

ISSN: 2182-0341
E-ISSN: 2183-9913

Vol. 36 Nº 3-4

julho-setembro; outubro-dezembro 2019

Publicação trimestral

ACTA

Urológica Portuguesa



Associação
Portuguesa
de Urologia

Editor-Chefe / Editor-in-Chief

Belmiro Parada

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Adjuntos / Co-Editors

Estevão Lima

Hospital de Braga, Braga, Portugal

Editores Associados / Associated Editors

Francisco Botelho

Hospital de Braga, Braga, Portugal

Lorenzo Marconi

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Conselho Editorial / Editorial Board

António Alcaraz: Hospital Clínico de Barcelona, Universidade de Barcelona, Espanha

Arnaldo Figueiredo: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Avelino Fraga: Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Carlos Silva: Centro Hospitalar de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Domenico Veneziano: Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria, Italy

Emanuel Dias: Hospital de Braga, Escola de Medicina da Universidade do Minho; Braga, Portugal

Filipe Caseiro Alves: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Flávio Reis: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Luigi Vanvitelli: University of Naples, Naples, Italy

Luís Campos-Pinheiro: Centro Hospitalar Lisboa Central, Nova Medical School / Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

Luís Costa: Centro Hospitalar Lisboa Norte, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal

Luís Pacheco-Figueiredo: CHSJ, Escola de Medicina da Universidade do Minho; Porto, Portugal

Mário Oliveira: Hospital Universitari German Trias i Pujol, Barcelona, Espanha

Miguel Ramos: Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Pedro Nunes: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Pedro Vendeira: Saúde Atlântica, Clínica do Dragão, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Ricardo Leão: Hospital de Braga, Braga, Portugal

Riccardo Autorino: McGuire VA Medical Center, Richmond, Virginia, USA

Vitor de Sousa: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal



Associação
Portuguesa
de Urologia

© Associação Portuguesa de Urologia (APU) 2015

ISSN: 2182-0341

ISSN Internet: 2183-9913

A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org



Open Access

Licença Creative Commons

Acta Urológica Portuguesa está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional.



Propriedade, Edição, Publicidade e Administração / Property, Editing, Advertising and Management

Associação Portuguesa de Urologia

Rua Nova do Almada, 95 - 3º A
1200-288 Lisboa - Portugal
[https:// www.apurologia.pt](https://www.apurologia.pt)

Registo / Register

Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

Tiragem | Edition

3000 exemplares
Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper

Depósito Legal | Legal Deposit

429520/17

Indexada | Indexed in: IndexRMP

Journal Following the ICMJE Recommendations (5/5/17)

Normas de Publicação | Instructions for Authors

<http://www.actaurologicaportuguesa.com/>

Paginação | Publishing

João Pita Groz
Rua do Clube, 11 - 2530-419 MIRAGAIA
design@pitagroz.pt
www.pitagroz.pt



Editorial

Editorial

- 69 Editorial
Editorial
Francisco Botelho

Original

Original

- 70 Transvaginal Apical Repair with Native Tissue: Sixty Months of Experience
Correção de Prolapso Apical Via Vaginal com Tecidos Nativos: Sessenta Meses de Experiência
Margarida da Silva Cunha, Ana Regalo, Milene Rodrigues, Luís Canelas
- 76 Eficiência do Cateterismo Ureteral Precoce na Urosépsis Associada à Litíase do Tracto Urinário
Efficiency of Early Ureteric Stenting for Urosepsis Associated with Urinary Tract Lithiasis
Celso Marialva, Alexandre Macedo, Nuno Ramos, Vanessa Metrogos, Miguel Carvalho

Revisão

Review

- 81 Eficácia Clínica da Antibioterapia na Prostatite Crónica por Microrganismos Resistentes aos Antibióticos de Primeira Linha
Clinical Efficacy of Antibiotherapy in Chronic Prostatitis by Microorganisms Resistant to First-Line Antibiotics
Ana Catarina Andrade, Luís Pacheco Figueiredo, Paulo Dinis
- 91 O Papel da Biópsia Líquida no Cancro da Próstata Metastizado
The Role of Liquid Biopsy in Metastatic Prostate Cancer
Joana Glória, Diogo Nunes-Carneiro, Avelino Fraga

Caso Clínico

Clinical Case

- 103 Introdução pelo Próprio de Corpos Estranhos na Uretra e Bexiga: Relato de Três Casos Pediátricos
Self-Insertion of Foreign Bodies in Urethra and Bladder: Report of Three Pediatric Cases
Sofia Ferreira de Lima, Ana Cebola, Sara Cordeiro Pereira, Rui Alves
- 108 Instruções aos Autores
- 115 Guide for Authors
- 123 Políticas Editoriais
- 127 Editorial Policies



Editorial

Editorial

Francisco Botelho

A atual pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 alterou a nossa vida de uma forma que nunca imaginávamos ser possível. Fechou escolas e espaços de cultura, suspendeu as atividades desportivas, colocou milhões de cidadãos em casa com rendimento reduzido e afastou membros da mesma família. Estas mudanças no nosso quotidiano ainda se sentem e o futuro é incerto.

Na nossa atividade clínica também provocou mudanças importantes: a criação de espaços e circuitos para doentes “COVID” e “não COVID”; a obrigatoriedade de rastreio para todos os doentes internados; a suspensão temporária das consultas não essenciais; a transformação de muitas consultas em teleconsultas; a menor utilização de alguns procedimentos por dúvidas sobre a sua segurança (utilização de máscaras laríngeas e laparoscopia, por exemplo).

Para compreender o que se passava, prever o que se iria passar e tentar minimizar os seus danos, a sociedade procurou respostas em vários responsáveis, com um nível de pressão muito elevado. Num ambiente de muita incerteza, por falta de evidência, houve respostas boas e respostas menos boas. Políticos, dirigentes, investigadores e médicos, a nível nacional e internacional, pronunciaram-se várias vezes, de forma demasiado assertiva, sobre temas como a evolução da pandemia, a eficácia de medidas de prevenção a nível individual e populacional e quais os tratamentos mais adequados. A evolução do conhecimento sobre a pandemia veio a mostrar uma realidade diferente da maioria das previsões.

Muitas dúvidas permanecem. É exemplo a questão, com enormes implicações económicas, de qual será a primeira vacina eficaz (se é que vai haver vacina eficaz). É importante que a comunidade científica permaneça serena, informada sobre a melhor evidência disponível no momento e com espírito crítico.

É necessário rejeitar falsos profetas, mas simultaneamente conseguir alterar os procedimentos à luz dos novos conhecimentos científicos credíveis.

Hoje em dia, muita informação sobre saúde aparece na comunicação social, através de comunicados à imprensa dos próprios investigadores ou das suas instituições, antes mesmo da sua publicação em revistas científicas. Trata-se de informação não revista, sem direito a contraditório, sem análise detalhada dos métodos e dos resultados da investigação. Esta prática é crescente, mas muitas vezes os títulos da imprensa não refletem o que posteriormente é publicado.

Para a filtragem e divulgação dos novos conhecimentos científicos credíveis são essenciais as revistas científicas com revisão por pares. Deve ser esta a principal (mas não a única) fonte credível onde os profissionais de saúde vão obter o seu conhecimento. A Acta Urológica Portuguesa é uma dessas revistas e tem sido um motor, nos últimos anos, na divulgação de alguma atividade científica na área da Urologia que se tem realizado em Portugal. Contudo, desde há vários anos, que se tem deparado com várias dificuldades.

A maior é a constante dificuldade em encontrar revisores que se disponham a perder o seu tempo para rever os artigos submetidos. Esta dificuldade atrasa muito a revisão dos artigos submetidos, desesperando os seus autores e desanimando todos os envolvidos no processo. Temos a certeza que há colegas motivados para colaborar na revisão, mas que não sabem como concretizar essa motivação. Incentivamos assim, quem tiver experiência em publicação de artigos científicos e estiver interessado em ser revisor, a enviar um email com os contactos, áreas de interesse e currículo resumido para o email da revista (apu@apurologia.pt).

Juntos construiremos uma Acta mais forte!



Transvaginal Apical Repair with Native Tissue: Sixty Months of Experience

Correção de Prolapso Apical Via Vaginal com Tecidos Nativos: Sessenta Meses de Experiência

Margarida da Silva Cunha^{a*}, Ana Regalo^b, Milene Rodrigues^b, Luís Canelas^b

Abstract

Introduction: Our objective was to evaluate success and complication rates of different techniques of transvaginal correction for apical prolapse using native tissues.

Material and Methods: Retrospective study of 41 transvaginal apical prolapse repair using native tissues, performed by the Urogynecology Department of a tertiary hospital, from January 2013 to June 2018.

Results: In our sample, mean age was 66 years; all women were multiparous and 95.1% were postmenopausal. Regarding past surgical history 47.5% had a previous hysterectomy and 17.5% an anterior, 10.0% a posterior and 7.5% an apical prolapse repair. On clinical examination, in addition to apical prolapse, 24.4% presented prolapse of the anterior compartment, 4.9% of the posterior compartment and 53.7% of both. Surgical apical prolapse correction was performed with transvaginal uterosacral ligament suspension in 22.0% of cases, sacrospinous ligament fixation in 68.3% and iliococcygeus fixation in 9.8%. At the same surgical session, 39.0% underwent vaginal hysterectomy (with anterior and posterior colporrhaphy in 7/16, anterior repair in 4/16 and posterior repair in 3/16 cases), 7.3% had anterior compartment repair, 2.4% posterior compartment repair and in 36.6% both compartments were repaired. During the perioperative period there were no reported complications. Therapeutic success was observed in 82.9%. Clinical apical prolapse recurrence occurred in 17.1% and 4.9% had recurrence of other types of prolapse. It was reported a case of urge incontinence and two cases of fistulas. In 34.1%, these complications occurred in the first 6 months after surgery. There was no statistically significant difference concerning either the success or the occurrence of complications between the three different techniques of apical prolapse repair.

Conclusion: The use of native tissues to correct apical prolapse was an effective and safe method with low morbidity. In this study all of the techniques of apical repair were equally effective suggesting that surgeon's experience must be considered when deciding which procedure to perform.

Keywords: Gynecologic Surgical Procedures; Pelvic Organ Prolapse/surgery; Vagina/surgery; Reconstructive Surgical Procedures

Resumo

Introdução: O objectivo do estudo foi avaliar a taxa de sucesso e as complicações associadas a diferentes técnicas de correção transvaginal de prolapso apical, recorrendo a tecidos nativos.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 41 cirurgias vaginais para correção de prolapso apical com tecidos nativos, realizadas no Departamento de Uroginecologia de um hospital terciário, de janeiro/2013 a junho/2018.

Resultados: Nesta amostra, a idade mediana foi de 66 anos, todas eram múltiparas e 95,1% encontravam-se na pós-menopausa; 47,5% referiam história pessoal de histerectomia, 17,5% de colporrafia anterior, 10,0% de colporrafia posterior e 7,5% de correção de prolapso apical. À observação, para além do prolapso apical, 24,4% apresentavam prolapso anterior, 4,9% prolapso posterior e 53,7% prolapso dos três compartimentos. As técnicas utilizadas para correção vaginal do prolapso apical foram a suspensão dos ligamentos útero-sagrados (22,0%), a fixação ao ligamento sacro-espinhoso (68,3%) e a fixação à fáscia do músculo iliococígeo (9,8%). No mesmo tempo cirúrgico, 39,0% foram histerectomizadas (com colporrafia anterior em 4/16; posterior em 3/16 e ambas em 7/16), 7,3% submetidas a colporrafia anterior, 2,4% a colporrafia posterior e 36,6% a colporrafia anterior e posterior. Não se registaram complicações no período peri-operatório. A taxa de sucesso terapêutico foi de 82,9%. Verificou-se recidiva clínica do prolapso apical em 17,1% e de outros prolapsos em 4,9%, um caso de incontinência urinária de urgência e dois de fístulas. Estas complicações ocorreram nos primeiros seis meses após a cirurgia em 34,1%. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à taxa de sucesso ou de complicações entre as três técnicas estudadas.

Conclusão: O uso de tecidos nativos para correção do prolapso apical revelou-se um método efetivo e seguro com baixa morbidade. Neste estudo, todas as técnicas estudadas revelaram-se igualmente eficazes, sugerindo que a sua escolha deve depender da experiência do cirurgião.

Palavras-chave: Procedimentos Cirúrgicos em Ginecologia; Procedimentos Cirúrgicos Reconstructivos; Prolapso de Órgão Pélvico/cirurgia; Vagina/cirurgia

^a Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal

^b Departamento de Uroginecologia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal



Introduction

The pelvic organ prolapse (POP) prevalence is 40%-60% in multiparous women.¹⁻³ Its incidence is increasing due to the global aging of the population.⁴ Women with POP commonly have a variety of pelvic floor symptoms which can be site specific and independent of the stage of the prolapse. Despite being a benign condition, POP has a significant impact in women's wellbeing,⁵ and is one of the most common indications for gynecological surgery, with an estimated lifetime surgery-risk of 11% for women who reach 80 years of age.^{6,7} The etiology of POP is complex and multifactorial risk factors include age, parity, type of delivery, previous pelvic surgeries, congenital or acquired connective tissue disorders and conditions associated with chronic increase of intra-abdominal pressure.

Apical prolapse results from various defects in apical support, including: the loss of cardinal / uterosacral support with resultant cervical/uterine or vaginal cuff defect; the detachment of the fibromuscular vagina from the anterior rectum with resultant enterocele or sigmoidocele and tears or attenuation of the upper fibromuscular tissue, usually after hysterectomy, leading to a central apical descent that frequently presents as a ballooning defect.^{8,9}

The true incidence of vault prolapse after hysterectomy is uncertain, but its prevalence can vary from 0.2% to 43%.¹⁰ Prolapse occurs in equal numbers after abdominal or vaginal hysterectomies.¹¹

Isolated apical prolapse or isolated prolapse of the anterior or posterior vaginal walls are unusual, since defects in the connective tissue, neural pathways and muscle are rarely confined to one site.^{12,13}

The surgical correction of apical prolapse can be challenging but its relevance is nowadays well established. Actually, due to its significant contribution to the vaginal support, anterior and posterior vaginal repairs may fail unless the apex is adequately supported, and so apical prolapse repair should be included in the majority of pelvic reconstructive surgery procedures.^{3,14,15}

Transvaginal surgical procedures for correction of apical prolapse can be divided into three groups: those using native tissues, those using prosthesis and obliterative procedures that close the vaginal lumen. There is an increasing interest in transvaginal prosthetic-free procedures, due to its lower cost and the absence of mesh related complications, such as extrusion or expulsion, vaginal fibrosis, dyspareunia, infection and organ perforation.^{16,17}

The aim of this study was to evaluate the demographic characteristics, success and complications of different techniques of transvaginal correction of apical prolapse using native tissues.

Material and Methods

This is a retrospective study, with review of clinical files of 41 women with apical prolapse undergoing transvaginal correction

using native tissues, between January of 2013 and June of 2018, by the Urogynecology Department of a tertiary hospital. Obliterative procedures were excluded. Patient data were anonymised and none of the authors had access to patient identification. The authors have followed the protocols of their working center regarding the publication of patient data.

Demographic characteristics (such as age, parity, heaviest newborn weight and menopausal status), past surgical history, concomitant urinary complaints and presence of other significant prolapses in clinical examination were studied. Significant prolapses were defined as symptomatic and/ or grade superior to two in the Baden-Walker classification. It were also analyzed performed techniques, other surgical procedures concomitant with apical prolapse correction, immediate complications (during hospitalization) and late complications (after discharge), as well as the time elapsed from surgery to the appearance of complications. The primary end point was the success of surgical treatment, defined as no apical prolapse or apical prolapse with grade inferior to three in the Baden-Walker classification without bothersome vaginal bulge symptoms or need of retreatment. Additionally, success and complication rate among the different techniques of native tissues repair were compared.

The statistical analysis was performed using the software IBM SPSS statistics version 22.0. Fisher's exact test was used to compare success and complication's rate between the different techniques. The differences were considered statistically significant with *p* values less than 0.05.

Results

In this study, 41 women met the inclusion criteria. Mean patient age was 66 years (40-83). Thirty-nine (95.1%) women were in menopause and all were multiparous, with 17.5% having more than three deliveries in past history and 34.6% with at least one newborn weighing 4000 g or more. Regarding past surgical history, 47.5% had a previous hysterectomy (17.5% vaginal and 30.0% abdominal), 17.5% had an anterior prolapse repair, 10.0% a posterior prolapse repair and 7.5% apical prolapse repair. Tables 1 and 2 describe the variables presented above.

Stress incontinence was reported by 7.3%, urge incontinence by 14.6%, mixed incontinence by 12.2% and straining to void by 17.0%. On clinical examination, in addition to apical prolapse, 24.4% presented prolapse of the anterior compartment, 4.9% of the posterior compartment and 53.7% of both compartments.

Surgical apical prolapse correction was performed with transvaginal uterosacral ligament suspension in 22.0%, sacrospinous ligament fixation in 68.3% and with iliococcygeus fixation in 9.8%. Additionally, at the same surgical session, 39.0% of the women underwent vaginal hysterectomy (with anterior and posterior colporrhaphy in 7/16, anterior repair in 4/16 and posterior repair in 3/16 cases), 7.3% had anterior compartment repair, 2.4% pos-



Table 1: Demographic characteristics of the sample

Age (years)	66 ± 9.1 (40-83)
Parity (%)	
Nulliparous	0
Multiparous	82.5
Grand multiparas (>3 deliveries)	17.5
Weight of the heaviest newborn (grams)	3681.9 ± 781.1 (1200-5000)
< 2500 (%)	3.8
2500-2999 (%)	7.7
3000-3499 (%)	23.1
3500-3999 (%)	30.8
≥4000 (%)	34.6
Menopausal status (%)	
Premenopausal	4.9
Postmenopausal	95.1

terior compartment repair and in 36.6% both compartments were repaired. Table 3 describes the surgical procedures performed.

During the perioperative period there were no reported complications. Concerning late complications, 17.1% had clinical apical prolapse recurrence and 4.9% recurrence of other type of prolapse. It was reported a case of urge incontinence and two cases of fistulas. In 34.1%, these complications occurred in the first 6 months after surgery. Therapeutic success was observed in 82.9%. Recurrence of apical prolapse (n=7) occurred within the first 4 months after surgery.

There was no statistically significant difference concerning either the success or the occurrence of complications between the three different techniques of apical prolapse repair (Table 4).

Discussion

The success of apical prolapse treatment still is one of the major challenges of pelvic floor surgery.

Despite data suggesting that abdominal surgery provides better objective anatomic outcomes, vaginal procedures are minimally invasive with reduced rates of postoperative prolapse symptoms, reoperation, and adverse events.^{3,18,19} Concerning the material used for repair, current evidence shows that native tissue have has similar rates of recurrence (prolapse affecting quality of life and/or prolapse on examination), re-operation for prolapse, dyspareunia and stress urinary incontinence when compared to transvaginal mesh procedures for apical vaginal prolapse. However, transvaginal mesh procedures were associated with higher rates of vesical laceration, and significant rates of mesh related

Table 2: Past surgical history of the sample (%)

Vaginal hysterectomy	17.5
Abdominal hysterectomy	30.0
Anterior prolapse repair	17.5
Apical prolapse repair	7.5
Native tissues	2.5
Mesh	5.0
Posterior prolapse repair	10.0

Table 3: Surgical procedures performed (%)

Vaginal hysterectomy	39.0
With anterior and/ or posterior colporrhaphy	87.5
Anterior colporrhaphy	7.3
Posterior colporrhaphy	2.4
Anterior and posterior colporrhaphy	36.6
Apical prolapse repair	
Uterosacral ligament suspension	22.0
Sacrospinous ligament fixation	68.3
Iliococcygeus fixation	9.8

complications and re-operation due to mesh exposure. These facts have led to the worldwide removal of the mesh products widely in use and its replacement by newer products, not yet properly evaluated in randomized controlled trials.³ In our center, we prefer native tissue surgery since it does not have synthetic mesh complications and thus has lower overall reoperation rates.

In order to evaluate the success of the surgery for POP's correction, it is extremely important to take into account not only the anatomical results, but also patient's satisfaction, namely the absence of symptoms.

In a literature review of mostly observational studies about sacrospinous fixation (the main operation for vaginal vault prolapse using native tissues), cure rates of prolapse-related symptoms ranged from 70% to 98% (only four studies reported subjective results) and the range of objective cure rates was 67% to 97%.¹¹ In this study, our success rate, including clinical and subjective outcomes, was 82.9%, which is in accordance with the literature.

More than 40 different operations for the treatment of vaginal vault prolapse have been described.¹¹ Transvaginal uterosacral ligament suspension is a well-documented technique for apical prolapse repair with native tissues. McCall published this technique in 1957 and it is usually used in the context of a vaginal hysterectomy to promote apical support.⁸ There are several variants of this technique but all share ureter injury as complication, due to its proximity to the uterosacral ligament.^{8,20} However this is

**Table 4:** Comparison of success and late complications rate between three different techniques of apical prolapse repair

			P value
	US (n=9)	IC (n=4)	
Success	9/9	2/4	NS
Late complications	1/9	1/4	NS
	US (n=9)	SS (n=28)	
Success	9/9	20/28	NS
Late complications	1/9	9/28	NS
	SS (n=28)	IC (n=4)	
Success	20/28	2/4	NS
Late complications	9/28	1/4	NS

US: uterosacral ligament suspension; SS: sacrospinous ligament fixation; IC: iliococcygeus fixation; NS: non-significant

a rare complication; in a large series, ureteral injury after uterosacral ligament suspension was only 2.6%.²¹ Current data regarding McCall's culdoplasty are limited to retrospective series with reoperation rates for POP ranging from 0% to 14%.^{22,23} Sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse repair is the most commonly studied transvaginal procedure for treating vaginal vault prolapse. It was first described in 1951 by Amreich and Richter and suspends the vaginal vault uni- or bilaterally to the sacrospinous ligaments by one or two points of nonabsorbable material.⁸ It is performed more commonly on posthysterectomy vaginal prolapse repair. Severe complications have been described, including injury to the pudendal nerve, internal pudendal artery or vein, rectum and ureter.²⁴ Sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse repair is associated with good anatomical success, with a success rate of 84.6%, and a recurrence rate of 5.3% in a large systematic review.²⁵ Iliococcygeus fascia fixation is technically simple and is associated with low morbidity. Complications related to this procedure include transient urinary retention, urinary tract infections and vaginal granuloma.^{26,27} However, iliococcygeus fascia fixation is not commonly performed and there are few data regarding this procedure. Medium and long-term follow-up studies have shown that iliococcygeus fascia fixation is a durable procedure, with objective cure rates ranging from 84% to 96% up to 5 years after surgery.²⁷⁻²⁹

Although results show that iliococcygeus fascia fixation may be considered a valid alternative to transvaginal repair of vaginal vault prolapse, the principal choice is between sacrospinous ligament fixation or uterosacral ligament suspension for surgeons adopting native tissue in transvaginal apical prolapse repair. The OPTIMAL randomized trial, concluded that both uterosacral ligament and sacrospinous ligament fixation are safe procedures with less than 5% of serious adverse events over a 2-year follow-up period that were directly related to the index surgery. There were

no significant differences between uterosacral ligament suspension and sacrospinous ligament fixation in most perioperative outcomes, including blood loss and severe intraoperative or postoperative adverse events.³⁰

In this study all of the techniques were equally effective. None of the observed complications were statistically related to a specific correction technique, there were no cases of transient ureteral obstruction (specific of uterosacral ligament suspension) or buttock pain (typical of sacrospinous ligament fixation).

This study is subject to selection bias, as it included mostly elderly women, all multiparous, which are both recognized risk factors for POP. Additionally, 47.5% of the women had hysterectomy in past surgical history. The prolapse classification used was Baden-Walker system and the evaluation of patient's satisfaction was performed subjectively. Besides, this was a retrospective study, based merely on information contained in the clinical files. Due to insufficient data, it wasn't possible to calculate the body mass index or to identify the ethnicity of the patients, so we could not evaluate the impact of these variables on the surgical outcomes. Since the study included cases until June 2018, the duration of follow-up of most recent cases was limited for detection of accurate recurrence and complications rates.

Conclusion

In this retrospective study, the use of native tissues to correct apical prolapse is an effective and safe method with low morbidity. While new transvaginal apical mesh products are not rigorously evaluated, native tissue repair is a valid alternative with high success rate (of 82.9% in our study) and less adverse effects in the medium / long term.

There are various methods of transvaginal apical prolapse repair. Regarding current evidence, surgeon's experience must be considered when deciding which procedure to perform. Prospec-



tive studies comparing techniques of native tissue apical repair are needed, with objective and uniform criteria, validated satisfaction questionnaires and long-term follow-up of the patients. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Morada: Centro Hospitalar de Setúbal - Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Rua Camilo Castelo Branco 175, 2910-549 Setúbal. Correio eletrónico: anamcunha3@gmail.com

Recebido/Received: 2019-03-01

Aceite/Accepted: 2020-03-16

Publicado / Published: 2020-07-20

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

References

1. Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:27–32.
2. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1160–6.
3. Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J. Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10:CD012376.
4. Fialkow MF, Newton KM, Lentz GM, Weiss NS. Lifetime risk of surgical management for pelvic organ prolapse or urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008; 19:437–40.
5. Jelovsek JE, Barber MD. Women seeking treatment for advanced pelvic organ prolapse have decreased body image and quality of life. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:1455–61.
6. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:213–40. doi: 10.1002/nau.20870.
7. Mahran MA, Herath RP, Sayed AT, Oligbo N. Laparoscopic management of genital prolapse. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283:1015–20.
8. Falcão, F and Carvalho, G. Cirurgia por via vaginal. In: Oliveira CF, editor. *Manual de Ginecologia.* Lisboa: Permanyer Portugal; 2011. Volume II, capítulo 51: p.557–85.
9. Richter HE, Varner RE. Pelvic Organ Prolapse. In: Berek JS, editor. *Berek & Novak's Gynecology.* 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 920.
10. Toozs-Hobson P, Cardozo L. Management of vaginal vault prolapse. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105:13–7.
11. Beer M, Kuhn A. Surgical techniques for vault prolapse: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119:144.
12. Rooney K, Mueller E, Kenton K, FitzGerald MP, Shott, S, Brubaker L. Can advanced stages of anterior or posterior vaginal wall prolapse occur without apical involvement? *J Pelvic Surg.* 2006; 12:70–1.
13. Summers A, Winkel LA, Hussain HK, DeLancey JO. The relationship between anterior and apical compartment support. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 1438–43.
14. Rooney K, Kenton K, Mueller ER, FitzGerald MP, Brubaker L. Advanced anterior vaginal wall prolapse is highly correlated with apical prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:1837–40.
15. Hsu Y, Chen L, Summers A, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. Anterior vaginal wall length and degree of anterior compartment prolapse seen on dynamic MRI. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19: 137–42.
16. FDA Safety Communication. Update on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse. [Accessed on 10/12/2018]. Available from: <https://www.burgsimpson.com/wp-content/uploads/2018/03/FDA-safety-communication-pelvic-mesh.pdf>
17. Cheon C, Maher C. Economics of pelvic organ prolapse surgery. *Int Urogynecol J.* 2013; 24:1873–6. doi: 10.1007/s00192-013-2178-8.
18. Siddiqui NY, Grimes CL, Casiano ER, Abed HT, Jeppson PC, Olivera CK, et al. Mesh sacrocolpopexy compared with native tissue vaginal



- repair: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 125:44-55. doi: 10.1097/AOG.0000000000000570.
19. Anand M, Weaver AL, Fruth KM, Borah BJ, Klingele CJ, Gebhart JB. Perioperative complications and cost of vaginal, open abdominal, and robotic surgery for apical vaginal vault prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017; 23:27-35.
20. Milani R, Frigerio M, Cola A, Spelzini F, Manodoro S. Transvaginal uterosacral ligament suspension for posthysterectomy vaginal vault prolapse repair. *Int Urogynecol J.* 2017; 28:1421-3. doi: 10.1007/s00192-017-3277-8.
21. Milani R, Frigerio M, Cola A, Beretta C, Spelzini F, Manodoro S. Outcomes of transvaginal high uterosacral ligaments suspension: over 500-patients single center study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017; 24:39-42. doi: 10.1097/SPV.0000000000000403.
22. Siff LN, Barber MD. Native tissue prolapse repairs: comparative effectiveness trials. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016; 43:69-81. doi: 10.1016/j.ogc.2015.10.003.
23. Barber MD, Maher C. Apical prolapse. *Int Urogynecol J.* 2013; 24:1815-33.
24. Milani R, Frigerio M, Manodoro S. Transvaginal sacrospinous ligament fixation for posthysterectomy vaginal vault prolapse repair. *Int Urogynecol J.* 2017; 28:1103-5. doi: 10.1007/s00192-016-3255-6.
25. Tseng LH, Chen I, Chang SD, Lee CL. Modern role of sacrospinous ligament fixation for pelvic organ prolapse surgery – a systemic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013; 52:311-7. doi: 10.1016/j.tjog.2012.11.002.
26. Milani R, Cesana MC, Spelzini F, Sicuri M, Manodoro S, Fruscio R. Iliococcygeus fixation or abdominal sacral colpopexy for the treatment of vaginal vault prolapse: a retrospective cohort study. *Int Urogynecol J.* 2014; 25:279-84. doi: 10.1007/s00192-013-2216-6.
27. Serati M, Braga A, Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Sorice P, Ghezzi F, et al. Iliococcygeus fixation for the treatment of apical vaginal prolapse: efficacy and safety at 5 years of follow-up. *Int Urogynecol J.* 2015; 26:1007-12. doi: 10.1007/s00192-015-2629-5
28. Shull BL, Capen CV, Riggs MW, Kuehl TJ. Bilateral attachment of the vaginal cuff to iliococcygeus fascia: an effective method of cuff suspension. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168:1669-74; discussion 1674-7.
29. Meeks GR, Washburne JF, McGehee RP, Wisner WL. Repair of vaginal vault prolapse by suspension of the vagina to iliococcygeus (prespinous) fascia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1444-52; discussion 1452-4.
30. Barber MD, Brubaker L, Burgio KL, Richter HE, Nygaard I, Weidner AC, et al. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. *JAMA.* 2014; 311:1023-34. doi: 10.1001/jama.2014.1719.



Eficiência do Cateterismo Ureteral Precoce na Urosépsis Associada à Litíase do Tracto Urinário

Efficiency of Early Ureteric Stenting for Urosepsis Associated with Urinary Tract Lithiasis

Celso Marialva^{**,} Alexandre Macedo,^a Nuno Ramos,^a Vanessa Metrogos,^a Miguel Carvalho^a

Resumo

Introdução: O nosso objetivo foi avaliar as diferenças entre a colocação precoce ou tardia do cateter ureteral duplo J em doentes com urosépsis associada a litíase do trato urinário.

Material e Métodos: Revisão retrospectiva de doentes internados na nossa instituição entre 2011 e 2015 com o diagnóstico de urosépsis associada a litíase do trato urinário, com colocação de cateter ureteral duplo J.

Os grupos de cateterização precoce e tardia foram definidos pela mediana de espera pela colocação de cateter ureteral duplo J.

Analisou-se o tempo de internamento, localização e emissão espontânea de cálculos após a colocação do cateter ureteral. A análise estatística incluiu teste de qui-quadrado, regressão linear e correlação de Spearman.

Resultados: Quarenta e dois doentes (média de idade: 58 anos; 32 mulheres) apresentaram uma média de 3,38 dias desde a admissão no serviço de urgência até à colocação de cateter ureteral duplo J. A mediana de tempo para cateterismo ureteral foi 2,5 dias. O tempo médio de internamento foi 12,2 dias.

O grupo de cateterismo precoce teve um tempo de internamento menor do que o grupo de cateterismo tardio (média de 5,6 vs 18,8 dias; $p < 0,001$).

O grupo de cateterismo ureteral precoce apresentou cálculos predominantemente lombares face ao grupo tardio (76,2% vs 42,8%; $p = 0,029$) e apresentou melhor emissão espontânea de cálculos comparativamente a esse grupo (61,9% vs 47,6%; $p = 0,268$). Se considerarmos apenas os cálculos lombares, existe uma relação na emissão espontânea entre os dois grupos ($p = 0,027$).

Conclusão: Existe redução significativa do tempo de internamento, em doentes com urosépsis por litíase, quando é realizado o cateterismo ureteral precoce.

Este apresenta uma maior emissão espontânea de cálculos, sobretudo na região lombar.

Palavras-chave: Cateterismo Urinário; Sépsis; Urolitíase

Abstract

Introduction: Our objective was to evaluate the differences between the early or delayed placement of the ureteral stent in patients with urosepsis associated with urinary tract lithiasis.

^a Serviço de Urologia, Hospital Garcia de Orta – Almada, Portugal

Material and Methods: Retrospective review of patients admitted to our institution between 2011 and 2015 with the diagnosis of urosepsis associated with urinary tract calculi, having ureteral stent placement.

Early and delayed stenting groups were defined by the median waiting for ureteral stent placement.

The primary outcomes were length of hospital stay (LOS) and spontaneous stone passage (SSP) after stent placement. Statistical analysis included chi-square test, linear regression and Spearman correlation.

Results: A total of 42 patients (mean age: 58; 32 females) had a mean number of 3.38 days since emergency room admission to ureteral stenting. The median wait to ureter stenting was 2.5 days. The overall mean length of hospital stay was 12.2 days.

The early stenting group had a significantly shorter LOS than the delayed stenting group (mean 5.6 vs 18.8 days; $p < 0.001$). The early stenting group had predominantly lumbar calculi compared to the delayed stenting group (76.2% vs 42.8%; $p = 0.029$). The early stenting group had improved SSP compared to the delayed group (61.9% vs 47.6%; $p = 0.268$). If we consider the lumbar calculi only, there is a relation in SSP between early and delayed stenting groups ($p = 0.027$).

Conclusion: There is a significant reduction of LOS in patients with urosepsis associated with urinary tract lithiasis when early ureteral stenting is performed.

We observed a trend of improved stone passage in the early stenting group with significance in lumbar calculi between the two groups.

Keywords: Sepsis; Urinary Catheterization; Urolithiasis,

Introdução

A obstrução ureteral é uma causa comum de morbilidade urológica. Em caso extremo pode levar a urosépsis que, por sua vez, é categorizada nos tipos não complicado e complicado.¹ A urosépsis complicada é caracterizada pela associação a uma anomalia estrutural ou funcional do trato urinário, incluindo obstrução ureteral causada por cálculos do trato urinário.

A descompressão emergente do sistema colector, com colocação retrógrada de um cateter ureteral duplo J ou com colocação percutânea de sonda de nefrostomia, é considerada o tratamento padrão de doentes com urosépsis por litíase do trato urinário.^{2,3}



O tratamento deve ser instituído imediatamente porque a obstrução prolongada pode causar dor, infecção e, eventualmente, compromisso da função renal. Durante a última década, a colocação endoscópica de cateteres ureterais duplo J ganhou aceitação como o principal método para drenar um rim obstruído. No entanto, apesar das melhorias significativas dos dispositivos endourológicos, pode ocasionalmente, ser um procedimento desafiante, mesmo para urologistas experientes.⁴

Vários estudos retrospectivos indicaram que doentes com obstrução ureteral extrínseca causada por tumores pélvicos ou retroperitoneais apresentam maior risco de falência do *stent* ureteral.^{2,3} Além disso, a colocação adequada de um *stent* através de um segmento ureteral obstruído não garante necessariamente a drenagem adequada.⁵

Entretanto, em doentes com obstrução intrínseca, que geralmente é causada por cálculos ou obstrução da junção pielo-ureteral, o procedimento é habitualmente bem-sucedido.^{6,7}

A drenagem percutânea pode ser mais eficiente, mas também é mais invasiva e pode estar associada a uma maior incidência de infecção e deslocamento acidental da sonda de nefrostomia.⁸ Além disso, os doentes nem sempre aceitam essas sondas pelo incômodo associado ao dispositivo colector externo.

Não é conhecido o momento apropriado de colocação do *stent* ureteral nesses doentes. A sua colocação precoce pode levar a uma menor incidência de morbidade grave e, portanto, um menor tempo de internamento, embora esta questão ainda não tenha sido bem avaliada na literatura.

Portanto, neste trabalho retrospectivo, o nosso objectivo foi avaliar as diferenças entre a colocação precoce ou tardia do cateter ureteral duplo J em doentes com urosépsis associada a litíase do trato urinário. Especificamente, comparámos o tempo de internamento, localização e taxa de emissão espontânea de cálculos.

Material e Métodos

Seleção de doentes

Realizou-se um estudo retrospectivo de doentes submetidos a colocação de *stent* ureteral por urosépsis associada a litíase do trato urinário na nossa instituição entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2015. O diagnóstico de infecção do trato urinário foi baseado nos sintomas, exame físico, ecografia ou características radiológicas e dados laboratoriais, incluindo piúria e culturas de urina e sangue. A presença de cálculos com obstrução do trato urinário foi avaliada por meio de exames de imagem – ecografia ou tomografia computadorizada.

A inserção do *stent* ureteral foi realizada por assistentes hospitalares de urologia ou internos de formação específica devidamente acompanhados. A indicação de inserção baseou-se na presença de falência múltipla de órgãos (níveis elevados de en-

zimas hepáticas, creatinina sérica elevada, baixa contagem de plaquetas e tempo prolongado de coagulação) e inflamação persistente, como febre alta (temperatura axilar >38,0°C) leucocitose e elevação de proteína C reactiva.

A inserção do *stent* foi realizada sob orientação fluoroscópica, com anestesia geral. Fios guia hidrofílicos para condução dos cateteres ureterais duplo J foram sempre utilizados.

A radiografia do aparelho urinário foi realizada em todos os casos para documentar a posição adequada do *stent* ureteral.

Os doentes foram acompanhados em intervalos de 2 semanas durante 2 meses para sinais clínicos e / ou radiográficos de progressão litiásica ou necessidade de terapêutica cirúrgica para resolução da obstrução.

Analisámos retrospectivamente os dados clínicos de doentes com urosépsis por litíase do trato urinário, tratados com colocação de *stent* e comparámos os dados entre o grupo de colocação precoce e o grupo de colocação tardia.

Os grupos de colocação de *stent* precoce e tardia foram definidos pela mediana de espera pela referida intervenção. O grupo de colocação de *stent* precoce incluiu doentes tratados até sessenta horas após a admissão no serviço de urgência. O grupo de colocação de *stent* tardio incluiu doentes com intervenção cirúrgica mais de sessenta horas após a admissão.

Colheita de dados

Os dados colhidos para cada paciente foram idade, sexo, dor, comorbidades, dias desde a admissão no serviço de urgência até à colocação do *stent* ureteral, tempo total de internamento, características do cálculo (tamanho e localização) e emissão espontânea aos 30 dias.

O tamanho do cálculo foi avaliado usando a magnitude da área de superfície calculada de acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia.

Análise estatística

O nosso objectivo foi avaliar a hipótese colocada de que a realização de colocação precoce de *stent* ureteral em pacientes com urosépsis associada a litíase do trato urinário pode reduzir o tempo de internamento hospitalar. Adicionalmente perceber se essa colocação precoce influencia a emissão espontânea de cálculos foi outro assunto estudado.

As características basais dos dois grupos foram comparadas usando o teste do qui-quadrado e a correlação de Spearman, quando apropriado. A análise qui-quadrado foi feita para analisar a significância das diferenças observadas nas proporções. A significância estatística foi considerada para um valor de $p < 0,05$.

Para avaliar a associação entre o momento de colocação do *stent* e o tempo de internamento, um modelo de regressão linear simples foi construído, e um modelo de regressão linear ajustado multivariável foi desenvolvido usando a idade, sexo e



Tabela 1 – Caracterização global da amostra

	Stent precoce	Stent tardio	p value
Idade	50,38	65,57	0,006
Sexo feminino	14	18	0,277
Tamanho cálculo	9,57	10,10	0,980
Cálculo lombar	16	9	0,028
Tempo internamento	557	18,81	0,0001

Tabela 2 – Regressão linear multivariável relativamente ao tempo de internamento

Variável	Beta	Valor p	R2
Tempo para colocação de stent	2,97	0,0001	0,754
Idade	0,045	0,373	
Tamanho do cálculo	0,280	0,052	

grupo de stent. Todas as análises de dados foram realizadas usando o SPSS Statistics versão 20 (IBM, Tóquio, Japão).

O estudo foi aprovado pela comissão de ética da nossa instituição.

Resultados

Um total de 42 doentes com urosépsis, associada a litíase do tracto urinário, foram submetidos à colocação de stent ureteral. A idade média dos doentes foi de 52 anos. Não foi registado qualquer óbito e o tempo médio de internamento foi de 12 (5-36) dias. O tempo médio de espera pela colocação do stent ureteral foi de 3,4 (1-8) dias. A mediana calculada de tempo de espera para colocação de stent ureteral foi de 2,5 dias e serviu para definir os grupos de colocação precoce e tardia.

As características clínicas básicas são mostradas na Tabela 1. O grupo de colocação precoce de stent tem uma idade, predominância de cálculos lombares e tempo de internamento com diferença estatística significativa relativamente ao grupo de colocação tardia do stent. Não se observam diferenças relativamente à distribuição por sexo ou tamanho de cálculo.

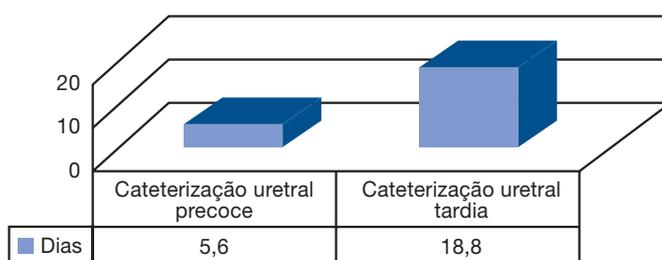


Figura 1 – Média do tempo de internamento entre os dois grupos em análise

Tabela 3 – Análise da localização e taxa de emissão espontânea de cálculos

		Tempo de espera para colocação de stent		Valor de p
		< 2,5 dias	> 2,5 dias	
Localização	Lombar	16 (76,2%)	9 (42,9%)	0,028
	Pélvico	5 (23,8%)	12 (57,1%)	
Emissão espontânea	Sim	13 (61,9%)	9 (42,9%)	0,226
	Não	8 (38,1%)	12 (57,1%)	

O tempo de espera até colocação de stent ureteral nos homens foi de 2,70 (1-7) dias e nas mulheres foi de 3,59 (1-8) dias.

A Tabela 2 mostra o resultado do modelo de regressão linear multivariável para o tempo de internamento. Avaliando o coeficiente beta para o tempo de colocação de stent ureteral verifica-se a menor duração de tempo de internamento para quanto mais precoce for a colocação do stent.

A Fig. 1 apresenta a diferença entre o tempo médio de internamento entre o grupo de colocação precoce e o grupo de colocação tardia de stent ureteral.

A Tabela 3 mostra a análise da localização e taxa de emissão espontânea de cálculos. O grupo de colocação precoce de stent tinha sobretudo cálculos lombares (76,2% vs 42,8%; $p=0,029$) e maior taxa de emissão espontânea de cálculos (61,9% vs 47,6%; $p=0,268$) comparativamente ao grupo de colocação tardia.

Se considerarmos os cálculos lombares apenas, existe relação significativa entre a emissão espontânea dos mesmos entre os dois grupos ($p=0,027$).

Discussão

Segundo a nossa pesquisa este é um dos primeiros estudos a descrever a relação entre o momento da colocação do stent ureteral e o tempo de internamento hospitalar em doentes com urosépsis associada a litíase do trato urinário. Pela análise realizada constatamos que a intervenção precoce tem o potencial de reduzir o tempo de internamento hospitalar – por cada dia de espera para a colocação do stent ureteral o tempo de internamento aumenta 2,97 dias. Como o tempo de internamento hospitalar na nossa amostra foi relativamente longo (média de 12 dias), uma estratégia de cateterismo ureteral precoce é recomendada para reduzir o tempo de internamento, o custo da hospitalização e as possíveis complicações associadas a um maior tempo de internamento, incluindo infecções recorrentes do cateter e outras infecções associadas aos cuidados de saúde.

A localização do cálculo pode influenciar a decisão de cateterizar mais precocemente o ureter pela menor probabilidade da emissão espontânea, tal como acontece neste estudo relativamente aos cálculos lombares.



A emissão espontânea de cálculos, sobretudo os lombares nos quais existe diferença significativa entre os dois grupos, pode ser explicada eventualmente pelo menor edema e manutenção do diâmetro ureteral no caso da colocação precoce de *stent* ureteral.

Embora a relação custo-eficácia não tenha sido o objectivo principal do presente estudo, seria de esperar que a redução dos custos assistenciais relacionados com a colocação precoce do *stent* ureteral fosse observada.

Comparação com outros estudos

Em comparação com estudos anteriores,^{9,10} o número médio de dias entre a admissão no serviço de urgência e a colocação dos *stents* ureterais (2,5 dias), assim como a média de tempo de internamento (12 dias) foi menor no presente estudo. No nosso hospital, são os médicos de Medicina Interna que geralmente admitem a maioria dos doentes com urosépsis no seu Departamento. Quando o diagnóstico de urosépsis associado a litíase do trato urinário é estabelecido, a colaboração imediata de um urologista é requerida; assim, pode ter havido intervalos de tempo maiores desde a admissão no serviço de urgência até a decisão de realizar a colocação de *stent* ureteral devido a esse processo de referenciação.

O uso apropriado do *stent* ureteral nestes doentes, incluindo o tempo de colocação, pode ser alcançado estabelecendo-se um protocolo intra-hospitalar relativamente às indicações deste procedimento.

Quando o bacinete no rim afectado não pode ser visualizado, isso deve-se a um atraso no fornecimento de contraste ao sistema colector, e é considerado um sinal de obstrução ureteral completa, o que é considerado uma indicação para colocação imediata de *stent* ureteral.

Em geral, a recomendação dos autores é que a colocação do *stent* ureteral seja realizada em todos os doentes com choque séptico, ou naqueles com bacinete mal visualizado após a obtenção de tomografia computadorizada abdomino-pélvica com contraste.¹¹ Essa estratégia, juntamente com os nossos resultados, pode valer a pena considerar ao estabelecer um algoritmo de tratamento para esses pacientes.

Limitações do Estudo

Primeiro, o presente estudo foi baseado numa amostra de um único centro, e o tamanho da amostra foi reduzido. Portanto, estudos com amostras maiores e multicêntricos são necessários. A nossa pequena amostra pode ter levado a erros do tipo 2 (resultados falso-negativos) para outras variáveis independentes (idade e género nomeadamente) associadas à variável dependente. Em segundo lugar, este foi um estudo observacional retrospectivo. Ensaios clínicos randomizados são geralmente necessários para determinar a eficácia das estratégias

utilizadas para a intervenção, como a colocação de *stent* ureteral.

Áreas para pesquisas futuras

Determinar as indicações apropriadas e o tempo para colocação de *stent* ureteral nesta área é de grande importância; Assim, pesquisas adicionais são necessárias para avaliar as diretrizes e algoritmos, para o momento da colocação de *stent* ureteral nessa população. Isso será útil para melhorar a sobrevida e encurtar o tempo de internamento.

As diferenças nos custos de cuidados de saúde, bem como os resultados de qualidade de vida do doente, devem ser incluídos em futuros estudos prospectivos.

Conclusão

A análise dos dados obtidos permite concluir que existe uma redução significativa do tempo de internamento em doentes com urosépsis associada à litíase do trato urinário quando a colocação de *stent* ureteral precoce é realizada – até 60 horas após a admissão no Serviço de Urgência.

Essa colocação precoce confere uma tendência de maior emissão de cálculos, com diferença significativa nos cálculos lombares entre os dois grupos. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the



regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

***Autor Correspondente/Corresponding Author:**

Celso Marialva, celsomarialva@gmail.com,
Serviço de Urologia, Hospital Garcia de Orta EPE.
Alameda Torrado da Silva
2805-267 Almada

Recebido/Received: 2018-06-11

Aceite/Accepted: 2020-06-13

Publicado / Published: 2020-07-20

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Referências

1. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 25-33. doi: 10.1093/jac/dkq298.
2. Zachariah G., Oredein-McCoy, Bañez LL, Sopko DR, Miller MJ, et al. Emergent ureteric stent vs percutaneous nephrostomy for obstructive urolithiasis with sepsis: patterns of use and outcomes from a 15-year experience. *BJU Int.* 2013;112:E122-8. doi: 10.1111/bju.12161.
3. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck C, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. *Eur Urol.* 2007; 52: 1610–31. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.039.
4. Nishiguchi S, Branch J, Suganami Y, Kitagawa I, Tokuda Y. Effectiveness of early ureteric stenting for urosepsis associated with urinary tract calculi. *Intern Med.* 2014;53:2205-10. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2617.
5. Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol.* 2000; 27: 284.
6. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23:478-80. doi: 10.1007/BF02012459.
7. Hyppolite JC, Daniels ID, Friedman EA. Obstructive uropathy in gynecologic malignancy. Detrimental effect of intraureteral stent placement and value of percutaneous nephrostomy. *ASAIO J.* 1995;41: M318-23.
8. Lau MW, Temperley DE, Mehta S, Johnson RJ, Barnard RJ, Clarke NW. Urinary tract obstruction and nephrostomy drainage in pelvic malignant disease. *Br J Urol.* 1995;76:565-9. doi: 10.1111/j.1464-410x.1995.tb07779.x.
9. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol.* 2005;173:458-62. doi: 10.1097/01.ju.0000150512.40102.bb.
10. Yamamoto Y, Fujita K, Nakazawa S, Hayashi T, Tanigawa G, Imamura R, et al. Clinical characteristics and risk factors for septic shock in patients receiving emergency drainage for acute pyelonephritis with upper urinary tract calculi. *BMC Urol.* 2012;12:4. doi: 10.1186/1471-2490-12-4.
11. Arakaki Y. Emergency urological disease. *Emerg Med.* 2010; 34: 199-205.



Eficácia Clínica da Antibioterapia na Prostatite Crónica por Microrganismos Resistentes aos Antibióticos de Primeira Linha

Clinical Efficacy of Antibiotherapy in Chronic Prostatitis by Microorganisms Resistant to First-Line Antibiotics

Ana Catarina Andrade^{1*}, Luís Pacheco Figueiredo^{2,3}, Paulo Dinis^{1,2}

Resumo

Introdução: A prostatite crónica bacteriana corresponde a 5% - 10% dos casos de prostatite crónica, sendo responsável por um declínio significativo na qualidade de vida destes doentes. A abordagem terapêutica atual da prostatite crónica bacteriana baseia-se em antibioterapia de longa duração com fluoroquinolonas. Contudo, muitos destes casos recidivam com resistência e requerem antibioterapia, por vezes por via parentérica, em regime de internamento. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura relativa à eficácia de alguns antibióticos, por via oral, no tratamento da prostatite crónica bacteriana por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha.

Métodos: Revisão da literatura, seguindo a metodologia PICO, através da PubMed, utilizando como palavras-chave: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomicin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” e “doxycycline”.

Resultados: Foram incluídos 15 estudos que avaliaram a eficácia clínica (cura clínica) e/ou microbiológica (erradicação bacteriana) em homens com prostatite crónica bacteriana por diversos agentes etiológicos tratados com fosfomicina, amoxicilina, macrólidos ou tetraciclina.

Discussão: Em duas séries de casos publicadas, a fosfomicina e a combinação amoxicilina-ácido clavulânico apresentaram eficácia parcial na prostatite crónica bacteriana por Enterobacteriaceas multiresistentes. A combinação fluoroquinolona-macrólido revelou-se também muito eficaz na prostatite por agentes etiológicos tradicionais. A maioria da investigação sobre o papel dos macrólidos e tetraciclina na prostatite crónica bacteriana está direcionada para agentes atípicos intracelulares, sendo de primeira escolha nesta etiologia.

Conclusão: Dada a necessidade de novas alternativas para o tratamento da prostatite crónica bacteriana resistente, são precisos mais estudos nesta área.

Palavras-chave: Antibacterianos/uso terapêutico; Farmacorresistência Bacteriana Múltipla; Prostatite crónica/tratamento farmacológico

Abstract

Introduction: Chronic bacterial prostatitis accounts for 5% - 10% of all prostatitis cases, inducing a significant decline in the quality of life of patients. The current therapeutic approach of chronic bacterial prostatitis is based on long-term antibacterial therapy with fluoroquinolones. However, many cases relapse with gained antibiotic resistance, requiring another treatment cycle, sometimes intravenous in inpatient care setting. This paper presents a review of the literature on the efficacy of oral antibiotics in the treatment of chronic bacterial prostatitis by microorganisms resistant to first-line antibiotics.

Methods: Systematic review according to PICO methodology of the literature published in PubMed, using the keywords: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomicin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” and “doxycycline”.

Results: 15 studies were included, which analyzed the clinical (clinical cure) and/or microbiological efficacy (bacterial eradication) in men with chronic bacterial prostatitis caused by various etiological agents treated with fosfomicin, amoxicillin, macrolides or tetracyclines.

Discussion: In two case series, fosfomicin and amoxicillin-clavulanic acid combination showed efficacy in chronic bacterial prostatitis by multidrug-resistant Enterobacteriaceae, hence they may be a therapeutic alternative. A fluoroquinolone-macrolide combination was also effective in chronic bacterial prostatitis caused by habitual bacterial agents. Good quality studies exist on the role of macrolides and tetracyclines in chronic bacterial prostatitis caused by intracellular atypical agents, where they present as first choice.

Conclusion: The need for new alternatives in the treatment of resistant chronic bacterial prostatitis and the paucity of available information, warrant further research in this area.

Keywords: Anti-Bacterial Agents/therapeutic use; Drug Resistance, Multiple, Bacterial; Prostatitis/drug therapy

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

²Serviço de Urologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

³Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal



Introdução

As patologias inflamatórias prostáticas são uma das situações clínicas com maior impacto na atualidade, assistindo-se a um aumento do número de casos nos homens entre os 20 e 40 anos, com consequentes impacto na qualidade de vida dos doentes e implicações financeiras para o sistema de saúde.¹

A prevalência de sintomas sugestivos de prostatite foi comparada em cinco estudos, que incluíram 10 617 participantes. Destes, 873 participantes tinham critérios de prostatite, o que corresponde a uma prevalência de 8,2%.²

O termo prostatite inclui doenças infecciosas (prostatite bacteriana aguda e crónica), a síndrome de dor pélvica crónica e, ainda, inflamação assintomática da próstata. De acordo com o sistema de classificação de prostatite do National Institutes of Health (NIH), internacionalmente aceite, a prostatite crónica bacteriana (categoria II) é uma infeção bacteriana persistente da próstata, causando infeção recorrente pelo mesmo agente etiológico. Durante os períodos assintomáticos entre infeções, o microrganismo permanece identificável nas secreções prostáticas.³

Apesar da prevalência elevada de prostatite, a prostatite crónica bacteriana representa apenas 5% a 10% de todos os casos.⁴

As bactérias Gram negativas entéricas aeróbias pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Proteus mirabilis*) são reconhecidas como os principais agentes etiológicos da prostatite crónica bacteriana. Adicionalmente, também a espécie *Pseudomonas aeruginosa* e o género *Enterococcus* estão reconhecidamente associados. Ao longo dos anos, outros microrganismos, nomeadamente os géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Corynebacterium* e as bactérias intracelulares *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, foram implicados na inflamação prostática, mas o seu papel ainda é questionado.⁵

A abordagem terapêutica atual da prostatite crónica bacteriana baseia-se em antibioterapia de longa duração. De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, as fluoroquinolonas são consideradas os fármacos de eleição para o tratamento desta patologia devido às suas propriedades farmacocinéticas favoráveis, bom perfil de segurança e espectro de ação alargado. A duração da antibioterapia deve ser de 4 a 6 semanas, sendo que são necessárias doses elevadas e a terapêutica oral é preferível.^{5,6}

No passado, o trimetropim, combinado ou não com sulfametoxazol, foi o antibiótico mais prescrito no tratamento da prostatite crónica bacteriana. Atualmente, devido às baixas taxas de erradicação bacteriana atingidas, este fármaco é indicado apenas como segunda escolha em caso de resistência ou intolerância às fluoroquinolonas.⁷

Contudo, muitos casos são subtratados e um número significativo recidiva. As razões que explicam este insucesso terapêu-

tico são ainda pouco conhecidas, mas incluem, provavelmente, uma conjugação de fatores relacionados com o doente/hospedeiro, o agente etiológico e o tratamento instituído. De facto, uma combinação de erradicação bacteriana incompleta, duração do tratamento inadequada e, ainda, alterações dos padrões de resistência das bactérias responsáveis, tem sido proposta como explicação para o maior risco de recorrência da prostatite crónica bacteriana.⁸ Em consequência, verificou-se um aumento de internamentos por prostatite crónica bacteriana resistente, para antibioterapia por via parentérica com, por exemplo, carbapenemos, tigeciclina ou piperacilina-tazobactam, o que condiciona um aumento ainda maior dos custos.^{9,10}

Assim, este trabalho pretende ser uma revisão da literatura sobre a eficácia de antibióticos testados, por via oral, no tratamento da prostatite crónica por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica sistemática da literatura através de ferramentas eletrónicas de pesquisa da base de dados PubMed, tendo-se utilizado as seguintes palavras-chave: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomicin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” e “doxycycline”. Adicionalmente, foi feita uma pesquisa manual nas referências bibliográficas dos artigos encontrados.

Formulámos uma questão usando a metodologia PICO (*population, intervention, comparison, outcome*) que definiu os critérios de seleção e inclusão dos estudos (Tabela 1). Considerámos elegíveis publicações escritas na língua inglesa ou portuguesa. Foram preferencialmente incluídos estudos comparativos randomizados, mas na sua ausência foram também considerados estudos com menor robustez metodológica, tais como estudos de séries de casos e casos clínicos.

Todos os resumos das publicações identificadas foram lidos por dois dos autores, tendo sido selecionados os estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade descritos.

Foram consultadas as “*Guidelines* de Infeções Urológicas” da Associação Europeia de Urologia de 2015 e 2017, publicações sobre a farmacocinética da penetração antimicrobiana no tecido prostático e estudos epidemiológicos das resistências ao tratamento atual da prostatite.

Resultados

Da estratégia de pesquisa e seleção de estudos resultaram inicialmente 159 publicações que foram avaliadas para elegibilidade para este trabalho, tendo sido incluídas 15, dos quais seis estudos comparativos randomizados, três séries de casos prospetivos, três séries de casos retrospectivos, um estudo de coorte retrospectivo e dois *case reports* (Fig. 1), cujas principais características estão resumidas na Tabela 2.

**Tabela 1:** Critérios de inclusão na revisão - questão do tipo PICO.

POPULATION	Homens diagnosticados com prostatite crónica bacteriana
INTERVENTION	Tratamento com antibiótico
COMPARISON	Tratamento com outro antibiótico (da mesma ou de diferente classe antibacteriana) / esquema antibacteriano
OUTCOME	Cura clínica e/ou erradicação bacteriana

As publicações encontradas não foram suficientes para prosseguir com meta-análise de resultados dada a sua escassez e heterogeneidade.

Discussão

Tem-se assistido, no presente, a um aumento global da resistência às fluoroquinolonas pelos agentes etiológicos da prostatite, o que constitui um novo desafio clínico no tratamento da prostatite crónica bacteriana. Com efeito, Cai *et al*, ao analisarem os padrões de resistência de microrganismos isolados na prostatite crónica bacteriana, num período de 10 anos, demonstraram uma diminuição da suscetibilidade bacteriana à ciprofloxacina quer dos agentes Gram positivos quer Gram negativos.⁴

Um outro estudo comparou os perfis de resistência dos microrganismos no primeiro episódio diagnosticado de prostatite crónica bacteriana, com os verificados nos episódios recidivantes, constatando um aumento da resistência às fluoroquinolonas pela *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis* aquando das recidivas.⁸

Assim, a elevada utilização das fluoroquinolonas, na prática clínica, propiciou um aumento das taxas de resistência a esta classe de antibióticos, pelo que a sua eficácia no tratamento empírico da prostatite crónica bacteriana é cada vez menor.

De entre os mecanismos que explicam este fenómeno estão a emergência de espécies de Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (*extended-spectrum*

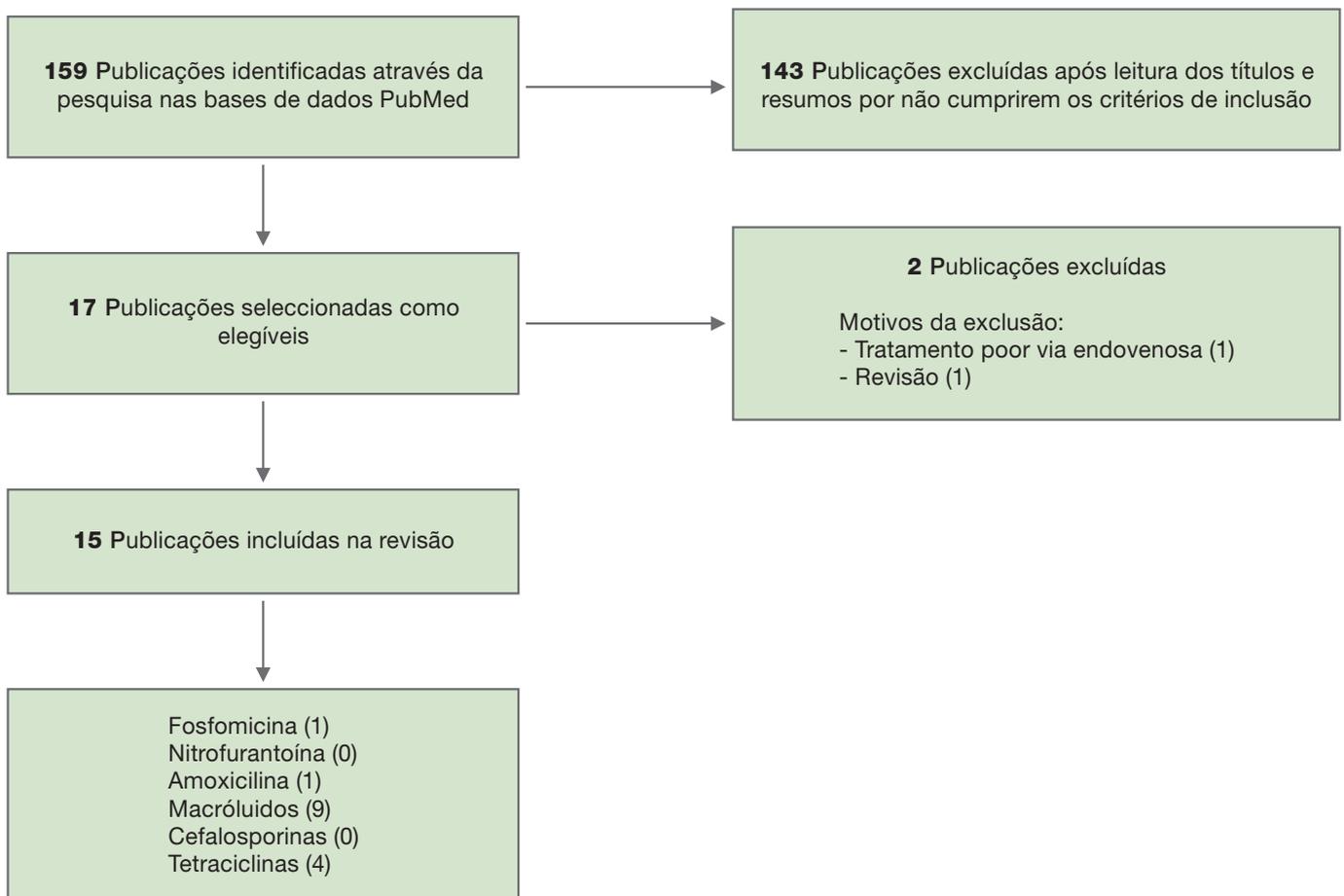
**Figura 1:** Fluxograma de pesquisa e seleção de estudos.



Tabela 2: Resumo das principais características dos 15 estudos selecionados para a elaboração desta revisão sistemática.

Estudo (ano)	Tipo de estudo	População	Etiologia da PCB*	Intervenção	Comparação	Cura clínica	Erradicação bacteriana
Skerk <i>et al</i> (2004) ²⁷	Estudo comparativo randomizado prospetivo	89 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =46	Azitromicina (6,0 g, durante 4 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =43	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina 4,5 g – 32/46 doentes (69,57%) <i>versus</i> Azitromicina 6,0 g – 31/43 doentes (72,09%) <i>p</i> =0,97	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina 4,5 g – 37/46 doentes (80,43%) <i>versus</i> Azitromicina 6,0 g – 35/43 doentes (81,40%) <i>p</i> =1
Skerk <i>et al</i> (2002) ²⁸	Estudo comparativo randomizado prospetivo	91 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =46	Claritromicina (500 mg, 2x/dia, durante 15 dias) <i>n</i> =45	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 32/46 doentes (69,57%) <i>versus</i> Claritromicina – 32/45 doentes (71,11%) <i>p</i> =0,946	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 37/46 doentes (80,43%) <i>versus</i> Claritromicina – 36/45 doentes (80,00%) <i>p</i> =0,83
Skerk <i>et al</i> (2003) ²⁶	Estudo comparativo randomizado prospetivo	89 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =45	Ciprofloxacina (500 mg, 2x/dia, durante 20 dias) <i>n</i> =44	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 31/45 doentes (68,9%) <i>versus</i> Ciprofloxacina – 15/44 doentes (34,1%) <i>p</i> =0,0021	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 36/45 doentes (80%) <i>versus</i> Ciprofloxacina – 17/44 doentes (38,64%) <i>p</i> =0,0002
Skerk <i>et al</i> (2004) ³⁸	Estudo comparativo randomizado prospetivo	125 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,0 g » 1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas) <i>n</i> =82	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 28 dias) <i>n</i> =43	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 56/82 doentes (68,30%) <i>versus</i> Doxiciclina – 30/43 doentes (69,80%) <i>p</i> =0,94	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 65/82 doentes (79,30%) <i>versus</i> Doxiciclina – 33/43 doentes (76,70%) <i>p</i> =0,82
Skerk <i>et al</i> (2001) ²⁴	Série de casos prospetivo	46 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)		Após 4 a 6 semanas: 30/46 doentes (65,21%)	Após 4 a 6 semanas: 40/46 doentes (86,99%)
Skerk <i>et al</i> (2005) ²⁵	Série de casos prospetivo	30 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,0 g » 1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas)		Após 4 a 6 semanas: 22/30 doentes (73,33%) <i>versus</i> Após 6 meses: 20/30 doentes (66,67%) <i>p</i> =0,6140	Após 4 a 6 semanas: 23/30 doentes (76,67%) <i>versus</i> Após 6 meses: 21/30 doentes (70,00%) <i>p</i> =0,5414



Estudo (ano)	Tipo de estudo	População	Etiologia da PCB*	Intervenção	Comparação	Cura clínica	Erradicação bacteriana
Magri <i>et al</i> (2010) ²⁹	Série de casos retrospectivo	18 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Levofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 4 semanas		Após o final do tratamento: ↓ 53% NIH-CPSI† <i>p</i> =0,0006	Após o final do tratamento: 17/18 doentes (94%)
Skerk <i>et al</i> (2006) ³³	Estudo comparativo randomizado prospetivo	63 doentes com PCB	<i>Ureaplasma urelyticum</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica pulse-dosing – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) <i>n</i> =32	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias) <i>n</i> =31	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 22/32 doentes (68,75%) <i>versus</i> Doxiciclina - 21/31 doentes (67,74%) <i>p</i> =1	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 25/32 doentes (78,13%) <i>versus</i> Doxiciclina - 23/31 doentes (74,20%) <i>p</i> =0,77
Magri <i>et al</i> (2007) ³¹	Série de casos prospetivo	137 doentes com PCB	Diversos agentes etiológicos	Grupo 1 (inicial): Ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 6 semanas. Grupo 2 (refratário) <i>n</i> =36 » repete ciclo		Grupo 1: Após o final do 1º ciclo: ↓ NIH-CPSI <i>p</i> <0,0001 Grupo 2: Após o final do 2º ciclo: ↓ NIH-CPSI <i>p</i> <0,0001	Grupo 1: Após final de 1º ciclo: 88/137 doentes (64,2%) Grupo 2: Após final do 2º ciclo: 27/36 doentes (75%)
Magri <i>et al</i> (2011) ³²	Estudo coorte retrospectivo	267 doentes com PCB	Diversos agentes etiológicos	Ciprofloxacina (750 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 4 semanas. <i>n</i> =97	Ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 6 semanas. <i>n</i> =170	Após 1 mês: ↓ NIH-CPSI <i>p</i> <0,0001	Após 1 mês: Cipro 750 mg – 75/97 doentes (77,32%) <i>versus</i> Cipro 500 mg – 106/170 doentes (62,35%) <i>p</i> =1
Jiang <i>et al</i> (2011) ³⁰	Case report	Doente com prostatite e bacteriemia resistentes a antibioterapia intravenosa	<i>Escherichia coli</i> multirresistente	Azitromicina (500 mg 1x/dia durante 3 semanas)		Assintomático PCR normal Sem recidivas	
Cai <i>et al</i> (2010) ³⁹	Estudo comparativo randomizado prospetivo	211 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias) <i>n</i> =102	Prulifloxacina (600 mg, 1x/dia, durante 14 dias) <i>n</i> =109	Doxiciclina - 79,9% <i>versus</i> Prulifloxacina - 82,5% <i>p</i> =0,08	Prulifloxacina teve ↓ IgA† mucosa e IL- 8§ superior <i>p</i> < 0.001
Cunha <i>et al</i> (2015) ³⁷	Case report		<i>Escherichia coli</i> produtora de ESBL □	Fosfomicina (3 g, de 72/72 horas) + Doxiciclina (100 mg, de 12/12 horas)		Resolução dos sintomas e da piúria	Uroculturas negativas ao fim de 2 semanas



Estudo (ano)	Tipo de estudo	População	Etiologia da PCB*	Intervenção	Comparação	Cura clínica	Erradicação bacteriana
Los-Arcos <i>et al</i> (2015) ¹⁷	Série de casos Retrospetivo	15 doentes com PCB resistente	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	Fosfomicina (3 g a cada 48 a 72 h, durante 6 semanas)		Após seguimento mediano de 20 meses: 7/15 doentes (47%);	Após 6 meses: 8/15 doentes (53%) 4/5 doentes com isolados MDRE¶
Beytur <i>et al</i> (2015) ²¹	Série de casos Retrospetivo	10 doentes com PCB (Subgrupo de 46 indivíduos com ITU**)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de ESBL	Amoxicilina-ácido clavulânico		8/10 doentes (80%)	8/10 doentes (80%)

*PCB: prostatite crónica bacteriana. †NIH-CPSI: National Institutes of Health - *Chronic Prostatitis Symptom Index*. ‡IgA: imunoglobulina A. §IL-8: interleucina 8. □ ESBL: *extended-spectrum beta-lactamases*. ¶ MDRE: *multidrugresistant Enterobacteriaceae*. **ITU: infeção do trato urinário.

beta-lactamases - ESBL) e a formação de biofilmes dentro da glândula prostática por algumas estirpes bacterianas.^{11,12}

Deste modo, surge a necessidade de se encontrarem outros antibióticos com propriedades farmacocinéticas favoráveis que lhes permitam atingir níveis apropriados nos ductos prostáticos que são o local da infeção.

Os vasos capilares prostáticos não têm poros. Tão pouco há evidência de mecanismos de transporte ativo para os antibióticos, pelo que, atualmente, supõe-se que a penetração dos fármacos ocorra por um mecanismo de transporte passivo, com difusão e concentração.¹³ Apenas fármacos lipossolúveis, não ligados a proteínas, com tamanho molecular pequeno, com baixo grau de ionização e altas concentrações plasmáticas conseguem atingir níveis adequados no tecido prostático.¹⁴ A este propósito, as fluoroquinolonas são moléculas muito lipossolúveis e anfotéricas, cujo ponto isoelétrico é próximo do pH plasmático, propriedades farmacocinéticas ideais para atingir elevada concentração nas secreções prostáticas.¹³

Fosfomicina

A fosfomicina, utilizada há décadas, tem um espetro de ação largo, incluindo grande atividade contra os agentes etiológicos mais comuns na prostatite crónica bacteriana (sensibilidade 95,2%),¹⁵ bem como atividade contra as *multidrugresistant Enterobacteriaceae* (MDRE), nomeadamente as *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL, uma enzima responsável pela emergência de resistências destes microrganismos aos antibióticos mais usados.

No passado, dois estudos avaliaram a penetração prostática da fosfomicina. Gardiner *et al* detetaram concentrações de fosfomicina = 4 µg/g no tecido prostático não inflamado (concentração média 6,5 ± 4,9 µg/g), após uma dose oral única de 3 g, em 70% dos indivíduos submetidos a ressecção transuretral da próstata. Outro estudo prévio similar já tinha detetado uma concentração

prostática média de 68,6 ± 28,3 µg/g, após uma dose intravenosa única de 4 g de fosfomicina. É possível que concentrações ainda maiores sejam atingidas no tecido prostático infetado devido ao aumento da vasculatura e da permeabilidade vascular no contexto da inflamação.¹⁶ Portanto, estes dois estudos sugerem que a fosfomicina atinge concentrações intraprostáticas suficientes para atuar nos agentes patogénicos clinicamente relevantes, quer seja administrada por via intravenosa, quer por via oral.

Um estudo retrospectivo¹⁷ avaliou a eficácia da fosfomicina como antibiótico alternativo nos doentes com prostatite crónica bacteriana, em que a antibioterapia prolongada de primeira linha falhou. Os 15 doentes incluídos neste estudo foram tratados com uma dose de 3 g de fosfomicina a cada 48 a 72 horas durante 6 semanas, sendo que 7/15 doentes (47%) obtiveram cura clínica. A erradicação microbiológica, ao fim de 6 meses, foi conseguida em 8/15 doentes (53%), tendo os 7 restantes mostrado recidiva clínica (6 participantes) ou infeção persistente (1 participante). Apenas um doente com falência microbiológica desenvolveu resistência à fosfomicina. Os autores confirmaram a dificuldade bem reconhecida em tratar os casos refratários à antibioterapia de primeira linha. Como explicações para a falência terapêutica da fosfomicina em metade dos participantes, apontaram a possibilidade de algumas bactérias exigirem uma concentração inibitória mínima (CIM) superior às concentrações intraprostáticas atingidas pela fosfomicina oral (4 µg/g). Outro fator que devia ser considerado é a atividade antibacteriana da fosfomicina, que é maior em ambiente ácido, pelo que o pH prostático alto na inflamação prostática pode diminuir a atividade do fármaco. Por fim, em 4 dos 7 doentes com falência microbiológica, foram detetadas calcificações prostáticas, as quais propiciam o desenvolvimento de biofilmes onde a erradicação bacteriana é difícil. Interessantemente, verificou-se que, dos casos de prostatite crónica bacteriana causada por MDRE (5 doentes), 80% atingiram a



cura clínica e erradicação microbiológica sustentadas. Adicionalmente, Grayson *et al* reportaram o tratamento bem-sucedido de dois casos de prostatite por MDRE com fosfomicina oral, 3 g/dia, durante 12 a 16 semanas.¹⁸

Considerando estes resultados, a fosfomicina, por via oral, pode ser considerada como tratamento alternativo da prostatite crônica bacteriana nos doentes com infecção por bactérias MDRE, outras resistências ou efeitos laterais com fármacos de primeira linha.

São necessários estudos adicionais para se estabelecer a dose ótima e a duração do tratamento para estes casos.

Amoxicilina

As aminopenicilinas, ampicilina e amoxicilina, são ativas contra *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, mas virtualmente inativas contra outras Enterobacteriaceas e totalmente inativas contra o género *Pseudomonas*. A combinação com um inibidor das beta-lactamases potencia a sua atividade contra os agentes Gram negativos, pelo que a combinação amoxicilina e ácido clavulânico pode ser eficaz contra alguns microrganismos produtores de ESBL emergentes, que têm contribuído para as resistências.¹⁹

Considerando a aplicabilidade da amoxicilina-ácido clavulânico como alternativa terapêutica na prostatite crônica bacteriana resistente, realizaram-se estudos para avaliar as concentrações prostáticas que este antibiótico atinge. Contudo, os resultados obtidos foram divergentes: Juricic *et al* reportaram concentrações de 26,4 µg/mL e 0,6 µg/mL, respetivamente 15 e 20 minutos após a administração oral de uma dose única, em 10 pacientes submetidos a cirurgia prostática; Por outro lado, Scaglione *et al* detetaram, em 31 doentes, concentrações muito inferiores, nomeadamente 0,77 µg/mL e 0,15 µg/mL, respetivamente, o que tornaria a combinação amoxicilina-ácido clavulânico uma opção menos promissora na prostatite crônica bacteriana.²⁰

Um estudo realizado por Beytur *et al*, avaliou a resposta terapêutica à amoxicilina-ácido clavulânico em 46 pacientes com infeções do trato urinário causadas por microrganismos ESBL positivos, dos quais 10 tinham prostatite. Após o tratamento, oito dos doentes com prostatite apresentaram resolução completa dos sintomas (cura clínica) e ausência de crescimento bacteriano nos exames culturais de urina. Assim, os resultados nesta pequena amostragem favorecem o uso de amoxicilina-ácido clavulânico, como opção terapêutica na prostatite a microrganismos produtores de ESBL.²¹

Macrólidos

Vários estudos que avaliaram a farmacocinética dos macrólidos na próstata demonstraram que esta classe de antibióticos penetra bem no tecido e fluido prostáticos. Por exemplo, Foulds *et al* detetaram concentrações médias de 2,54 µg/mL de azitromicina no tecido prostático de homens submetidos a prostatectomia

transuretral, 14 horas após a administração oral de 500 mg. Estas concentrações foram mais de 20 vezes superiores às concentrações plasmáticas de azitromicina.²² Também num estudo realizado por Giannopoulos *et al*, os níveis prostáticos de claritromicina atingiram um pico médio de 3,22 µg/g e 3,08 µg/g de tecido, respetivamente, no centro e na periferia do adenoma prostático, 5 e 7 horas após a administração de 750 mg de claritromicina.²³

Para além de uma excelente capacidade de penetração na próstata, os macrólidos apresentam outras propriedades distintivas, nomeadamente acumulação intracelular elevada nos fagócitos, inibição da formação de biofilmes e atividade imunomoduladora. Deste modo, esta combinação única de fatores sugere que possam ser particularmente efetivos e vantajosos no tratamento de infeções crônicas da glândula prostática.

De facto, nos últimos anos surgiram vários estudos clínicos randomizados que investigaram o papel dos macrólidos na prostatite crônica bacteriana causada, sobretudo, pela *Chlamydia trachomatis*, bactéria intracelular sobre a qual os macrólidos mostram grande atividade.

Skerk *et al* avaliaram a eficácia da azitromicina no tratamento da prostatite causada pela *Chlamydia trachomatis*. Neste estudo, 46 doentes com prostatite por *Chlamydia trachomatis* foram tratados com 4,5 g de azitromicina, durante 3 semanas (terapêutica "pulse-dosing" – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana). Em 40/46 doentes (86,99%) houve erradicação bacteriana e 30 doentes (65,21%) reportaram ausência de sintomas, 4 a 6 semanas após o final do tratamento.²⁴ Mais tarde, Skerk *et al* mostraram também que estas eficácias clínica e bacteriológica se mantinham 6 meses após o tratamento com azitromicina.²⁵ Assim, os autores concluíram que a azitromicina tem uma excelente eficácia no tratamento da prostatite crônica causada pela *Chlamydia trachomatis*.^{24, 25}

Um estudo comparativo randomizado, realizado por Skerk *et al*, avaliou a eficácia e tolerabilidade da azitromicina no tratamento da prostatite crônica causada pela *Chlamydia trachomatis*, comparada com a ciprofloxacina. Os autores trataram 89 doentes divididos em dois grupos: um grupo recebeu uma dose total de 4,5 g de azitromicina, durante 3 semanas (500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) e ao outro grupo foi administrado 500 mg de ciprofloxacina, 2x/dia, durante 20 dias. Após 4 a 6 semanas, a avaliação bacteriológica detetou taxas de erradicação significativamente maiores no grupo tratado com azitromicina (azitromicina - 80% versus ciprofloxacina - 38,64%, $p=0,0002$). Na avaliação clínica, também foram atingidas taxas de cura clínica significativamente maiores nos doentes tratados com azitromicina (azitromicina - 68,9% versus ciprofloxacina - 34,1%, $p=0,0021$).²⁶

Posteriormente, Skerk *et al*, na tentativa de otimizar a dose de azitromicina a usar, compararam a eficácia de doses totais de 4,5 ou 6,0 g no tratamento de doentes com prostatite crônica cau-



sada pela *Chlamydia trachomatis*, tendo concluído não existirem diferenças estatisticamente significativas entre estas duas dosagens terapêuticas quer nas taxas de erradicação bacteriana (dose 4,5 g - 80,43% versus dose 6,0 g - 81,40%, $p=1$), quer nas taxas de cura clínica (dose 4,5 g - 69,57% versus dose 6,0 g - 72,09%, $p=0,97$).²⁷

Os resultados destes estudos comparativos randomizados sugerem que a azitromicina deve ser o antibiótico de escolha na prostatite crónica bacteriana causada pela *Chlamydia trachomatis*, devendo ser administrada uma dose total de 4,5 g, em “pulsos” semanais de 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, ao longo de 3 semanas. Este é um regime fácil de cumprir que pode ter uma boa adesão terapêutica.¹²

Adicionalmente, Skerk *et al* comparam a eficácia da azitromicina com outro macrólido, a claritromicina, tendo obtido resultados semelhantes entre os dois fármacos para as taxas de erradicação (azitromicina - 80,43% versus 80,00% - claritromicina, $p=0,83$) e cura clínica (azitromicina - 69,57% versus 71,11% - claritromicina, $p=0,946$).²⁸

Um estudo observacional retrospectivo mostrou que a combinação azitromicina e levofloxacina obteve taxas de erradicação da *Chlamydia trachomatis* mais elevadas (94%) do que as obtidas com azitromicina, em monoterapia. Embora de menor robustez estatística, estes dados favorecem um eventual uso combinado.²⁹

Para além da azitromicina ser eficaz na prostatite crónica bacteriana pela *Chlamydia trachomatis*, foi reportado por Jiang *et al* o tratamento bem sucedido com azitromicina de um doente com prostatite recidivante causada pela *Escherichia coli* multiresistente à antibioterapia prévia com ceftriaxona, amoxicilina-ácido clavulânico e gentamicina.³⁰

Magri *et al*, considerando as evidências de que a falência terapêutica às fluoroquinolonas se deve à formação de biofilmes pelos agentes infecciosos, propuseram um esquema alternativo baseado na coadministração de um agente de primeira linha (ciprofloxacina) com um agente antibacteriano adjuvante capaz de inibir a formação dos biofilmes (azitromicina). Com efeito, o esquema terapêutico baseado na administração de ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) combinada com azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana), durante 6 semanas, utilizado num estudo observacional destes autores, teve bons resultados clínicos e bacteriológicos no tratamento de casos de prostatite crónica bacteriana por diversos agentes etiológicos, com 88 dos 137 doentes (64,2%) a atingir erradicação microbiológica completa no final do tratamento. Posteriormente, 36 doentes que apresentavam persistência e/ou reinfeção bacteriana receberam um segundo ciclo de antibioterapia que resultou em erradicação microbiológica completa em 27 doentes (75%).³¹ Em 2011, estes mesmos autores mostraram que, nesta combinação, a dose diária da fluoroquinolona é mais determinante do que a duração do tratamento, uma vez que o esquema com ciprofloxacina 750

mg, 1x/dia, durante 4 semanas, conseguiu maiores taxas de erradicação bacteriana em relação ao esquema com ciprofloxacina 500 mg, 1x/dia, durante 6 semanas, já utilizado previamente (77,32% versus 62,35%).³²

Bons resultados clínicos e laboratoriais foram também observados no tratamento da prostatite crónica causada pelo *Ureaplasma urealyticum*, em estudo comparativo randomizado, descrito abaixo.³³

Tetraciclinas

Relativamente a esta classe de antibióticos, os resultados referentes ao tratamento da prostatite crónica bacteriana são diferentes entre grupos de tetraciclinas. Com efeito, para a tetraciclina, um dos antibióticos mais antigos desta classe, pertencente ao grupo 1, os estudos sobre resistências nos agentes etiológicos envolvidos têm mostrado taxas de suscetibilidades muito baixas a este fármaco, sobretudo para espécies de *Enterococcus*.^{4,34}

A doxiciclina, pertencente ao grupo 2, exibe boa atividade contra bactérias Gram positivas e atividade variável contra bactérias Gram negativas. Não tem atividade sobre *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Proteus*.¹⁹ Na década de 70, em três estudos que mediram os níveis de doxiciclina no tecido prostático humano, após administração oral, as concentrações médias variaram entre 1,56 µg/g e 2,75 µg/g, valores bastante superiores ao nível terapêutico necessário (0,6 µg/g).³⁵ Por isso, em 1982, Ristuccia *et al* propunham que a doxiciclina deveria ser o fármaco de eleição no tratamento da prostatite crónica, devido à superioridade farmacocinética, microbiológica e clínica face aos outros antibióticos disponíveis na altura.³⁶

Entretanto, com a emergência das fluoroquinolonas, o papel da doxiciclina ficou mais indefinido.

Atualmente, tendo em conta a sua eficácia, a doxiciclina poderia ser uma alternativa terapêutica nos casos de prostatite crónica resistentes. Infelizmente, tem-se investigado pouco o papel da doxiciclina sobre os respetivos agentes etiológicos. Em 2015, foi publicado o caso clínico de um homem diagnosticado com prostatite crónica causada pela *Escherichia coli* produtora de ESBL, tratado com sucesso com uma combinação de fosfomicina (3 g, de 72 em 72 horas) e doxiciclina (100 mg, de 12 em 12 horas). Após 2 semanas de tratamento, os sintomas resolveram e as culturas negativaram. Os autores consideraram que esta combinação pode ter potenciado a atividade antimicrobiana dos fármacos, bem como aumentado a penetração na próstata e calcificações ou biofilmes prostáticos infetados.³⁷ Estes dados reforçam a necessidade de estudos controlados randomizados sobre a eficácia da doxiciclina e fosfomicina no tratamento da prostatite crónica bacteriana causada pelos agentes tradicionais.

De facto, nos anos mais recentes, a maioria dos estudos focou-se na avaliação da eficácia terapêutica da doxiciclina



no tratamento da prostatite crônica bacteriana causada pelos agentes atípicos, uma vez que, tal como a azitromicina, é um dos fármacos mais prescritos para o tratamento de infeções pela *Chlamydia trachomatis*. Por exemplo, Skerk *et al* compararam a eficácia da doxiciclina e azitromicina no tratamento da prostatite crônica causada pela *Chlamydia trachomatis*. Neste estudo comparativo randomizado, 125 doentes foram divididos em dois grupos tendo um grupo recebido uma dose total 4,0 g de azitromicina (1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas) e o outro grupo doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 28 dias). Aquando da avaliação, 4 a 6 semanas após, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois antibióticos quer nas taxas de erradicação bacteriana (azitromicina - 79,3% versus doxiciclina - 76,7%, $p=0,82$), quer nas taxas de cura clínica bacteriana (azitromicina - 68,3% versus doxiciclina - 69,8%, $p=0,94$).³⁸

Posteriormente, num estudo de Cai *et al*, que envolveu 221 participantes, a doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias) foi comparada com uma fluoroquinolona, a prulifloxacinina (600 mg, 1x/dia, durante 14 dias) em doentes com prostatite crônica pela *Chlamydia trachomatis*. A eficácia microbiológica, avaliada pela diminuição da imunoglobulina A, na mucosa, e da interleucina 8, no plasma seminal, foi superior nos casos tratados com prulifloxacinina ($p<0,001$). Na eficácia clínica, a doxiciclina teve resultados semelhantes aos da prulifloxacinina (doxiciclina - 79,9% versus prulifloxacinina - 82,5%, $p=0,008$).³⁹

Apesar destes resultados, a avaliação da atividade *in vitro* de alguns antibióticos contra a *Chlamydia trachomatis*, presente em culturas uretrais e prostáticas de homens com prostatite crônica, notou uma menor atividade da doxiciclina, quando comparada com quatro fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina e pefloxacina) e com a azitromicina. De acordo com a explicação dada pelos autores, a prescrição clínica frequente de doxiciclina, ao longo dos anos, pode ter levado ao surgimento de resistências elevadas a este antibiótico em algumas regiões.⁴⁰

Num estudo randomizado, já referido atrás, que comparou a azitromicina com a doxiciclina, obtiveram-se também bons resultados no tratamento da prostatite crônica causada pelo *Ureaplasma urealyticum*. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois antibióticos nos resultados clínicos (azitromicina - 68,75% versus doxiciclina - 67,74%, $p=1$) e nos resultados microbiológicos (azitromicina - 78,13% versus doxiciclina - 74,20%, $p=0,77$).³³

Nitrofurantoína

Cai *et al* notaram atividade *in vitro* marcada da nitrofurantoína contra o *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* e *Moraxella morgani*.⁴ Outro estudo mostrou que, tal como a fosfomicina, a nitrofurantoína apresenta grande atividade contra outros agentes etiológicos

também comuns na prostatite crônica bacteriana (sensibilidade 95,2%).¹⁵

Assim, sendo uma molécula lipossolúvel e um ácido fraco, propriedades que, teoricamente, favorecem a difusão para o fluido prostático, a nitrofurantoína poderia ser uma opção terapêutica para a prostatite crônica bacteriana.²⁰ Contudo, num estudo realizado por Madsen *et al*, em 1968, não foram detetadas concentrações apreciáveis de nitrofurantoína no fluido prostático de humanos e cães sem patologia prostática, após a administração de doses terapêuticas, pelo que se concluiu que a nitrofurantoína provavelmente não terá efeitos terapêuticos benéfico na prostatite.⁴¹

Não foram, contudo, identificados estudos com uso de nitrofurantoína na prostatite crônica.

São necessários estudos adicionais sobre a penetração prostática da nitrofurantoína num contexto infamatório, uma vez que as concentrações deste fármaco no tecido e fluido prostáticos infetados podem ser diferentes.

Conclusão

Apesar da necessidade de novas alternativas orais às fluoroquinolonas para tratamento de prostatite crônica bacteriana resistente, os estudos realizados até ao momento, sobretudo os estudos comparativos randomizados, são escassos.

A bibliografia disponível aponta a fosfomicina como possível segunda linha nos doentes com infeção refratária. A amoxicilina-ácido clavulânico parece ser eficaz na prostatite, sendo imperiosa investigação adicional.

Os macrólidos e as tetraciclina são as duas classes que possuem mais estudos comparativos randomizados. Grande parte da investigação está direcionada para os agentes atípicos intracelulares, onde já são os fármacos de primeira escolha. Os estudos com combinação macrólido-fluoroquinolona sugerem boa eficácia no tratamento da prostatite crônica bacteriana resistente por agentes etiológicos comuns. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.



Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

***Autor Correspondente/Corresponding Author:**

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade

Rua do Trago, nº 134

4560-112 Fonte Arcada Penafiel

e-mail: andrade.anacatarina@gmail.com

Recebido/Received: 2018-05-09

Aceite/Accepted: 2020-01-12

Publicado / Published: 2020-07-20

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Referências

1. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Rothman I, Berger RE. Healthcare use and costs of primary and secondary care patients with prostatitis. *Urology*. 2004; 63:1031-5.
2. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liang ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1:S85-90. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028.
3. Krieger JN, Thumbikat P. Bacterial prostatitis: bacterial virulence, clinical outcomes, and new directions. *Microbiol Spectr*. 2016;4. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0004-2012.
4. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol*. 2011;49:448-54. doi: 10.1007/s12275-011-0391-z.
5. Grabe M, Bartoletti R, Bjerkklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections, 2015. European Association of Urology. [acedido em julho de 2017] Disponível em: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf>
6. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S.E, Wagenlehner B, et al. Guidelines on Urological Infections, 2017. European Association of Urology. [acedido em julho de 2017] Disponível em: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_2017_web.pdf
7. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3: CD009071. doi: 10.1002/14651858.CD009071.pub
8. Stamatou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investig Clin Urol*. 2017;58:271-80. doi: 10.4111/icu.2017.58.4.271.
9. Bates D, Parkins M, Hellweg R, Gibson K, Bugar JM. Tigecycline treatment of urinary tract infection and prostatitis: case report and literature review. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65:209-15
10. de La Blanchardiere A, Dargere S, Guerin F, Daurel C, Saint-Lorant G, Verdon R, et al. Non-carbapenem therapy of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect*. 2015;45:169-72. doi: 10.1016/j.medmal.2015.03.003.
11. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:43-50. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
12. Perletti G, Skerk V, Magri V, Markotic A, Mazzoli S, Parnham MJ, et al. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile (Review). *Mol Med Rep*. 2011;4:1035-44. doi: 10.3892/mmr.2011.575.
13. Wagenlehner FM, Pilatz A, Bschiepfer T, Diemer T, Linn T, Meinhardt A, et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol*. 2013;31:711-6.
14. Videcnik Zorman J, Maticic M, Jeverica S, Smrkolj T. Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24:25-9.
15. Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Garrido-Frenich A, et al. Antibiotic activity and concentrations in clinical samples from patients with chronic bacterial prostatitis. *Actas Urol Esp*. 2017;41:631-8.
16. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is fosfomicin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis*. 2014;58:e101-5. doi: 10.1093/cid/cit704.
17. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodriguez-Pardo D, Fernandez-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, et al. Long-term fosfomicin-tromethamine oral therapy for difficult-to-treat chronic bacterial prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60: 1854-8. doi: 10.1128/AAC.02611-15.
18. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomicin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1141-3. doi: 10.1093/cid/civ436.
19. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38 Suppl:3-10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.004
20. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy*. 2003;49:269-79.
21. Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic Acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum Beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;8:e13792. doi: 10.5812/ijm.13792.
22. Foulds G, Madsen P, Cox C, Shepard R, Johnson R. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991; 10:868-71.
23. Giannopoulos A, Koratzanis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Panou C, Adamakis I, Giamarelou H. Pharmacokinetics of clarithromycin in the prostate: implications for the treatment of chronic abacterial prostatitis. *J Urol*. 2001; 165:97-9.
24. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Strapac Z, Markovinovic L, Kruzic V, et al. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother*. 2001;13:664-5.
25. Skerk V, Sternak SL, Roglic S, Skerk V, Lisic M. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother*. 2005;17: 570-1.
26. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:457-62.
27. Skerk V, Krhen I, Lisic M, Begovac J, Cajic V, Zekan S, et al. Azithromycin: 4.5- or 6.0-gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis—a randomized study. *J Chemother*. 2004;16:408-10.
28. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Markovinovic L, Barsic B, Marekovic I, et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. *J Chemother*. 2002;14:384-9.
29. Magri V, Marras E, Skerk V, Markotic A, Restelli A, Garlaschi MC, et al. Eradication of Chlamydia trachomatis parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia*. 2010;42:366-75. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01033.x.
30. Jiang SH, Collignon PJ. Treatment of recurrent multiresistant Escherichia coli prostatitis with azithromycin. *Med J Aust*. 2011;194:208.
31. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, Restelli A, Garlaschi MC, Torresani E, et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:549-56.
32. Magri V, Montanari E, Skerk V, Markotic A, Marras E, Restelli A, et al. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian J Androl*. 2011;13:819-27.
33. Skerk V, Marekovic I, Markovinovic L, Begovac J, Skerk V, Barsic N, et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by Ureaplasma urealyticum. *Chemotherapy*. 2006;52:9-11.
34. Seo Y, Lee G. Antimicrobial resistance pattern in Enterococcus faecalis Strains isolated from expressed prostatic secretions of patients with chronic bacterial prostatitis. *Korean J Urol*. 2013;54:477-81. doi: 10.4111/kju.2013.54.7.477.
35. Cunha BA, Garabedian-Ruffalo SM. Tetracyclines in urology: current concepts. *Urology*. 1990;36:548-56.
36. Ristuccia AM, Cunha BA. Current concepts in antimicrobial therapy of prostatitis. *Urology*. 1982;20:338-45.
37. Cunha BA, Gran A, Raza M. Persistent extended-spectrum beta-lactamase-positive Escherichia coli chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomicin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45: 427-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.019.
38. Skerk V, Krhen I, Lisic M, Begovac J, Roglic S, Skerk V, et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by Chlamydia trachomatis. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:188-91.
39. Cai T, Mazzoli S, Addonizio P, Boddi V, Geppetti P, Bartoletti R. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to Chlamydia trachomatis infection: results from a prospective, randomized and open-label study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010;32:39-45. doi: 10.1358/mf.2010.32.1.1423885.
40. Smelov V, Perekalina T, Gorelov A, Smelova N, Artemenko N, Norman L. In vitro activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against chlamydia trachomatis cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2004;46:647-50.
41. Madsen PO, Wolf H, Barquin OP, Rhodes P. The nitrofurantoin concentration in prostatic fluid of humans and dogs. *J Urol*. 1968;100:54-6.



O Papel da Biópsia Líquida no Cancro da Próstata Metastizado

The Role of Liquid Biopsy in Metastatic Prostate Cancer

Joana Glória¹, Diogo Nunes-Carneiro², Avelino Fraga²

Resumo

O cancro da próstata é a segunda neoplasia maligna mais frequente nos homens em todo o mundo. A elevada prevalência do cancro da próstata, bem como o seu curso clínico relativamente indolente e as opções terapêuticas emergentes, conduziram à necessidade de identificação de biomarcadores que possam auxiliar nas decisões clínicas e refletir a resposta aos tratamentos. Na era da medicina de precisão, para uma correta decisão terapêutica é mandatária a caracterização individual de cada tumor.

“Biópsia líquida” é um termo genérico aplicado ao estudo de biomarcadores atribuídos aos tumores que se encontram em circulação nos fluidos corporais de doentes com cancro. Baseia-se no princípio de que nestes doentes existem células tumorais e fragmentos com conteúdo genómico de células tumorais que entram em circulação, podendo ser detetados e usados como biomarcadores para aplicação clínica. A maioria destes biomarcadores correlaciona-se com a carga tumoral, sendo mais frequentemente identificados em indivíduos com doença disseminada.

Os biomarcadores mais estudados em doentes com cancro da próstata podem ser subdivididos em três grandes grupos: células tumorais circulantes (CTCs), material genético livre (como RNA e DNA - designadamente, microRNA (miRNA) e DNA livre circulante (cfDNA), incluindo o cfDNA total do doente e o DNA específico do tumor (cftDNA)) e micro vesículas extracelulares (onde há inclusão de material específico e único do tumor).

Este conhecimento pode permitir desenvolver potenciais aplicações clínicas desde o diagnóstico ao prognóstico, bem como o desenvolvimento de biomarcadores preditivos de resposta aos tratamentos e de monitorização da doença.

Palavras-chave: Biomarcadores Tumorais; Biópsia Líquida; Neoplasias da Prostata

Abstract

Prostate cancer is the second most common malignancy in men. The high prevalence of prostate cancer, as well as its relatively

indolent clinical course and the emerging therapeutic options, have led to the need to identify biomarkers that may aid in clinical decisions and may reflect response to treatments.

“Liquid biopsy” is a generic term applied to the study of biomarkers attributed to tumors that are circulating in the body fluids of cancer patients. It relies on the principle that in these patients there are tumor cells and fragments with genomic content of tumor that circulate and can be detected and used as biomarkers for clinical application. Most of these biomarkers correlate with tumor burden and are most often identified in individuals with metastatic disease.

The most studied biomarkers in prostate cancer patients can be subdivided into three major groups: circulating tumor cells, free genetic material (such as RNA and DNA - namely, microRNA and circulating free DNA) and extracellular vesicles (where there is inclusion of specific material and single tumor).

This knowledge may allow the development of potential clinical applications from diagnosis to prognosis, as well as the development of predictive biomarkers of response to treatment and disease monitoring.

Keywords: Biomarkers, Tumor; Liquid Biopsy; Prostatic Neoplasms

Em 2018 o cancro da próstata (CaP) foi o segundo cancro mais frequente e a quinta principal causa de morte por cancro no sexo masculino, com cerca de 1,3 milhões de novos casos e 359 000 mortes atribuíveis a esta neoplasia. O aumento da incidência de CaP tem sido fortemente influenciado pelo diagnóstico da doença assintomática, especialmente pelo uso do *prostate specific antigen* (PSA). Já as taxas de mortalidade têm diminuído, o que tem sido atribuído ao diagnóstico precoce e aos melhores tratamentos disponíveis.¹

Nos doentes com doença localizada as opções terapêuticas são curativas e a taxa de sobrevida aos 10 anos é superior a 90%. No entanto, alguns já apresentam doença metastática por altura do diagnóstico, e outros recidivam com doença metastática. O CaP metastático é primeiramente abordado com terapêutica de privação androgénica (ADT). No entanto, a progressão para resistência à castração é praticamente inexorável.² A evolução do CaP é indolente, mas com uma grande variabilidade inter-indivíduo. As alterações somáticas ocorrem ao longo da evolução

¹Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

² Departamento de Urologia do Hospital de Santo António - Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, i3S/INEB - Universidade do Porto, Porto, Portugal



da doença e com a exposição às terapêuticas.³ Para documentar essa heterogeneidade no panorama genómico em evolução do CaP seriam necessárias biópsias seriadas, o que pode não ser exequível na prática clínica.⁴ Para além disso, uma amostra de tecido obtida num determinado local do tumor, num determinado momento não é capaz de representar todo o perfil molecular da doença. Neste sentido, o estudo de biomarcadores no sangue periférico representa um meio de obtenção de material tumoral para caracterizar as alterações presentes na doença.³

“Biópsia líquida” é o termo genérico aplicado ao estudo das células tumorais e dos ácidos nucleicos atribuídos aos tumores nos fluidos corporais de doentes com cancro. Baseia-se no princípio de que existem células tumorais e fragmentos com conteúdo genómico que entram em circulação e que nesse sentido podem ser detetados e usados como biomarcadores para aplicação clínica.⁴

A biópsia líquida, sendo obtida através de uma amostra sanguínea, é minimamente invasiva.³ Para além disso, o uso de biomarcadores permite uma avaliação longitudinal, com monitorização sequencial da resposta e da progressão, com potencial modificação da estratégia terapêutica baseada nas alterações observadas.⁵

Os biomarcadores mais estudados em doentes com CaP podem ser subdivididos em três grandes grupos: **células tumorais circulantes (CTCs)**, **material genético livre** (DNA livre circulante (cfDNA) e microRNA (miRNA)) e **vesículas extracelulares (EVs)**. O seu conhecimento permitirá desenvolver potenciais aplicações clínicas desde o diagnóstico, prognóstico, predição de resposta aos tratamentos e monitorização da doença.

Células Tumorais Circulantes

As CTCs foram identificadas pela primeira vez em 1869 por Ashworth,⁶ mas só recentemente é que o seu potencial tem vindo a ser explorado.

As CTCs são células do tumor primário ou de metástases que são libertadas na corrente sanguínea e que podem ser quantificadas e usadas para a análise genómica e fenotípica do tumor.³

Apesar de se considerar que são essenciais para o desenvolvimento da doença metastática, os mecanismos específicos que impulsionam e permitem a proliferação das CTCs permanecem pouco compreendidos. Embora já se tenha demonstrado que as CTCs têm potencial metastático, nem todas as CTCs estão destinadas a formar metástases, sendo necessários outros fatores adicionais para que tal ocorra, nomeadamente fatores associados aos locais de nidificação.⁷

Identificação, Isolamento e Enriquecimento:

Relativamente à identificação das CTCs, o primeiro grande desafio relaciona-se com o seu número reduzido relativamente aos restantes elementos celulares.⁸

Para o isolamento de CTCs, as abordagens típicas baseiam-se em características físicas ou na seleção de marcadores tipicamente expressos na sua superfície, nomeadamente a molécula de adesão das células epiteliais (EpCAM).⁴

Até à data, somente o sistema CellSearch[®] foi aprovado pela FDA (Food and Drugs Administration) para contagem de CTCs no CaP metastizado.⁹ Este sistema isola as CTCs de origem epitelial através de técnicas imunomagnéticas, que têm como alvo a EpCAM. Após a captura imunomagnética, por imunofluorescência obtêm-se as potenciais CTCs, que são: EpCAM+, CK+, DAPI+ e CD45- (células nucleadas desprovidas de CD45 e que expressam citoqueratinas).⁵

Contudo, tem-se verificado alguma heterogeneidade das CTCs, podendo daí advir potenciais limitações na identificação dependente somente da EpCAM.⁷ A definição das CTCs como sendo EpCAM+, CK+, DAPI+ e CD45- permite efetivamente identificar as células epiteliais, mas não inclui toda a população de células tumorais em circulação, como é o caso das CTCs que não expressam EpCAM (que sofreram uma transição epitélio-mesenchimatoza (TEM)), e células com diferenciação neuroendócrina, que expressam baixos níveis de marcadores epiteliais. Estas células associam-se a aumento da agressividade do tumor, capacidade de escape ao sistema imune e maior capacidade de nidificação à distância. Portanto, o sistema CellSearch[®] não oferece o crivo completo de todas as potenciais células tumorais em circulação.³

Sabe-se ainda que os tumores não libertam células totalmente intactas na corrente sanguínea, pelo menos até um estadio relativamente tardio da doença, pelo que em estadios mais precoces o número de CTCs em circulação é limitado.⁴

Aplicações Clínicas:

Enumeração de CTCs:

A deteção de CTCs no CaP é estadio-dependente e a sua contagem tem sido avaliada sobretudo nos estadios avançados, com valor prognóstico tanto no cancro da próstata metastizado sensível à castração (mCSPC) como no cancro da próstata resistente à castração (mCRPC), sendo expectável um número maior de CTCs no CaP metastizado, devido ao aumento do volume de doença em circulação.

Em relação ao mCSPC, a presença de CTCs na contagem basal associa-se a fatores de mau prognóstico, como PSA mais elevado, metástases ósseas, doença mais agressiva e tendência a pior *performance status*.¹⁰ A identificação de ≥ 5 CTCs na contagem inicial é o valor que se associa a pior resposta à ADT,¹¹ predizendo a duração e a magnitude da resposta. Portanto, a enumeração de CTCs pode catalogar os doentes com maior risco de progressão para mCRPC antes do início da ADT,¹² pelo que o seu uso na prática clínica poderá ser benéfico para identificar os doentes que potencialmente irão beneficiar de um tratamento mais precoce com quimioterapia.¹⁰⁻¹²



Já no mCRPC, a capacidade de prognóstico das CTCs está bem estabelecido e a sua contagem através do sistema Cell-Search® já foi aprovada pela FDA como marcador de prognóstico. A prevalência de CTCs nos estádios avançados da doença é grande, com identificação de CTCs em 95% das contagens iniciais. Considera-se que contagens iniciais desfavoráveis (=5 CTCs) associam-se a menor sobrevida global (11,5 vs 21,7 meses). Adicionalmente, os doentes com contagens iniciais desfavoráveis que se convertem em contagens favoráveis (<5 CTCs) após o início do tratamento, apresentam melhorias similares na sobrevida mediana, demonstrando a capacidade das CTCs em refletir a resposta à terapêutica nestes doentes, sendo a sua quantificação a forma mais precisa de prever a sobrevida global no mCRPC,⁹ com uma diminuição de 30% na contagem de CTCs após o tratamento a associar-se a melhor sobrevida global.¹³

A eficácia prognóstica das CTCs foi estudada no contexto de vários tratamentos sistémicos para o CaP avançado, demonstrando-se consistentemente uma associação com a sobrevida global.^{14,15}

Em suma, a quantificação de CTCs pode ser usada no *follow-up* dos doentes com CaP metastizado, com benefício prognóstico e preditivo, especialmente se for usada como uma variável contínua.^{5,9,15}

Identificação de Fenótipos e Caracterização das CTCs: Recetor dos Androgénios:

Embora existam muitos potenciais alvos para a caracterização das CTCs, a maioria dos estudos clínicos têm-se focado no recetor dos androgénios (AR), dado o seu papel central na terapêutica.⁷ A sinalização persistente do AR, apesar da ADT, é um dos principais determinantes da progressão da doença, nomeadamente da resistência à castração.

O perfil genómico do AR nas CTCs contém muitas das mesmas mutações que já haviam sido implicadas na progressão da doença.^{16,17} Dessa forma, as CTCs poderão ter utilidade para a monitorização seriada de mutações no AR recentemente adquiridas como mecanismo de resistência ao tratamento.

Para além do perfil genómico, o fenótipo de proteína do AR também foi investigado nas CTCs, sendo que doentes com mCRPC nos quais o AR está retido predominantemente no citoplasma das CTC apresentam uma resposta significativamente melhor à quimioterapia com docetaxel, pelo que a monitorização da localização do AR nas CTCs em doentes com mCRPC pode constituir um preditor de resposta aos taxanos.¹⁸

Foram identificadas isoformas do AR, que são variantes independentes de ligandos, que desempenham um papel importante na resistência às terapias com enzalutamida e abiraterona.¹⁹ A presença de qualquer variante do AR associa-se a pior prognóstico, sendo que qualquer alteração no AR influencia a resposta aos tratamentos.²⁰

A variante 7 do recetor dos androgénios (AR-V7) é uma variante do AR constitutivamente ativa, com uma região terminal truncada e sem o domínio de ligação ao ligando, permitindo que a sinalização do AR seja ativada independentemente. A sobre-expressão de um recetor constitutivamente ativo mas que não tem o domínio de ligação ao ligando (onde se ligam algumas drogas anti-androgénicas) confere resistência ao tratamento anti-androgénico.⁴ Os doentes com AR-V7 não detetável nas CTCs têm resposta tanto à enzalutamida como à abiraterona. Já os doentes AR-V7+ apresentam taxa de resposta do PSA, sobrevida livre de progressão e sobrevida global significativamente menores quando tratados com enzalutamida ou abiraterona¹⁹ (mas não com docetaxel ou cabazitaxel²¹). A presença de CTCs AR-V7+ associa-se a pior evolução clínica em comparação com a presença de CTCs AR-V7-, mas que ainda assim é pior do que não ter CTCs. Portanto, a expressão de CTCs baseada no AR-V7 constitui um potencial biomarcador preditivo de resistência à abiraterona e à enzalutamida, favorecendo a escolha dos taxanos como arma terapêutica.²²

O AR-V7 é um marcador dinâmico e a sua análise repetida pode ser capaz de capturar transições no seu *status*, como resultado dos diferentes tratamentos. As conversões de AR-V7 negativo para positivo ocorrem mais comumente em doentes sob terapêutica dirigida ao AR, enquanto reversões inversas parecem ocorrer apenas com taxanos.⁴

Fenótipo Epitélio-Mesenquimatoso e Neuroendócrino:

O fenótipo **mesenquimatoso** e o **fenótipo neuroendócrino** no CaP em **estadio avançado** associam-se a doença mais agressiva. O grau de heterogeneidade fenotípica é caracterizado por uma multiplicidade de subtipos de CTCs não canónicos, que por sua vez parecem ser mais frequentes no mCRPC.²³ A baixa heterogeneidade de CTCs associa-se a melhor sobrevida com terapia anti-androgénica de segunda linha, enquanto uma alta heterogeneidade associa-se a melhor sobrevida com taxanos, pelo que a descrição da heterogeneidade fenotípica das CTCs pode auxiliar na decisão terapêutica.²⁴

Gene de Fusão *TMPRSS2-ERG*:

Outra alteração associada ao CaP que foi identificada nas CTCs de doentes com doença avançada são os rearranjos do oncogene ERG. A expressão androgénica do oncogene ERG após a fusão com a protease transmembranar serina2 (*TMPRSS2*), ocorre em 30%-70% dos CaP terapêuticamente *naïve*.²⁵ Os doentes *TMPRSS2-ERG+* têm uma sobrevida livre de progressão radiográfica e uma resposta do PSA significativamente piores.²⁶

Apesar de não ser possível tirar uma conclusão clara sobre o valor da avaliação dos rearranjos ERG nas CTCs, o seu estudo é tido como promissor.



Perda do *PTEN*:

Outra alteração identificada relaciona-se com a perda do *gene PTEN*, que ocorre frequentemente no mCRPC e tem sido associada à sua progressão. Existe uma concordância entre o *status* do *PTEN* nos tecidos e nas CTCs, podendo desta forma assumir importância clínica, com a perda do *PTEN* nas CTCs a associar-se a pior prognóstico.²⁷ Assim como para os rearranjos ERG, o valor da perda do *PTEN* nas CTCs como potencial biomarcador ainda está pouco estudado, podendo vir a ter importância futura.

Atividade da Telomerase:

Os doentes com contagens elevadas de CTCs (=5), que associadamente têm uma atividade elevada da telomerase apresentam menor sobrevida global.^{28,29}

Concluindo, do ponto de vista clínico, a aplicação das CTCs como biomarcadores de prognóstico e de predição está limitada à capacidade de detetar essas mesmas células, que em muito depende do estadió do CaP, pelo que num futuro próximo é mais provável que o perfil molecular baseado em CTCs tenha impacto na monitorização de estádios avançados da doença.⁴

Material Genético Livre:

DNA Livre Circulante:

O cfDNA refere-se aos fragmentos de DNA que circulam livremente e que são libertados para a corrente sanguínea por todas as células - malignas e não malignas. O DNA livre específico do tumor em circulação, designado por cftDNA (*circulating free tumor DNA*) refere-se aos fragmentos de DNA que circulam livremente e que derivaram especificamente de células tumorais, contendo as mesmas alterações genéticas do local de origem. Os fragmentos de DNA específicos do tumor em circulação podem ter origem no tumor primário, em metástases ou nas CTCs.³ O isolamento das pequenas frações de cftDNA no total de cfDNA exige que se identifiquem alterações genéticas que permitam afirmar a sua origem tumoral.⁷ Uma vez detetado, o cftDNA reflete o perfil genético do tumor “contemporâneo”, já que os ácidos nucleicos livres em circulação têm uma semi-vida muito curta.²

No contexto do CaP existem evidências que a análise do cfDNA tem potencial para futuras aplicações clínicas, constituindo uma ferramenta para avaliação não invasiva do tumor, que não exige equipamento específico (ao contrário das CTCs).³⁰ As aplicações do cfDNA no CaP estão descritas na Tabela 1.

Aplicações Clínicas:

Apesar de quantidades maiores de cfDNA não serem literalmente diagnósticas, os doentes com CaP têm um nível mais elevado em circulação (437 ng/mL), quando comparados com indivíduos saudáveis (99 ng/mL), cujo cfDNA deriva sobretudo de hematopoiése.³⁰⁻⁴⁹

A quantificação do cftDNA, especialmente no contexto da sua evolução ao longo do tempo, consiste num meio para avaliar a carga tumoral e a resposta à terapêutica. Os doentes com CaP metastizado que apresentem uma maior fração de cftDNA têm maior carga de doença e pior prognóstico,³⁷ sendo que doentes com menores níveis de cftDNA respondem melhor à terapêutica.^{37,42}

A quantidade absoluta de cftDNA e sua proporção relativamente ao cfDNA total pode ser usada como biomarcador, com a deteção de quantidades crescentes de cftDNA a correlacionar-se com outros marcadores globais de carga tumoral (como a FA e LDH) e com evolução clínica significativamente pior.³⁷

Nos doentes com mCRPC, a concentração elevada de cfDNA pode ser usada como um preditor independente de sobrevida global, associando-se a má resposta do PSA,³⁹ com relação positiva entre os níveis de cfDNA e a progressão imagiológica.³⁸

Existe concordância entre as alterações do DNA no cftDNA e no tecido tumoral. O cftDNA obtido por biópsia líquida contém todas as alterações do DNA, em frequências alélicas semelhantes, encontradas no sequenciamento genómico completo das lesões metastáticas biopsadas, incluindo alterações como a mutação e amplificação do gene *AR*, mutações nos genes *SPOP*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *RB1*, *APC*, *CDKN1B* e *PIK3R1*.⁵⁰ Para além destes também os genes *BRCA1*,^{51,52} *ATM*, *CHEK2*, *RAD51D*, *PALB2*,⁵² *TMPRSS2-ERG*,^{40,53} *RYBP*, *SHQ1*,⁴⁰ *MYC*,^{40,54} *BRAF*, *TP53*, *NF1*, *EGFR*, *CTNNB1*, *ARID1A*⁵⁴ estão implicados na patogénese do CaP metastizado, com potencial significado clínico. As frequências destas mutações estão apresentadas na Tabela 2.

Dos doentes, 94% com mCRPC apresentam =1 alterações no cftDNA, sendo que a acumulação de alterações, as amplificações dos genes *MYC* e *BRAF* e as alterações no gene *AR* se associam a pior sobrevida global.⁵⁴

A identificação da amplificação e mutações do gene *AR* têm sido especialmente estudadas. No CaP metastático, um maior número de cópias do gene *AR* ou a presença de mutações pontuais (nomeadamente *T878A* ou *L702H*) associa-se a menor sobrevida livre de progressão e menor sobrevida global.^{37,45-47} Existe também uma associação temporal entre a progressão clínica e a emergência de mutações no gene *AR*.⁴⁶ Os doentes sob abiraterona ou enzalutamida com ganho do número de cópias ou com mutações pontuais específicas do gene *AR* têm um menor declínio dos níveis de PSA, assim como menor sobrevida livre de progressão e sobrevida global, comparativamente aos doentes com *AR* normal,^{37,44} e comparativamente ao tratamento com taxanos.⁴⁷ A avaliação do *status* do gene *AR* antes do início do tratamento pode vir a ser útil na previsão da resposta à terapia a instituir. A amplificação do exão 8 do gene *AR* no cftDNA está especificamente associada à resistência à enzalutamida, já que o exão 8 codifica uma parte de um domínio de ligação ao ligando que é o alvo desta terapêutica.⁴³



Tabela 1. Aplicações do cfDNA no diagnóstico, prognóstico e como preditor de recorrência e resposta ao tratamento no cancro da próstata

Aplicação clínica	Análise do cfDNA	
Diagnóstico	Hipermetilação dos genes <i>RASSF1</i> , <i>GSTP1</i> e <i>RARB2</i> nos doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis) ³²	cfDNA como biomarcador de diagnóstico no CaP
	Um painel de variações cromossómicas detetado permite discriminar doentes com CaP de indivíduos saudáveis, homens com HBP e prostatite ³³	
	Níveis mais elevados de cfDNA plasmáticos associados ao CaP (<i>versus</i> HBP) ³⁴	
Preditor de recorrência	Níveis de cfDNA plasmáticos mais elevados em doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis) ³⁵	Uma metilação aberrante do cftDNA constitui um preditor precoce de recorrência da doença
	Hipermetilação dos genes <i>SRD5A2</i> e <i>CYP11A1</i> nos doentes com CaP com recorrência bioquímica após prostatectomia radical ³⁶	
Prognóstico	Concentrações crescentes de cftDNA nos doentes com mCRPC correlacionam-se com marcadores globais de carga tumoral (FA e LDH), evolução clínica significativamente pior ³⁷ e progressão imagiológica, ³⁸ constituindo um preditor independente de sobrevida global ³⁹	O aparecimento de amplificações focais de novo pode ser usado como um biomarcador prognóstico no follow-up dos doentes, especialmente o ganho de cópias do gene AR
	O surgimento de novas amplificações focais (gene <i>AR</i> e gene <i>MYC</i>) ocorre em 40% dos doentes com progressão metastática da doença ⁴⁰	
Preditor de resposta ao tratamento	Um elevado número de cópias do <i>locus AR</i> detetado no plasma de doentes com mCRPC, mas não em doentes com mCSPC ⁴¹	Mutações e ganho do número de cópias do gene AR associa-se consistentemente a resistência à abiraterona e à enzalutamida
	Doentes com mCRPC com menores níveis de cftDNA têm melhor resposta à terapêutica com abiraterona ³⁷ e enzalutamida ⁴² (<i>versus</i> doentes com níveis mais elevados de cftDNA)	
	Mutações no gene <i>AR</i> associadas a resistência à enzalutamida nos doentes com mCRPC ^{43,44}	
	Ganhos no número de cópias do gene <i>CYP17A1</i> e do gene <i>AR</i> associados aos doentes com mCRPC sob abiraterona com sobrevida livre de progressão e sobrevida global mais curtas (<i>versus</i> doentes com mCRPC sem ganho lactato desidrogena no número de cópias), sugerindo que o ganho no número de cópias do gene <i>AR</i> ou do gene <i>CYP17A1</i> pode ser usado como biomarcador preditivo de resistência à abiraterona ⁴⁵	
	Ganho no número de cópias do gene <i>AR</i> associa-se a resistência à abiraterona nos doentes com mCRPC ⁴⁶	
Preditor de resposta ao tratamento	Amplificações e mutações pontuais específicas do gene <i>AR</i> em doentes com mCRPC faz prever um pior desfecho se tratados com abiraterona ou com enzalutamida (<i>versus</i> tratamento com taxanos) ⁴⁷	
	Diminuição dos níveis plasmáticos de GSTP1 metilado após quimioterapia, sugerindo que a metilação do GSTP1 é um potencial marcador de predição de resposta à quimioterapia ⁴⁸	

CaP - cancro da próstata, HBP - hiperplasia benigna da próstata, AR - recetor dos androgénios, mCRPC - cancro da próstata metastizado resistente à castração, mCSPC - cancro da próstata metastizado sensível à castração, FA - fosfatase alcalina, LDH [adaptado de Di Meo 2017]⁸¹

Resumidamente, as amplificações e mutações do gene AR correlacionam-se com pior prognóstico. O aparecimento, num dado momento, de novas alterações genómicas pode indicar progressão da doença, ao mesmo tempo que aponta para novos mecanismos de resistência que podem ser direcionados terapêuticamente. Portanto, no contexto da biópsia líquida, o cftDNA

será especialmente útil para a análise seriada ao longo do curso da doença.

Mutações noutros Genes:

Existem estudos que se têm focado na linha germinativa e nos defeitos somáticos adquiridos na reparação do DNA envolvendo



Tabela 2. Frequência de genes alterados nos doentes com cancro da próstata metastizado

Gene	Frequência
<i>AR</i>	20% - 64,7% (amplificações) ^{50,53,54}
(amplificações e mutações pontuais - <i>T8T8A</i> , <i>L702H</i>)	22% (mutações) ⁵⁴ 48% (mutações e/ou amplificações) na contagem basal de doentes com mCRPC ⁴² 60% (mutações e/ou amplificações) na progressão de doentes com mCRPC ⁴²
<i>SPOP</i>	8,8% ⁵⁰
<i>BRCA 2</i>	5% - 14% ^{51,52,54}
<i>ATM</i>	1,6 % - 10% ^{51,52}
<i>CHEK2</i>	1,9% - 6% ^{51,52}
<i>BRCA1</i>	0,9% - 6% ^{51,52,54}
<i>RAD51D</i>	0,4% ⁵²
<i>PALB2</i>	0,4% ⁵²
<i>PTEN</i>	20% ⁵³
<i>PT53</i>	36% ⁵⁴
<i>APC</i>	10% ⁵⁴
<i>NF1</i>	9% ⁵⁴
<i>EGFR</i>	6% ⁵⁴
<i>CTNNB1</i>	6% ⁵⁴
<i>ARID1A</i>	6% ⁵⁴
<i>PIK3CA</i>	5% ⁵⁴
<i>MYC</i>	20% ⁵⁴
<i>BRAF</i>	18% ⁵⁴

genes como o *BRCA1* e *2*, *ATM* e o *PALB2*.^{52,55} A presença de mutações germinativas nesses genes foi associada a um risco significativamente aumentado de CaP metastático, doença mais agressiva e pior resposta à terapêutica dirigida ao *AR*,⁵² sendo que mutações somáticas adquiridas também são observadas em frequências muito mais altas nos tumores que progredem para mCRPC.^{55,56}

Os doentes com mCRPC portadores de mutações germinativas *BRCA2* apresentam progressão significativamente pior e menor tempo de sobrevida livre de progressão quando tratados com abiraterona ou enzalutamida.⁵⁷ Por outro lado, os doentes com alterações nos genes de reparação do DNA parecem responder à quimioterapia ou ao inibidor da PARP (obaparib), especialmente no caso de mutações *BRCA*,^{51,58} estando descrito que uma redução = 50% do cfDNA se associa a melhor sobrevida global e a sobrevida livre de progressão radiográfica nas 8 semanas após o tratamento com olaparib.⁵⁹

Estes achados revelam a necessidade de se estabelecerem estratégias de tratamento guiadas por biomarcadores no CaP avançado, sugerindo que a análise do cfDNA pode ser usada para auxiliar na decisão mais precoce de se optar pela quimioterapia ou pela inibição da PARP.

microRNA:

Lee, em 1993, identificou o primeiro microRNA: o “lin-4”.⁶⁰ Atualmente já existem 38589 microRNAs registados na miRBase.⁶¹ Os miRNAs são pequenos segmentos de 18-22 nucleotídeos não codificantes. Um único miRNA é capaz de regular centenas de genes diferentes. A modificação na expressão de um miRNA pode afetar um conjunto de processos biológicos, podendo constituir o gatilho para a tumorigénese e/ou afetar a progressão da doença.³⁰

No caso do cancro, a importância dos miRNAs relaciona-se com o facto destes se localizarem em regiões genómicas “frágeis” muitas vezes alteradas nos tumores.⁶² A expressão de miRNAs forma uma espécie de assinatura, composta por um conjunto de miRNAs sobreexpressos/subexpressos, capaz de identificar o cancro em causa.⁶³

miRNAs podem ser detetados a circular livremente no sangue periférico de doentes com CaP e, nesse sentido são vistos como potenciais biomarcadores, com especial interesse no CaP avançado.

O papel dos miRNAs na oncogénese relaciona-se com o facto destes serem capazes de inibir genes supressores tumorais (por exemplo o *PTEN*) ou por outro lado estimular oncogenes (por exemplo o *MYC* e o *RAS*)⁶⁴⁻⁶⁸

Existem miRNAs que se parecem correlacionar com o CaP, com o prognóstico dos doentes com mCRPC e com a quimiorresistência.^{64,69-72} A sua expressão está descrita nas Tabela 3 e Tabela 4.

Aplicações Clínicas:

A identificação de alterações na regulação de certos miRNAs permite diferenciar indivíduos com CaP de indivíduos saudáveis (ou com doença benigna).^{64,69,74-77,79} Por exemplo, a expressão do miR-15 e do miR-16 séricos está diminuída ou ausente no caso do CaP (*versus* indivíduos saudáveis, doentes com prostatite crónica ou hiperplasia benigna da próstata (HBP)).⁶⁴

No caso do miR-141, a sua sobre-expressão já foi amplamente associada ao CaP: está sobre-expresso nos doentes com CaP (*versus* doentes saudáveis ou com doença benigna),^{69,74-81} com sobre-expressão mais marcada no mCRPC (*versus* CaP localizado),⁸¹ e níveis mais elevados a correlacionarem-se com doença metastática mais extensa.⁸⁰

Estes resultados sugerem que alterações nos níveis de miRNAs plasmáticos permitem estratificar a agressividade do tumor.⁷⁰ Por exemplo, está descrito que um painel que demonstre

**Tabela 3:** miRNAs identificados com potencial utilidade como biomarcadores no cancro da próstata

miRNA	Expressão	Biomarcador	Efeito
let-7a	↓	Diagnóstico Prognóstico	Expressão diminuída no CaP (<i>versus</i> HBP); Expressão diminuída confere maior risco de progressão ⁷⁴
miR-9*	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP metastático ⁷⁵
Família miR-15a/miR-16-1	↓/∅	Diagnóstico Prognóstico	Expressão diminuída nos doentes com CaP (<i>versus</i> controlos saudáveis, doentes com prostatite crónica e HBP); Níveis muito baixos ou inexistentes associados a estadios metastáticos ⁶⁴
miR-20a	↓	Preditivo Prognóstico	Expressão diminuída (ou inalterada) após quimioterapia com docetaxel associada a pior sobrevida global ⁷²
miR-21	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis) ⁷⁶
	↑	Prognóstico	Sobre-expressão em doentes com CaP em estadio mais avançado ⁷⁰
	↑	Diagnóstico Prognóstico	Sobre-expressão em doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis); Níveis mais elevados a associados a doença metastizada (<i>versus</i> doença localizada) ⁶⁹
	↑	Preditivo	Sobre-expressão nos doentes com mCRPC; Níveis mais elevados associados a resistência ao docetaxel ⁷¹
miR-24	↓	Prognóstico	Diminuído no CaP (indivíduos saudáveis>baixo risco>risco intermédio>alto risco) ⁷⁷
miR-93	↑	Diagnóstico	Sobre-expressão no CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis)
		Prognóstico	Níveis progressivamente mais elevados nos tumores mais agressivos ⁷⁷
miR-106a	↑	Prognóstico	Sobre-expressão no CaP agressivo (<i>versus</i> CaP indolente) ⁷⁸
	↑	Prognóstico	Aumentado no CaP:(alto risco >risco intermédio>baixo risco>indivíduos saudáveis) ⁷⁷
	↑	Diagnóstico	Constitui uma assinatura de miRNAs que permite distinguir CaP e HBP em doentes com PSA elevado ⁷⁹
miR-106b	↑	Diagnóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis) ⁷⁶
miR-130b	↓	Diagnóstico	Constitui uma assinatura de miRNAs que permite distinguir CaP e HBP em doentes com PSA elevado ⁷⁹
miR-135a*	↓	Prognóstico	Expressão diminuída no CaP agressivo (<i>versus</i> CaP indolente) ⁷⁸
miR-141	↑	Diagnóstico	Sobre-expressão no CaP (<i>versus</i> HBP) ⁷⁴
	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP metastizado ⁷⁵
	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos doentes com metástases ósseas, com níveis mais elevados a correlacionarem-se com a presença de mais de lesões ⁸⁰
	↑	Prognóstico	Sobre-expressão no mCRPC (<i>versus</i> CaP localizado de baixo risco) ⁸¹
	↑	Prognóstico	Sobre-expressão em doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis), com níveis mais elevados a associarem-se a doença metastizada (vs.doença localizada) ⁶⁹
	↑	Diagnóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis) ⁷⁶



miRNA	Expressão	Biomarcador	Efeito
miR-146a	↓	Preditivo Prognóstico	Sub-expressão previamente à quimioterapia com docetaxel associada a não resposta do PSA dos doentes com mCRPC ⁷²
Família miR-200	↑	Preditivo Prognóstico	Sobre-expressão previamente à quimioterapia com docetaxel associa-se a resistência à terapêutica e menor sobrevida nos doentes com mCRPC ⁷²
miR-221	↑	Diagnóstico Prognóstico	Sobre-expressão em doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis), com níveis mais elevados a associarem-se a doença metastizada (<i>versus</i> doença localizada) ⁶⁹
miR-222	↓ ↑	Preditivo	Prognóstico Dependendo do contexto, o miR-222 pode ter funções oncogénicas ou supressoras tumorais. Daí que tanto a sua sub-expressão ou sobre-expressão possam ter resultados adversos: Sub-expressão previamente à quimioterapia com docetaxel associa-se a fraca resposta do PSA nos doentes com mCRPC ; Sobre-expressão resulta em proliferação celular ⁷²
miR-223	↓ ↑	Prognóstico Diagnóstico	Dependendo do contexto, o miR-223 pode ter funções oncogénicas ou supressoras tumorais. Daí que tanto a sua sub-expressão ou sobre-expressão possam ter resultados adversos: Sub-expresso no CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis); Sobre-expresso nos tumores de alto risco <i>versus</i> baixo risco ⁷⁷
	↓	Diagnóstico	Faz parte de uma assinatura de miRNAs que permite distinguir CaP e HBP em doentes com PSA elevado ⁷⁹
miR-301b	↑	Preditivo Prognóstico	Sobre-expressão previamente à quimioterapia com docetaxel associa-se a fraca resposta do PSA nos doentes com mCRPC⁷²
miR-375	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP metastático⁷⁵
	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos tumores de alto risco e no mCRPC (<i>versus</i> tumores de baixo risco) ⁸¹
	↑	Diagnóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP (<i>versus</i> indivíduos saudáveis) ⁷⁶
miR-378	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos tumores de alto risco e no mCRPC (<i>versus</i> tumores localizados de baixo risco) ⁸¹
miR-409-3p	↓	Prognóstico	Expressão diminuída no mCRPC (<i>versus</i> CaP localizado de baixo risco) ⁸¹
miR-429	↑	Prognóstico Preditivo	Sobre-expressão previamente à quimioterapia com docetaxel associa-se a resistência à terapêutica e menor sobrevida nos doentes com mCRPC⁷²
miR-433	↑	Prognóstico	Sobre-expressão no CaP agressivo (<i>versus</i> CaP indolente) ⁷⁸
miR-451	↑	Diagnóstico Prognóstico	Sobre-expressão nos tumores de alto risco (<i>versus</i> indivíduos saudáveis) ⁷⁷
miR-561a-3p	↑	Prognóstico	Sobre-expressão nos doentes com CaP metastático⁷⁵

Realce dos miRNAs com papel prognóstico e preditivo no cancro da próstata metastizado

CaP - cancro da próstata; HBP - hiperplasia benigna da próstata; mCRPC - cancro da próstata metastizado resistente à castração;
PSA - antígeno específico da próstata

Adaptado de Hoey (2019)⁹⁹

**Tabela 4.** Assinaturas de miRNAs e potencial utilidade do cancro da próstata

Assinaturas de miRNAs		Resultados
miR-24 + miR-223 miR-375	↓ ↑	Distinção entre CaP indolente versus CaP agressivo em doentes em vigilância ativa; Os autores sugerem usar esta assinatura de 3 mi-RNAs + PSA para detetar doença agressiva ⁸²
miR-106a + miR-433 miR-135a* + miR-200c + miR-605	↑ ↓	Distinção entre CaP agressivo de muito alto risco (versus CaP indolente) ⁷⁸
miR-24 + miR-223 miR-93 + miR-106a + miR-451	↓ ↑	Distinção entre doentes com CaP versus Individuos saudáveis ⁷⁷
Rácios: miR-106a/miR-130b miR-106a/miR-223	↑ [rácios mais elevados associam-se a CaP]	Distinção entre doentes com CaP e doentes com HBP (com PSA elevado) ⁷⁸
miR-20a, miR-21 e miR-145	↑	Distinção entre doentes com risco intermédio versus baixo risco (<i>score</i> D'Amico) ⁷⁰
miR-20a, miR-21, miR-145 e miR-221	↑	Distinção entre doentes com alto risco versus baixo risco (<i>score</i> D'Amico) ⁷⁹
miR-200a + miR-200b + miR-429 (família miR-200)	↑	A sobreexpressão da família miR-200 detetada antes de se instituir o tratamento com docetaxel é preditiva de pior sobrevida global nos doentes mCRPC, com resistência ao tratamento com docetaxel ⁷²
miR-375 + miR-378* + miR-141 miR-409-3p	↑ ↓	Distinção entre mCRPC (versus CaP localizado de baixo risco) ⁸¹
miR-96 + miR-183 miR-145 + miR-221	↑ ↓	Distinção entre CaP e controlos saudáveis; Maior agressividade tumoral; Maior risco de metastização; Pior sobrevida global ⁸³
miR-15 + miR-16 miR-21	↓ ↑	Predição de um pior prognóstico no CaP ⁶⁶
miR-141, miR-21, e miR-375	↑	Distinção entre doentes com CaP e saudáveis ⁷⁶
Realce dos painéis de miRNAs com papel prognóstico e preditivo no cancro da próstata metastizado		
CaP - cancro da próstata; HBP - hiperplasia benigna da próstata; mCRPC - cancro da próstata metastizado resistente à castração; PSA - antígeno específico da próstata		

a perda do miR-15 e do miR-16 e a sobreexpressão do miR-21 representa uma assinatura promissora no que concerne à predição de um pior prognóstico no CaP,⁶⁶ já que miR-15 e miR-16 são microRNAs supressores tumorais, cuja expressão está diminuída nos doentes com CaP, com níveis muito baixos ou inexistentes associados a estadios metastáticos.⁶⁴ Já o miR-21 é um onco-miRNA, que promove a proliferação celular, a invasão e

a diminuição da apoptose, cuja sobre-expressão se associa a progressão da doença.⁶⁹

Existem alguns microRNAs estudados no contexto da resposta ao tratamento em doentes com mCRPC. Os doentes que não respondem ao docetaxel apresentam níveis de microRNAs da família miR-200 mais elevados antes do início do tratamento com docetaxel (ou níveis diminuídos/inalterados de miR-20a



após o tratamento), pelo que a sua deteção parece ser preditiva de não resposta ao docetaxel e consequentemente menor sobrevida.⁷²

O miR-21 (onco-miRNA) também está sobre-expresso nos doentes com mCRPC, sendo que a expressão de níveis mais elevados se associa a quimiorresistência.⁷¹

A identificação de miRNAs permitirá, no futuro, criar painéis com potencial diagnóstico, prognóstico e preditivo de resposta às terapêuticas, auxiliando na tomada de decisão em oncologia prostática.

Vesículas extracelulares:

As EVs são uma classe heterogênea de partículas com um tamanho que varia de 50 nm-10 µm e que são liberadas por qualquer célula.⁸⁴ O seu conteúdo é muito específico, transportando RNA, proteínas e metabolitos e sua função é partilhar essa informação molecular entre células, podendo dessa forma modificar a atividade da célula recetora.⁸⁵

No caso dos doentes com cancro, há um aumento do número de EVs circulantes, cujo conteúdo representa o local de origem, pelo que a sua análise pode fornecer informação acerca do tumor, constituindo uma fonte de biomarcadores.⁸⁴

As vesículas extracelulares são subdivididas em exossomas, ectossomas e oncosomas. Os exossomas foram descritos pela primeira vez por Pan e Johnstone em 1983⁸⁶ e são um subtipo de EV com 50-100 nm de diâmetro que podem ter origem em células benignas e malignas. Os ectossomas e os oncosomas (1-10 µm) originam-se preferencialmente de células malignas.^{84,87}

Os exossomas estão diretamente envolvidos na carcinogénese e na metastização do CaP, ao transportarem proteínas e material genético que reduzem a capacidade apoptótica, aumentam a proliferação celular e induzem a migração celular. Para além disso, são capazes de afetar a fusão e diferenciação osteoclástica, favorecendo a formação de nichos metastáticos.⁸⁸

Alguns miRNAs exossomais estão descritos como estando implicados no desenvolvimento e progressão do CaP.^{89,90} Níveis mais elevados de miR-1290 e miR-375 em homens com mCRPC associam-se de forma significativa a pior sobrevida global, independentemente da terapia.⁹⁰ A sobre-expressão do miR-1246 exossomal também se correlaciona com o grau patológico, a presença de metástases, pior prognóstico e maior agressividade do tumor.⁹¹

As EVs também parecem ter um papel no desenvolvimento de resistência às terapêuticas em doentes com CaP, podendo dessa forma ser usadas como potenciais biomarcadores de resistência. Por exemplo, a monitoração quantitativa dos exossomas pode auxiliar na identificação de quimiorresistência, uma vez que se objetivam alterações na quantidade de exossomas após resistência à quimioterapia.⁹²

A evolução contínua na deteção e análise diferencial das EVs permitirá caracterizar melhor o seu papel no CaP, com as devidas implicações na sua potencial aplicação clínica.

Conclusão:

A biópsia líquida no CaP é hoje uma realidade na prática clínica, com a quantificação de CTCs aprovada pela FDA para a monitorização do mCRPC. Com certeza que esta aprovação abrirá portas para futuras aprovações na inclusão de mais biomarcadores.

O papel dos biomarcadores é mais efetivo na doença disseminada, o que se justifica pela sua maior quantidade em circulação. Assim, a biópsia líquida constitui uma mais-valia para o *follow-up* destes doentes, especialmente se usada como variável contínua. O resultado da análise destes biomarcadores fornece informação sobre o prognóstico dos doentes com cancro metastizado, assim como prediz a resposta à terapêutica.

O futuro assentará na perspetiva de se combinarem vários algoritmos diferentes e complementares na biópsia líquida, criando um painel de biomarcadores que funcionem como uma ferramenta com elevada acuidade prognóstica e preditiva, incluindo numa só análise a deteção e caracterização de CTCs, cftDNA, miRNAs e/ou exossomas, que poderá ser usada na monitorização minimamente invasiva dos doentes.

Apesar destas promessas, a biópsia líquida como ferramenta de diagnóstico, prognóstico, bem como o seu papel na predição de resposta aos tratamentos necessita ainda de ser validada em mais e maiores ensaios clínicos, sendo a próxima geração de estudos a chave para estabelecer definitivamente a aplicabilidade clínica destes biomarcadores, respondendo à questão central: *as decisões terapêuticas baseadas nos resultados da biópsia líquida representarão uma melhoria significativa no curso da doença, com benefício para o doente?* ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.



*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Joana Glória

Rua da Casticeira, 186 – Borralha

3750-864 Águeda

joana_gloria@hotmail.com

Recebido/Received: 2019-04-15

Aceite/Accepted: 2020-02-23

Publicado / Published: 2020-07-20

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Referências

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
- Vandekerckhove G, Chi KN, Wyatt AW. Clinical utility of emerging liquid biomarkers in advanced prostate cancer. *Cancer Genet*. 2018;228-9:151-8.
- Morrison GJ, Goldkorn A. Development and Application of Liquid Biopsies in Metastatic Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:35.
- Riaz IB, Wang L, Kohli M. Liquid biopsy approach in the management of prostate cancer. *Transl Res*. 2018;201:60-70. doi: 10.1016/j.trsl.2018.05.004.
- Hegemann M, Stenzl A, Bedke J, Chi KN, Black PC, Todenhofer T. Liquid biopsy: ready to guide therapy in advanced prostate cancer? *BJU Int*. 2016;118:855-63.
- Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Aust Med J*. 1869;14:146-9.
- Zainfeld D, Goldkorn A. Liquid Biopsy in Prostate Cancer: Circulating Tumor Cells and Beyond. *Cancer Treat Res*. 2018;175:87-104.
- Alix-Panabieres C, Pantel K. Technologies for detection of circulating tumor cells: facts and vision. *Lab Chip*. 2014;14:57-62.
- de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6302-9.
- Goldkorn A PM, Agarwal N, Hussain M, Lara P, Vaena DA, et al. Circulating tumor cells (CTCs) in SWOG S1216: A phase 3 multicenter trial in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol*. 2016;34.
- Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E. Immunomagnetic quantification of circulating tumor cells as a prognostic factor of androgen deprivation responsiveness in patients with hormone naive metastatic prostate cancer. *J Urol*. 2008;180:1342-7.
- Goodman OB, Jr., Symanowski JT, Loudyi A, Fink LM, Ward DC, Vogelzang NJ. Circulating tumor cells as a predictive biomarker in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2011;9:31-8.
- Lorente D, Olmos D, Mateo J, Bianchini D, Seed G, Fleisher M, et al. Decline in Circulating Tumor Cell Count and Treatment Outcome in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70:985-92.
- Goldkorn A, Ely B, Quinn DI, Tangen CM, Fink LM, Xu T, et al. Circulating tumor cell counts are prognostic of overall survival in SWOG S0421: a phase III trial of docetaxel with or without atrasentan for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:1136-42.
- Scher HI, Heller G, Molina A, Attard G, Danila DC, Jia X, et al. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:1348-55.
- Magbanua MJ, Sosa EV, Scott JH, Simko J, Collins C, Pinkel D, et al. Isolation and genomic analysis of circulating tumor cells from castration resistant metastatic prostate cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:78.
- Jiang Y, Palma JF, Agus DB, Wang Y, Gross ME. Detection of androgen receptor mutations in circulating tumor cells in castration-resistant prostate cancer. *Clin Chem*. 2010;56:1492-5.
- Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*. 2011;71:6019-29.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1028-38.
- De Laere B, van Dam PJ, Whittington T, Mayrhofer M, Diaz EH, Van den Eynden G, et al. Comprehensive Profiling of the Androgen Receptor in Liquid Biopsies from Castration-resistant Prostate Cancer Reveals Novel Intra-AR Structural Variation and Splice Variant Expression Patterns. *Eur Urol*. 2017;72:192-200.
- Antonarakis ES, Lu C, Lubber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1:582-91.
- Antonarakis ES, Lu C, Lubber B, Wang H, Chen Y, Zhu Y, et al. Clinical Significance of Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA Detection in Circulating Tumor Cells of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With First- and Second-Line Abiraterone and Enzalutamide. *J Clin Oncol*. 2017;35:2149-56.
- McDaniel AS, Ferraldeschi R, Krupa R, Landers M, Graf R, Louw J, et al. Phenotypic diversity of circulating tumour cells in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2017;120:E30-E44.
- Scher HI, Graf RP, Schreiber NA, McLaughlin B, Jendrisak A, Wang Y, et al. Phenotypic Heterogeneity of Circulating Tumor Cells Informs Clinical Decisions between AR Signaling Inhibitors and Taxanes in Metastatic Prostate Cancer. *Cancer Res*. 2017;77:5687-98.
- Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, Reid AH, Vickers E, A'Hern R, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69:2912-8.
- Reig O, Marin-Aguilera M, Carrera G, Jimenez N, Pare L, Garcia-Recio S, et al. TMPRSS2-ERG in Blood and Docetaxel Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70:709-13.
- Punnoose EA, Ferraldeschi R, Szafer-Glusman E, Tucker EK, Mohan S, Flohr P, et al. PTEN loss in circulating tumour cells correlates with PTEN loss in fresh tumour tissue from castration-resistant prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2015;113:1225-33.
- Goldkorn A, Ely B, Tangen CM, Tai YC, Xu T, Li H, et al. Circulating tumor cell telomerase activity as a prognostic marker for overall survival in SWOG 0421: a phase III metastatic castration resistant prostate cancer trial. *Int J Cancer*. 2015;136:1856-62.
- Xu T, Lu B, Tai YC, Goldkorn A. A cancer detection platform which measures telomerase activity from live circulating tumor cells captured on a microfilter. *Cancer Res*. 2010;70:6420-6.
- Marrugo-Ramirez J, Mir M, Samitier J. Blood-Based Cancer Biomarkers in Liquid Biopsy: A Promising Non-Invasive Alternative to Tissue Biopsy. *Int J Mol Sci*. 2018;19 pii: E2877. doi: 10.3390/ijms19102877.
- Di Meo A, Bartlett J, Cheng Y, Pasic MD, Yousef GM. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies. *Mol Cancer*. 2017;16:80.
- Sunami E, Shinozaki M, Higano CS, Wollman R, Dorff TB, Tucker SJ, et al. Multimarker circulating DNA assay for assessing blood of prostate cancer patients. *Clin Chem*. 2009;55:559-67.
- Schutz E, Akbari MR, Beck J, Urnovitz H, Zhang WW, Bornemann-Kolatzki K, et al. Chromosomal instability in cell-free DNA is a serum biomarker for prostate cancer. *Clin Chem*. 2015;61:239-48.
- Chun FK, Muller I, Lange I, Friedrich MG, Erbersdobler A, Karakiewicz PI, et al. Circulating tumour-associated plasma DNA represents an independent and informative predictor of prostate cancer. *BJU Int*. 2006;98:544-8.
- Altimari A, Grigioni AD, Benedettini E, Gabusi E, Schiavina R, Martinelli A, et al. Diagnostic role of circulating free plasma DNA detection in patients with localized prostate cancer. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:756-62.
- Horning AM, Awe JA, Wang CM, Liu J, Lai Z, Wang VY, et al. DNA methylation screening of primary prostate tumors identifies SRD5A2 and CYP11A1 as candidate markers for assessing risk of biochemical recurrence. *Prostate*. 2015;75:1790-801.
- Romanel A, Gasi Tandefelt D, Conteduca V, Jayaram A, Casiraghi N, Wetterkog D, et al. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7:312re10.
- Kwee S, Song M-A, Cheng I, Loo L, Tiirikainen M. Measurement of Circulating Cell-Free DNA in Relation to 18F-Fluorocholine PET/CT Imaging in Chemotherapy-Treated Advanced Prostate Cancer. *Clinical and Translational Science*. 2012;5:65-70.
- Kienel A, Porres D, Heidenreich A, Pfister D. cfDNA as a Prognostic Marker of Response to Taxane Based Chemotherapy in Patients with Prostate Cancer. *J Urol*. 2015;194:966-71.
- Ulz P, Belic J, Graf R, Auer M, Lafer I, Fischereider K, et al. Whole-genome plasma sequencing reveals focal amplifications as a driving force in metastatic prostate cancer. *Nat Commun*. 2016;7:12008.
- Heitzer E, Ulz P, Belic J, Gutsch S, Quehenberger F, Fischereider K, et al. Tumor-associated copy number changes in the circulation of patients with prostate cancer identified through whole-genome sequencing. *Genome Med*. 2013;5:30.
- Wyatt AW, Azad AA, Volik SV, Annala M, Beja K, McConeghy B, et al. Genomic Alterations in Cell-Free DNA and Enzalutamide Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2:1598-606.



43. Azad AA, Volik SV, Wyatt AW, Haegert A, Le Bihan S, Bell RH, et al. Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21:2315-24.
44. Lallous N, Volik SV, Awrey S, Leblanc E, Tse R, Murillo J, et al. Functional analysis of androgen receptor mutations that confer anti-androgen resistance identified in circulating cell-free DNA from prostate cancer patients. *Genome Biol.* 2016;17:10.
45. Salvi S, Casadio V, Conteduca V, Burgio SL, Menna C, Bianchi E, et al. Circulating cell-free AR and CYP17A1 copy number variations may associate with outcome of metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Br J Cancer.* 2015;112:1717-24.
46. Carreira S, Romanel A, Goodall J, Grist E, Ferraldeschi R, Miranda S, et al. Tumor clone dynamics in lethal prostate cancer. *Sci Transl Med.* 2014;6:254ra125.
47. Conteduca V, Watterskog D, Sharabiani MTA, Grande E, Fernandez-Perez MP, Jayaram A, et al. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. *Ann Oncol.* 2017;28:1508-16.
48. Mahon KL, Qu W, Devaney J, Paul C, Castillo L, Wykes RJ, et al. Methylated Glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer.* 2014;111:1802-9.
49. Wroclawski ML, Serpa-Neto A, Fonseca FL, Castro-Neves-Neto O, Pompeo AS, Machado MT, et al. Cell-free plasma DNA as biochemical biomarker for the diagnosis and follow-up of prostate cancer patients. *Tumour Biol.* 2013;34:2921-7.
50. Wyatt AW, Annala M, Aggarwal R, Beja K, Feng F, Youngren J, et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109. doi: 10.1093/jnci/djx118.
51. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1697-708.
52. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:443-53.
53. Xia S, Kohli M, Du M, Dittmar RL, Lee A, Nandy D, et al. Plasma genetic and genomic abnormalities predict treatment response and clinical outcome in advanced prostate cancer. *Oncotarget.* 2015;6:16411-21.
54. Sonpavde G, Agarwal N, Pond GR, Nagy RJ, Nussenzveig RH, Hahn AW, et al. Circulating tumor DNA alterations in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2019;125:1459-69. doi: 10.1002/cncr.31959.
55. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161:1215-28.
56. Kumar A, Coleman I, Morrissey C, Zhang X, True LD, Gulati R, et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med.* 2016;22:369-78.
57. Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, et al. Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;72:34-42.
58. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361:123-34.
59. Goodall J, Mateo J, Yuan W, Mossop H, Porta N, Miranda S, et al. Circulating Cell-Free DNA to Guide Prostate Cancer Treatment with PARP Inhibition. *Cancer Discov.* 2017;7:1006-17.
60. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75:843-54.
61. Kozomara A, Birgaoum N, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019;47:D155-D62.
62. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004;431:350-5.
63. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:2257-61.
64. Zidan HE, Abdul-Maksoud RS, Elsayed WSH, Desoky EAM. Diagnostic and prognostic value of serum miR-15a and miR-16-1 expression among Egyptian patients with prostate cancer. *IUBMB Life.* 2018;70:437-44.
65. Musumeci M, Coppola V, Addario A, Patrizi M, Maugeri-Sacca M, Memeo L, et al. Control of tumor and microenvironment cross-talk by miR-15a and miR-16 in prostate cancer. *Oncogene.* 2011;30:4231-42.
66. Bonci D, De Maria R. miR-15/miR-16 loss, miR-21 upregulation, or deregulation of their target genes predicts poor prognosis in prostate cancer patients. *Mol Cell Oncol.* 2016;3:e1109744.
67. Jin W, Chen F, Wang K, Song Y, Fei X, Wu B. miR-15a/miR-16 cluster inhibits invasion of prostate cancer cells by suppressing TGF-beta signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;104:637-44.
68. Hasegawa T, Glavich GJ, Pahuski M, Short A, Semmes OJ, Yang L, et al. Characterization and Evidence of the miR-888 Cluster as a Novel Cancer Network in Prostate. *Mol Cancer Res.* 2018;16:669-81.
69. Yaman Agaoglu F, Kovancilar M, Dizdar Y, Darendeliler E, Holdenrieder S, Dalay N, et al. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. *Tumour Biol.* 2011;32:583-8.
70. Shen J, Hruby GW, McKiernan JM, Gurvich I, Lipsky MJ, Benson MC, et al. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. *Prostate.* 2012;72:1469-77.
71. Zhang HL, Yang LF, Zhu Y, Yao XD, Zhang SL, Dai B, et al. Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy. *Prostate.* 2011;71:326-31.
72. Lin HM, Castillo L, Mahon KL, Chiam K, Lee BY, Nguyen Q, et al. Circulating microRNAs are associated with docetaxel chemotherapy outcome in castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer.* 2014;110:2462-71.
73. Hoey C, Liu SK. Circulating blood miRNAs for prostate cancer risk stratification: miRroring the underlying tumor biology with liquid biopsies. *Res Rep Urol.* 2019;11:29-42.
74. Kelly BD, Miller N, Sweeney KJ, Durkan GC, Rogers E, Walsh K, et al. A Circulating MicroRNA Signature as a Biomarker for Prostate Cancer in a High Risk Group. *J Clin Med.* 2015;4:1369-79.
75. Brase JC, Johannes M, Schlomm T, Falth M, Haese A, Steuber T, et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer.* 2011;128:608-16.
76. Porzycki P, Ciszkowicz E, Semik M, Tyrka M. Combination of three miRNA (miR-141, miR-21, and miR-375) as potential diagnostic tool for prostate cancer recognition. *Int Urol Nephrol.* 2018;50:1619-26.
77. Moltzahn F, Olshen AB, Baehner L, Peek A, Fong L, Stoppler H, et al. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients. *Cancer Res.* 2011;71:550-60.
78. Alhasan AH, Scott AW, Wu JJ, Feng G, Meeks JJ, Thaxton CS, et al. Circulating microRNA signature for the diagnosis of very high-risk prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:10655-60.
79. Sharova E, Grassi A, Marcer A, Ruggero K, Pinto F, Bassi P, et al. A circulating miRNA assay as a first-line test for prostate cancer screening. *Br J Cancer.* 2016;114:1362-6.
80. Zhang HL, Qin XJ, Cao DL, Zhu Y, Yao XD, Zhang SL, et al. An elevated serum miR-141 level in patients with bone-metastatic prostate cancer is correlated with more bone lesions. *Asian J Androl.* 2013;15:231-5.
81. Nguyen HC, Xie W, Yang M, Hsieh CL, Drouin S, Lee GS, et al. Expression differences of circulating microRNAs in metastatic castration resistant prostate cancer and low-risk, localized prostate cancer. *Prostate.* 2013;73:346-54.
82. Liu RSC, Olkhov-Mitsel E, Jayapala R, Zhao F, Comisso K, Klotz L, et al. Assessment of Serum microRNA Biomarkers to Predict Reclassification of Prostate Cancer in Patients on Active Surveillance. *J Urol.* 2018;199:1475-81.
83. Larne O, Martens-Uzunova E, Hagman Z, Edsjo A, Lippolis G, den Berg MS, et al. miQ—a novel microRNA based diagnostic and prognostic tool for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2013;132:2867-75.
84. Minciacci VR, Zijlstra A, Rubin MA, Di Vizio D. Extracellular vesicles for liquid biopsy in prostate cancer: where are we and where are we headed? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20:251-8.
85. Shah R, Patel T, Freedman JE. Circulating Extracellular Vesicles in Human Disease. *N Engl J Med.* 2018;379:958-66.
86. Pan B-T, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: Selective externalization of the receptor. *Cell.* 1983;33(3):967-78.
87. O'Driscoll L. Expanding on exosomes and ectosomes in cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:2359-62.
88. Giulietti M, Santoni M, Cimadamore A, Carrozza F, Piva F, Cheng L, et al. Exploring Small Extracellular Vesicles for Precision Medicine in Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:221.
89. Sanchez CA, Andahur EI, Valenzuela R, Castellon EA, Fulla JA, Ramos CG, et al. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche. *Oncotarget.* 2016;7:3993-4008.
90. Huang X, Yuan T, Liang M, Du M, Xia S, Dittmar R, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67:33-41.
91. Bhagirath D, Yang TL, Bucay N, Sekhon K, Majid S, Shahyari V, et al. microRNA-1246 Is an Exosomal Biomarker for Aggressive Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2018;78:1833-44.
92. Kharaziha P, Chioureas D, Rutishauser D, Baltatzis G, Lennartsson L, Fonseca P, et al. Molecular profiling of prostate cancer derived exosomes may reveal a predictive signature for response to docetaxel. *Oncotarget.* 2015;6:21740-54.



Introdução pelo Próprio de Corpos Estranhos na Uretra e Bexiga - Relato de Três Casos Pediátricos

Self-Insertion of Foreign Bodies in Urethra and Bladder: Report of Three Pediatric Cases

Sofia Ferreira de Lima^{1,2}, Ana Cebola², Sara Cordeiro Pereira¹, Rui Alves¹

Abstract

Self-inserted urethrovesical foreign bodies are rare in children. We present three cases and discuss the clinical presentation, diagnosis and management of such patients.

In case 1, a 16-year-old boy introduced a wire into the urethra and partially into the bladder three days before. In case 2, a 4-year-old boy introduced a hairpin in the urethra in the same day. In case 3, a 11-year-old boy introduced a sewing needle in the urethra a few hours before. Cystourethroscopy and suprapubic cystotomy were used to remove the foreign bodies.

The presentation of urethrovesical foreign bodies can vary widely, as can the type of object inserted. Foreign body retrieval is determined by its morphology and the patient's conditions with the aim to minimise urothelial trauma and preserve erectile function. Definitive treatment is usually the endoscopic removal, however sometimes surgical intervention may be required. It is advocated follow-up with long duration, which is necessary to diagnose the long-term complications including urethral stricture.

Keywords: Child; Foreign Bodies; Urethra; Urinary Bladder

Resumo

Os corpos-estranhos introduzidos pelo próprio na uretra e bexiga são raros nas crianças.

Apresentamos três casos e discutimos a sua apresentação clínica, diagnóstico e abordagem.

No caso 1, um jovem de 16 anos introduziu um arame na uretra e parcialmente na bexiga três dias antes. No caso 2, uma criança de 4 anos introduziu um gancho de cabelo na uretra no mesmo dia. No caso 3, um jovem de 11 anos recorreu a urgência por ter introduzido uma agulha de coser na uretra algumas horas antes. Procedeu-se a uretroscopia e cistostomia supra-púbica para remover os corpos estranhos.

A apresentação clínica de corpos estranhos uretrovesicais pode variar significativamente, bem como o tipo de objeto inserido. A abordagem de remoção de corpos estranhos é determinada pela morfologia dos corpos estranhos bem como pelas condições do doente, tendo como objetivo minimizar o trauma urotelial e pre-

servar a função erétil. O tratamento definitivo habitual é a remoção endoscópica, contudo por vezes pode ser necessário intervenção cirúrgica. É recomendado um seguimento de longa-duração, que é necessário para diagnosticar complicações a longo-prazo, nomeadamente estenose da uretra.

Palavras-chave: Bexiga Urinária; Corpos Estranhos; Criança; Uretra

Introduction

Self-inserted intra-vesical and intra-urethral foreign bodies are rare emergencies in Urology. There has been an increase in reports in the last few decades but they are still considered to be rare in children.^{1,2}

Previous studies have reported several items which were found in the urethra and/or the urinary bladder including sharp and lacerating objects (pencils, needles, ball point pens, pen lids, garden wire, copper wire, speaker wire, safety pins), wire-like objects (telephone cables, rubber tubes, feeding tubes, straws, string), thermometers, glass rods, toothbrushes, candles, balloons, hairpins, broken keys, pocket batteries, parts of animals (bones, leeches, squirrel tail, snakes), plants and vegetables (carrot, beans, hay, cucumber, bamboo sticks, grass leaves), pieces of latex gloves, blue tack, intrauterine contraceptive devices, tampons, pessaries, fluids (glue, hot wax) and powders (cocaine).^{2,3}

Most of the intravesical foreign bodies are the result of self-introduction but can also result from medical procedures, migration from the surrounding organs or penetrating injuries.⁴ In selfintroduced foreign bodies most patients usually feel embarrassed, tend to postpone medical help and present usually after multiple removal attempts, which risk urethral injury and foreign body migration.^{2,4,5}

Herein we present three cases of foreign bodies in the urethra, with one of them partially intravesical. We discuss the clinical presentation, diagnosis and management of such patients.

Case Report

Case 1

A sixteen-year-old boy was admitted to the emergency department with a history of self-insertion of a wire three days before. The patient denied symptoms, but his mother noticed blood in his

1 - Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

2 - Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

underwear. He had previous diagnosis of autism. On the physical examination there was blood in meatus. Posteroanterior and lateral pelvic radiogram showed a wire in the region of bulbar urethra and partially introduced into the bladder (Fig. 1). Under general anaesthesia a suprapubic cystotomy was performed and the wire was removed. On the fourth postoperative day the urethral catheter was removed, the patient voided without lower urinary tract symptoms and was discharged. He was on intravenous amoxicillin and clavulanic acid during hospitalization and on oral regimen until a 1-week period treatment was completed. He maintained his regular follow-up with his psychiatric assistant. On the ninth-month evaluation the patient was asymptomatic with a nor-



Figure 1. Posteroanterior and lateral pelvic X-rays showing a hair pin in the urethra and a marble in the rectum

mal uroflow and no signs of urethral stricture. There were no other episodes in the 6 years of follow-up.

Case 2

A 4-year-old boy was admitted to the emergency service with a history of self-introduction of a hairpin in the urethra in the same day. It was associated with dysuria. There was history of self-insertion of an object in the nasal cavity in the previous months. On physical examination there were no signs of trauma of the external genitalia, but a hard mass was palpated in the proximal portion of the penis. A posteroanterior and lateral X-ray of his pelvis demonstrated what appeared to be two foreign bodies (Fig. 2). One of these radio-opaque densities was a hairpin-like structure located in the penis shadow, the other one was round shaped located in the rectum and was thought to be ingested or inserted through anus. Urethroscopy was performed under general anaesthesia and a hairpin was observed in his bulbar urethra. The object was

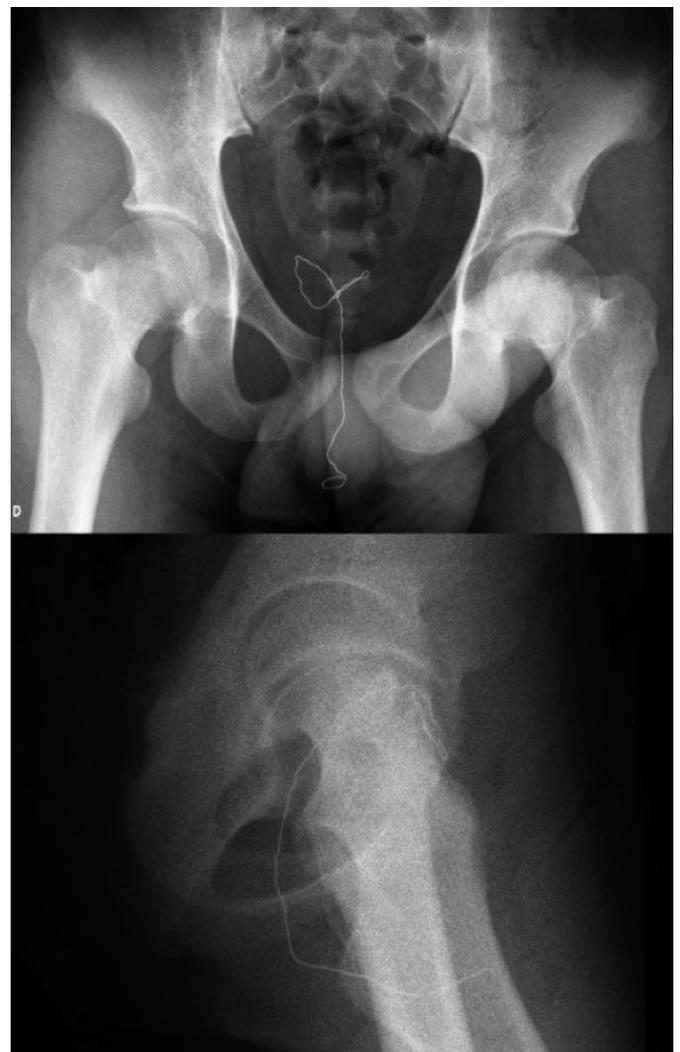


Figure 2. Posteroanterior and lateral pelvic R-rays showing a wire in the urethra partially curled up in the urinary bladder



successfully retrieved endoscopically with grasping forceps. Cystoscopy revealed normal looking bladder mucosa and a discrete hyperaemia of the urethral mucosa. Cefazolin was administered as prophylaxis for a 24 hours period. On the first postoperative day the patient had no haematuria or other urinary symptoms and a glass marble was found on his faeces. He was discharged 24 hours later, after psychiatric evaluation.

Case 3

A 11-year-old boy presented to the emergency department with pain in the penis. He had no other urinary symptoms. On further

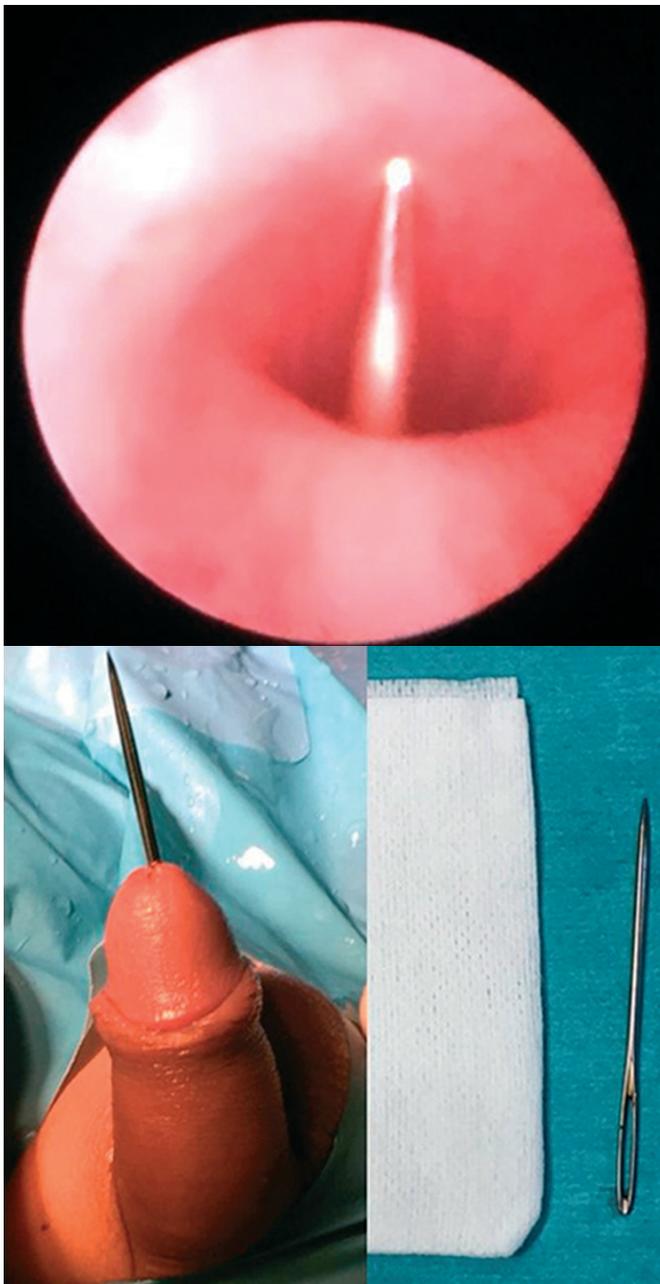


Figure 3. Cystoscopy and surgery photographs showing a needle in the bulbar urethra and its removal



Figure 4. Lateral pelvic X-ray showing a needle in the penis

questioning, he admitted the introduction of a sewing needle in the urethra a few hours before while he was home alone. There was no previous history of similar events. The external genitalia were normal on physical inspection and a needle-like structure was palpated in the bulbar urethra. Posteroanterior and lateral pelvic X-rays revealed a linear radio-opaque foreign body below symphysis pubis, overlying penile soft tissue shadow (Fig. 3). He was treated with antibiotics and analgesics. Urethroscopy showed a sharp sewing needle along the longitudinal axis of the bulbar urethra (Fig. 4). Urethroscopic removal of a tapestry needle, 8 cm long, was performed. Following this procedure, the patient had an uneventful postoperative course and was discharged 24 hours later on a one-week course of broad-spectrum antibiotics. He was referred to a psychological appointment where he kept regular follow-up. Relevant in his history was that he had changed his country residence 6 months before and was now used to stay home alone frequently. He was referred to a children and adolescents protection committee after evaluation of his social context.

Discussion

Foreign body insertions into the lower urinary tract have a low incidence, with males 1.7 times more likely to commit the act than females.^{6,7} Females are at an increased risk for foreign body migration into the bladder due to short urethral length and straight trajectory of the female urethra.^{6,7} The mean age of individuals is 35.8 ± 20 years. Self-introduction of the foreign bodies is rarely seen in children.⁸ Generally, they are firstly observed at the start of the puberty as in cases 2 and 3. As for case 1, self-introduction before puberty is very rare.



Among children, the reasons for self-insertion of foreign bodies may reflect psychiatric disorders, accidental insertions, sexual stimulation, call for attention or simple curiosity. Even though the insertion of foreign bodies into the urinary tract is most commonly done by psychiatric patients, there are still some subjects not suffering from any comorbid psychiatric illnesses.^{1,8}

Urethral and intravesical foreign bodies are important considerations in the differential diagnosis of lower urinary tract symptoms. Clinical presentation may vary from asymptomatic to swelling of external genitalia, lower abdominal pain, dysuria, urethral discomfort, pollakiuria, nocturia, haematuria, bloody or purulent urethral discharge, painful erection, difficulty in voiding, urinary retention. A high index of suspicion is necessary for diagnosis and management of these challenging cases. A urethral or vesical foreign body left untreated can lead to serious complications such as chronic cystitis, secondary stone formation, squamous cell carcinoma, urethral stenosis, periurethral abscess, and/or fistula, Fournier's gangrene or even death from sepsis.^{2-5,8}

Many patients hide their history due to embarrassment or mental illness, and nonspecific symptoms make difficult to diagnose until imaging.³ Maybe due to the innocence of their age group, as other authors reported, most of our patients (case 1 and 3) told their parents that they inserted an object in their genital area, so foreign body was suspected immediately.⁸

Plain-films of the pelvis are generally enough to evaluate number, location, size or orientation of radio-opaque objects for the purposes of treatment planning; computed tomography or ultrasound may be necessary if the object is radio-lucent.^{2,6}

Immediate management of patients with foreign bodies consists of providing pain relief and control of voiding symptoms with either anticholinergic medications on case of irritative symptoms or bladder catheterization in case the patient is having difficulty in voiding.² Rahman et al recommends treatment with broad-spectrum antibiotics prior to foreign body removal. Palmer et al recommends empiric coverage for Gram-negative organisms for a duration of 1 week. In case of positive cultures or sepsis, antibiotic coverage should be broadened or tailored as appropriate.⁶

Definitive treatment is removal of the foreign bodies with minimal or no urethral morbidity and without compromising erectile function.^{1,2} Choosing the optimal technique for removal of foreign bodies is dependent on the patient's condition and age, urinary tract injuries and the size, shape and material of foreign body and whether associated urinary calculi are present.^{1,4} Various methods including meatotomy, cystoscopy, internal or external urethrotomy, suprapubic cystostomy, Fogarty catheterizations and injection of solvents have been used.²

The first-line treatment is minimally invasive removal by cystoscopy in which the object is grasped and extracted with forceps, graspers, snares or retrieval baskets.^{2,4,6} Both rigid and flexible cystoscopy have been used via the transurethral route to

extract intravesical bodies as well as ureteroscope in young patients.^{1,2} Following removal, cystourethroscopy is important to diagnose urothelial injuries and to ensure complete removal of foreign bodies.⁷

When the object is visible through the external urethral meatus or is suspected to be small and distally located, gentle manual traction may be applied to try and deliver the object.^{1,9}

External urethrotomy has also been described; however, this approach has some potential complications including dehiscence or periurethral abscess secondary to urethral damage should the object is impacted.^{1,10}

An undetermined diameter, length or material of the object has been described as contraindication for endoscopic removal. Whenever a surgeon believes that an attempt of endoscopic removal will no doubt result in a traumatic or unsuccessful procedure, the patient should be directly taken for open surgery.⁴ An intravesical wire usually curls up because of bladder contractions. In most cases, the formation of multiple knots may preclude safe transurethral removal and some authors have employed suprapubic cystostomy.^{1,4} In the patient of case 2 with a partially knotted wire in his bladder, the decision was made to perform a suprapubic cystostomy to minimize further urethral trauma and expedite extraction.

In children, removal of intravesical foreign bodies represents a great challenge, as size of paediatric urethra may hinder safe transurethral removal. Elevated experience and high skills are needed to manage these cases, as we described the removal of a hairpin from a 4-year child urethra via cystoscopy with no morbidity. In this regard, many authors advise the percutaneous suprapubic route for retrieval of foreign body under direct vision by cystoscopy as the procedure of choice in children.²

Other therapeutic options have been used as a specially designed magnetic retriever for magnetic extraction of a small metallic intravesical object, such as a hair pin or clip. The YAG laser has also been used.^{2,11} Paraffin and wax objects are frequently reported as foreign intraurethral and intra-vesical objects. Previously solvents (xylol, kerosen, benzene) were used to dissolve these objects however, since their known carcinogenic risk, its use is no longer recommended. Endoscopic removal of wax and paraffin is further complicated as these substances tend to float on water. To counteract this, some investigators have used carbon dioxide insufflation cystoscopy of the bladder and removal.^{2,12}

Complications following removal of urethral foreign bodies include urethral false passages, mucosa tears with subsequent haemorrhage, urethritis, fistulae, urethral stricture, diverticulum and incontinence.^{6,7} Urethral strictures are the most common delayed complication with a 5% incidence.⁹

It is advocated close follow-up with long duration, which may be necessary to diagnose the long-term complications including stricture disease.^{2,6} At each visit, a careful voiding history should



be obtained, with careful attention to obstructive symptomatology.

It is recommended that routine Psychiatric / Psychological evaluations should be offered to all patients with intentional foreign body insertion to avoid missing any underlying psychiatric disorders, although this is controversial. Besides, there is a high incidence of recidivism, so patient education on long-term sequelae is important to try to avoid repeated occurrences.^{3,6,13}

Conclusion

There are only a few case reports of self-insertion of foreign bodies in the urethra and bladder among children. These 3 cases highlight several important management principles when faced with such a rare urological emergency. The diagnosis and management of urethrovesical foreign bodies in children require expertise. Foreign body retrieval is guided by its characteristics as well as patient's conditions and can often be successfully achieved through endoscopic and minimal invasive techniques. The crucial point is to guarantee minimal morbidity and to prevent future complications so each case treatment should be tailored. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Sofia Ferreira de Lima

Sofiacrflima@gmail.com

Present address: Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central. Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal

Recebido/Received: 2019-10-05

Aceite/Accepted: 2020-04-30

Publicado / Published: 2020-07-20

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Referências

- Fath elbab T, Abdelhamid A, Galal E, Anwar A, Malek M, Tawfik E. Management of intravesical self-inflicted sharps objects in children: 10-year single-center experience. *JPUrol*. 2016; 12:97.e1-97.e5.
- Bedi N, El-Husseiny T, Buchholz N, Masood J. Putting lead in your pencil: self-insertion of an unusual urethral foreign body for sexual gratification. *JRSM Short Rep*. 2010 30;1:18. doi: 10.1258/shorts.2010.010014.
- Ray R, Ghosh B, Pal D. Urethral foreign body in an adolescent boy: report of two rare cases and review of literature. *Int J Adolesc Med Health*. 2015;27:463-5. doi: 10.1515/ijamh-2014-0057.
- Rahmani M, Shakiba B, Ameli M. Management of an extremely long foreign body in the urethra and bladder of a 13-year-old boy: a case report. *Thrita J Med Sci*. 2013; 2:35-7.
- Rieder J, Brusky J, Tran V, Stern K, Aboseif S. Review of intentionally self-inflicted, accidental and iatrogenic foreign objects in the genitourinary tract. *Urol Int*. 2010; 84:471-5. doi: 10.1159/000296284.
- Palmer C, Houlihan M, Psutka S, Ellis K, Vidal P, Hollowell C. Urethral foreign bodies: clinical presentation and management. *Urology*. 2016; 97: 257-60. doi: 10.1016/j.urology.2016.05.045.
- Naidu K, Chung A, Mulcahy M. An unusual urethral foreign body. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4:1052-4. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.07.017.
- Ceran C, Uguralp S. Self-inflicted urethrovesical foreign bodies in children. *Case Rep Urol*. 2012;2012:134358. doi: 10.1155/2012/134358.
- Hedge A, Choubey S, Kanagali R, Pipara G, Rao A, Mohan A. Listening to his inner voice? An unusual urethral foreign body: A review of literature and few learning points. *Asian J Urol*. 2018;5:131-2. doi: 10.1016/j.ajur.2017.06.007.
- Moon S, Kim D, Chung J, Jo J, Son Y, Choi H, et al. Unusual foreign bodies in the urinary bladder and urethra due to autoerotism. *Int Neurourol J*. 2010;14:186-9. doi: 10.5213/inj.2010.14.3.186.
- Stravodimos K, Koritsiadis G, Koutalellis G. Electrical wire as foreign body in a male urethra: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:49. doi: 10.1186/1752-1947-3-49.
- Prasad S, Smith A, Uson A, Melicow M, Lattimer J. Foreign bodies in urinary bladder. *Urology*. 1973; 2: 258-64.
- Osca M, Broseta E, Server G, Ruiz J, Gallego J, Jimenez-Cruz J. Unusual Foreign bodies in the urethra and bladder. *Br J Urol*. 1991; 68:510-2.



Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à Acta devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável.

As submissões que não estão em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a AUP rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um e-mail ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um link para a versão online desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do ICMJE (www.icmje.org) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a

identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentem dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

Permissões

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (*ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest>.



Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

Resultados de Ensaio Clínicos

A AUP apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a AUP exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é “qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

Registo de Ensaio Clínicos

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na AUP, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes.

Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados).

Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Registo de Revisões Sistemáticas

AUP apoia o registo prospectivo de revisões sistemáticas e incentiva os autores a registar suas revisões sistemáticas em registo adequado (como o PROSPERO). Os autores que registaram sua revisão sistemática devem incluir o número de registo na última linha do resumo do manuscrito.

Disponibilização dos Dados

A AUP sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A AUP exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

SUGEREM-SE FORMULAÇÕES PARA A REFERIDA DECLARAÇÃO:

“Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos



os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Submeta o seu manuscrito em:

<https://www.actaurologiaportuguesa.com/>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte:

Rogéria Sinigali

T: +351 213 243 590 - TM: +351 914 161 581

apu@apurologia.pt

Preparação do Manuscrito

USO DE PROGRAMA DE PROCESSAMENTO DE TEXTO

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o layout do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A AUP aceita a seguinte tipologia:

- Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- Imagens em Urologia;
- Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- Perspectivas
- Guidelines*.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

NA PRIMEIRA PÁGINA/PÁGINA DE TÍTULO:

I. Título

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

III. Subsídio

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação.

Endereço postal e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho.

Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo.

O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

VII. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “Protecção



de pessoas e animais”, Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse.

Prémios e Apresentações Prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito.

Texto

Artigos Originais

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

ARTICLE STRUCTURE

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas.

Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço

(não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências.

Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes secções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de 20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Urologia

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas à urologia, andro-



Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Urology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1200	Total up to 3	Up to 15
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 4	Up to 10
Technical Notes	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	2000	Total up to 4	Up to 15
Guidelines	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100

logia, transplante renal, nefrologia e oncologia urológica. O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

Perspectiva

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas centrados na urologia, andrologia, transplante renal, nefrologia e

oncologia urológica e saúde: problemas actuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, problemas da sociedade e epidemiologia, entre outros.

Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta seção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

Notas Técnicas

Trabalho original relacionado com aspectos técnicos de tecnologia; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any; oncologia de ponta ou relata experiência clínica inicial ou de laboratório com uma forte ênfase na tecnologia ou enge-



nharia. Este tipo de manuscrito não deve exceder 2000 palavras, até 15 referências, são permitidas quatro tabelas ou figuras. Resumo não estruturado até 150 palavras.

Guidelines

Os guias de prática clínica não devem exceder 4 000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

Referências

I. CITAÇÃO NO TEXTO

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa).

As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas.

Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros.

A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. FORMATO

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada n “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Liste todos os autores se houver seis ou menos. Et al deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. ESTILO DE REFERÊNCIA

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines

Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017;71:719-22.

Referência de livro:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Referência de capítulo de livro:

3. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell’s Urology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.p.89-128.

Referência Web:

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).



Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1). Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos).

Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou resumindo os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

PRINCÍPIOS GERAIS:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.

- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800dpi mínimo para gráficos e 300dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

- JPEG (. Jpg)
- Portable Document Format (. Pdf)
- PowerPoint (.ppt)
- TIFF (. Tif)
- Excel

Permissão para publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimedia

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas online; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

Acta Urológica Portuguesa segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão Junho 2017



Guide for Authors

Before you Begin

Language

The title (and abstract and key words if applicable) must be submitted in both English and Portuguese.

Articles submitted to the Journal should be clearly written preferably in English of a reasonable standard and/or in Portuguese (from Portugal).

Submissions that do not conform to these instructions may be returned for reformulation and resubmission.

Copyright

All articles in this journal are Open Access and meet the requirements of funding bodies or academic institutions. Each article published in the Journal is published under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0). Articles can be read, downloaded, printed, and shared.

Submission of an article for publication implies the authors' consent to publication under the applicable Creative Commons license and the terms and conditions of the Publisher's Licensing Agreement.

It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications.

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement'. An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Author rights: As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work.

The Journal reserves the right to use plagiarism detection software on any submitted material.

Article Processing Charge (APC)

There is no Article Processing Charge (APC).

Self-Archiving

It is permitted to authors of Open Access articles to post the final, published version of their article in Open Access repositories or on other websites, in accordance with the Creative Commons license.

Ethical Considerations

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical

Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/-index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm;

Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with Human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Publication of patient data and photographs must not enable the institution or individuals involved to be identified unless accompanied by written permission for their use from the individuals concerned.

For studies involving patients, a statement must be included to the effect that the study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki, that the local institutional review board or independent ethics committee approved the protocol, and that written informed consent was obtained from all patients. The name of the committee, the name of the chairperson of the committee (or the person who approved the protocol), the date of approval and the approval number should follow this statement in the Methods section. For multicentre studies, a list of the relevant approvals may be provided in a separate document to be published as supplementary material.

Privacy

The text, tables, figures, and supplementary data of submitted manuscripts must not contain any details identifying patients or study participants, including names, initials, date of birth, Social Security numbers, dates, or medical record numbers, unless written informed permission has been obtained from the patient, guardian, or next of kin and copies provided to the Journal prior to publication.

If photographs of patients are used, they must be accompanied by written permission for reproduction or must not enable the patient to be identified. Identifying details should be omitted if they are not essential, but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity.

Informed Consent and Patient Details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals. Written consents must be retained by the author and



copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Permissions

All previously published and copyrighted material, including illustrations, diagrams and tables, must be accompanied by written permission for reproduction from the copyright holders.

Conflict of Interest

A conflict of interest exists when professional judgement concerning a primary interest may be influenced by a secondary interest (such as financial gain). Financial relationships are easily identifiable, but conflicts can also occur because of personal relationships or rivalries, academic competition, or intellectual beliefs (examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding). All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work.

All authors must disclose, in the cover letter, any actual or potential conflict of interest.

If there are no conflicts of interest then please state this: 'Conflicts of interest: none'.

Failure to disclose conflicts might lead to publication of a correction or even to retraction.

Clinical Trial Results

AUP supports initiatives to improve reporting of clinical trials. This includes prospective registration of clinical trials in suitable publicly available databases. In line with ICMJE guidelines, AUP requires registration of all clinical trials that are reported in manuscripts submitted to its journals.

The ICMJE uses the World Health Organization (WHO) definition of a clinical trial, which is "any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes". This definition includes phase I to IV trials. The ICMJE defines health-related interventions as "any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome" and health-related outcomes as "any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants".

Registration of Clinical Trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International

Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

The trial registration number (TRN) and date of registration should be included as the last line of the manuscript abstract.

Registration of Systematic Reviews

AUP supports the prospective registration of systematic reviews and encourages authors to register their systematic reviews in a suitable registry (such as PROSPERO). Authors who have registered their systematic review should include the registration number as the last line of the manuscript abstract.

Availability of Data

AUP strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files, in machine-readable format (such as spreadsheets rather than PDFs) whenever possible. We require a data sharing statement at the end of every research manuscript. For trials of drugs or devices the statement must state, at a minimum, that the relevant anonymized patient level data are available on reasonable request from the authors.

Options for formatting the statement are suggested here:

"Data sharing: patient level data [and/or] full dataset [and/or] technical appendix [and/or] statistical code [and/or] available at [/doi] [with open access/with these restrictions] [from the corresponding author at]. Participants gave informed consent for data sharing [or ... consent was not obtained but the presented data are anonymized and risk of identification is low ... or consent was not obtained but the potential benefits of sharing these data outweigh the potential harms because ...]"

If no such further data are available, please use this wording: "Data sharing: no additional data available."

This option is not available for trials of drugs or devices.



Authors may be required to provide the raw data for research papers when they are under review and up to 10 years after publication.

Submission

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically).

All manuscripts must be accompanied by a cover letter. Assurance should be given in the cover letter that the manuscript is not under simultaneous consideration by any other publication.

In the cover letter, the authors should declare their potential conflicts of interest and provide a statement on authorship.

To verify originality, your article may be checked by the originality detection service.

Submit your Article

Please submit your article via
<https://www.actaurologicaportuguesa.com/>

Contact

In case of problems with submission, please contact:

Rogéria Sinigali

T: + 351 213 243 590 - TM: + 351 914 161 581

apu@apurologia.pt

Manuscript Preparation

USE OF WORD PROCESSING SOFTWARE

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format.

Keep the layout of the text as simple as possible.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Publication Types

AUP accepts the following publication types:

- Original articles reporting clinical or basic research;
- Review articles (including systematic reviews and meta-analyses) of clinical or basic-science topics;
- Clinical Case Studies/Case Reports;
- Images in Urology;
- Editorials, which are written at the invitation of the Editor and consist of commentary on articles published in the journal or on subjects of particular relevance;

- Letters to the Editor, which consist of concise opinions on recently published articles;
- Current Perspective
- Guidelines. Please ensure that you select the appropriate article type from the list of options when making your submission.

Authors should indicate in the cover letter which manuscript type is being submitted for publication

TITLE PAGE INFORMATION

I. Title

The title should be given in both Portuguese and English and should be concise, informative, contain no abbreviations and not exceed 120 characters. The title may include a subtitle with a maximum of 40 characters (including spaces).

II. Author names and affiliations

Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

III. Sponsors

All entities that sponsored the work should be listed.

IV. Corresponding author

Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.

Present/permanent address. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.

Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

V. Abstract and Keywords

A concise and factual abstract is required. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. The abstract must be written in both Portuguese and English. It should not contain abbreviations, references, or footnotes.



At the end of the abstract, a maximum of six keywords must be included, using the terminology appearing in “Medical Subject Headings (MeSH)” (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

VI. Structured Abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions.

It should emphasize new and important aspects of the study or observations. The Introduction, Methods, Results and Conclusions will be followed.

VII. The authors will also include in this title page, under the heading “Ethical disclosures” their statement on the Protection of human and animal subjects, the Confidentiality of Data, and the Right to privacy and informed consent.

The authors will mandatorily include one of the texts shown below for each one of the sections, depending on the characteristics of their article/research.

Protection of Human Subjects and Animals in Research

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this investigation.

or

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the responsible Clinical Research Ethics Committee and in accordance with those of the World Medical Association and the Helsinki Declaration.

Patients Data Protection

Confidentiality of Data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data and that all the patients included in the study have received sufficient information and have given their informed consent in writing to participate in that study.

or

Confidentiality of Data. The authors declare that no patient data appears in this article.

Right to privacy and informed consent

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects

mentioned in the article. The author for correspondence is in possession of this document.

or

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appears in this article

Text

Original Articles

Original articles are fully documented reports of original clinical or basic research that must describe full sets of interesting, original experiments in current research. Original articles should include the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion and Conclusions, Acknowledgements (if applicable), References, Tables and Figures.

Original articles should not exceed 4000 words, excluding up to 6 tables or figures and up to 60 references. Structured abstract up to 350 words.

ARTICLE STRUCTURE

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Review Articles

Review Articles are comprehensive papers that synthesize older ideas and suggest new ones. They cover broad areas.

They may be clinical, investigational, or basic science in nature.

Although usually commissioned, we do occasionally accept unsolicited review articles on important and topical subjects with a particular focus on recent advances. Before submitting a review,



we ask that you send the editors a brief outline (no more than 500 words) indicating the importance and novelty of the subject, and why you are qualified to write it. An invitation to submit does not guarantee acceptance.

Review articles should not exceed 4000 words, excluding up to 6 tables or figures and up to 100 references. Unstructured abstract up to 350 words.

Systematic Reviews / Meta-Analysis

Systematic Reviews can be presented in the Introduction, Methods, Results, Discussion format. The subject must be clearly defined. The objective of a systematic review should be to produce an evidence-based conclusion. The Methods should give a clear indication of the literature search strategy, data extraction, grading of evidence and analysis. We strongly encourage authors to comply with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (<http://www.prisma-statement.org/>).

Systematic review articles should not exceed 4000 words, excluding up to 6 tables or figures and up to 100 references. Structured abstract up to 350 words.

Clinical Case Studies/Case Reports

Clinical Case Reports should include the following sections: Introduction, Clinical Case, and Discussion. Clinical case studies should not exceed 2000 words, excluding up to 4 tables or figures and up to 25 references.

Authors should be no more than four.

We strongly encourage authors to comply with the CARE guidelines (<http://www.care-statement.org/>).

Unstructured abstract up to 180 words.

Editorials

Editorials are normally written at the invitation of the Editor and consist of commentary on articles published in the journal or on subjects of particular relevance. Editorials should not exceed 1200 words and 15 references and may include 2 table and 1 figure. Abstract is not required.

Letters to the Editor

Letter to the Editor should consist of critical comments on an article published in the Journal or a short note on a particular topic or clinical case. Letters to the Editor should not exceed 600 words and 10 references and may contain one figure or table. Abstract is not required.

Images in Urology

This section is intended for the publication of clinical, radiological, histological, and surgical images related to urology, andrology, kidney transplantation, nephrology and urologic oncology.

Title should be no more than eight words. Authors should be no more than four. Images should be of high quality and educational value. Up to four figures will be published. Captions should be brief and informative. Arrows or other symbols should be included as needed to facilitate understanding of the images.

The text should not exceed 500 words, up to five references, and should include a short clinical history and relevant data from the physical examination, laboratory tests, and clinical progression as appropriate. Abstract is not required.

Current Perspective

This is the type of manuscript that is submitted upon invitation by the Editorial Board. This shorter review-type article covers current urologic topics of clinical relevance: It may cover a broad diversity of themes focusing on urology, andrology, kidney transplantation, nephrology and urologic oncology and healthcare: current or emergent problems, management and health policies, history of medicine, society issues and epidemiology, among others. An Author that wishes to propose a manuscript in this section is requested to send an abstract to the Editor-in-Chief including the title and Author list for evaluation. The text should not exceed 1200 words, up to 10 references, four tables or figures are allowed. Abstract is not required.

Technical Notes

Original work relating to the technical aspects of a cutting edge technology or reports the initial laboratory or clinical experience with a strong technology or engineering emphasis.

This type of manuscript should not exceed 2000 words, up to 15 references, four tables or figures are allowed. Unstructured abstract up to 150 words.

Guidelines

In general, published statements intended to guide clinical care (e.g. guidelines, practice parameters, recommendations, consensus statements and position papers) should describe:

- The clinical problem to be addressed,
- The mechanism by which the statement was generated,
- A review of the evidence for the statement (if available),
- The statement on practice itself.

To minimize confusion and to enhance transparency, such statements should begin with the following bulleted phrases, followed by brief comments addressing each phrase:

What other guideline statements are available on this topic?

Why was this guideline developed?

How does this statement differ from existing guidelines?

Why does this statement differ from existing guidelines?

Guidelines should not exceed 4000 words, excluding up to 6 tables or figures and up to 100 references. Abstract up to 350 words.



Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Urology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1200	Total up to 3	Up to 15
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 4	Up to 10
Technical Notes	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	2000	Total up to 4	Up to 15
Guidelines	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100

References

I. CITATION IN TEXT

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). The references should be listed using Arabic numerals in the order in which they are cited in the text.

References to personal communications and unpublished data should be made directly in the text and should not be numbered. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication. Journal names should be abbreviated according to Medline style.

References to articles published in journals should include the first author's name (surname and given name) followed by the names of the remaining authors, the article title, the journal name, and the publication year, volume, and pages.

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. Please ensure that data provided in the references are correct.

Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors.

The references list should be added as part of the regular text, never as a footnote. Specific codes from referencemanagement software are not acceptable.

II. FORMAT.

A detailed description of the formats of different reference types can be found in the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.nlm.nih.gov/>



bsd/uniform_requirements.html). Selected examples are given below.

List all authors if there are six or fewer; et al. should be added if there are more than six authors. Article title, journal name, year, volume, and pages.

Reference Management Software: The use of EndNote is recommended to facilitate formatting of citations and reference lists. The journal output style can be downloaded from <http://endnote.com/downloads/styles>.

III. REFERENCE STYLE

Text: Indicate references by number(s) in superscript in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71:719-22.

Reference to a book:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey (standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Reference to a book chapter:

3. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.p. 89-128.

Web reference:

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given.

Note: Shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Footnotes

Footnotes should be avoided. When essential, they should be numbered consecutively and appear at the foot of the appropriate page.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise.

List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Abbreviations

Abbreviations (with the exception of those clearly well-established in the field) should be explained when they are first used.

Define all abbreviations except those approved by the International System of Units for length, mass, time, temperature, amount of substance, etc. Do not create new abbreviations for drugs, procedures, experimental groups, etc.

Abbreviations or acronyms should not be used in the title and abstract, but only in the text and in a limited way. Abbreviations should be defined at first use, in full, followed by the abbreviation in parentheses. Excessive and unnecessary use of acronyms and abbreviations should be avoided. (All this is checked by our copy editors).

Units of Measurement

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI).

Temperatures should be given in degrees Celsius (°C) and blood pressure in millimeters of mercury (mm Hg).

Drug Names

Use generic names of drugs (first letter: lowercase) whenever possible. Registered trade names (first letter: uppercase) should be marked with the superscript registration symbol ® or ™ when they are first mentioned.

Tables and Illustrations

Tables and figures must be numbered (e.g. Figure 1, Figure 2, Table 1) and submitted as separate files.

Captions should be numbered using Arabic numerals in the order in which they appear in the text (e.g., Table 1, Figure 1) and must provide sufficient information to enable their interpretation without consulting the text.

Ensure that each illustration and table has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Color illustrations are reproduced free of charge.

GENERAL POINTS:

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.



- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

FORMATS:

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/half-tone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 500 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

PLEASE DO NOT:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

Multimedia Files

Multimedia files should be submitted in a separate file with the original manuscript and with all subsequent submissions.

Multimedia material must meet production quality standards for publication without the need for any modification or editing.

Acceptable files are MPEG, AVI or QuickTime formats.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Submission Checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review.

ENSURE THAT THE FOLLOWING ITEMS ARE PRESENT:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- All necessary files have been uploaded, and contain:
- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)
- Further considerations
- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)

Style and Usage

AUP follows the American Medical Association Manual of Style¹ (10th ed) in matters of editorial style and usage. All accepted manuscripts are subject to copyediting for conciseness, clarity, grammar, spelling. The corresponding author will receive page proofs to review before publication. If requests for changes are made after the authors have returned corrected proofs. Care should be exercised in this stage of review so as to avoid publication of errata or retractions.

Last revision April 2017



Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

A **Acta Urológica Portuguesa (AUP)** é a revista científica da Associação Portuguesa de Urologia publica artigos em português (de Portugal) e/ou inglês.

Trata-se de uma revista científica de acesso aberto, científica, com o objectivo de publicar artigos de qualidade destacando as últimas conquistas no campo da urologia, incluindo oncologia urológica, urologia pediátrica, andrologia, transplante renal e nefrologia. O público-alvo da revista são urologistas, nefrologistas, oncologistas, cirurgiões, obstetras, pediatras, clínicos gerais, investigadores mas também enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, epidemiologistas e especialistas em cuidados de saúde.

Razões para publicação com AUP:

- Rapidez: Oferece publicação rápida, mantendo uma rigorosa revisão por pares;
- Qualidade: Comprometida com os mais altos padrões de revisão por pares;
- Indexada no Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal (RCAAP);
- Indexada em IndexRMP;
- Acesso Livre - visibilidade máxima;
- Sem custos: sem quaisquer encargos de publicação.

Liberdade Editorial

A AUP adopta a definição de liberdade editorial do ICMJE descrita pela World Association of Medical Editors, que afirma que o editor-chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista. A Associação Portuguesa de Urologia enquanto proprietária da AUP não interfere no processo de avaliação, selecção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

Visão Geral

A submissão de um manuscrito à AUP implica que todos os autores leram e concordaram com o seu conteúdo e que o manuscrito está em conformidade com as políticas da revista.

Os manuscritos submetidos para publicação devem ser preparados de acordo com as Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), actualizadas em Dezembro 2016.

Este documento está disponível em: <http://www.icmje.org/-recommendations/>.

A AUP segue as guidelines do Committee on Publication Ethics (COPE), que fornece um fórum para editores e editoras de

revistas científicas discutirem questões relacionadas com a integridade do trabalho submetido ou publicado nas suas revistas.

A versão electrónica pode ser acedida em: <https://www.actaurologicaportuguesa.com/>

Orientação para Apresentação de Estudos

Os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors:

Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations) disponíveis em <http://www.icmje.org>.

A AUP recomenda as linhas orientadoras para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>). As listas de verificação estão disponíveis para vários desenhos de estudo, incluindo:

- Randomized controlled trials (CONSORT)
- Systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) and protocols (PRISMA-P)
- Observational studies (STROBE)
- Case reports (CARE)
- Qualitative research (COREQ)
- Diagnostic/prognostic studies (STARD)
- Economic evaluations (CHEERS)
- Pre-clinical animal studies (ARRIVE)

*Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um link para um ficheiro adicional da seção 'métodos', que reproduz todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade e originalidade da investigação e seu significado para os leitores da AUP. Excepto onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a peer review cego por dois revisores anónimos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, directo, de modo que sejam inteligíveis para o leitor.

Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

Crítérios de Autoria e Formulário de Autoria

Como referido nos Requirements ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário



especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho.

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor (modelo <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/authors/tl-author-signatures.pdf>)

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

Cada manuscrito deve ter um “Autor Correspondente”. Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

AUTORES SÃO AQUELES QUE:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria.

Qualquer alteração na autoria após a submissão deve ser aprovada por escrito por todos os autores.

Alterações à autoria ou à ordem dos autores não são aceites após aceitação do manuscrito.

Se um medical writer esteve envolvido na redacção do manuscrito, é necessária uma declaração assinada pelo autor correspondente com indicação do nome e se houve o financiamento dessa pessoa. Esta informação deve ser acrescentada na secção Agradecimentos.

Exigimos declarações assinadas pelo medical writer indicando que dá permissão para ser nomeado na secção Agradecimentos.

PAPEL DO AUTOR CORRESPONDENTE

O autor correspondente funcionará em nome de todos os co-autores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão.

O autor correspondente em nome de todos os co-autores é responsável pela comunicação com a revista durante a sub-

missão, peer review e processo de publicação. Também é responsável por assegurar todos os requisitos administrativos da revista (fornecimento de detalhes de autoria; aprovação da comissão de ética; formulários de conflitos de interesse; consentimento informado).

Consentimento dos Doentes

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em radiografias ou ecografias, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade.

Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam a identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

Estudos em doentes ou voluntários precisam de aprovação da comissão de ética e consentimento informado dos participantes.

Estes devem ser documentados no artigo.

As barras “Blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas: é necessário o apropriado consentimento.

Submissão e Publicação Duplicadas

A AUP não aceita material previamente publicado em forma impressa ou electrónica ou manuscritos em consideração em outra revista.

A AUP endossa as políticas do ICMJE em relação à duplicação de publicações (colocar link para <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>).

Política de Plágio

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes / depois da aceitação ou após a publicação do artigo, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito será retratado e o autor sancionado pela publicação de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor.

Publicação Fast-Track

Um sistema fast-track está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da AUP para revisão rápida e publicação.



Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Conselho Editorial decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará sua decisão dentro de 48 horas. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a AUP terá como objectivo publicá-lo electronicamente em 16 dias.

Revisão por Pares

Todos os artigos de investigação, e a maioria das outras tipologias de artigos, publicadas na AUP passam por uma revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e não revelar detalhes de um manuscrito ou sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejam envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade, clareza e originalidade da investigação e seu significado para nossos leitores. Os manuscritos devem ser escritos em um estilo claro, conciso, directo. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação em outro lugar.

Todos os manuscritos enviados são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisores. A aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

A AUP segue uma rigorosa revisão cega por pares. A AUP enviará manuscritos para revisores externos seleccionados de uma extensa base de dados.

Todos os manuscritos que não cumpram as instruções aos autores podem ser rejeitados antes de serem revistos. A aceitação final é da responsabilidade do Editor-Chefe.

As cartas ao Editor ou Editorais serão avaliadas pelo Conselho Editorial, mas também poderão ser solicitadas revisões externas.

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

- A) Aceite sem alterações
- B) Aceite após modificações sugeridas por revisores
- C) Rejeitado

Após a recepção do manuscrito, se estiver de acordo com as instruções aos autores e cumprir a política editorial, o Editor-Chefe envia o manuscrito para dois revisores. (já referi atrás a questão dos dois revisores).

Num prazo máximo de 30 dias, o revisor deve responder ao Editor-Chefe indicando os seus comentários sobre o manuscrito sujeito a revisão e sugestão de aceitação, revisão ou rejeição do trabalho. Num prazo de 10 dias, o Conselho Editorial tomará uma decisão que poderá ser: aceitar o manuscrito sem modificações; Enviar os comentários dos revisores aos autores de acordo com o estabelecido; rejeição.

Quando alterações são propostas os autores têm 30 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários dos revisores e do conselho editorial.

Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

O Editor-Chefe tem 10 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar a nova versão, ou encaminhá-la para uma nova apreciação por um ou mais revisores.

Em caso de aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor Correspondente.

Nos autores revisão de prova não serão aceites alterações substantivas ao manuscrito. A inclusão dessas mudanças pode motivar a rejeição do manuscrito por decisão do Editor-Chefe.

Em todos os casos os pareceres dos revisores serão integralmente comunicados aos autores no prazo de 6 a 8 semanas a partir da data da recepção do manuscrito.

Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores.

Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação (não tem taxas de submissão nem por publicação das imagens a cores).

Provas Tipográficas

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da AUP. A revisão deve ser aprovada pelo autor responsável pela correspondência. Os Autores dispõem 48 horas para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a AUP de aceitar a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da AUP.



Erratas

A AUP publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

Retractações

Revisores e Editores assumem que os autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o editor informará os autores da sua preocupação, procurará esclarecimento junto da instituição patrocinadora do autor e / ou instituição empregadora.

Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a AUP procederá à retractação.

Se, este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o editor pode optar por conduzir a sua própria investi-

gação, e pode optar por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho.

Patrocínios

Os patrocinadores da revista são empresas da indústria farmacêutica ou outras que geram receitas através da publicidade.

A publicidade não poderá pôr em causa a independência científica da revista nem influenciar as decisões editoriais e terá de estar de acordo com a legislação geral e específica da área da saúde e do medicamento. Outras despesas são suportadas pela Associação Portuguesa de Urologia.

NOTA FINAL – para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura das Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

Última revisão: Maio 2017



Editorial Policies

Aims and Scope

The Acta Urologica Portuguesa (AUP) publishes articles in Portuguese (from Portugal) and/or English.

It has been published continuously since 2001.

It is an open access scientific peer-reviewed medical journal that aims to publish quality articles highlighting the latest achievements in the field of urology, including urologic oncology, pediatric urology, andrology, kidney transplantation and nephrology. In accordance with this goal, we publish timely, practical, and state-of-the-art contributions on clinical research and experience in the relevant field.

The audience is primarily urologists, andrologists, nephrologists, oncologists, surgeons, obstetricians, pediatricians, general practitioners, medical researchers.

The AUP is signatory of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, issued by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE Recommendations), and follows the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines.

The online version can be accessed at <https://www.actaurologicaportuguesa.com/>

Reasons for Publishing with APU

- Speed: We offer fast publication while maintaining rigorous peer review;
- Quality: We are committed to the highest standards of peer review.
- Indexed in Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal (Scientific Open Access Repository of Portugal - RCAAP);
- Indexed in ÍndexRMP;
- Open Access – maximum visibility: Meaning it is free to access from anywhere in the world;
- No Costs: Any publication charges.

Editorial Freedom

APU adopts the World Association of Medical Editors' definition of editorial freedom, which holds that editors-in-chief have full authority over the entire editorial content of their journal and the timing of publication of that content. Journal owners should not interfere in the evaluation, selection, scheduling, or editing of individual articles either directly or by creating an environment that strongly influences decisions. The Editor-in-chief bases editorial decisions on the validity of the work and its importance to the journal's readers, not on the commercial implications for the journal, and is free to express critical but responsible views about all aspects of medicine without fear of retribution, even if these views conflict with the commercial goals of the publisher. The

Editor-in-chief has the final say in decisions about which advertisements or sponsored content, including supplements, the journal will and will not carry, and has the final say in use of the journal brand and in overall policy regarding commercial use of journal content.

General Overview

Submission of a manuscript to the APU implies that all authors have read and agreed to its content and that the manuscript conforms to the journal's policies.

Manuscripts submitted for publication should be prepared in accordance with the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), updated in December 2015. This document is available at <http://www.icmje.org/recommendations/>.

The Journal supports COPE (the Committee on Publication Ethics), which provides a forum for publishers and editors of scientific journals to discuss issues relating to the integrity of the work submitted to or published in their journals.

Standards of Reporting

The Journal advocates complete and transparent reporting of biomedical and biological research. We strongly recommend that authors adhere to the guidelines on data reporting established by the Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) network (<http://www.equatornetwork.org>). Checklists are available for a number of study designs, including:

- Randomized controlled trials (CONSORT)
- Systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) and protocols (PRISMA-P)
- Observational studies (STROBE)
- Case reports (CARE)
- Qualitative research (COREQ)
- Diagnostic/prognostic studies (STARD)
- Economic evaluations (CHEERS)
- Pre-clinical animal studies (ARRIVE)
- Clinical Practice Guidelines (AGREE)
- Quality improvement studies (SQUIRE)
- Study protocols (SPIRIT)

*Authors of systematic reviews should also provide a link to an additional file from the 'methods' section, which reproduces all details of the search strategy.

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership.

Except where otherwise stated, manuscripts are singleblind peer reviewed by two anonymous reviewers and the Editor. Final



acceptance or rejection rests with the Editor, who reserves the right to refuse any material for publication.

Manuscripts should be written in a clear, concise, direct style, so that they are intelligible to the professional reader who is not a specialist in the particular field. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of scientific content, the Editor and the publisher reserve the right to modify typescripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader. If extensive alterations are required, the manuscript will be returned to the author for revision.

Manuscripts that do not comply with the instructions for authors may be returned for modification before being reviewed.

Authorship

To give appropriate credit to each author, the individual contributions of authors should be specified in the manuscript.

The Journal defines an author as a person who has made substantive intellectual contributions to a published study to take public responsibility for it.

We recommend that the authors adhere to the authorship criteria of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE guidelines, to qualify as an author one should have:

- 1) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3) Final approval of the version to be published; AND
- 4) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not usually justify authorship.

Any person who does not meet all four of the listed criteria does not qualify as an author and should not be designated as such. The final author line up and order should be determined by all authors before submission and may not be changed without a written explanation and signed permission of all authors.

Each manuscript must have a corresponding author, who assumes full responsibility for the integrity of the submission as a whole, from inception to published article. The Journal reserves the right to clarify each author's role, based on information collected from authors in connection with their submission.

Acknowledgements: All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed (with their written permission) in an 'Acknowledgements' section with a description of their indi-

vidual contributions. This requirement covers any editorial or authorship contributions made on behalf of outside organizations, persons, funding bodies, or persons hired by funding bodies.

Role of the Funding Source: All sources of funding should be declared as an acknowledgment at the end of the text. At the end of the Methods section, under a subheading "Role of the funding source", authors must describe the role of the study sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. If there is no Methods section, the role of the funding source should be stated as an acknowledgment. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Role of Medical Writer: When medical writers or editing services were used, their activities should be acknowledged, along with their source funding source. This information should be added to the Acknowledgments section. We require signed statements from any medical writers or editors declaring that they have given permission to be named in the Acknowledgments section.

Patient and Other Consents

Appropriate written consents, permissions, and releases must be obtained where you wish to include any case details, personal information, and/or images of patients or other individuals in the APU in order to comply with all applicable laws and regulations concerning privacy and/or security of personal information. Studies on patients or volunteers need approval from an ethics committee and informed consent from participants. These should be documented in your paper.

"Blackout" bars or similar devices do not anonymise patients in clinical images: appropriate consent is needed.

Duplicate Submission and Publication

APU does not accept material previously published in printed or electronic form or manuscripts under consideration by another journal.

APU endorses the policies of the ICMJE in relation to overlapping publications (colocar link para <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>).

Plagiarism Policy

Whether intentional or not, plagiarism is a serious violation. We define plagiarism as reproduction of another work with at least 25% similarity and without citation. If evidence of plagiarism is found before/after acceptance or after publication of the paper, the author will be offered a chance for rebuttal. If the arguments are not found to be satisfactory, the manuscript will be retracted and the author sanctioned from publishing papers for a period to be determined by the Editor.



Fast-Track Publication

A fast-track system is available for urgent and important manuscripts that meet the Journal's requirements for rapid review and publication.

Authors may apply for fast-track publication through the manuscript submission process, clearly indicating why their manuscript should be considered for accelerated review and publication. The Editorial Board will decide whether the manuscript is suitable for fast-track or regular publication and will communicate their decision within 48 hours. If the Editor-in-Chief finds the manuscript unsuitable for fast-track publication, the manuscript may be proposed for the normal review process, or the authors can withdraw their submission. An editorial decision on manuscripts accepted for fast-track review will be made within five working days.

If the manuscript is accepted for publication, the Journal will aim to publish it online within 16 days.

Peer Review

All research articles, and most other article types, published in the APU undergo thorough peer review. Editor-in-Chief will treat all manuscripts submitted in confidence. Reviewers are therefore required to respect the confidentiality of the peer review process and not reveal any details of a manuscript or its review, during or after the peer-review process, beyond the information released by the APU. If reviewers wish to involve a colleague in the review process they should first obtain permission from the Editor.

The acceptance criteria for all papers are the quality, clarity and originality of the research and its significance to our readership. Manuscripts should be written in a clear, concise, direct style. The manuscript should not have been published, in whole or in part, nor submitted for publication elsewhere.

All submitted manuscripts are initially reviewed by the Editor-in-Chief and can be rejected at this stage, without being sent to reviewers. Final acceptance or rejection rests with the Editor-in-Chief, who reserves the right to refuse any material for publication.

APU follows a rigorous single-blind peer review. APU will send manuscripts to outside reviewers selected from an extensive database.

All manuscripts that do not comply with the instructions for authors can be rejected before being reviewed by the scientific advisors. Final acceptance is the responsibility of the Editor-in-Chief.

Letters to the Editor or Editorials will be evaluated by the Editorial Board, but also may be requested an external review.

In the evaluation, the articles can be:

- a) Accepted without changes
- b) Accepted after modifications suggested by scientific advisors
- c) Rejected

Upon receipt of the manuscript, the editor-in-chief sends it to two reviewers if the manuscript is in accordance with the instructions to authors and meets the editorial policy.

Within 30 days, the reviewer should respond to the chief editor indicating their comments on the manuscript subject to revision, and suggestion regarding acceptance, revision or rejection of the work. Within 10 days the Editorial Board will make a decision which may be: accept the manuscript without modifications; sending reviewers' comments to authors proceed in accordance with the stated; rejection.

When changes are proposed Authors have 30 days (which period may be extended at the request of the authors) to submit a new revised version of the manuscript, incorporating the comments of the reviewers and of the editorial board. Answering all the questions and a revised version of the article, with the amendments inserted highlighted with a different colour.

The editor-in-Chief has 10 days to make the decision on the new version: reject or accept the new version, or refer it to a new appreciation for one or more reviewers.

In case of acceptance, in any of the previous phases, the same will be communicated to the Corresponding Author.

In the authors proof revision phase will not be accepted substantive changes to manuscript. The inclusion of these changes can motivate the rejection of the manuscript by decision of the Editor-in-Chief.

In all cases the opinions of the reviewers will be fully communicated to authors within 6-8 weeks from the date of receipt of the manuscript.

Signatures

At the external peer review stage you will need to send signed copies of the following statements:

- Authors' contributions
- Conflicts of interest statements
- Acknowledgments — written consent of cited individual
- Personal communications — written consent of cited individual
- Use of copyright-protected material — signed permission statements from author and publisher

After Submission

PROOF REVISION

The corresponding author will receive by email a PDF file of the proof copy of their article, which should be corrected (if necessary) and returned as quickly as possible, ideally within 48 hours. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are returned in one



communication; inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely the responsibility of the corresponding author.

Changes to proofs should be made using the Comment functions in Adobe Reader only. Do not re-save the PDF in Adobe Acrobat or other editing software.

The corresponding author will receive, at no cost, an offprint of the published article in PDF form.

Corrections

After publication, further changes can only be made in the form of an erratum.

If an error is noted in a published article requiring publication of a correction, the correction will appear as an erratum on a numbered page listed in the Table of Contents.

Retractions

The reviewers and the editors initially assume that authors are reporting work based on honest observations. However, if substantial doubt arises about the honesty or integrity of work, either submitted or published, the editor will inform the authors of the

concern, seek clarification, and pursue the issue with the author's sponsoring body and/or employing authority.

Consequently, if the sponsoring body and/or employers find a published paper to be fraudulent, the journal will print a retraction. If, however, this method of investigation does not result in a satisfactory conclusion, the editor may choose to conduct his or her own investigation, and may choose to publish an expression of concern about the aspects of the conduct or integrity of the work. The validity of previous work by the author of a fraudulent paper cannot be assumed. Editors may ask the author's institution to assure them of the validity of earlier work published in their journal or to retract it. If this is not done, editors may choose to publish an announcement expressing concern that the validity of previously published work is uncertain.

Final Note

For further clarification of the above matters authors should consult the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals available at <http://www.icmje.org/recommendations/>.

Last revised: Abril 2017

