.

HORENBLAS, S. et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III Treatment of regional lymph nodes. **The Journal of Urology**, v. 149, p. 492, 1993.

KOIFMAN, L. et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. **The Journal of Urology**, v. 190, p. 2086, 2013.

KUMAR, V. et al. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. **BJU International**, v. 119, p. 530-534, 2017.

LA-TOUCHE, S. et al. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 94, p. 344, 2012.

LEIJTE, J. A. et al. Recurrence patterns of penile squamous cell carcinoma: recommendations for follow-up based on a two-center analysis of 700 patients. **European Urology**, v. 54, p. 161, 2008.

Ma, Y. et al.. A laparoscopic radical inguinal lymphadenectomy approach partly preserving great saphenous vein branches can benefit for patients with penile carcinoma. **BMC Surg.** 2022 Apr 9;22(1):138. doi: 10.1186/s12893-022-01582-3. PMID: 35397549; PMCID: PMC8994377.

MADSEN, B. S. et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis–population-based case-control study in Denmark. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 17, p. 2683-2692, 2008.

Menon, S. et al. WHO 2022 classification of penile and scrotal cancers: updates and evolution. *Histopathology*, 82(4), 508–520. 2023.

MOCH, H. et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. **European Urology**, v. 70, p. 93-103, 2016.

MUELLER-LISSE, U. G. et al. Functional imaging in penile cancer: PET/CT scan, MRI and sentinel lymph node biopsy. **Current Opinion in Urology**, v. 18, p. 105, 2008.

ORNELLAS, A. A. et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: long-term experience of the Instituto Nacional do Câncer do Brasil. **Journal of Surgical Oncology**, v. 97, p. 487, 2008.

PAOLI, J. et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 86, p. 418, 2006.

PATEL KN. et al. Robotic-Assisted Video-Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (RAVEIL) and Video-Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL) versus Open Inguinal Lymph-Node Dissection (OILND) in carcinoma of penis: Comparison of perioperative outcomes, complications and oncological outcomes. A systematic review and meta-analysis. **Urologic Oncology**, v. 40, n. 3, p. 112.e11-112.e22, mar. 2022. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.11.010.

PIZZOCARO, G. et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. **European Urology**, v. 55, p. 1075-1088, 2009.

POW-SANG, M. R. et al. Epidemiology and natural history of penile cancer. **Urology**, v. 76, p. S2-S6, 2010.

PROTZEL, C., et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. **Eur Urol**, 2009. 55: 1075.

SAISORN, I. et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. **BJU International**, v. 97, p. 1225, 2006.

Schoffer O. et al. Penile Cancer – Incidence, mortality, and survival in Saxony, Germany. **Urol Oncol**. 2018. 27: 1078-1080.

SILVA, G. et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally??. **BMC Urology**, 2018. 18:50

SCHLENKER, B. et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. **Urol Oncol**, 2012. 30: 55.

SHABBIR, M. et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and results. **Eur Urol**, 2011. 59: 142.

STUIVER, M.M., et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in

penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. **Eur Urol**, 2013. 64: 486.

Tobias-Machado M., et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. **J Urol**. 2007 Mar;177(3):953-7; discussion 958. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.075. PMID: 17296386.

TOBIAS-MACHADO M., et al. Resultados oncológicos e cirúrgicos de longo prazo após linfadenectomia inguinal vídeo-endoscópica (VEIL) em pacientes com câncer de pênis. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 49, n. 5, p. 580-589, set.-out. 2023. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0065.

WINDAHL, T., et al. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. **J Urol**, 2003. 169: 2118.

YAO, K., et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. **J Urol**, 2010. 184: 546.

ZEQUI, S. C. et al. Sex with animals (SWA): behavioral characteristics and possible association with penile cancer. A multicenter study. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 9, p. 1860-1867, 2012.

8. ANEXOS

ANEXO A- PARECER DE APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA (CEP)

 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO / HU - UFMA 	
COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa:	PERFIL GENÔMICO E METAGENÔMICO DO CÂNCER DE PÊNIS NO MARANHÃO: IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO
Pesquisador:	Gyl Eanes Barros Silva
Versão:	1
CAAE:	57747422.8.0000.5086
Instituição Proponente:	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA
DADOS DO COMPROVANTE	
Número do Comprovante:	034895/2022
Patrocinador Principal:	CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E

Informamos que o projeto PERFIL GENÔMICO E METAGENÔMICO DO CÂNCER DE PÊNIS NO MARANHÃO: IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO que tem como pesquisador responsável Gyl Eanes Barros Silva, foi recebido para análise ética no CEP Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão / HU - UFMA em 11/04/2022 às 15:55.

ANEXO B- ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODO DO MESTRADO

Epidemiology of penile cancer from the 20th to the 21st century: a literature review

Anderson Gomes Nascimento Santana^{1*}, Gyl Eanes Barros Silva^{1*}, Jairo Rodrigues Santana Nascimento^{2*}, Francisco Sérgio Moura Silva do Nascimento^{3*}, Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior^{4*}, Rafael Campos Silva^{3*}, Jose de Ribamar Rodrigues Calixto^{3*}

¹Department of Medicine, Federal University of Maranhão, Imperatriz, Brazil; ²General Directorate, Imperatriz College, Imperatriz, Brazil;

³Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, Brazil; ⁴Postgraduate Program in Genetics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Contributions: (I) Conception and design: AG Nascimento Santana; (II) Administrative support: GEB Silva; (III) Provision of study materials or patients: JRR Calixto; (IV) Collection and assembly of data: AG Nascimento Santana; (V) Data analysis and interpretation: AG Nascimento Santana; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

*ORCID: Anderson Gomes Nascimento Santana, 0000-0001-5209-2187; Gyl Eanes Barros Silva, 0000-0001-6625-6488; Jairo Rodrigues Santana Nascimento, 0000-0002-8966-0536; Francisco Sergio Moura Silva do Nascimento, 0000-0002-1681-5357; Antonio Augusto Lima Teixeira Júnior, 0000-0002-6182-7111; Rafael Campos Silva, 0000-0003-3735-0015; Jose de Ribamar Rodrigues Calixto, 0000-0003-0461-4408.

Correspondence to: Anderson Gomes Nascimento Santana. Department of Medicine, Federal University of Maranhão, Imperatriz, Brazil. Email: anderson.nascimento@ufma.br.