

Vol. 34 Nº 3-4

julho-setembro; outubro-dezembro 2017

Publicação trimestral

# ACTA

## Urológica Portuguesa



Associação  
Portuguesa  
de Urologia



Editor-Chefe / *Editor-in-Chief*

**Belmiro Parada**

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Co-Editor / *Co-Editor*

**Estevão Lima**

Hospital de Braga, Braga, Portugal

Editores Associados / *Associated Editors*

**Francisco Botelho**

Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

**Lorenzo Marconi**

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal



Associação  
Portuguesa  
de Urologia

© Associação Portuguesa de Urologia (APU) 2015

**ISSN:** 2182-0341

**E-ISSN:** 2183-9913

A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://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  
<http://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*

##### Ad Médic, Lda.

Calçada de Arroios, 16 C. Sala 3  
1000-027 Lisboa - Portugal  
T.: 218 429 710 F.: 218 429 719  
Paula Cordeiro - [paula.cordeiro@admedic.pt](mailto:paula.cordeiro@admedic.pt)  
[www.admedic.pt](http://www.admedic.pt)





## Editorial

### Editorial

- 05 **Revista Indexada: O que Significa e Exige?**  
*Indexed Journal: What Does it Mean and Demand?*  
**Helena Donato**

## Original

### Original

- 07 **Composição dos Cálculos Urinários: Variação com o Género e Idade e Evolução nos Últimos 7 Anos**  
*Urinary Stone Composition: Gender and Age Variations, and Evolution in the Last 7 Years*  
**Pedro Valente, Hélder Castro, Inês Pereira, Fernando Vila, Paulo Araújo, Cristina Vivas, Ana Silva, Ana Oliveira,**
- 13 **Utilidade da Razão Neutrófilos/Linfócitos como Fator Preditor da Recorrência e da Progressão do Carcinoma da Bexiga Não Músculo Invasivo**  
*Usefulness of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio as Predictor of Recurrence and Progression of Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma*  
**Nuno Ramos, Celso Marialva, Vanessa Metrogos, João Rosa, Nelson Menezes**
- 20 **Os Inibidores da FAAH Melhoram a Função das Bexigas Inflamadas, Modulando os Níveis de Anandamide e Palmitoil Etanolamida**  
*FAAH Inhibitor Improves Function of Inflamed Bladders by Modulation of Anandamide and Palmitoylethanolamide*  
**Ana Charrua, Rita Matos, Tim Marczylo, Istvan Nagy, Francisco Cruz**
- 27 **Tratamento da Litíase Renal com Ureterorenoscopia: Experiência de um Centro**  
*Renal Lithiasis Treatment with Ureterorenoscopy: Single Center Experience*  
**Luísa Cerqueira, Rui J. Cerqueira, Paulo Dinis**

## Revisão

### Review

- 35 **Pectopexia Laparoscópica**  
*Laparoscopic Pectopexy*  
**Artur Palmas, Nuno Domingues, Carlos Santos, Macieira Pires**

## Caso Clínico

### Case Report

- 39 **Rare Association between Prostate Adenocarcinoma and Schistosomiasis: a Case Report**  
*Associação Rara entre Adenocarcinoma da Próstata e Shistosomíase: Um Relato de Caso*  
**Vanessa Metrogos, Nuno Ramos, Celso Marialva, João Bastos**
- 42 **Micronefrolitotomia Percutânea: Descrição de uma Variante da Técnica Original**  
*Percutaneous Micronephrolithotomy: Description of a Variation of the Original Technique*  
**João Ferreira Cabral, D. Carneiro, I. Campos Braga, A. Fraga, M. Silva Ramos, V. Cavadas**
- 46 **Instruções aos Autores**
- 53 **Guide for Authors**
- 61 **Políticas Editoriais**
- 65 **Editorial Policies**



## Revista Indexada: O que Significa e Exige?

### *Indexed Journal: What Does it Mean and Demand?*

Helena Donato<sup>1</sup>

A qualidade de uma revista científica é frequentemente avaliada pelas bases de dados (BD) onde é indexada e a indexação de uma revista é considerada um reflexo da sua qualidade.

A Acta Urológica Portuguesa (AUP) não sendo indexada nas principais bases de dados bibliográficas não se torna atractiva para os autores que precisam de publicar, e estes acabam por enviar os seus trabalhos para as revistas mais prestigiadas.

A nova equipa editorial da AUP quer acabar com afirmações como: “não envio para a nossa revista porque ninguém lê”; “não envio para a nossa revista porque não é indexada”; “é um desperdício enviar este artigo para a nossa revista”.

As diversas BD bibliográficas adoptam critérios de selecção praticamente idênticos, variando apenas o nível de exigência em relação a cada critério: qualidade científica e editorial (incluindo o processo de revisão por pares), corpo editorial, finalidade e cobertura, tipologia do conteúdo, referências actuais e relevantes, credibilidade e qualidade do seu conteúdo, qualidade de produção, regularidade de publicação, diversidade na proveniência dos autores e normalização.<sup>1</sup>

Conseguir esta indexação é uma missão de todos que exige esforço, tenacidade e capacidade crítica. Para ganhar um jogo, o primeiro passo é aprender a jogá-lo. Todas as actividades necessitam de uma estratégia e a publicação não é uma excepção à regra.

Um dos primeiros passos dados foi a equipa editorial. O Editor-Chefe, Co-Editor, Editores-Associados, Conselho Editorial e Consultores são essenciais e recursos valiosos para a revista. Os seus membros são figuras proeminentes e respeitadas nas suas áreas, garantindo a qualidade científica do que é publicado na revista e trabalhando para atingir os melhores padrões éticos e de qualidade.<sup>2</sup>

O segundo passo dado foi garantir que os objectivos e âmbito da revista são claros.

Outros passos foram já dados como a:

- Definição do processo de *peer review* passou a estar claramente descrito nas instruções aos autores, assim como a adesão às recomendações do International Committee of

Medical Journals Editors (ICMJE Recommendations), passando a revista a integrar a lista das revistas que cumprem os critérios do ICMJE “journal following the ICMJE recommendations” (<http://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/#M>). Também passou a seguir as orientações do EQUATOR Network.

- Qualidade da política editorial e indicação de declaração de liberdade editorial, critérios que também são usados para avaliar a qualidade da revista.<sup>3</sup>
- Rapidez na publicação através de uma optimização dos tempos editoriais<sup>2</sup> e o acesso livre aos artigos.<sup>4</sup>
- Aposta na diversidade internacional entre autores e colaboradores, pois assim tem maior probabilidade de ter relevância para a comunidade internacional.
- Manutenção da pontualidade e a regularidade na publicação. Não é aceitável que uma revista apareça cronicamente atrasada, semanas ou meses após a data de capa.
- Obrigatoriedade de publicar estudos negativos, assim como Correções, Retractações.
- Controlo de práticas antiéticas como a dupla submissão; publicação redundante; autoria inadequada; falta de divulgação de conflitos de interesse e desenvolvimento de directrizes que envolvem o consentimento informado ou privacidade dos doentes.

Os pontos mais valorizados pelo Literature Selection Technical Review Committee da Medline (o LSTRC avalia as revistas e qualidade do seu conteúdo para determinar quais deverão ser indexadas) são:

1. Finalidade e Cobertura
  - Política editorial convincente
  - Diversidade na proveniência dos editores
  - Diversidade na proveniência dos autores
2. Qualidade de conteúdo - mérito científico do conteúdo é a principal consideração na selecção para indexação
  - Validade
  - Importância
  - Originalidade
  - Contribuição para a área
3. Tipologia do conteúdo (prioridade: próxima da ordem em que a tipologia está listada) e Referências actuais e relevantes
  - *Original research*
  - *Original clinical observations accompanied by analysis and discussion*
  - *Analysis of philosophical, ethical, social aspects of the*

<sup>1</sup>Serviço de Documentação, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal  
Consultora Técnica da Acta Urológica Portuguesa  
helenadonato@chuc.min-saude.pt



*health professions or biomedical sciences*

- *Reviews*
  - *Statistical compilations*
  - *Descriptions of evaluation of methods or procedures*
  - *Case reports with discussions*
4. Seguir as orientações internacionais:
    - International Committee of Medical Journal Editors (ICJME)
    - Committee on Publication Ethics (COPE)
    - EQUATOR Network
    - Council of Science Editors (CSE) “Editorial Policy Statements
  5. Qualidade do trabalho editorial
    - Credibilidade e qualidade do seu conteúdo
    - Títulos e Resumos descritivos e em inglês
    - MeSH *keywords*
    - Informações sobre os métodos de selecção de artigos, especialmente sobre o processo explícito de revisão por pares
    - Declarações de adesão a preceitos éticos
    - Conflitos de Interesse
    - Correção atempada – erratas e retractações
    - Declaração de Contribuição - exigir que cada manuscrito submetido tenha “Contributorship Statement”
    - Divulgação de conflitos de interesse
  6. Qualidade de produção - Qualidade do *layout*, impressão, gráficos e figuras
  7. Audiência e atracção
    - Audiência – indicadores sobre atracção, visibilidade da revista
    - Indicadores:
      - Distribuição
      - Procedência dos autores
      - Indexação em bases de dados
      - Presença na Internet
    - Capitalizar as oportunidades oferecidas pela publicação *online* – promovendo a visibilidade na *web* social e colaborativa

Assim, também é necessário promover a revista<sup>5</sup>:

1. Aumentando a sua visibilidade
2. Consciencializando os autores, líderes de opinião e grupos de trabalho para a qualidade da revista
3. Aumentando o número de submissões nacionais e internacionais
4. Melhorando a qualidade dos artigos publicados
5. Aumentando o respeito por aquilo que a revista publica
6. Aumentando o número de visitas ao website da revista: notificação da publicação de novos números
7. Convidando autores com trabalhos citados a publicar na revista
8. Identificando “hot topics” e convidar a publicar sobre esses temas

9. Aumentando a rapidez na publicação
10. Potenciando o papel dos revisores (peças-chave da qualidade dos trabalhos publicados) criando “normas para revisores”
11. Promovendo a revista na web: nas redes sociais genéricas (Facebook; Twitter; LinkedIn) e nas redes sociais académicas (Research Gate; Academia; Mendeley...)

Promovendo a revista é possível captar artigos escritos por autores de outros países e aumentar a diversidade geográfica dos leitores.

Como o idioma pode ser uma limitação para a visibilidade da revista, a AUP aceita artigos em português mas também em inglês. Publicar em inglês permite captar mais autores assim como alargar o leque de revisores, mas mais do que publicar em inglês é preciso publicar artigos de qualidade, com correção linguística e gramatical e em acesso aberto. Os revisores fazem um trabalho anónimo e cuidadoso de avaliar os manuscritos, indispensável para que a revista atinja um patamar de qualidade que lhe permita a desejada indexação na Medline.

Como conclusão é possível afirmar que o que realmente faz uma revista de alta qualidade é primeiro e acima de tudo a competência e dedicação dos seus editores e revisores, bem como a excelência do seu processo editorial. O trabalho de conjunto entre a equipa editorial e revisores altamente dedicados e motivados atrairá mais autores e melhores trabalhos, que permitirão atingir o nível de excelência que levará à indexação na Medline. Depende de todos, editores, revisores e autores alcançar a tão sonhada excelência da indexação. ●

#### REFERÊNCIAS

1. Donato H. Publicações médicas nacionais: passado, presente e futuro. *Med Interna*. 2015; 22:5-7.
2. Sanclemente G, Pardo H, Sánchez S, Bonfill X. Analysis of the quality of clinical trials published in Spanish-language dermatology journals between 1997 and 2012. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:44-54.
3. Kanter SL. Understanding the Journal's Impact. *Acad Med*. 2009;84:1169-70.
4. Eysenbach G. The open access advantage. *J Med Internet Res*. 2006;8:e8.
5. Donato H. Caminhos para a Indexação. *Med Interna*. 2016;23:3-4.



## Composição dos Cálculos Urinários: Variação com o Género e Idade e Evolução nos Últimos 7 Anos

### *Urinary Stone Composition: Gender and Age Variations, and Evolution in the Last 7 Years*

Pedro Valente<sup>1</sup>, Hélder Castro<sup>1</sup>, Inês Pereira<sup>2</sup>, Fernando Vila<sup>1</sup>, Paulo Araújo<sup>1</sup>, Cristina Vivas<sup>1</sup>, Ana Silva<sup>2</sup>, Ana Oliveira<sup>2</sup>, Joaquim Lindoro<sup>1</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A litíase urinária é uma patologia com uma prevalência crescente e apresenta variações regionais evidentes.

O nosso objectivo foi analisar a composição dos cálculos urinários na nossa instituição incluindo a estratificação por idade, género e a evolução dos últimos sete anos.

**Material e Métodos:** Os autores reviram todas as análises de cálculos realizadas no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa-Penafiel, desde Janeiro de 2009 a Setembro de 2015. Os doentes foram estratificados por género e idade. Foi analisada a evolução da composição dos cálculos ao longo dos anos. Os cálculos foram analisados usando espectroscopia de infravermelhos.

**Resultados:** Das 302 análises válidas, 55,3% dos doentes eram mulheres e 44,7% eram homens. A idade média dos doentes foi  $51 \pm 14$  anos. Foram identificados sete compostos minerais diferentes. Uma percentagem de 51,6% ( $n = 156$ ) continham oxalato de cálcio, 41% ( $n = 124$ ) fosfato de cálcio (33% em forma de apatite), 37,7% ( $n = 114$ ) ácido úrico, 22,1% ( $n = 67$ ) urato de amónio, 9,6% ( $n = 29$ ) fosfato amónio magnésio, 6,3% ( $n = 19$ ) urato de sódio e 1,3% ( $n = 4$ ) continham cistina na sua composição.

Apenas 30,4% dos cálculos eram constituídos por um único componente químico. Destes, 56% eram cálculos puros de oxalato de cálcio e 31% eram cálculos puros de ácido úrico. Os cálculos mistos mais frequentes foram oxalato de cálcio + fosfato de cálcio (apatite) seguido de ácido úrico + urato de amónio compreendendo respectivamente 45% e 27% de todos os cálculos mistos.

Relativamente à etiologia, os cálculos foram divididos em três grupos: não infeccioso, infeccioso e misto (com componente não infeccioso e infeccioso), e a prevalência foi 37,7%, 4,3% e 57,9% respectivamente.

A composição foi semelhante em ambos os géneros, sendo a principal diferença nos cálculos de urato de amónio com uma prevalência de 28% em homens e 17% em mulheres ( $p = 0,379$ ).

#### Abstract

**Introduction:** Urinary lithiasis has an increasing prevalence and shows evident regional variations. Our objective was to evaluate urinary stone composition in our institution, its gender and age, including variations and the evolution in the last 7 years.

**Material and Methods:** The authors reviewed all urinary stone analysis performed since January 2009 to September 2015 in our hospital – Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal. Patients were stratified by gender, age and stone composition analyzing the evolution of stone composition in different years. The stone analysis method was infrared spectroscopy.

**Results:** From 302 valid stone analysis reports, 55.3% were female and 44.7% were male patients. Mean patient age was  $51 \pm 14$  years old. A total of seven different mineral components were identified. Fifty-one point six percent ( $n = 156$ ) of all the stones had calcium oxalate, 41% ( $n = 124$ ) had calcium phosphate (33% of apatite form), 37.7% ( $n = 114$ ) had uric acid, 22.1% ( $n = 67$ ) had ammonium urate, 9.6% ( $n = 29$ ) had magnesium ammonium phosphate, 6.3% ( $n = 19$ ) had sodium urate, and 1.3% ( $n = 4$ ) had cystine in its composition. Only 30.4% of stones had a single chemical compound. Of these 56% were pure stones of calcium oxalate and 31% were pure stone of uric acid. The most frequent mixed stone was calcium oxalate + calcium phosphate (apatite) followed by uric acid + ammonium urate comprehending 45% and 27% of all mixed stones respectively.

Related to the ethology we divided stones into three groups, pure non-infection, pure infection, and mixed with component of infection, and the prevalence was 37.7%, 4.3% and 57.9% respectively.

The distribution between genders was similar and the highest difference was in the ammonium urate compound with 28% prevalence in male and 17% in women. ( $p = 0.379$ ) Patients after 50 years old had more prevalence of uric acid component accounting for 49% of their stones ( $p < 0.001$ ).

<sup>1</sup>Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal.

<sup>2</sup>Unidade de Saúde Familiar Terras de Souza, Paredes, Portugal



Os doentes com mais de 50 anos apresentaram uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico que correspondeu a 49% dos seus cálculos ( $p < 0,001$ ).

Ao longo dos sete anos do estudo verificou-se uma redução da prevalência de cálculos mistos com componente de infecção com uma diminuição gradual desde 89,6% em 2009 para 27% em 2015.

**Conclusão:** Os cálculos de oxalato de cálcio foram os mais prevalentes, no entanto esta diferença não foi tão significativa como em outros estudos.

Este estudo realça a existência de diferenças regionais significativas na composição dos cálculos e aponta para a importância do desenvolvimento de registos nacionais e internacionais de composição dos cálculos urinários.

**Palavras-chave:** Cálculos Urinários/química; Espectrofotometria de Infravermelhos; Factores de Género; Factores de Idade; Urolitíase.

## Introdução

A litíase urinária é uma patologia com uma prevalência crescente e apresenta variações regionais evidentes. Estima-se que a sua prevalência seja 1% - 5% na Ásia, 5% - 9% na Europa (Portugal: 7%), 13% na América do Norte e 20% na Arábia Saudita.<sup>1-3</sup>

A litíase urinária é também uma patologia com uma elevada taxa de recidiva, podendo chegar a 50% num período de seguimento de 10 anos.<sup>4</sup>

O conhecimento da composição dos cálculos é muito importante para o diagnóstico da etiologia e para decisão da melhor abordagem preventiva e terapêutica.<sup>5</sup>

Existem diversos estudos internacionais que reportam as características químicas dos cálculos urinários. Na sua grande maioria, os cálculos mais frequentes são os de oxalato de cálcio, existindo contudo uma grande variação regional. A variação entre géneros e a variação etária encontram-se também descritos e bem patentes nas diversas séries internacionais.<sup>6-10</sup>

Existem poucos dados relativamente à composição dos cálculos urinários na população portuguesa, existindo apenas dois estudos publicados na forma de resumo que reportam a análise de cálculos urinários de pacientes oriundos da área de referência de Lisboa, tornando limitada a extrapolação a nível nacional.<sup>11,12</sup>

Este estudo tem como objectivo a caracterização da composição química dos cálculos urinários dos doentes da região do Tâmega e Sousa, sendo ainda o primeiro estudo publicado que inclui indivíduos residentes na região Norte.

## Material e Métodos

Os autores fazem uma análise retrospectiva de todas os cálculos urinários analisados no Centro Hospitalar do Tâmega e

*Along the seven years of study we identified a significant reduction in the prevalence of mixed stones with component of infection, gradually decreasing from 89.6% in 2009 to 27% in 2015.*

**Conclusion:** *Calcium oxalate calculi were the most prevalent, but this difference was not as important as in other studies worldwide.*

*This study highlights the importance of the development of National and European database to report all regional stone composition variations.*

**Keywords:** *Age Factors; Sex Factors; Spectrophotometry, Infrared; Urinary Calculi/chemistry; Urolithiasis.*

Sousa desde Janeiro de 2009 a Setembro de 2015. Os doentes foram estratificados por género e idade (< 50 anos *versus*  $\geq 50$  anos). Foi analisada a evolução da composição dos cálculos ao longo dos anos.

Quanto à composição, os cálculos foram classificados como puros quando continham apenas um componente e mistos quando continham mais de um composto na sua composição química.

Os cálculos foram estratificados quanto à sua etiologia de acordo com a classificação apresentada nas *guidelines* da Associação Europeia de Urologia<sup>5</sup> (Tabela 1), e foram divididos em três grupos: não infeccioso; infeccioso; misto (com componente não infeccioso e infeccioso).

Os cálculos foram analisados pela técnica de espectroscopia de infravermelhos (*Nicolet iS FT-IR spectrometer*<sup>®</sup>, Nicolet Instruments, USA)

A análise estatística foi efectuada com o programa *Statistical Package for Social Sciences* - IBM SPSS Statistics Data Editor 20.0.

## Resultados

Foram identificadas 304 análises de cálculo, das quais foram excluídas duas que foram inconclusivas.

Relativamente às 302 análises válidas, 55,3% dos casos pertence a doentes do sexo feminino e 44,7% pertencem a doentes do sexo masculino. A idade média ( $\pm$  desvio padrão) dos doentes foi  $51 \pm 14$  anos. A idade média foi de 49,6 anos no grupo das mulheres e 52,7 anos no grupo dos homens ( $p = 0,058$ ).

Foram identificados sete compostos minerais diferentes (Fig. 1).

De todos os cálculos analisados, 51,6% ( $n = 156$ ) continham

**Tabela 1:** Classificação dos cálculos urinários de acordo com a etiologia

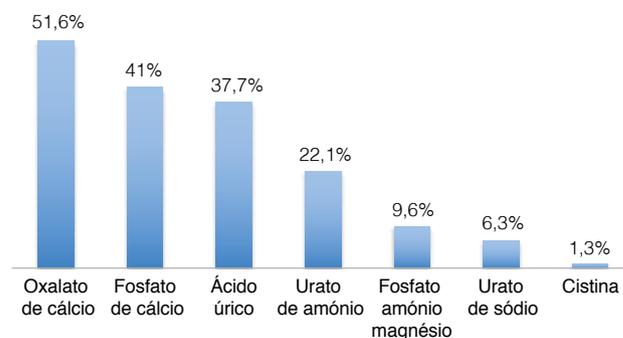
Cálculos não infecciosos	
Oxalato de cálcio	
Fosfato de cálcio	
Ácido úrico	
Cálculos infecciosos	
Fosfato amônio magnésio	
Apatite	
Urato de amônio	
Causas genéticas	
Cistina	
Xantina	
2,8 – Dihydroxyadenina	
Causas farmacológicas	

oxalato de cálcio, 41% (n = 124) fosfato de cálcio (33% em forma de apatite), 37,7% (n = 114) ácido úrico, 22,1% (n = 67) urato de amônio, 9,6% (n = 29) fosfato amônio magnésio, 6,3% (n = 19) urato de sódio e 1,3% (n = 4) continham cistina na sua composição. Cerca de 61% de todos os cálculos apresentavam cálcio na sua composição.

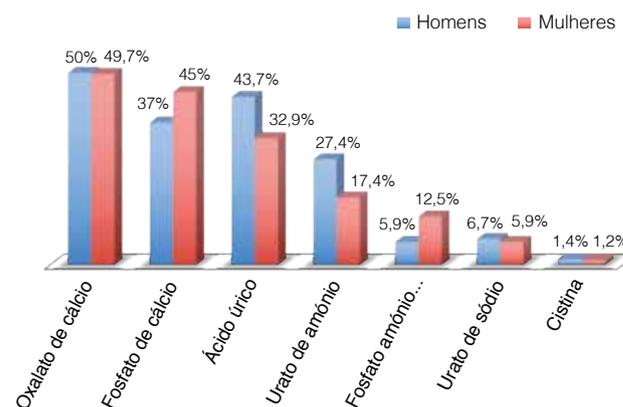
Apenas 30,4% dos cálculos eram constituídos por um único componente químico. Destes, 56% eram cálculos de oxalato de cálcio, 31% eram cálculos de ácido úrico, 10% eram cálculos de fosfato de cálcio, 2% de urato de amônio e 1% de fosfato amônio magnésio. Dos 69,6% cálculos mistos, os mais prevalentes foram os de oxalato de cálcio + fosfato de cálcio (apatite) seguidos dos cálculos de ácido úrico + urato de amônio compreendendo respectivamente 45% e 27% de todos os cálculos mistos.

A composição foi semelhante em ambos os géneros, sendo a principal diferença nos cálculos de urato de amônio com uma prevalência de 27% em homens e 17% em mulheres ( $p = 0,379$ ) (Fig. 2).

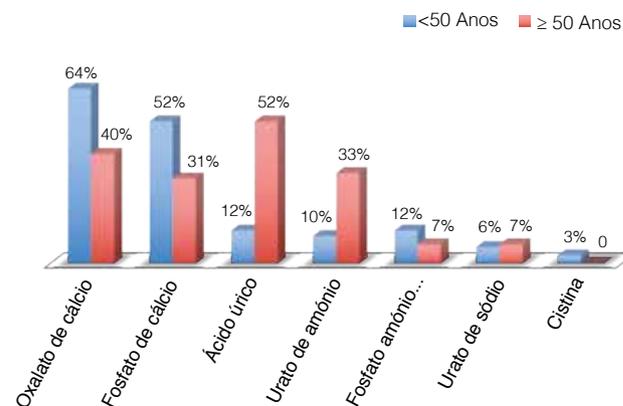
Os indivíduos com menos de 50 anos, comparativamente aos indivíduos com  $\geq 50$  anos, apresentaram maior prevalência dos cálculos de oxalato de cálcio (64% vs 40%) e fosfato de cálcio (52% vs 31%),  $p < 0,001$ . Os doentes com mais de 50 anos apresentaram uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico (52% vs 12%) e urato de amônio (33% vs 10%), ( $p < 0,001$ ) (Fig. 3).



**Figura 1:** Prevalência dos componentes químicos.



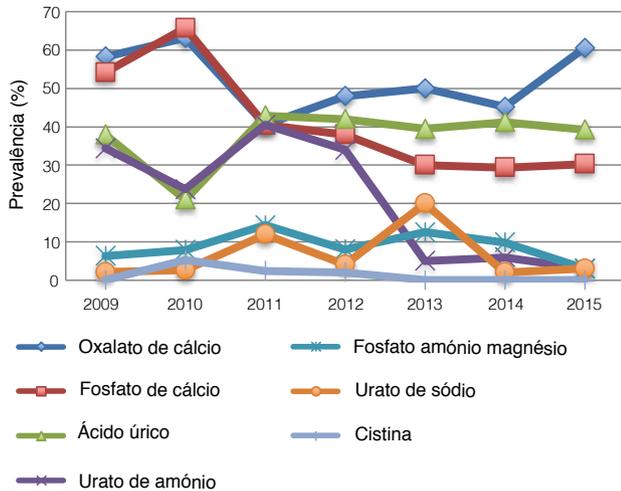
**Figura 2:** Prevalência dos compostos químicos por género.



**Figura 3:** Prevalência dos compostos químicos por faixa etária.

A evolução da prevalência dos diferentes componentes químicos ao longo dos sete anos do estudo é apresentada na Fig. 4.

O oxalato de cálcio manteve-se como o componente mais prevalente ao longo dos anos com excepção do ano de 2010 em que o fosfato de cálcio se revelou mais prevalente. No ano de 2011 o oxalato de cálcio, o fosfato de cálcio, o ácido úrico e o urato de amônio apresentaram prevalências sobreponíveis. A partir do ano de 2011 o urato de amônio sofreu uma queda acentuada e em 2013 ocupava a sexta posição na ordem de



**Figura 4:** Evolução da prevalência dos compostos químicos ao longo de 7 anos.

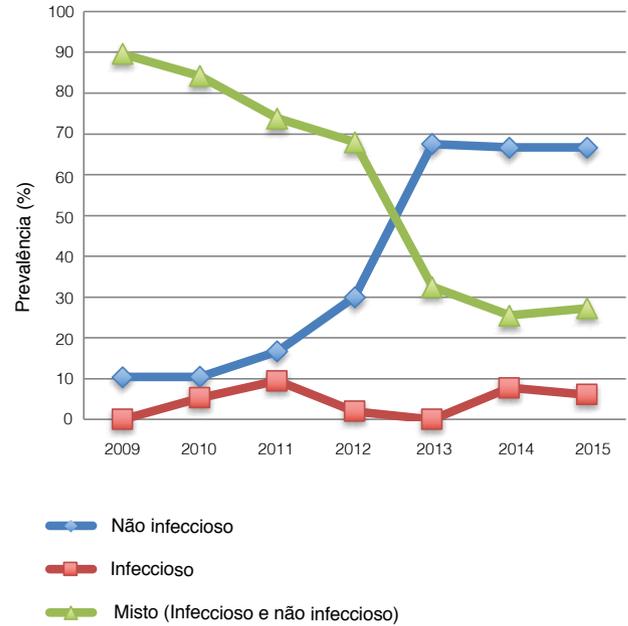
prevalência. Além desta exceção, os restantes componentes mantiveram-se estáveis na posição relativa de prevalência. Assim o oxalato de cálcio manteve-se como o mais prevalente, seguido do ácido úrico em segundo lugar e do fosfato de cálcio em terceiro lugar.

De todos os cálculos analisados a maioria correspondeu a cálculos com componente misto infeccioso e não infeccioso (58%), 38% eram cálculos não infecciosos e apenas 4% eram cálculos puramente infecciosos. Analisando a evolução destes tipos de cálculos ao longo dos sete anos do estudo verifica-se que a proporção de cálculos infecciosos manteve-se estável mas os cálculos com composição mista infecciosa e não infecciosa sofreram uma diminuição gradual muito significativa de cerca de 90% em 2009 para 27% em 2015. Os cálculos não infecciosos sofreram um aumento gradual de cerca de 10% em 2009 até cerca de 68% em 2015 (Fig. 5).

## Discussão

Encontram-se descritos na literatura até cerca de 90 compostos químicos diferentes como constituintes dos cálculos urinários. No nosso estudo foram identificados sete compostos diferentes, um número bastante inferior ao citado previamente mas muito aproximado da maioria dos estudos publicados nesta temática, e verificou-se que esta estratificação permite a identificação e divisão dos cálculos nos principais grupos etiológicos conhecidos.<sup>13</sup>

O composto químico mais prevalente foi o oxalato de cálcio que se encontrava presente em 51% de todos os cálculos. A literatura é unânime, indicando, também, este composto como o mais prevalente, no entanto os valores apresentados noutras séries são francamente superiores variando de 64% a 97%. Dado que os cálculos com oxalato de cálcio são mais frequentes na população masculina, esta diferença poderá dever-se



**Figura 5:** Evolução da prevalência dos compostos químicos ao longo de 7 anos de acordo com a etiologia.

ao facto da nossa amostra ser constituída por uma maior proporção de mulheres, ao contrário de outros estudos onde a população masculina é a mais frequente, em alguns casos numa proporção de 2:1.<sup>14,15</sup>

O segundo componente mais prevalente é o fosfato de cálcio compreendendo 41% dos cálculos. Este valor é distinto da literatura internacional existente que apresenta valores que variam de 5,4% na Alemanha até 22% na China.<sup>16,17</sup>

Os dois estudos portugueses realizados na área de referência Lisboa revelam valores díspares (11% e 60%).<sup>11,12</sup>

Os cálculos com ácido úrico ocupam a terceira posição, constituindo 37,7% dos cálculos, Na generalidade dos estudos internacionais os cálculos com ácido úrico ocupam a segunda ou terceira posição no entanto as percentagens de prevalência são mais baixas, variando de 4,8% a 21,4%. É sabido que os cálculos de ácido úrico se inter-relacionam com factores de ordem metabólica como a obesidade, a diabetes, hipertensão arterial e a síndrome metabólica ou factores dietéticos como o elevado consumo proteico. Este estudo não nos permite inferir uma relação causal mas chama a atenção para a possibilidade de estes factores envolverem esta população em estudo de uma forma significativa. De acordo com Fiuza *et al* a prevalência de síndrome metabólica na região Norte é cerca de 28%, valor superior à média nacional.<sup>18</sup>

Este estudo revelou que apenas 30% dos cálculos eram puros (um único componente), sendo que nestes o principal tipo de cálculo era o de oxalato de cálcio, seguido do cálculo de ácido úrico. A literatura apresenta uma grande variabilidade de proporção de cálculos puros, variando de 14% a 73%.<sup>11,15</sup>



As combinações mais frequentes foram oxalato de cálcio + fosfato de cálcio (apatite) seguidos dos cálculos de ácido úrico + urato de amônio compreendendo respectivamente 45% e 27% de todos os cálculos mistos, corroborando com dados internacionais.<sup>13,15</sup>

Diversos estudos internacionais referem que a composição dos cálculos apresentam uma variação de gênero no entanto os resultados são diversos e com variações regionais significativas. O nosso estudo não revelou diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres ainda que revele uma tendência para que os cálculos com ácido úrico ou urato de amônio sejam mais frequentes em homens e os com fosfato de cálcio ou fosfato amônio magnésio sejam mais frequentes em mulheres.<sup>10,14,15</sup>

A variação etária foi mais evidente e, corroborando com outros estudos, revelou que nos indivíduos com < 50 anos apresentam significativamente mais cálculos com componente cálcico e os indivíduos mais velhos apresentam uma maior proporção de cálculos com ácido úrico. A deficiência de vitamina D e a diminuição da capacidade de absorção do cálcio ingerido é mais prevalente nos idosos, o que permite uma disponibilidade de cálcio intestinal para se ligar ao oxalato e assim reduzir a sua absorção e conseqüentemente levar à diminuição da excreção urinária de oxalato.<sup>19</sup>

Com a idade diminui a capacidade de produção urinária de amônio o que diminui o pH urinário, factor importante na formação de cálculos de ácido úrico. Além disto a prevalência de doenças metabólicas como a diabetes e a obesidade também se encontram associadas ao aumento de prevalência deste tipo de cálculos.<sup>20</sup>

Vários estudos demonstram uma alteração da composição dos cálculos ao longo da última década, sendo que nos países desenvolvidos verifica-se um aumento da proporção de cálculos de oxalato de cálcio e uma diminuição da proporção dos cálculos de fosfato de cálcio e fosfato amônio magnésio. A evolução dos cálculos de ácido úrico é mais variável entre os diversos países verificando-se por exemplo um aumento da sua prevalência em França, enquanto que na Alemanha manteve-se estável.

Na nossa série não verificamos um aumento significativo da proporção de cálculos de oxalato de cálcio, ainda que este se tenha mantido como o componente mais prevalente ao longo dos anos com exceção do ano de 2010 em que o fosfato de cálcio se revelou mais prevalente.

A presença de grande prevalência de cálculos com componentes de etiologia infecciosa assume um papel de destaque neste estudo, correspondendo a 58% de todos os cálculos analisados. No entanto esta percentagem não é uniforme ao longo dos anos. Verificou-se uma diminuição acentuada dos cálculos com componente infeccioso que representavam cerca de 90% dos cálculos em 2007 e apenas 30% em 2015,

uma evolução semelhante a outros países desenvolvidos e que é apontada como um indicador de melhoria nos cuidados de saúde. Apesar desta diminuição abrupta, a proporção de cálculos com componente infeccioso ainda representa uma percentagem relativamente elevada quando comparada com outros países desenvolvidos que apresentam prevalências inferiores a 15%.<sup>13,21</sup>

A interpretação dos resultados do presente estudo deve manter a ressalva das limitações inerentes à sua índole retrospectiva como o possível erro de amostragem.

## Conclusão

O componente químico mais prevalente nos cálculos da população estudada é o oxalato de cálcio. Contudo esta preponderância não é tão evidente como na maioria dos estudos internacionais, em parte devido à elevada prevalência no nosso estudo de cálculos de fosfato de cálcio e de ácido úrico. A grande maioria dos cálculos apresentam mais do que um composto químico.

Verificou-se uma tendência para uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico e com urato de amônio nos homens e uma maior prevalência de cálculos de fosfato de cálcio e de fosfato amônio magnésio nas mulheres.

Os indivíduos com menos de 50 anos apresentaram significativamente maior prevalência dos cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio e os doentes com mais de 50 anos apresentaram uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico e urato de amônio. Tal como referenciado na literatura internacional identificou-se uma diminuição acentuada dos cálculos com componente infeccioso ao longo dos sete anos do estudo, no entanto, ao contrário das descrições da maioria dos países europeus, na nossa população estes ainda constituem uma proporção significativa de todos os cálculos.

Este estudo realça a existência de diferenças regionais significativas na composição dos cálculos e aponta para a importância do desenvolvimento de registos nacionais e internacionais de composição dos cálculos urinários. ●

### 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.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.



Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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).

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

### Autor Correspondente/Corresponding Author

Pedro Valente - pedrovalente.md@gmail.com  
Rua Eng. Machado Vaz, N 200, Hab 1.2, 4250-271 Porto  
Tel: 00351 933 655 006

Recebido/Received: 2017-03-27

Aceite/Accepted: 2017-09-04

### REFERÊNCIAS

- Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol*. 2010;12:e86-e96.
- Amato M, Lusini ML, Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int*. 2004;72 (Suppl 1):1-5.
- Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:864-8.
- Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Épidémiologie des lithiases urinaires. *Prog Urol*. 2008;18:802-14.
- Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69:468-74.
- Daudon M, Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S, Le Moel G, Paris M, et al. Sex- and age-related composition of 10,617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urol Res*. 1995;23:319-26.
- Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S, Diuf B, Angwafo III FF, et al. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Prog Urol*. 2004;14:1151-61.
- Ribeiro da Silva SV, Cordeiro de Matos D, Leite da Silva S, De Francesco Daher E, Campos HH, Bruno da Silva CA. Chemical and morphological analysis of kidney stones. A double-blind comparative study. *Acta Cir Bras*. 2010;25:444-8.
- Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conde A, Pizá P, Pieras E, et al. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol*. 2007;25:415-21.
- Alaya A, Nouri A, Belgith M, Saad H, Hell I, Hellara W, et al. Changes in kidney stones type according to sex and age in Tunisian patients. *Actas Urol Esp*. 2012; 36:171-7.
- Nunes A, Pereira S, Sandul A, Garcia R, Ramos R, Silva R, et al. Urinary stone composition analysis – five-year experience of a major Portuguese urological center. *Eur Urol Suppl*. 2013; 12: 83.
- Baltazar PM, Meirinha A, Patena-Forte JP, Severo LA, Campos-Pinheiro L. Urinary stone composition analysis in a representative sample of Portuguese population. *Eur Urol Suppl*. 2015; 14: 50.
- Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res*. 2004;32:241-7.
- Bouatia M, Benramdane L, Idrissi M, Draoui M. An epidemiological study on the composition of urinary stones in Morocco in relation to age and sex. *Afr J Urol*. 2015;21:194-7.
- Karabacak O, Dilli A, Saltas H, Yalçinkaya F, Yorukoglu A, Sertçelik M. Stone compositions in Turkey: An analysis according to Gender and Region. *Urology*. 2013; 82:532-8.
- Hesse A, Brandleb E, Wilberte D, Kohrmand KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany. Comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*. 2003;44:709-13.
- Sun X, Shen L, Cong X, Zhu H, He L, Lu J. Infrared spectroscopic analysis of 5,248 urinary stones from Chinese patients presenting with first stone episode. *Urol Res*. 2011; 39: 339-43.
- Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Síndrome metabólica em Portugal: prevalência e implicações no risco cardiovascular - resultados do estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1495-529.
- Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*. 2003;63:1037-43.
- Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney Int*. 2002;61:988-94.
- Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol*. 2011;185:1304-11.



# Utilidade da Razão Neutrófilos/Linfócitos como Fator Preditor da Recorrência e da Progressão do Carcinoma da Bexiga Não Músculo Invasivo

## *Usefulness of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio as Predictor of Recurrence and Progression of Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma*

Nuno Ramos<sup>1</sup>, Celso Marialva<sup>1</sup>, Vanessa Metrogos<sup>1</sup>, João Rosa<sup>1</sup>, Nelson Menezes<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliação da razão neutrófilos/linfócitos (RNL) pré-operatória, como fator preditor do risco de recorrência e progressão tumoral em doentes com carcinoma da bexiga não músculo invasivo (CBNMI).

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva dos doentes diagnosticados com CBNMI após serem submetidos a ressecção transuretral vesical, entre janeiro de 2013 a dezembro de 2014. Foram excluídos os casos que não apresentavam hemograma com leucograma prévio à cirurgia e os doentes com tumores síncronos.

Foi realizada análise estatística multivariada com o *software* SPSS 22.0®, com as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo até ocorrer recorrência ou progressão da doença (em meses), RNL, dimensão do tumor  $\leq 3$  ou  $> 3$  cm), tumor múltiplo, histologia e grau inicial do tumor.

**Resultados:** Foram avaliados 84 pacientes, sendo 79,8% do sexo masculino e com idade média de 69 anos. Em 67,9% dos casos o estadió tumoral inicial foi pTa e 77,4% dos tumores eram de baixo grau. Em 21,4% dos doentes o tumor era múltiplo e em 33,3% apresenta dimensões superiores a 3 cm. Observou-se recorrência tumoral em 19% dos indivíduos e progressão em 16,4%. Os pacientes com RNL  $> 3,34$  apresentaram mais frequentemente pT1 como histologia inicial do tumor ( $p = 0,018$ ). Em análise multivariada, a RNL revelou estar associada a maior probabilidade de recorrência e de progressão tumoral.

**Conclusão:** Este estudo revela que a RNL pode ser um fator preditor de recorrência e progressão tumoral em pacientes com CBNMI, podendo ter um papel importante na prática clínica.

**Palavras-chave:** Biomarcadores; Factores de Risco; Linfócitos; Neoplasias da Bexiga Urinária; Neutrófilos; Prognóstico; Recidiva Local de Neoplasia.

### Introdução

O carcinoma da bexiga representa a neoplasia mais frequente do trato urinário.<sup>1,2</sup> Apesar do decréscimo recente da sua incidência e mortalidade na Europa, refletindo não só a diminuição

### Abstract

**Objective:** Assess whether the neutrophil-lymphocyte ratio (RNL) can predict the risk of recurrence and progression of patients with the non-muscle-invasive bladder carcinoma (CBNMI).

**Material and Methods:** It was performed a retrospective analysis of patients diagnosed with CBNMI after a resection of the bladder tumour, between January 2013 and December 2014. Patients who had no white blood cell count prior to surgery and patients with synchronous tumours were excluded. It was subsequently performed a multivariate statistical analysis with SPSS 22.0® software, with the following variables: age, gender, time of recurrence or disease progression (in months), NLR, tumour size ( $\leq 3$  or  $> 3$  cm), multiple tumours, histology and tumour initial grade.

**Results:** The sample consists of 84 patients, 79.8% were males and the average age was 69 years.

In 67.9% of the patients the initial tumour histology was pTa and in 77.4% was a low-grade tumour. In 21.4% of patients the tumour was multiple and in 33.3% the tumour was larger than 3 cm.

Nineteen-percent of patients had recurrence of tumour and progression was verified in 16.4%. Patients with RNL  $> 3.34$  presented pT1 as initial tumour histology more often ( $p = 0.018$ ).

In a multivariate analysis, the RNL was found to be associated with a higher recurrence and progression of tumour.

**Conclusion:** In conclusion, this study states that RNL may be a useful predictor of recurrence or progression of tumour in patients with CBNMI, valuable in the clinical decision.

**Keywords:** Biomarkers; Lymphocytes; Neoplasm Recurrence, Local; Neutrophils; Prognosis; Risk Factors; Urinary Bladder Neoplasms.

da exposição aos fatores de risco, como a melhoria na prestação de cuidados de saúde, o carcinoma da bexiga é a nona neoplasia mais comum em todo o mundo, com um claro predomínio no sexo masculino.<sup>3</sup>

Esta neoplasia corresponde, em cerca de 75% dos casos, a carcinoma da bexiga não músculo invasivo (CBNMI) e, apesar do seu bom prognóstico, a taxa de recorrência e de progressão

<sup>1</sup>Serviço de Urologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal



aos 5 anos é de 30% - 80% e de 1% - 45%, respetivamente.<sup>1,4-6</sup>

Têm sido propostos diversos modelos prognósticos com intuito de orientar e individualizar a terapêutica, assim como o *follow-up* dos doentes com CBNMI. No entanto, estas ferramentas têm uma precisão limitada para prever a recorrência e a progressão da doença oncológica, sendo por isso necessário melhorar a sua acuidade, nomeadamente com a incorporação de biomarcadores com capacidade preditiva.<sup>7-13</sup>

Entre os vários biomarcadores estudados, a RNL ganhou especial interesse, não só pela simplicidade e facilidade em ser determinada, mas também por ser um parâmetro representativo do estado inflamatório do paciente.<sup>6</sup>

Há uma crescente evidência da importância da inflamação no desenvolvimento e progressão tumoral, sendo que, uma RNL elevada parece refletir um desequilíbrio no sistema imunitário, podendo contribuir para uma biologia tumoral agressiva e um pior prognóstico.<sup>5,9,13-16</sup>

Nos últimos 5 anos, vários estudos revelaram que a RNL pode ser um valioso indicador com acuidade no prognóstico de diversos tipos de neoplasias, nomeadamente em tumores do pâncreas, ovário, estômago, cólon e do trato urinário.<sup>17,18</sup>

Embora no carcinoma invasivo da bexiga esteja amplamente demonstrada a relação entre a elevação pré-operatória da RNL e o estadió avançado da doença no momento da cistectomia, o aumento do risco de recorrência da doença e a sua mortalidade, existem dados escassos sobre o valor prognóstico da RNL em pacientes com CBNMI.<sup>19</sup>

O objetivo do presente trabalho foi avaliar se a RNL pode servir como fator preditor da recorrência e progressão da doença em pacientes com CBNMI.

## Material e Métodos

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos doentes submetidos pela primeira vez a ressecção transuretral vesical (RTUV) e diagnosticados com CBNMI, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014. Após exclusão dos pacientes que não apresentavam um hemograma com leucograma prévio à cirurgia, assim como aqueles com doenças inflamatórias e/ou com tumores síncronos, obtiveram-se 84 pacientes que foram objeto da presente análise.

A RNL foi definida como a contagem absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos tendo o seu valor sido obtido previamente à cirurgia.

Todos os doentes realizaram uma RTUV completa de acordo com as recomendações internacionais. Uma re-RTUV (*second-look*) não foi realizada por rotina. A terapêutica intravesical foi administrada segundo as características tumorais e os critérios do médico assistente.

O grau tumoral foi classificado de acordo com a classificação da World Health Organization (WHO) de 2004 e o estadió de acordo com o sistema TNM (sistema internacional de classi-

ficação dos tumores), do American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2009.

Pacientes com suspeita de recorrência/progressão da doença foram submetidos a nova RTUV. A recorrência da doença foi definida como a primeira recidiva tumoral na bexiga, sendo a progressão definida como a recidiva tumoral com grau ou estadió superior. Os tumores do trato urinário superior foram considerados como novos tumores primários, não como recorrência.

O tempo de recorrência ou progressão da doença foi determinado em função dos registos médicos.

O *follow-up* dos pacientes seguiu as recomendações das *guidelines* europeias, com a realização de cistoscopia, citologia urinária e exames de imagem.

O valor de *cut-off* ideal para a recorrência e para a progressão da doença foi calculado através do algoritmo padronizado *cut-off-finder*, sendo o valor obtido 3,34 e 3,85, respetivamente (Fig.s 1 e 2).<sup>20</sup>

A associação entre a RNL, como variável contínua, e a idade, sexo, tamanho do tumor ( $\leq 3$  ou  $> 3$  cm), número (único ou múltiplo), histologia e grau inicial foi avaliada através do teste de Pearson.

As variáveis clínicas e patológicas foram estratificadas em função do valor de *cut-off* da RNL, e comparadas através do teste Mann-Whitney (variáveis contínuas) e qui-quadrado (variáveis categóricas).

A regressão de Cox univariada e multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre as características clínicas e tumorais com a recorrência e a progressão tumoral.

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

O *software* utilizado para o tratamento dos dados estatísticos foi o SPSS 22.0.<sup>®</sup>

## Resultados

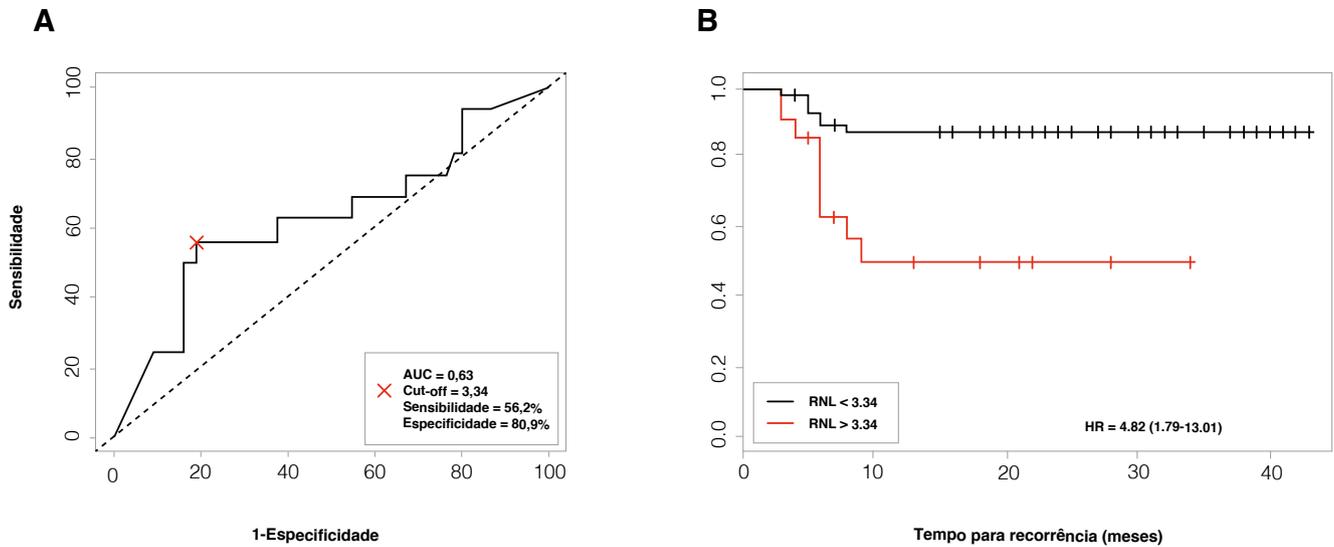
As características da amostra assim como os dados do *follow-up* estão resumidas na Tabela 1.

Neste estudo foram analisados 84 pacientes, sendo 67 (79,8%) do sexo masculino e com idade média de 69 anos (intervalo: 41-89 anos).

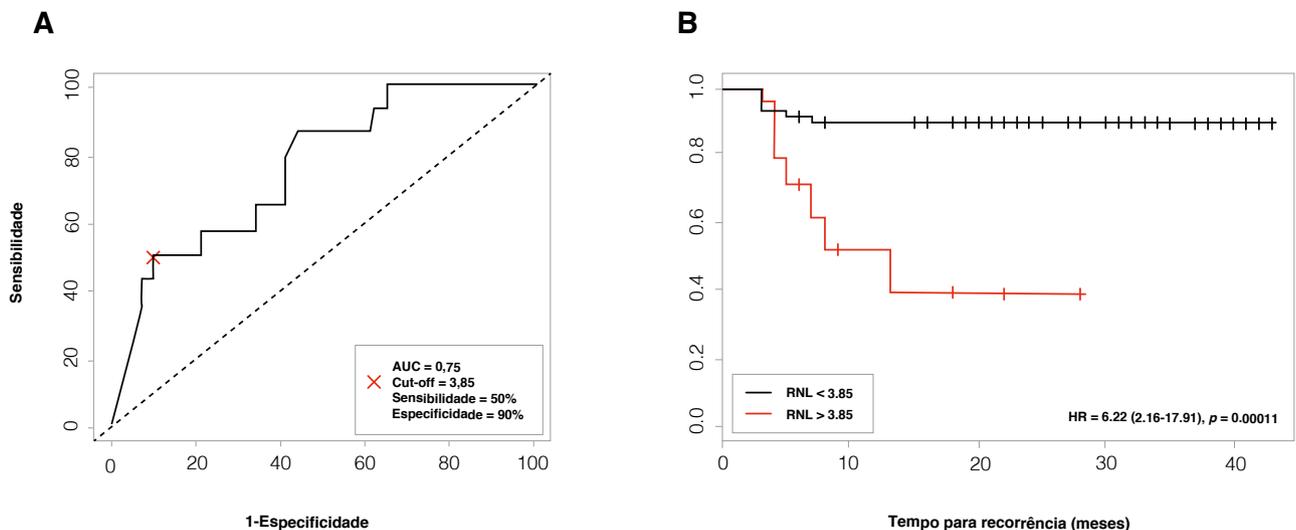
Quando avaliadas as características tumorais iniciais, em 57 (67,9%) dos casos a histologia era pTa, sendo o tumor de baixo grau em 65 (77,4%). Em 18 (21,4%) doentes o tumor era múltiplo e em 28 (33,3%) apresentava dimensões superiores a 3 cm.

O tempo médio de *follow-up* para os doentes sem recorrência ou progressão foi de 29 meses (desvio padrão (DP) = 8,9 meses).

Observou-se recorrência da patologia tumoral em 16 (19%) dos indivíduos estudados e progressão em 14 (16,4%). Em média, a recorrência e a progressão da doença ocorreram em 5,56 meses (DP-1,78) e 5,21 meses (DP-2,71), respetivamente, após a RTUV inicial.



**Figura 1:** A - Curva ROC, a vermelho está representado o *cut-off* ideal para avaliar a recorrência da doença na amostra em estudo. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*. B - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de recorrência de acordo com o *cut-off* para a RNL. A vermelho está representado o grupo de doentes com  $RNL > 3,34$  e a preto o grupo de doentes com  $RNL \leq 3,34$  prévio à realização de RTUV. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*.



HR- hazard ratio

**Figura 2:** A - Curva ROC, a vermelho está representado o *cut-off* ideal para avaliar a progressão da doença na amostra em estudo. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*. B - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão de acordo com o *cut-off* para a RNL. A vermelho está representado o grupo de doentes com  $RNL > 3,85$  e a preto o grupo de doentes com  $RNL \leq 3,85$  prévio à realização de RTUV. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*.

O valor médio da RNL na população estudada foi de 2,88 (intervalo 0,5 -7,76), sendo que 23 (27,4 %) doentes apresentaram  $RNL > 3,34$ .

O grupo de pacientes com recorrência ou progressão tumoral apresentou um valor médio superior da RNL face aos restantes pacientes estudados, 3,64 (DP-1,52) e 2,46 (DP- 0,8), respetivamente, tendo significado estatístico ( $p < 0,05$ ).

A análise da RNL como uma variável contínua, revelou uma associação positiva entre a RNL e histologia tumoral ( $R = 0,298$ ,  $P = 0,006$ ).

As características clínicas e tumorais foram estratificadas em função do valor de *cut-off* da RNL ( $\leq 3,34$  e  $> 3,34$ ), revelando diferenças significativas, quer em relação a histologia inicial do tumor, sendo o pT1 mais frequente no grupo com  $RNL > 3,34$



**Tabela 1:** Características clínicas e patológicas dos pacientes, estratificadas em dois grupos: grupo a) doentes com RNL  $\leq 3,34$  prévio à realização de RTUV, grupo b) doentes com RNL  $> 3,34$  prévio à realização de RTUV. Utilizado teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

	Total (n=84)	a) RNL $\leq 3,34$ (n=61)	b) RNL $> 3,34$ (n=23)	<i>p</i> value
Idade média (intervalo)	69,6 (41-89)	69,2 (41-85)	70,7 (53-89)	0,541
<b>Sexo</b>				
Masculino	67 (79,8%)	48 (78,7%)	19 (82,6%)	0,691
Feminino	17 (20,2%)	13 (21,3%)	4 (17,4%)	
<b>Histologia inicial</b>				
pTa	57 (67,9%)	46 (75,4%)	11 (47,8%)	0,018
pT1	27 (32,1%)	15 (24,6%)	12 (52,2%)	
<b>Grau inicial</b>				
Baixo	65 (77,4%)	50 (82%)	15 (65,2%)	0,096
Alto	19 (22,6%)	11 (18%)	8 (34,8%)	
<b>Número de tumores</b>				
Único	66 (78,6%)	49 (80,3%)	17 (73,9%)	0,524
Múltiplo	18 (21,4%)	12 (19,7%)	6 (26,1%)	
<b>Tamanho do tumor</b>				
$\leq 3$ cm	56 (66,7%)	46 (75,4%)	10 (43,5%)	0,007
$> 3$ cm	28 (33,3%)	15 (24,6%)	13 (56,5%)	
<b>Instilação vesical no pós-operatório (esquema)</b>				
Imunoterapia	13 (15,5%)	9 (14,8%)	4 (17,4%)	0,253
Quimioterapia	37 (44%)	25 (41%)	12 (52,2%)	
<b>Follow-up</b>				
Recorrência	16 (19%)	7 (11,5%)	9 (39,1%)	0,000036
Progressão	14 (16,7%)	6 (9,8%)	8 (34,8%)	

( $p = 0,018$ ), quer em relação às dimensões tumorais, sendo os tumores com dimensões superiores a 3 cm também mais frequentes no grupo com RNL  $> 3,34$  ( $p = 0,007$ ).

De referir ainda que 50 (59,5%) pacientes realizaram terapêutica adjuvante intravesical, 37 (44%) realizaram quimioterapia e 13 (15,5%) imunoterapia, não se tendo encontrado diferença estatística entre os dois grupos (RNL  $\leq 3,34$  e RNL  $> 3,34$ ).

A sobrevida livre de recorrência aos 2 anos foi de 49,9% nos doentes com RNL  $> 3,34$  e 88% nos doentes com RNL  $\leq 3,34$  ( $p = 0,0006$ ).

A sobrevida livre de progressão aos 2 anos foi de 38% e 89%, para o grupo de doentes com RNL  $> 3,85$  e RNL  $\leq 3,85$ , respetivamente ( $p = 0,0001$ ).

Na regressão de Cox univariada, representada na Tabela 2 e 3, a RNL  $> 3,34$  ( $p = 0,003$ ), estadio pT1 ( $p = 0,007$ ) e tumores com dimensões  $> 3$  cm ( $p = 0,019$ ) revelaram estar associados a recorrência tumoral. Por outro lado, a RNL  $> 3,85$  ( $p = 0,001$ ), estadio pT1 ( $p = 0,006$ ), tumor múltiplos ( $p = 0,042$ ) e tumores

com dimensões  $> 3$  cm ( $p = 0,031$ ) revelaram estar associados a progressão tumoral.

A análise multivariada, que incluiu a RNL, tamanho do tumor, histologia e grau inicial, revelou que a RNL  $> 3,34$  (HR- 3,11, 95% IC: 1,05-9,23,  $p = 0,04$ ) e RNL  $> 3,85$  (HR-4,51, 95% IC: 1,39-14,6,  $p = 0,012$ ) estão associadas a recorrência e progressão, respetivamente.

Nesta amostra, não houve associação entre a terapêutica adjuvante intravesical e a recorrência ou progressão da doença oncológica.

## Discussão

O CBNMI constitui um grupo heterogéneo de tumores com diferentes taxas de recorrência, de progressão e de mortalidade, implicando necessidade não só de um tratamento rigoroso como também de um *follow-up* adequado. Neste contexto, a utilização de biomarcadores prognósticos pode ter um potencial papel no auxílio da decisão clínica.<sup>21-23</sup>



**Tabela 2:** Regressão de Cox univariada e multivariada para a associação entre as características clínicas/oncológicas e a sobrevivência livre de recorrência da doença.

	Univariada			Multivariada		
	HR	(95% IC)	<i>p</i> value	HR	(95% IC)	<i>p</i> value
<b>Sexo</b>						
Masculino	1					
Feminino	0,83	(0,24 -2,94)	0,782			
<b>Histologia inicial</b>						
pT <sub>a</sub>	1			1		
pT1	4,06	(1,47 -11,2)	0,007	2,44	(0,79-7,58)	0,123
<b>Grau inicial</b>						
Baixo	1			1		
Alto	2,02	(0,7-5,85)	0,191	1,08	(0,62-1,89)	0,78
<b>Número de tumores</b>						
Único	1					
Múltiplo	1,81	(0,63-5,24)	0,268			
<b>Tamanho do tumor</b>						
≤3 cm	1			1		
>3 cm	3,28	(1,21-8,85)	0,019	1,49	(0,51-4,38)	0,47
<b>Instilação vesical no pós-operatório (esquema)</b>						
Não	1					
Sim	0,53	(0,16-1,77)	0,3			
<b>RNL</b>						
≤3,34%	1		0,003	1		0,04
>3,34%	4,56	(1,68-12,32)		3,11	(1,05-9,23)	

DP: desvio padrão; HR: *hazard ratio*.

Na amostra estudada, uma RNL pré-operatória elevada relacionou-se com características tumorais desfavoráveis, nomeadamente, com a histologia pT1 e dimensão tumoral > 3 cm. De facto, a análise da RNL como uma variável contínua, revelou uma associação positiva com a histologia tumoral, portanto, quanto maior a RNL pré-operatória, maior a probabilidade de estarmos perante um tumor pT1. Na análise multivariada, ajustada para o tamanho, histologia e grau tumoral, a RNL > 3,34 e RNL > 3,85 foram preditores de recorrência e progressão tumoral, respetivamente.

Estes resultados são consistentes com os observados na literatura. Mbeutcha *et al*<sup>10</sup> demonstraram num estudo multicêntrico, que a elevação da RNL é um fator de prognóstico independente para a recorrência e progressão do CBNMI. Ogihara *et al*<sup>6</sup> avaliaram um grupo de doentes com CBNMI e história de tabagismo, demonstrando também que a elevação da RNL se associa a pior prognóstico.

Para além destes, outros estudos têm demonstrado que a ele-

vação da RNL pré-operatória está associada a características tumorais desfavoráveis, assim como pior sobrevivência global em pacientes com tumores do aparelho urinário alto, tumores da bexiga músculo invasivo ou pacientes de alto risco com CBNMI.<sup>13,24-26</sup>

Recentemente, uma meta-análise revelou que a RNL apresenta valor preditivo em doentes com tumor da bexiga, nomeadamente na sobrevida livre de recorrência e progressão.<sup>27</sup>

Estes achados revelam o potencial papel que a RNL pode desempenhar na estratificação do risco entre os pacientes com CBNMI, permitindo uma melhor seleção dos mesmos, nomeadamente para as diversas modalidades de terapêuticas adjuvantes. A incorporação de biomarcadores nas tabelas de risco atualmente utilizadas, poderá melhorar a acuidade destas e eventualmente, definir quais os doentes de risco intermédio que realmente necessitarão de terapêutica adjuvante ou até, quais os doentes de alto risco que beneficiarão de cistectomia. A perceção mais ajustada do risco de recidiva/progressão poderá levar a alterações do *follow-up* dos doentes sendo, eventualmente,

**Tabela 3:** Regressão de Cox univariada e multivariada para a associação entre as características clínicas/oncológicas e a sobrevivência livre de progressão da doença.

	Univariada			Multivariada		
	HR	(95% IC)	<i>p value</i>	HR	(95% IC)	<i>p value</i>
<b>Sexo</b>						
Masculino	1					
Feminino	0,62	(0,14 -2,78)	0,535			
<b>Histologia inicial</b>						
pTa	1			1		
pT1	2,08	(1,22-3,52)	0,006	3,12	(0,97-10,1)	0,056
<b>Grau inicial</b>						
Baixo	1			1		
Alto	1,36	(0,45-4,07)	0,58	0,79	(0,44-1,43)	0,44
<b>Número de tumores</b>						
Único	1					
Múltiplo	3,00	(1,04-8,67)	0,042			
<b>Tamanho do tumor</b>						
≤3 cm	1			1		
>3 cm	3,23	(1,11-9,38)	0,031	1,83	(0,54-6,23)	0,33
<b>Instilação vesical no pós-operatório (esquema)</b>						
Não	1					
Sim	0,91	(0,28-2,98)	0,87			
<b>RNL</b>						
≤3,85%	1			1		
>3,85%	6,07	(2,11-17,47)	0,001	4,51	(1,39-14,6)	0,012

HR: Hazard ratio.

outra vantagem da utilização deste biomarcador.

O mecanismo pelo qual um tumor superficial e localizado da bexiga leva a elevação da RNL, assim como, a sua relação com resultados oncológicos desfavoráveis é complexa e pouco clarificada.

A resposta inflamatória sistémica desencadeada pela libertação de fatores como G-CSF, IL-1 e IL-6 pelas células tumorais, induz uma neutrofilia, que pode ser avaliada indiretamente pela elevação da RNL.<sup>18,28</sup> Por sua vez, a neutrofilia leva ao aumento de fatores pro-angiogénicos (VEGF e IL-8), fatores de crescimento, proteases e marcadores anti-apoptóticos (NF-kB), importantes na proliferação tumoral.<sup>14,15,18,29,30</sup>

As células malignas libertam também moduladores imunológicos como TGF-β e IL10 que prejudicam a ação linfocitária, assim como, diminuem a atividade das células *natural killer*.<sup>7,31,32</sup> Vários estudos demonstraram que a diminuição da atividade das células T intratumorais se correlaciona com a progressão tumoral,

assim como, uma baixa infiltração linfocítica nas margens tumorais corresponde a um pior prognóstico.<sup>7</sup>

Os linfócitos são assim, um componente essencial na imunidade mediada por células, tendo a diminuição do seu número uma repercussão na atividade celular citotóxica e na produção de citocinas que inibem a proliferação e atividade metastática de células tumorais.<sup>33</sup>

Assim se entende, que a RNL traduz de forma grosseira o equilíbrio entre o sistema imune inato (neutrófilos) e sistema imune adquirido (linfócitos), tratando-se de uma medida da resposta inflamatória sistémica do hospedeiro perante uma neoplasia.

Apesar destes resultados promissores, deve ser tido em consideração as limitações do presente trabalho, a sua natureza retrospectiva, ser de uma única instituição e do volume da amostra. A não existência de relação entre a terapêutica adjuvante intravesical e a recorrência ou progressão da doença oncológica surge como um resultado inesperado no nosso trabalho. Para este



facto poderá ter contribuído a dimensão da amostra e/ou o período de *follow-up*.

De referir ainda que o valor de *cut-off* da RNL para a recorrência e para a progressão tumoral foi determinado em função da nossa amostra e poderá ser discordante do valor ideal para outras amostras, sendo importante a realização de mais estudos nesta área, que possam corroborar os nossos resultados.

## Conclusão

Apesar das limitações do estudo, estes resultados apontam a RNL pré-operatória como um potencial preditor de recorrência e progressão da doença em pacientes com CBNMI, podendo eventualmente complementar os scores prognósticos estabelecidos.

## Agradecimentos

Agradecimento ao Dr. Miguel Carvalho e ao Dr. Nuno Figueira, que contribuíram na revisão do presente trabalho. ●

### 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.

Protecção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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).

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

### Autor Correspondente/Corresponding Author

Nuno Ramoa - nunoandre33@gmail.com

Morada: Rua António Lopes Ribeiro, lote 9, 9E 1750-313 Lisboa

Recebido/Received: 2017-05-28

Aceite/Accepted: 2017-10-23

## REFERÊNCIAS

- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64:639-53.
- Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017;71:96-108.
- Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int*. 2008;101:11-9.
- Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Atar M, Unal SH, Imamoglu MA, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio be used to predict recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer? *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:327-33.
- Ogihara K, Kikuchi E, Yuge K, Yanai Y, Matsumoto K, Miyajima A, et al. The preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel biomarker for predicting worse clinical outcomes in non-muscle invasive bladder cancer patients with a previous history of smoking. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1039-47.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49:466-5; discussion 475-7.
- Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJ. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15:323-8.
- van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*. 2009;56:430-42.
- Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014;23:31-9.
- Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C, et al. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2016;34:483e17-483e24.
- Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer*. 2013;109:1460-6.
- Kluth LA, Black PC, Bochner BH, Catto J, Lerner SP, Stenzl A, et al. Prognostic and prediction tools in bladder cancer: a comprehensive review of the literature. *Eur Urol*. 2015;68:238-53.
- Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic role of NLR in urinary cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e92079.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
- Potretzke A, Hillman L, Wong K, Shi F, Brower R, Mai S, et al. NLR is predictive of upstaging at the time of radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*. 2014;32:631-6.
- Ozyalvacli ME, Ozyalvacli G, Kocaaslan R, Cecen K, Uyeturk U, Kemahli E, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of recurrence and progression in patients with high-grade pT1 bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2015;9:E126-131.
- Marchioni M, Primiceri G, Ingrassio M, Filograna R, Castellan P, De Francesco P, et al. The clinical use of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in urothelial cancer: a systematic review. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14:473-84.
- Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*. 2010;6:149-63.
- Viers BR, Boorjian SA, Frank I, Tarrell RF, Thapa P, Karnes RJ, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol*. 2014;66:1157-64.
- Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS One*. 2012;7:e51862.
- Celik O, Akand M, Keskin MZ, Yoldas M, Ilbey YO. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:652-6.
- Favilla V, Castelli T, Urzi D, Reale G, Privitera S, Salici A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, a biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: a single-institutional longitudinal study. *Int Braz J Urol*. 2016;42:685-93.
- van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2010;58:433-41.
- Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients



- treated with radical cystectomy. *Urology*. 2012;79:1085-91.
25. Yoshida T, Kinoshita H, Yoshida K, Mishima T, Yanishi M, Inui H, et al. Prognostic impact of perioperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumour Biol*. 2016;37:10067-74.
  26. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Bar-On T, Nativ O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015;33:67e1-7.
  27. Tang X, Du P, Yang Y. The clinical use of neutrophil-to-lymphocyte ratio in bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017 (in press).
  28. Hashimoto T, Ohno Y, Nakashima J, Gondo T, Ohori M, Tachibana M. Clinical significance of preoperative peripheral blood neutrophil count in patients with non-metastatic upper urinary tract carcinoma. *World J Urol*. 2013;31:953-8.
  29. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217-24.
  30. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009;250:141-151.
  31. Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, Nagata H, Konishi S, Tabuchi T. Evaluations of interferon-gamma/interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2010;102:742-7.
  32. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539-45.
  33. Kim M, Moon KC, Choi WS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, et al. Prognostic value of systemic inflammatory responses in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2015;33:1439-57.



## Os Inibidores da FAAH Melhoram a Função das Bexigas Inflamadas, Modulando os Níveis de Anandamide e Palmitoil Etanolamida

### *FAAH Inhibitor Improves Function of Inflamed Bladders by Modulation of Anandamide and Palmitoylethanolamide*

Ana Charrua<sup>1,2,3,4</sup>, Rita Matos<sup>4</sup>, Tim Marczylo<sup>5</sup>, Istvan Nagy<sup>6</sup>, Francisco Cruz<sup>1,2,3,7</sup>

#### Resumo

**Introdução:** O objectivo foi estudar o efeito do bloqueio da hidrolase da amida dos ácidos gordos na bexiga hiperativa e dos níveis de amidas de ácidos gordos durante a cistite.

**Material e Métodos:** A cistite foi induzida em fêmeas de ratas Wistar usando lipopolissacarídeo a 5 mg/mL. O grupo controlo foi instilado com solução salina. Ambos os grupos receberam intravenosamente (veia caudal), durante cistometria: URB 937 (URB; antagonista da hidrolase da amida dos ácidos gordos - FAAH) em doses de 0,007, 0,07, 0,7 e 7 mg/kg (cumulativamente, com 10 minutos de intervalo). Usando a dose máxima efetiva de URB (0,7 mg/kg, ver em baixo) os animais receberam intravenosamente 10 µM MJ15 (antagonista do recetor CB1) ou 0,3 mg SR144528 /kg (SR; antagonista do recetor CB2). Em doses de 7 mg/kg, os animais receberam 1,4 µg SB366791/kg (SB; antagonista do TRPV1).

Grupos de animais controlo e com cistite (sem receberem ou depois de receberem 0,7 e 7 mg/kg URB) foram eutanasiados e as bexigas foram colhidas para determinação dos níveis de anandamida (AEA) e palmitoil etanolamida (PEA) por espectrometria de massa.

**Resultados:** A frequência dos animais controlo não se alterou com o tratamento de URB. Na cistite, houve um aumento da frequência urinária. URB nas doses de 0,007 mg/kg e 0,07 mg/kg fez diminuir a frequência urinária dos animais com cistite. Na dose de 0,7 mg/kg, o URB reverteu a hiperatividade vesical induzida pela cistite. Na dose de 7 mg/kg, URB não reverteu nem

#### Abstract

**Introduction:** We aim to study the effect of fatty acid amide hydrolase (FAAH) blockade on bladder hyperactivity and on fatty acid amides levels during cystitis.

**Material and Methods:** Cystitis was induced in female Wistar rats using 5 mg/mL lipopolysaccharide (LPS). Control group were intravesical instilled with saline. LPS and control groups received intravenously (caudal vein) during cystometry: URB 937 (URB; FAAH antagonist) in doses of 0.007, 0.07, 0.7 and 7 mg/kg (cumulative, with 10 minutes interval). Using the maximal effective dose of URB (0.7 mg/kg, see below) animals received 10 µM MJ15 (CB1 receptor antagonist) or 0.3 mg SR144528 /kg (SR; CB2 receptor antagonist). At dose of 7 mg/kg, animals receive 1.4 µg SB366791/kg (SB; TRPV1 antagonist).

Control and inflamed (without and with 0.7 and 7 mg/kg URB) group were euthanized and the bladder was harvested for the determination of anandamide (AEA) and palmitoylethanolamide (PEA) by mass spectrometry.

**Results:** Frequency of control was not changed by URB treatment at any dose. LPS increase bladder frequency. 0.007 mg and 0.07 mg URB decrease bladder frequency of LPS-inflamed rats. 0.7 URB reversed LPS-induced bladder hyperactivity. At 7 mg, URB was unable to reverse or reduce LPS-induced bladder hyperactivity.

The administration of CB1, CB2 and TRPV1 antagonists did not change the frequency of voiding contractions of naïve animals. CB1 antagonist reversed the effect of 0.7 URB while TRPV1 antagonist reduced the effect of 7 URB.

AEA levels increase during inflammation. Treating LPS-inflamed animals with 0.7 mg URB brought AEA levels to control levels. Treating LPS-inflamed animals with 7 mg URB did not change AEA levels, compared to LPS-inflamed animals.

PEA levels decrease during inflammation. Treating LPS-inflamed animals with 0.7 mg URB brought AEA levels to control levels. Treating LPS-inflamed animals with 7 mg URB, decreased PEA levels to values similar to the ones observed in LPS-inflamed animals.

**Conclusion:** During cystitis, the FAAH inhibitor raises the le-

<sup>1</sup>i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup>IBMC – Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Departamento de Doenças Renais, Urológicas e Infeciosas, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Departamento de Biologia Experimental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>5</sup>Public Health England, Chilton, United Kingdom

<sup>6</sup>Department of Surgery & Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College of London, London, United Kingdom

<sup>7</sup>Departamento de Urologia, Hospital S. João, Porto, Portugal



reduziu a hiperatividade vesical induzida pela cistite.

A administração dos antagonistas dos recetores CB1, CB2 e TRPV1 não alterou a frequência urinária dos animais controlo. O antagonista do recetor CB1 reverteu o efeito induzido por 0,7 mg URB/kg enquanto o antagonista do TRPV1 reduziu o efeito induzido por 7 mg URB/kg.

Os níveis de AEA na bexiga aumentaram com a cistite. A administração de 0,7 mg URB/kg aos animais com cistite baixou níveis de AEA para níveis semelhantes aos dos animais controlo. A administração de 7 mg URB/kg em animais com cistite não alterou os níveis de AEA, comparando com os animais com cistite. Os níveis de PEA diminuíram com a cistite. A administração de 0,7 mg URB/kg aos animais com cistite elevou os níveis de PEA para valores semelhantes aos dos animais controlo. A administração de 7 mg URB/kg em animais com cistite baixou níveis de PEA para níveis semelhantes aos dos animais com cistite.

**Conclusão:** Na cistite, o inibidor da FAAH aumentou os níveis de PEA e reverteu a frequência urinária, por um mecanismo que envolve o recetor CB1. Quando usado em doses muito elevadas, o antagonista da FAAH aumenta os níveis de AEA e aumenta da frequência urinária por um mecanismo dependente do TRPV1. Assim sendo, a escolha da dose do inibidor da FAAH a ser usado na clínica deverá considerar os efeitos putativos sobre os níveis de endocanabinóide no sistema.

**Palavras-chave:** Ácidos Araquidónicos; Ácidos Palmíticos; Anti-Inflamatórios; Bexiga Urinária; Dor; Endocanabinóides.

## Introdução

Os mecanismos de dor visceral associados a disfunção da bexiga são ainda pouco conhecidos. No entanto, é sabido que o processo envolve a sensibilização de neurónios aferentes primários nociceptivos, nomeadamente neurónios que expressam TRPV1.<sup>1</sup> Na cistite, o TRPV1 é ativado por moléculas endógenas como a anandamida (AEA, do inglês *arachidonoyl ethanolamine*). Esta molécula, em condições fisiológicas atua sobre recetor canabinóide 1 (CB1) e recetor canabinóides 2 (CB2) promovendo o relaxamento do detrusor.<sup>2</sup> No entanto, na cistite, atua sobre o TRPV1, contribuindo para o desenvolvimento da hiperalgesia e hiperreflexia vesical.<sup>3</sup> Pensa-se que a ação da AEA nestes recetores esteja intimamente ligada com os seus níveis na bexiga. Ou seja, quando em níveis mais baixos, atua sobre os recetores canabinóides e em níveis mais altos atua sobre o TRPV1.<sup>4</sup> Esta hipótese é corroborada pela observação feita anteriormente pelo nosso grupo de trabalho, em que se verificou que rata-

*zanas fêmeas com cistite apresentam níveis de anandamida muito mais elevados do que ratas controlo.<sup>3</sup> A ação da anandamida sobre os recetores canabinóides é potenciada pela amida de ácido gordo palmitoil etanolamida (PEA, do inglês *palmitoylethanolamide*), através de um efeito *entourage*.<sup>5</sup> De facto, num modelo animal de cistite verificou-se que a administração exógena de PEA exógena atenuou o comportamento doloroso vesical, através do recetor CB1.<sup>6</sup> Os níveis de AEA e de PEA são controlados enzimaticamente, quer pela enzima que as produzem, a N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD, do inglês *N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D*),<sup>7</sup> quer pelas enzimas que as preferencialmente degradam, a hidrolase da amida de ácidos gordos (FAAH, do inglês *fatty acid amide hydrolase*) e a amidase ácida hidrolase de N-acil etanolamina (NAAA, do inglês *N-acyl ethanolamine-hydrolyzing acid amidase*), respetivamente.<sup>8,9</sup>*

**Keywords:** *Anti-Inflammatory Agents; Arachidonic Acids; Endocannabinoids; Palmitic Acids; Pain; Urinary Bladder.*

zanas fêmeas com cistite apresentam níveis de anandamida muito mais elevados do que ratas controlo.<sup>3</sup> A ação da anandamida sobre os recetores canabinóides é potenciada pela amida de ácido gordo palmitoil etanolamida (PEA, do inglês *palmitoylethanolamide*), através de um efeito *entourage*.<sup>5</sup> De facto, num modelo animal de cistite verificou-se que a administração exógena de PEA exógena atenuou o comportamento doloroso vesical, através do recetor CB1.<sup>6</sup> Os níveis de AEA e de PEA são controlados enzimaticamente, quer pela enzima que as produzem, a N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD, do inglês *N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D*),<sup>7</sup> quer pelas enzimas que as preferencialmente degradam, a hidrolase da amida de ácidos gordos (FAAH, do inglês *fatty acid amide hydrolase*) e a amidase ácida hidrolase de N-acil etanolamina (NAAA, do inglês *N-acyl ethanolamine-hydrolyzing acid amidase*), respetivamente.<sup>8,9</sup>

A FAAH, que na bexiga se expressa com mais intensidade nas camadas superiores do urotélio,<sup>10,11</sup> degrada a AEA



em ácido araquidônico e etanolamida.<sup>8</sup> Murganhos cujo gene para a FAAH foi deletado apresentam níveis elevados de endocanabinóide no sistema nervoso central, bem como uma redução no comportamento doloroso,<sup>12</sup> indicando que a inibição da FAAH é uma boa ferramenta para a manutenção de níveis elevados de amidas de ácidos gordos e consequentemente manipular processos dolorosos em situações patológicas. A manipulação da FAAH terá também aplicabilidade no tratamento da hiperatividade vesical, uma vez que em ratas com cistite, a inibição da FAAH atenua o comportamento doloroso e aumenta o intervalo entre contrações.<sup>10,11</sup> Assim sendo, o uso de inibidores da FAAH para se aumentar os níveis de amidas de ácidos gordos de forma a obter um efeito analgésico tem sido observada como uma terapêutica promissora para o tratamento da dor vesical crônica. Isto deve-se em parte ao fato da inibição da FAAH, e consequente manipulação de amidas de ácidos gordos endógenas, não promoverem os efeitos secundários despoletados pela ativação dos recetores CB1 presentes no sistema nervoso central, que se verifica aquando da administração de fármacos canabinóides exógenos.

Assim, com o presente trabalho pretendeu-se estudar os efeitos de um antagonista da FAAH na hiperatividade de ratas com cistite e verificar os níveis de AEA e PEA na bexiga, durante a cistite, antes e após a inibição da FAAH.

## Material e Métodos

### INDUÇÃO DA CISTITE

Induziu-se cistite instilando 0,5 mL de uma solução de lipopolissacarídeo (LPS), a 5 mg/mL, durante uma hora, em fêmeas Wistar com 175-200 g, adquiridas na Charles River (Espanha). Animais cuja bexiga foi instilada com soro fisiológico, seguindo o mesmo protocolo, foram usados como controlo.

### CISTOMETRIA

Os animais (n = 6 animais/experiência; 48 animais no total) foram anestesiados com uretano, vinte e quatro horas após a administração da solução salina (animais controlo) ou após a indução de cistite com LPS (animais LPS). Após a colocação do animal sobre uma placa de aquecimento, foi introduzida uma sonda rectal para monitorizar a temperatura corporal. A bexiga foi exposta através de uma incisão no abdómen, e uma agulha foi inserida na cúpula na bexiga para infusão de solução salina a 6 mL/h. A agulha estava ainda ligada a um transdutor de pressão que permite gravação de um cistometrograma. Depois de um período de estabilização de 30 minutos, a frequência urinária foi monitorizada e gravada por 10 minutos.

**EXPERIÊNCIA 1** - Após a estabilização do animal, o inibidor da FAAH URB937 (URB) foi administrado intravenosamente em ambos os grupos (controlo e LPS), em concentrações crescentes de 0,007, 0,07, 0,7, 3,5 e 7 mg/kg, de forma cumulativa.

**EXPERIÊNCIA 2** - Após a estabilização do animal foi administrado um dos conjuntos de fármacos:

- 0,7 mg URB /kg + 10  $\mu$ M MJ15 (antagonista CB1)
- 0,7 mg URB /kg + 0,3 mg SR144528/kg (SR, antagonista CB2)
- 7 mg/kg URB + 1,4  $\mu$ g SB366791/kg (SB, antagonista TRPV1).
- A cistite foi sempre confirmada histologicamente (resultados não apresentados).

### QUANTIFICAÇÃO DE AMIDAS DE ÁCIDOS GORDOS

Para a quantificação de amidas de ácidos gordos usaram-se animais controlo, LPS e LPS tratados quer com 0,7 mg URB/kg quer com 7 mg/kg URB. Para tal, após a administração de todos os fármacos, as bexigas dos animais foram colhidas, pesadas e congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Todas as bexigas foram homogeneizadas usando azoto líquido e um almofariz. O homogeneizado foi colocado num volume conhecido de metanol e procedeu-se à quantificação dos lípidos por espectrometria de massa.

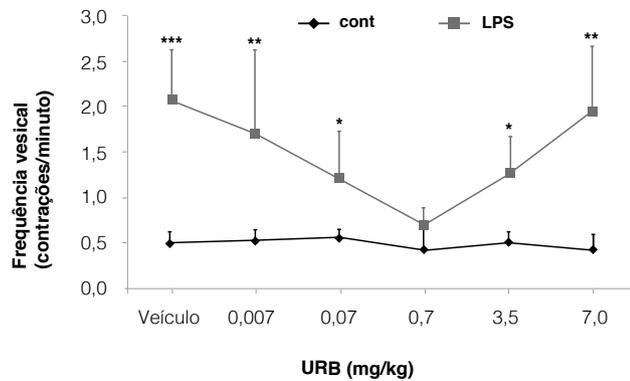
### MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados apresentam-se sob a forma de média +/- desvio padrão. Para comparações múltiplas, usou-se o teste ANOVA seguido do teste de Comparações Múltiplas de *Student-Newman-Keuls* para amostras com desvios padrões semelhantes e o teste de Kruskal-Wallis (ANOVA *non-parametric*) seguida do teste de Comparações Múltiplas de Dunn para amostras com desvios padrões diferentes. Considerou-se a existência de diferenças significativas entre grupos quando o valor de P foi inferior a 5 centésimas.

## Resultados

### ANIMAIS COM CISTITE NÃO RESPONDEM DE FORMA DOSE DEPENDENTE A ADMINISTRAÇÃO DO ANTAGONISTA DA FAAH

Os animais controlo, antes e após o tratamento com doses cumulativas de URB, apresentaram valores de frequência urinária semelhante ( $p > 0,05$ ) como se pode observar na Fig. 1. Os animais LPS urinaram  $2,07 \pm 0,57$  vezes por minuto ( $p < 0,001$ , comparado com qualquer controlo; Fig. 1). A administração intravenosa, sucessiva, de 0,007 mg de URB e 0,07 mg de URB fez diminuir o número de micções/minuto dos animais com cistite para  $1,70 \pm 0,91$  ( $p < 0,01$ , comparado com qualquer controlo; Fig. 1) e para  $1,20 \pm 0,53$  ( $p < 0,05$ , com-

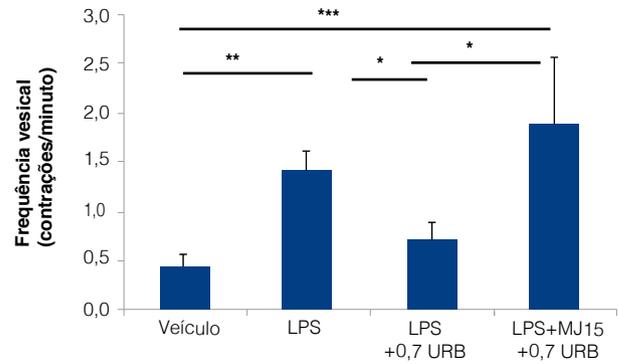


**Figura 1:** Frequência vesical de animais controlo (a preto, ◆ cont) e LPS (a cinzento, ■ LPS) antes e após a administração de URB, em doses cumulativas de 0,007, 0,07, 0,7, 3,5 e 7 mg URB/kg. (\*\*\*) corresponde a  $p < 0,001$ ; \*\* corresponde a  $p < 0,01$ ; \* corresponde a  $p < 0,05$ )

parado com qualquer controlo; Fig. 1), respetivamente. A administração intravenosa de 0,7 mg de URB reduziu o número de micções por minuto para  $0,70 \pm 0,20$  ( $p > 0,05$ , comparado com qualquer controlo; Fig. 1), revertendo a hiperatividade vesical causada pela cistite. A administração de 3,5 mg de URB e de 7 mg de URB promoveram um novo aumento, significativo, do número de micções/minuto para  $1,27 \pm 0,41$  ( $p < 0,05$ , comparado com qualquer controlo; Fig. 1) e  $1,97 \pm 0,72$  ( $p < 0,01$ , comparado com qualquer controlo; Fig. 1).

#### A REVERSÃO DA HIPERATIVIDADE DA BEXIGA PELO INIBIDOR DA FAAH ENVOLVE O RECETOR CANABINÓIDES 1

Os animais controlo apresentaram  $0,45 \pm 0,12$  contrações por minuto (Fig. 2). O grupo de animais com cistite apresentou uma média de  $1,40 \pm 0,20$  contrações por minuto ( $p < 0,01$  comparado com o grupo controlo; Fig. 2). O tratamento de animais com cistite com 0,7 mg de URB fez diminuir o número de contrações por minuto para  $0,70 \pm 0,20$  ( $p < 0,05$  comparado com



**Figura 2:** Frequência vesical de animais controlo (veículo), animais com cistite (LPS), animais com cistite tratados com 0,7 mg URB/kg (LPS+0,7 URB) e de animais com cistite tratados com 0,7 mg URB/kg e com o antagonista CB1 MJ15 (\*\*\*) corresponde a  $p < 0,001$ ; \*\* corresponde a  $p < 0,01$ ; \* corresponde a  $p < 0,05$ ).

LPS; Fig. 2). O tratamento de animais com cistite com 0,7 mg de URB e com o antagonista do recetor CB1 induziu  $1,87 \pm 0,72$  contrações por minuto ( $p < 0,001$  comparado com controlo,  $p < 0,05$  comparado com LPS+0,7 URB; Fig. 2).

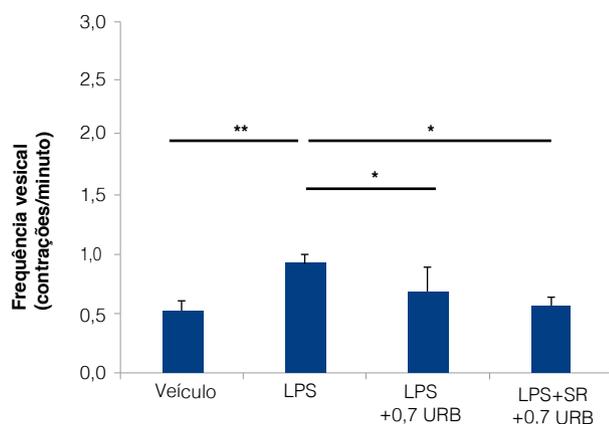
Os animais controlo apresentaram  $0,52 \pm 0,08$  contrações por minuto (Fig. 3). O grupo de animais com cistite apresentou uma média de  $0,92 \pm 0,08$  contrações por minuto ( $p < 0,01$  comparado com o grupo controlo; Fig. 3). O tratamento de animais com cistite com 0,7 mg de URB fez diminuir o número de contrações por minuto para  $0,70 \pm 0,20$  ( $p < 0,05$  comparado com LPS; Fig. 3). O tratamento de animais com cistite com 0,7 mg de URB e com o antagonista do recetor CB2 induziu  $0,57 \pm 0,05$  contrações por minuto ( $p < 0,05$  comparado com LPS; Fig. 3).

#### A HIPERATIVIDADE DA BEXIGA INDUZIDA POR DOSE ELEVADA DO INIBIDOR DA FAAH ENVOLVE O TRPV1

Os animais controlo (veículo) apresentaram  $0,40 \pm 0,20$  contra-

**Tabela 1:** Valores dos níveis de anandamida e de palmitoil etanolamida na bexiga.

	Anandamida (nmol/g peso seco da bexiga)	Palmitoil etanolamida (nmol/g peso seco da bexiga)
Controlo	$179 \pm 76$	$160 \pm 54$
LPS	$743 \pm 227$ ( $p < 0,05$ comparado ao controlo)	$4 \pm 1$ ( $p < 0,01$ comparado ao controlo)
LPS + 0,7 mg URB/kg	$190 \pm 55$ ( $p > 0,05$ comparado ao controlo)	$249 \pm 75$ ( $p > 0,05$ comparado ao controlo)
LPS + 7 mg URB/kg	$1010 \pm 470$ ( $p < 0,05$ comparado ao controlo)	$5 \pm 2$ ( $p < 0,05$ comparado ao controlo)



**Figura 3:** Frequência vesical de animais controlo (veículo), animais com cistite (LPS), animais com cistite tratados com 0,7 mg URB/kg (LPS+0,7 URB) e de animais com cistite tratados com 0,7 mg URB/kg e com o antagonista CB2 SR (\*\* corresponde a  $p < 0,01$ ; \* corresponde a  $p < 0,05$ ).

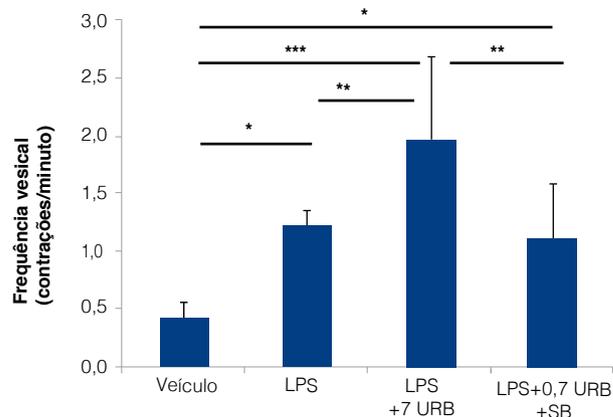
ções por minuto (Fig. 4). O grupo de animais com cistite apresentou uma média de  $1,20 \pm 0,20$  contrações por minuto ( $p < 0,05$  comparado com o grupo controlo; Fig. 4). O tratamento de animais com cistite com 7 mg de URB fez aumentar o número de contrações por minuto para  $2,00 \pm 0,70$  ( $p < 0,01$  comparado com LPS,  $p < 0,001$  comparado com veículo; Fig. 4). O tratamento de animais com cistite com 7 mg de URB e com o antagonista do TRPV1 induziu  $1,10 \pm 0,05$  contrações por minuto ( $p < 0,05$  comparado com controlo,  $p < 0,01$  comparado com LPS + 7 URB; Fig. 4).

#### OS NÍVEIS DE AMIDAS DE ÁCIDOS GORDOS DEPENDEM DO GRAU DE INIBIÇÃO DA FAAH DURANTE A CISTITE

Os níveis de anandamida e de palmitoil etanolamida variam de maneira inversa durante a cistite (Tabela 1). A inibição da FAAH com 0,7 mg de URB/kg durante a cistite faz retomar os níveis destas amidas de ácidos gordos para valores semelhantes aos observados nos animais controlo (Tabela 1). A inibição da FAAH com 7 mg de URB/kg durante a cistite mantém os níveis de anandamida e de palmitoil etanolamida semelhantes aos observados durante a cistite (Tabela 1).

## Discussão

Os valores da frequência urinária 24 horas após a indução de cistite aumentaram para cerca do triplo do valor observado nos animais controlo. Este aumento foi acompanhado por uma elevação dos níveis de AEA. Estes dados estão de acordo com dados publicados na literatura. Num trabalho anterior do nosso grupo, verificámos que 24 horas após a indução de cistite com 200 mg ciclofosfamida/kg fez aumentar significativamente



**Figura 4:** Frequência vesical de animais controlo (veículo), animais com cistite (LPS), animais com cistite tratados com 7 mg URB/kg (LPS+0,7 URB) e de animais com cistite tratados com 7 mg URB/kg e com o antagonista TRPV1 SB (\*\*\*) corresponde a  $p < 0,001$ ; \*\* corresponde a  $p < 0,01$ ; \* corresponde a  $p < 0,05$ ).

quer a frequência urinária, quer os níveis de AEA na bexiga.<sup>3</sup> Também Merriam e colaboradores verificaram que a instilação de 1 mM de acroleína (um metabolito da degradação da ciclofosfamida) na bexiga induziu um aumento dos níveis de AEA comparativamente ao controlo. O aumento dos níveis de AEA durante a inflamação poderá ter várias origens que incluem um aumento da sua produção e/ou uma diminuição da sua degradação pela FAAH. De fato, a FAAH, para além de na inflamação ver a sua expressão reduzida, poderá ter a sua atividade consideravelmente diminuída devido ao baixar do pH.<sup>13,14</sup> O aumento dos níveis de AEA conduz a uma mudança dos receptores dos quais este endocanabinóide é agonista. Em níveis mais elevados, passará a atuar sobre o recetor TRPV1, em vez do recetor CB1, ambos presentes na bexiga promovendo a um aumento da hiperatividade vesical,<sup>3</sup> também observada no presente trabalho. Também se verificou que 24 horas após a indução da cistite houve uma grande diminuição dos níveis de PEA, comparativamente ao controlo. É sabido que a administração exógena de PEA facilita a ação da AEA sobre o recetor canabinóide 1, promovendo uma atenuação da hiperreflexia induzida pela cistite.<sup>15</sup> Assim, a diminuição endógena de PEA verificada na bexiga inflamada poderá ser mais um fator a contribuir para o aumento da frequência urinária, mediada pela AEA, observada durante a inflamação.

Neste trabalho verificámos que a administração intravenosa de doses crescentes do antagonista da FAAH em animais com cistite resultou numa resposta bifásica de frequência urinária. Primeiro decorreu uma diminuição dos valores da frequência urinária que, aquando da administração da dose de 0,7 mg URB/kg chegam a atingir valores semelhantes aos



dos animais controlo. Os níveis de AEA e PEA nas bexigas dos animais com cistite que receberam 0,7 mg URB/Kg também se assemelham ao observado nas bexigas dos animais controlo. Tendo em conta os dados da literatura que referem que a níveis baixos a AEA atua sobre o recetor CB1,<sup>3</sup> este resultado sugere que a redução da concentração da AEA e aumento da PEA faça o primeiro agora sobre o recetor CB1, promovendo uma reversão da hiperreflexia induzida pela cistite (efeito *entourage*). Esta hipótese torna-se mais sólida com a observação feita no presente trabalho em que o bloqueio do recetor CB1 após a inibição da FAAH com 0,7 mg URB/kg volta a revelar a hiperatividade induzida pela cistite. Note-se que o nosso estudo mostrou que na bexiga é o recetor CB1 e não o recetor CB2 que é relevante para o efeito anti-nocetivo e normalizador da função vesical pelos endocanabinóides em concentrações normais.

A administração de doses do antagonista da FAAH acima dos 0,7 mg URB/kg resulta num aumento da frequência urinária dos animais com cistite. Quando administrado a 7 mg de URB/kg, verificou-se que os animais apresentaram uma frequência urinária semelhante ao dos animais com cistite sem a administração do fármaco. A administração desta dose de URB também induziu uma alteração nos níveis de AEA e PEA na bexiga para níveis semelhantes aos observados nos animais inflamados. Estes resultados sugerem que, nestas condições, a AEA (por se encontrar agora em doses elevadas) atue sobre o TRPV1 e (sem ter o efeito *entourage* da PEA que lhe poderia permitir uma ação sobre o recetor CB1) promovendo uma maior atividade vesical. De fato, quando os animais com cistite tratados com 7 mg de URB/kg receberam o antagonista de TRPV1, viram reduzida a sua frequência urinária para valores semelhantes aos dos animais com cistite, demonstrando o envolvimento do recetor neste processo.

A resposta bifásica causada pelos diferentes níveis de AEA foi já descrita noutros sistemas. Por exemplo, Fogaça e colaboradores descreveram um efeito bifásico da AEA quando esta molécula é injetada na substância cinzenta dorso-lateral num modelo de ansiedade em ratas.<sup>16</sup> Estes autores demonstraram que em doses baixas a AEA induz efeitos ansiolíticos através da ativação dos recetores CB1 e em doses elevadas, a AEA não reverte a ansiedade por atuar no TRPV1, facilitando a libertação de glutamato.<sup>16</sup>

A inibição da FAAH por qualquer das doses usadas do fármaco vem complementar a já baixa atividade da FAAH observada durante a inflamação.<sup>13,14</sup> Aquando da administração do antagonista na dose de 0,7 mg URB/kg, o bloqueio da FAAH produzirá um aumento da AEA, mesmo que momentâneo, que poderá interferir com a produção, transporte no

citoplasma, bem como com outras enzimas que possam metabolizar este lípido. O fato de na dose de 7 mg URB/kg termos de novo níveis elevados de AEA parece excluir as hipóteses que aumento dos níveis de AEA iniba a sua produção ou interfira com outras enzimas que a metabolizem, uma vez que também com administração desta dose elevada deveríamos verificar uma diminuição da AEA, sugerindo assim que as flutuações nos níveis de AEA observados neste trabalho possam estar intimamente ligados ao sistema de transporte da AEA no citoplasma. Para ser degradada pela FAAH, a AEA migra no citoplasma ligada a transportadores e/ou em vesículas.<sup>17,18</sup> Diferentes trabalhos demonstraram que este sistema de transporte poderá também representar um sistema de acumulação de AEA no citoplasma.<sup>19,20</sup> A acumulação de AEA na célula é influenciada pelo gradiente de concentração, é saturável, é inibida por moléculas com estruturas semelhantes e não requer nem sódio nem ATP para ocorrer.<sup>19</sup> Dado que a acumulação de AEA não é dependente da atividade da FAAH, a sua regulação dependerá mais dos níveis de AEA livre e de outros endocanabinóide, como é o caso da PEA.<sup>19</sup> Isto poderia explicar as alterações dos níveis de AEA e PEA observados aquando da administração de 0,7 mg URB/kg. O fato das AEA saturar os seus transportadores, poderia explicar as diferenças dos níveis, aparentemente contrários, de AEA e PEA observados após a administração de 7 mg URB/kg. No entanto, mais estudos serão necessários para confirmar estas hipóteses.

O controlo dos níveis de AEA pode ser influenciado por outros mecanismos para além dos já descritos. Em humanos, existe também outra enzima, a FAAH-2, que também está envolvida no metabolismo da AEA, tornando este processo ainda mais complexo.<sup>21</sup> A existência de polimorfismos da FAAH revela que a atividade desta enzima poderá ter variações entre diferentes indivíduos. Isto poderá revelar-se um problema a nível clínico já que a mesma dose de um inibidor da FAAH poderá ter efeitos muito díspares de pessoa para pessoa. Mais ainda, as observações feitas neste trabalho demonstram que o intervalo de concentrações de antagonista para o qual o mesmo mostra ser efetivo é reduzido. Esta observação poderá dificultar ainda mais a escolha da dose efetiva para a administração de antagonistas da FAAH. De fato, no único estudo clínico fase 2 publicado, Huggins e colaboradores demonstraram que o uso do inibidor irreversível da FAAH PF-04457845, em doses moderadas, modulou os níveis de endocanabinóide em doentes com osteoartrite no joelho, mas falhou em apresentar os efeitos analgésicos, anteriormente observados em modelos animais.<sup>22,23</sup> Apesar do fármaco PF-04457845 não ter apresentado efeitos adversos



que nos doentes com osteoartrite,<sup>22</sup> quer em pessoa saudável,<sup>24</sup> o mesmo não se verificou com o antagonista da FAAH BIA-10-2474 usado num estudo clínico fase 1. Este fármaco, quando usado em doses muito elevadas, induziu efeitos adversos em seis pessoas, resultando mesmo na morte de um homem. Contudo, este fármaco foi o único antagonista da FAAH, até ao momento, a reportar o desenvolvimento de efeitos adversos, não se sabendo ainda se estes foram causados pela dose usada ou por uma possível falta de especificidade da molécula.

Uma das limitações deste estudo foi ter efetuado as cistometrias em animais anestesiados, não permitindo observar efeitos adversos no comportamento dos animais aquando da administração dos antagonistas dos recetores canabinóides e do TRPV1. Outra limitação do presente estudo é o de não revelar o mecanismo que leva à variação dos níveis dos endocannabinóides aquando do aumento progressivo das doses do antagonista da FAAH. Poder-se-á num estudo futuro usar fármacos que controlem outras enzimas envolvidas no metabolismo dos endocannabinóides estudados para se perceber como estas variações acontecem.

## Conclusão

No seu conjunto, os resultados do presente trabalho mostram que os mecanismos que envolvem a metabolização da AEA são complexos e que a sua modulação poderá produzir efeitos antagónicos. Na cistite, o inibidor da FAAH aumentou os níveis da PEA e reverteu a frequência urinária, por um mecanismo que envolve o recetor CB1. Quando usado em doses muito elevadas, o antagonista da FAAH aumenta os níveis de AEA e aumenta da frequência urinária por um mecanismo dependente do TRPV1.

A escolha da dose do inibidor da FAAH a ser usado na clínica deverá considerar os efeitos putativos sobre os níveis de endocannabinóide no sistema de cada indivíduo, demonstrando que o bloqueio da FAAH poderá ser uma ferramenta pobre para o controlo dos níveis de AEA e seus efeitos no trato urinário inferior. ●

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Ana Charrua, Rita Matos, Tim Marczylo, Istvan Nagy não têm conflito de interesses. Francisco Cruz é consultor/investigador/palestrante pela Astellas, Ipsen, Recordati e Allergan.

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

Protecção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam em conformidade com as guidelines definidas no *Guide for the care and use of laboratory animals* dos *National Institutes of Health*.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: Ana Charrua, Rita Matos, Tim Marczylo, Istvan Nagy report no conflict of interest. Francisco Cruz is Astellas, Ipsen, Recordati e Allergan consultant / researcher / speaker.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the Guide for the care and use of laboratory animals” dos National Institutes of Health.

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

## Autor Correspondente/Corresponding Author

Francisco Cruz - cruzfjmr@med.up.pt  
Departamento de Urologia, Hopsital S. João, Al. Hernâni Monteiro, Porto, Portugal

Recebido/Received: 2017-03-27

Aceite/Accepted: 2017-10-31

## REFERÊNCIAS

- Charrua A, Cruz CD, Cruz F, Avelino A. Transient receptor potential vanilloid subfamily 1 is essential for the generation of noxious bladder input and bladder overactivity in cystitis. *J Urol*. 2007;177:1537-41.
- Pertwee RG, Fernando SR. Evidence for the presence of cannabinoid CB1 receptors in mouse urinary bladder. *Br J Pharmacol*. 1996;118:2053-8.
- Dinis P, Charrua A, Avelino A, Yaqoob M, Bevan S, Nagy I, et al. Anandamide-evoked activation of vanilloid receptor 1 contributes to the development of bladder hyperreflexia and nociceptive transmission to spinal dorsal horn neurons in cystitis. *J Neurosci*. 2004;24:11253-63.
- Hermann H, De Petrocellis L, Bisogno T, Schiano Moriello A, Lutz B, Di Marzo V. Dual effect of cannabinoid CB1 receptor stimulation on a vanilloid VR1 receptor-mediated response. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:607-16.
- Ho WS, Barrett DA, Randall MD. ‘Entourage’ effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2008;155:837-46.
- Pessina F, Capasso R, Borrelli F, Aveta T, Buono L, Valacchi G, et al. Protective effect of palmitoylethanolamide in a rat model of cystitis. *J Urol*. 2015;193:1401-8.
- Sun YX, Tsuboi K, Okamoto Y, Tonai T, Murakami M, Kudo I, Ueda N. Biosynthesis of anandamide and N-palmitoylethanolamine by sequential actions of phospholipase A2 and lysophospholipase D. *Biochem J*. 2004;380(Pt 3):749-56.
- Sugiura T, Kobayashi Y, Oka S, Waku K. Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66:173-92.
- Taylor BK. N-acyl ethanolamine acid amidase (NAAA), a new path to unleash PPAR-mediated analgesia. *Pain*. 2013;154:326-7.
- Merriam FV, Wang ZY, Hillard CJ, Stuhr KL, Bjorling DE. Inhibition of fatty acid amide hydrolase suppresses referred hyperalgesia induced by bladder inflammation. *BJU Int*. 2011;108:1145-9.
- Strittmatter F, Gandaglia G, Benigni F, Bettiga A, Rigatti P, Montorsi F, et al. Expression of fatty acid amide hydrolase (FAAH) in human, mouse, and rat urinary bladder and effects of FAAH inhibition on bladder function in awake rats. *Eur Urol*. 2012;61:98-106.
- Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, Martin BR, Lichtman AH. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:9371-6.
- Maccarrone M, De Petrocellis L, Bari M, Fezza F, Salvati S, Di Marzo V, et al. Lipopolysaccharide downregulates fatty acid amide hydrolase expression and increases anandamide levels in human peripheral lymphocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2001;393:321-8.
- Holt S, Nilsson J, Omeir R, Tiger G, Fowler CJ. Effects of pH on the inhibition of fatty acid amidohydrolase by ibuprofen. *Br J Pharmacol*. 2001;133:513-20.
- Farquhar-Smith WP, Rice AS. Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary



- bladder. *Anesthesiology*. 2001;94:507-13; discussion 6A.
16. Fogaca MV, Gomes FV, Moreira FA, Guimaraes FS, Aguiar DC. Effects of glutamate NMDA and TRPV1 receptor antagonists on the biphasic responses to anandamide injected into the dorsolateral periaqueductal grey of Wistar rats. *Psychopharmacology*. 2013;226:579-87.
  17. Kaczocha M, Glaser ST, Deutsch DG. Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:6375-80.
  18. Fowler CJ. Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. *FEBS J*. 2013;280:1895-904.
  19. Hillard CJ, Jarrahian A. Cellular accumulation of anandamide: consensus and controversy. *Br J Pharmacol*. 2003;140:802-8.
  20. Maccarrone M, Dainese E, Oddi S. Intracellular trafficking of anandamide: new concepts for signaling. *Trends Biochem Sci*. 2010;35:601-8.
  21. Wei BQ, Mikkelsen TS, McKinney MK, Lander ES, Cravatt BF. A second fatty acid amide hydrolase with variable distribution among placental mammals. *J Biol Chem*. 2006;281:36569-78.
  22. Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T. An efficient randomized, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain*. 2012;153:1837-46.
  23. Ahn K, Smith SE, Liimatta MB, Beidler D, Sadagopan N, Dudley DT, et al. Mechanistic and pharmacological characterization of PF-04457845: a highly potent and selective fatty acid amide hydrolase inhibitor that reduces inflammatory and noninflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338:114-24.
  24. Li GL, Winter H, Arends R, Jay GW, Le V, Young T, et al. Assessment of the pharmacology and tolerability of PF-04457845, an irreversible inhibitor of fatty acid amide hydrolase-1, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:706-16.



# Tratamento da Litíase Renal com Ureterorenoscopia: Experiência de um Centro

## Renal Lithiasis Treatment with Ureterorenoscopy: Single Center Experience

Luísa Cerqueira<sup>1</sup>, Rui J. Cerqueira<sup>2</sup>, Paulo Dinis<sup>1,3</sup>

### Resumo

**Introdução:** No presente estudo, analisámos os resultados iniciais desta técnica no nosso centro, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da cirurgia intra-renal retrógrada no tratamento de cálculos renais e fatores preditores do seu sucesso.

**Material e Métodos:** Após a recolha dos dados dos processos clínicos e exames de imagem dos doentes submetidos a cirurgia intra-renal retrógrada para tratamento de cálculos renais em 2014 e 2015 no Centro Hospitalar de São João, e aplicação dos critérios de exclusão, analisámos os dados relativos a 138 doentes (total de 179 cirurgia intra-renal retrógrada). Os nossos desfechos primários foram a taxa de sucesso imediata, avaliada pela percepção do cirurgião, e a taxa de sucesso pós-operatória, avaliada pela imagiologia de controlo, considerando como litíase residual significativa cálculos > 3 mm.

**Resultados:** A taxa de sucesso global foi de 67,0% tendo em conta a percepção do cirurgião. Considerando o controlo imagiológico, a taxa de sucesso foi de 66,7% nos cálculos < 150 mm<sup>2</sup> fora do grupo calicial inferior, mas menor nas restantes localizações ou carga litíásica maior. Na análise univariada, a carga litíásica, o número de cálculos e a localização foram estatisticamente significativos como preditores do sucesso da cirurgia intra-renal retrógrada. Não foram registadas complicações major.

**Conclusão:** A localização no grupo calicial inferior foi considerada um preditor do insucesso da cirurgia intra-renal retrógrada, sendo que neste grupo calicial a eficácia foi maior nos cálculos com < 150 mm<sup>2</sup>; esta diferença não se verificou nos cálculos fora desta localização. É uma intervenção segura, permitindo a sua utilização seriada.

**Palavras-chave:** Cálculos Renais; Resultado do Tratamento; Urolitíase; Ureteroscopia.

### Introdução

A prevalência da nefrolitíase tem vindo a aumentar em todo o mundo, variando entre 1% a 20% e sendo superior nos países desenvolvidos, com prevalências entre os 5% e os 9% na Europa.<sup>1,2</sup> Este aumento parece dever-se a vários fatores como

### Abstract

**Introduction:** In this study, we evaluated the initial results of this procedure in our hospital, aiming to evaluate retrograde intrarenal surgery efficacy and safety and possible success predictors of this technique.

**Material and Methods:** After collecting data from the medical records and imaging studies of all patients undergoing retrograde intrarenal surgery in 2014 e 2015 at Centro Hospitalar de São João, and applying our exclusion criteria, we analyzed the data of 138 patients (total of 179 retrograde intrarenal surgery). The primary outcomes of our study were the immediate success rate, assessed by the surgeon's perception intraoperatively, and postoperative success rate, assessed by image control. Residual lithiasis was considered significant in the presence of calculi > 3 mm.

**Results:** The overall success rate was 67.0%, considering the surgeon's perception. Considering the image control, the success rate was 66.7% for calculi smaller than 150 mm<sup>2</sup> and located outside the ICG, but smaller in other locations or bigger calculi. In the univariate analysis, stone burden, calculi number and location were statistically significant predictors of retrograde intrarenal surgery success.

**Conclusion:** Location in the ICG was considered a predictor of retrograde intrarenal surgery failure and, in this location, RIRS was more effective for calculi < 150 mm<sup>2</sup>; this difference was not encountered for calculi outside the ICG. It is a safe intervention, which allows a staged use.

**Keywords:** Kidney Calculi, Treatment Outcome; Ureteroscopy; Urolithiasis.

o envelhecimento, alterações dos hábitos alimentares e também à evolução e acessibilidade dos meios de diagnóstico.<sup>2</sup>

De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia (EAU), quando há necessidade de remoção dos cálculos, está indicado o uso de litotricia extracorporal por ondas de choque (LEOC) ou cirurgia intra-renal retrógrada (CIRR) para cálculos inferiores a 10 mm e nefrolitotomia percutânea (NLTP) para cálculos com dimensão superior a 20 mm, como tratamentos de primeira linha. Para cálculos entre os 10 e os 20 mm, as recomendações diferem de acordo com a localização dos cálculos. Se situados no bacinete ou

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Fisiologia e Cirurgia Cardiorácica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Urologia, Hospital de São João, Porto, Portugal



grupos caliciais superior ou médio (GCS ou GCM), qualquer uma das abordagens é possível (LEOC, CIRR ou NLTP). Se situados no grupo calicial inferior (GCI), devem ser considerados os fatores que predizem um mau resultado da LEOC.<sup>1</sup>

Em doentes selecionados, a LEOC é uma técnica bem tolerada e não invasiva com taxas de sucesso aceitáveis. No entanto, uma meta-análise recente veio reforçar a ideia já conhecida de que o sucesso desta técnica depende de diversos fatores relacionados com o doente e com o cálculo: obesidade e o conseqüente aumento da distância do cálculo à pele, o tamanho, a composição e a localização do cálculo (especialmente adversa no GCI).<sup>3</sup> Ullah A *et al* analisaram que fatores anatómicos influenciam o sucesso da LEOC, para cálculos do grupo calicial inferior, tendo encontrado um papel significativo para o ângulo infundíbulo-pélvico, a largura infundibular e o comprimento infundibular.<sup>4</sup> Acresce que a LEOC tem várias contra-indicações: gravidez, infeção do trato urinário (ITU), obstrução distal ao cálculo, alterações da crase sanguínea, aneurisma arterial na proximidade do cálculo, obesidade e malformações esqueléticas graves.<sup>1</sup>

A NLTP tem uma taxa de sucesso alta, mas à custa de uma também mais alta taxa de complicações e de uma maior duração do internamento.<sup>5</sup> Tal como a LEOC, há contra-indicações ao seu uso: neoplasia na área do trajeto, neoplasia renal maligna, gravidez e ITU.<sup>1</sup>

A CIRR é menos invasiva e tem menos complicações que a NLTP, mas estas são ligeiramente superiores à LEOC.<sup>5,6</sup> Uma grande vantagem da CIRR é a ausência de contra-indicações específicas, excetuando os casos de problemas comuns às outras técnicas como o uso de anestesia geral ou a presença de ITUs não tratadas.<sup>1</sup>

A escolha do tratamento deve ter em conta as características individuais de cada doente e a sua preferência de acordo com resultados e morbilidades das técnicas disponíveis.<sup>6-8</sup> A melhoria tecnológica, quer de ureterorenoscópios quer de litotritores intra-corporais, tem permitido aumentar fortemente o uso e as indicações da CIRR.<sup>1</sup>

Com o presente estudo, baseado na experiência inaugural de um centro hospitalar, pretendemos avaliar a eficácia e segurança da CIRR no tratamento de cálculos renais, bem como possíveis fatores preditores do sucesso desta intervenção terapêutica.

## Material e Métodos

Analisámos retrospectivamente os processos clínicos e exames de imagem de 190 doentes submetidos a CIRR, para tratamento de cálculos renais, nos anos de 2014 e 2015, no Centro Hospitalar de São João. Tendo em conta que alguns doentes foram submetidos a CIRR repetidas e, noutros casos, a cirurgia foi feita bilateralmente, analisámos um total de 280 procedimentos. Elaborámos a lista de doentes pela

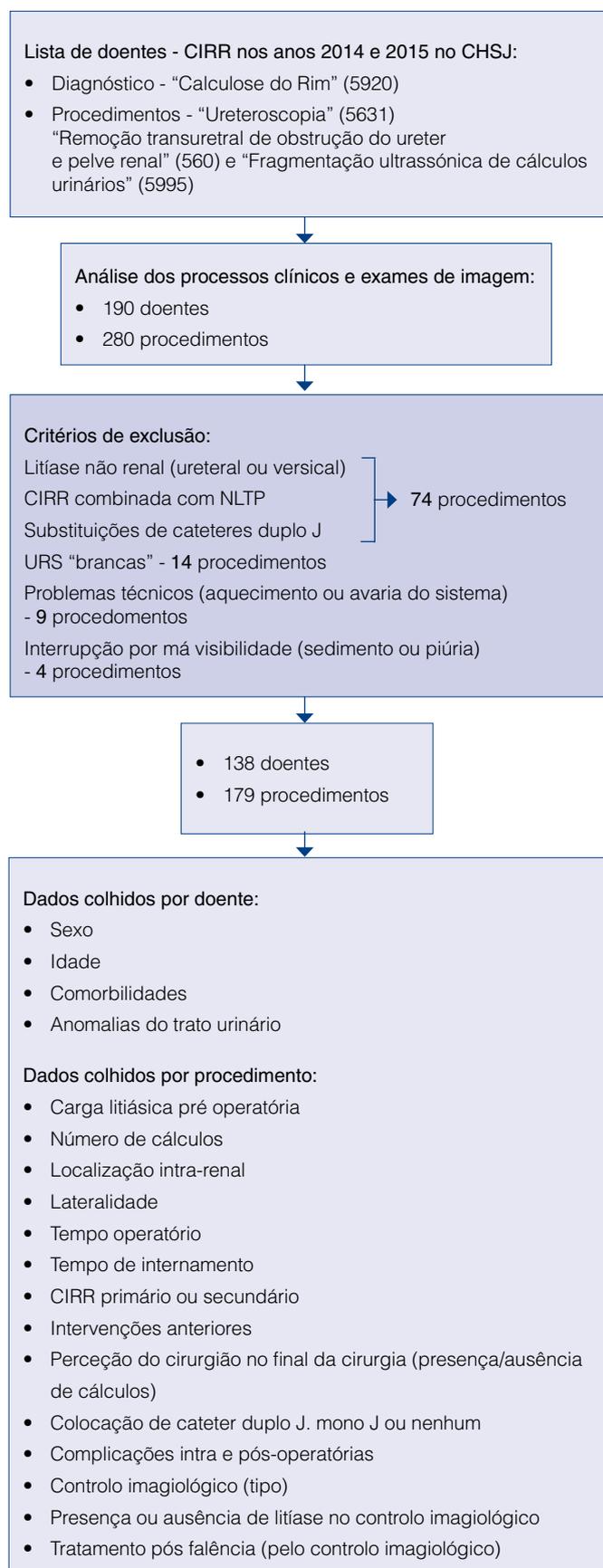
codificação do diagnóstico “calculose do rim” (5920) e dos procedimentos “ureteroscopia” (5631), “remoção transuretral de obstrução do ureter e pelve renal” (560) e “fragmentação ultrassónica de cálculos urinários” (5995).

Da nossa análise, excluímos todos os casos que não correspondiam exclusivamente a litíase renal, nomeadamente litíase ureteral ou vesical. Também excluímos procedimentos de CIRR combinada com NLTP, substituições de cateteres duplo J, ureterorenoscopias sem cálculo identificável, situações nas quais houve problemas técnicos, nomeadamente aquecimento ou avaria do sistema e, por fim, interrupção do procedimento por má visibilidade (sedimento ou piúria).

De cada doente, colhemos o sexo, a idade e antecedentes de relevo (comorbilidades e anomalias do trato urinário).

Para cada procedimento realizado, recorremos ao estudo imagiológico pré-operatório, dando sempre preferência à tomografia computadorizada (TC), medimos a maior área seccional de cada cálculo, registámos o número de cálculos e sua localização. Dividimos os doentes em dois grupos, um que incluía cálculos no grupo calicial inferior, independentemente de ter ou não cálculos noutras localizações, e outro que incluía cálculos em qualquer localização que não o grupo calicial inferior. Nos doentes com mais do que um cálculo, foram somadas as áreas individuais de cada cálculo de modo a obter a carga litiásica total. Ainda em relação a cada procedimento, recolhemos dados como a lateralidade, o tempo operatório (como nos procedimentos bilaterais apenas tínhamos disponível o tempo total, no cálculo da média de tempo operatório foram somados todos os tempos e divididos pelo número total de procedimentos) e o tempo de internamento. Classificámos cada procedimento como primário, caso fosse a primeira abordagem terapêutica do doente para aquele episódio de litíase, ou secundário, nos casos em que anteriormente tinha sido usado outro tipo de intervenção (LEOC, NLTP ou mesmo CIRR). Também registámos a presença ou ausência de cálculos no final da cirurgia de acordo com a percepção do cirurgião e a colocação de cateter duplo J, mono J ou nenhum no final do procedimento. Colhemos também dados em relação a complicações intra e pós-operatórias em cada procedimento, conformando com a classificação de Clavien-Dindo. Em relação ao controlo imagiológico pós-operatório, registámos o tempo até este, qual o tipo de exame utilizado e a presença ou ausência de litíase residual superior a 3 mm.<sup>7,8</sup> No caso de falência, avaliada pelo controlo imagiológico, registámos a abordagem adotada posteriormente em termos de terapêutica (Fig. 1).

Todas as cirurgias foram realizadas com o doente em posição de litotomia dorsal e com recurso a anestesia geral. Foi usado um ureterorenoscópio flexível Karl Storz 11278AUI Flex-X2 ou Olympus URS-P5, com um litotritor laser Dornier HWL de 15 watts, removendo-se os fragmentos litiásicos com



**Figura 1:** Representação esquemática da colheita de dados.

sonda de Dormia ou por irrigação. O ureterorenoscópio usado dependeu da disponibilidade dos equipamentos. No final de cada procedimento, o sistema coletor foi inspecionado por ureterorenoscopia (URS) flexível para averiguar a presença de fragmentos litíásicos residuais. Foi efetuada fluoroscopia com contraste de acordo com a necessidade prevista pelo cirurgião.

Os desfechos primários do nosso estudo foram a taxa de sucesso imediata, avaliada pela perceção intraoperatória do cirurgião, e a taxa de sucesso pós-operatória, avaliada pelos exames de imagem de controlo (TC, ecografia ou radiografia). Considerámos a presença de cálculos com mais de 3 mm no controlo imagiológico como falência terapêutica e, nestes casos, fomos avaliar que estratégia de vigilância ou terapêutica foi adotada posteriormente. Para a taxa de sucesso imediata avaliada pelo cirurgião foi usado o mesmo critério.

Os desfechos secundários foram as complicações intraoperatórias e pós-operatórias imediatas e possíveis fatores preditores da taxa de sucesso da CIRR (número de cálculos, carga litíásica, localização, intervenção primária/secundária).

Na análise univariada, a significância estatística entre as variáveis (tamanho, localização, *etc.*) e a probabilidade de falência foi avaliada através do teste de qui-quadrado. Realizámos a análise estatística recorrendo ao programa STATA® (versão 14).

O acesso aos processos clínicos dos doentes e a colheita dos respetivos dados foram autorizados pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de São João/FMUP.

## Resultados

Pela análise de 190 processos clínicos, recolhemos dados relativos a 280 procedimentos. Foram excluídos 74 procedimentos por não corresponderem a CIRR (técnicas combinadas com NLTP, cálculos ureterais ou substituições de cateteres duplo J), 14 por não terem sido visualizados quaisquer cálculos, nove por anomalias no equipamento e quatro por impossibilidades de visualização por piúria ou sedimento abundante.

Após a exclusão pelos critérios anteriormente mencionados, analisámos um total de 138 doentes e 179 CIRR.

A Tabela 1 apresenta as características pré-operatórias dos doentes e dos cálculos. A idade média dos doentes foi de 56 anos (DP = 14,6), 68 (49,3%) doentes eram homens e 70 (50,7%) eram mulheres. Em relação aos cálculos, 85 (47,5%) localizavam-se no rim esquerdo e 94 (52,5%) no direito, em 111 casos (62,0%) encontravam-se no GCI (com ou sem outras localizações concomitantes) e em 53 casos (29,6%) fora do GCI. A média da área total dos cálculos foi de 207,5 mm<sup>2</sup>, sendo que 68 dos casos (38,0%) tinham uma carga litíásica de menos de 150 mm<sup>2</sup> e em 49 (27,4%) esta era superior ou igual a 150 mm<sup>2</sup>. Em 99 casos (55,3%) estavam presentes um



**Tabela 1:** Características pré-operatórias dos doentes e dos cálculos

Doentes (n)	138
CIRR (n)	179
Bilateral (n, %)	12 (6,7%)
Idade média (média, desvio-padrão)	56,2 (14,6)
Sexo (n, %)	
Feminino	70 (50,7%)
Masculino	68 (49,3%)
Comorbilidades (n, %)	
DRC	2 (1,4%)
HTA	60 (43,5%)
DM tipo 2	25 (18,1%)
Obesidade	27 (19,6%)
Dislipidemia	36 (26,1%)
Acidose tubular renal tipo 1	1 (0,7%)
Cistinúria	2 (1,4%)
Paraplegia	1 (0,7%)
Hiperparatiroidismo primário	1 (0,7%)
Anomalias do trato urinário (n, %)	
Síndrome de junção	3 (2,2%)
Megaureter congénito	1 (0,7%)
Nefrectomia parcial	2 (1,4%)
Ureterostomia cutânea	1 (0,7%)
DRPAD	1 (0,7%)
Duplicação pielocalicial	2 (1,4%)
Rim único	8 (5,8%)
Rim (n, %)	
Esquerdo	85 (47,5%)
Direito	94 (52,5%)
Localização (n, %)	
Grupo calicial superior ou médio ou bacinete	53 (29,6%)
Grupo calicial inferior	111 (62,0%)
Desconhecida	15 (8,4%)
Carga litiásica (n, %)	
Média, desvio-padrão (mm <sup>2</sup> )	207,5 (303,8)
<150	68 (38,0%)
≥150	49 (27,4%)
Desconhecida	62 (34,6%)
Média não-CGI, desvio padrão (mm <sup>2</sup> )	193,9 (176,4)
Média GCI, desvio padrão (mm <sup>2</sup> )	214,3 (415,8)
Número de cálculos (n, %)	
1	67 (37,4%)
2	32 (17,9%)
3	27 (15,1%)
≥4	53 (29,6%)

ou 2 cálculos e em 80 (44,7%) foram encontrados 3 ou mais.

A Tabela 2 apresenta dados relativos aos procedimentos. Dos procedimentos realizados, 70 (39,1%) foram o primeiro tratamento de remoção de cálculos para o episódio de litíase, enquanto 109 procedimentos (60,9%) foram tratamentos subsequentes após técnicas prévias, destes, 60 (55,0 %) tinham feito LEOC, 54 (49,5%) CIRR e 50 (45,9%) NLTP. Em média, cada CIRR durou 78,4 minutos e a mediana do tempo de internamento foi de 2 dias. Usando a classificação de Clavien-Dindo para as complicações cirúrgicas, 144 doentes (80,4%) não tiveram qualquer complicação, 25 (14,0%) apresentaram uma complicação de grau I e 10 (5,6%) de grau II, não tendo sido registadas complicações de grau III, IV ou V (a Tabela 2 contém a distribuição discriminada de cada complicação). Foi colocado cateter duplo J em 163 doentes (91,1%), mono J em nove doentes (5,0%) e, não foi colocado nenhum cateter em sete doentes (3,9%). A mediana do tempo até ao controlo imagiológico foi de 3 meses após o procedimento.

A Tabela 3 apresenta as taxas de sucesso e tratamentos pós-falência da CIRR. A taxa de sucesso global foi de 67,0% tendo em conta a perceção intraoperatória do cirurgião e de 26,8% de acordo com o exame imagiológico de controlo, com uma diferença estatisticamente significativa ( $p$  de 0,001). Nos doentes com litíase residual significativa (> 3 mm), 57 (55,9%) foram submetidos a uma abordagem conservadora com vigilância, 10 (9,8%) foram submetidos a LEOC, dois (2,0%) a URS semirrígida, 37 (36,3%) a CIRR e três (2,9%) a NLTP, sendo se referir que alguns doentes foram submetidos a mais do que uma abordagem.

A Tabela 4 apresenta as taxas de sucesso no controlo imagiológico por categorias de preditores. Da análise univariada, comparando RIRS primário (taxa de sucesso de 41,18%) com RIRS secundário (taxa de sucesso de 27,27%), o valor de  $p$  para falência não foi estatisticamente significativo. Houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) quando comparados: a localização no GCI (taxa de sucesso de 22,22%) com a localização no GCS, GCM e/ou bacinete (taxa de sucesso de 51,28%), carga litiásica  $\geq 150$  mm<sup>2</sup> (taxa de sucesso de 18,37%) com carga litiásica <150 mm<sup>2</sup> (taxa de sucesso de 39,71%) e número de cálculos  $\geq 3$  (taxa de sucesso de 21,74%) com < 3 (taxa de sucesso de 40,74%).

Separando os doentes pela localização dos cálculos e depois avaliando a taxa de sucesso tendo em conta a carga litiásica, notámos que, para cálculos do GCS, GCM e/ou bacinete, (66,7% para <150 mm<sup>2</sup> versus 35,29 para  $\geq 150$  mm<sup>2</sup>) a diferença, embora grande, não foi estatisticamente significativa (valor de  $p$  de 0,068). O mesmo não aconteceu para cálculos do grupo calicial inferior, no qual a diferença foi significativa, com maior sucesso nos cálculos <150 mm<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).



**Tabela 2:** Características dos procedimentos

<b>CIRR</b>	
Primário (n, %)	70 (39,1%)
Secundário (n, %)	109 (60,9%)
Após LEOC (n, %)	60 (55,0%)
Após CIRR (n, %)	54 (49,5%)
Após NLTP (n, %)	50 (45,9%)
Duração do procedimento, minutos (média, desvio padrão)	78,4 (36,4)
Tempo de internamento, dias (mediana, AIQ)	2 (2,3)
<b>Complicações (n, %)</b>	
Intra-operatórias <i>minor</i>	0
Intra-operatórias <i>major</i>	1 (0,6%)
Perfuração da pelve renal	1 (0,6%)
<b>Pós-operatórias imediatas <i>minor</i></b>	
Pico febril	23 (12,8%)
Hematuria significativa	4 (2,3%)
Hematoma subcapsular	1 (0,6%)
<b>Pós-operatórias imediatas <i>major</i></b>	
Hematoma peri-renal infetado	1 (0,6%)
Hematoma subcapsular com necessidade de suporte transfusional	1 (0,6%)
ITU	5 (2,8%)
Urosépsis	3 (1,7%)
<b>Classificação Clavien-Dindo</b>	
Sem complicações	144 (80,4%)
I	25 (14,0%)
II	10 (5,6%)
III	0
IV	0
V	0
<b>Cateter (n, %)</b>	
Duplo J	163 (91,1%)
Mono J	9 (5,0%)
Nenhum	7 (3,9%)
Tempo até controlo imagiológico, meses (mediana, AIQ)	3 (1,5)
<b>Controlo imagiológico (n, %)</b>	
TC	117 (65,4%)
Ecografia	30 (16,8%)
Radiografia	4 (2,2%)
Nenhum	28 (15,6%)

## Discussão

No nosso estudo constatámos que a CIRR é uma técnica de fragmentação litíase segura, com complicações apenas *minor* registadas na nossa série: em 80,4% dos procedimentos

**Tabela 3:** Taxa de sucesso pela percepção intraoperatória do cirurgião *versus* controlo imagiológico (com valor de *p* pelo teste de qui-quadrado) e tratamento pós-falência

Taxa de sucesso intraoperatória (n, %)	120 (67,0%)
Taxa de sucesso controlo (n, %)	48 (26,8%)
Sem controlo imagiológico (n, %)	29 (16,2%)
Valor de <i>p</i> (taxa de sucesso intraoperatória <i>versus</i> controlo)	0,01
<b>Tratamento pós-falência (n=102)</b>	
Vigilância (n, %)	57 (55,9%)
LEOC (n, %)	10 (9,8%)
URS semirrígida (n, %)	2 (2,0%)
CIRR (n, %)	37 (36,3%)
NLTP (n, %)	3 (2,9%)

não houve qualquer complicação. Nas complicações encontradas, a maior parte (14,0% num total de 19,6%) foram de grau I de acordo com a classificação de Clavien-Dindo. Não houve nenhuma complicação de grau III ou superior. Os tempos de internamento e os tempos de intervenção foram curtos. A técnica revelou-se eficaz, particularmente em cálculos com menos de 150 mm<sup>2</sup> e localizados fora do GCI (66,7% de taxa de sucesso na nossa série inicial). No entanto, foi superior a taxa de sucesso avaliada *in loco* pelo cirurgião comparada com a mesma avaliada por imagem.

Nos últimos anos, as indicações para CIRR foram alargadas, tendo um papel cada vez mais importante como alternativa à NLTP e à LEOC. Isto deveu-se ao desenvolvimento de ureterorenoscópios com menor calibre, maior flexibilidade e melhor qualidade de imagem e também de litotritores cada vez mais eficazes.<sup>1,9</sup>

As complicações graves conhecidas da NLTP contribuíram, também, para esta tendência de expansão da CIRR, levando a que cada vez mais se opte por uma abordagem menos invasiva, ainda que necessitando de várias intervenções.<sup>5,7,8</sup>

Uma clara vantagem da CIRR, confirmada no nosso estudo, é a baixa taxa de complicações: em 80,4% dos procedimentos não houve qualquer complicação. E dentro das complicações encontradas, a maior parte (14,0% num total de 19,6%) foram de grau I de acordo com a classificação de Clavien-Dindo. Não houve nenhuma complicação de grau III ou superior, o que reforça a segurança desta técnica, permitindo encarar as sessões repetidas eventualmente necessárias como não aumentando a morbilidade induzida ao doente. Outras vantagens que confirmámos foram o curto tempo de internamento (mediana de 2 dias e AIQ de 2,3) e a curta duração do procedimento (média de 78,4 minutos e DP de 36,4). Estas circunstâncias possibilitarão o eventual prolongamento das intervenções com vista a assegurar uma maior taxa de



**Tabela 4:** Taxa de sucesso no controlo imagiológico por categorias de preditores. Os valores de *p* e *odds ratio* (OR) para falência apresentados foram obtidos recorrendo à regressão logística univariada

	Taxa de sucesso	Valor de <i>p</i>	OR [IC a 95%]
<b>CIRR</b>		0,086	0,536 [0,263-1,092]
Primário (n, %)	21 (41,18%)		
Secundário (n, %)	27 (27,27%)		
<b>Localização</b>		0,001	3,684 [1,678-8,090]
Grupo calicial inferior (n, %)	22 (22,22%)		
Grupo calicial superior ou médio ou bacinete (n, %)	20 (51,28%)		
<b>Carga litíásica (mm<sup>2</sup>)*</b>		0,016	2,056 [1,146-3,689]
≥150 (n, %)	9 (18,37%)		
<150 (n, %)	27 (39,71%)		
<b>Número de cálculos</b>		0,014	1,353 [1,063-1,722]
≥3 (n, %)	15 (21,74%)		
1 ou 2 (n, %)	33 (40,74%)		
<b>Grupo calicial superior ou médio ou bacinete</b>		0,068	2,392 [0,937-6,105]
≥150 (n, %)	6 (35,29%)		
<150 (n, %)	12 (66,67%)		
<b>Grupo calicial inferior</b>		0,037	2,596 [1,061-6,354]
≥150 (n, %)	3 (9,38%)		
<150 (n, %)	15 (30,00%)		

\*Por cada 100 mm<sup>2</sup> (1 cm<sup>2</sup>) adicionais de carga litíásica, o OR para falência é de 1,781 (*p* = 0,018).

sucesso e litíase residual de pequeno volume, consolidando as indicações da técnica. Os nossos resultados são consistentes com outros estudos.<sup>6,10-13</sup>

Já outros autores compararam a taxa de sucesso avaliada *in loco* pelo cirurgião com a taxa de sucesso avaliada através de imagem (com resultados concordantes de 97% e 99% de taxa de sucesso, respetivamente).<sup>13</sup> A significativa discrepância que encontramos no nosso estudo poderá ser explicada pela alta mobilidade do grande número de fragmentos classificados como residuais, que poderá ter dificultado a sua identificação. Outras possíveis explicações são a limitação da visibilidade durante a URS por fatores anatómicos, sangue ou sedimento urinário.<sup>14</sup> É possível que, em alguns casos, não tenham sido verificados todos os grupos caliciais. Além disso, a fluoroscopia no final da intervenção poderá também não identificar fragmentos de menores dimensões.<sup>15</sup> Tendo em conta estes resultados, a perceção do cirurgião deve ser valorizada com reserva.

A taxa de sucesso global mostrou-se inferior ao frequentemente publicado. Contudo, usamos um valor limite para litíase residual significativa de > 3 mm, ao invés de outros estudos que usaram 5 mm como *cut-off*.<sup>7,8,10</sup> É importante considerar que, no nosso estudo, 62,0% dos doentes

apresentavam litíase no GCI e que a média da carga litíásica foi de 207 mm<sup>2</sup>, ambos preditores estatisticamente significativos de falência da CIRR. Olhando para a atitude tomada após falência da CIRR, verificamos que, em 55,9% dos casos, se optou apenas por vigilância, sem recurso a outras intervenções. No nosso centro, esta atitude é tomada, geralmente, na presença de cálculos iguais ou inferiores a 5 mm. Se considerados estes casos em conjunto com os casos sem litíase residual significativa, chegamos a uma taxa de sucesso na ordem dos 60%. Este valor seria mais concordante com a perceção subjetiva dos nossos cirurgiões. As taxas de sucesso verificadas na literatura variam grandemente entre 50% e 90% o que coloca os nossos resultados em razoável comparabilidade.<sup>6,10,16</sup> Ainda, a análise reporta-se a um período de utilização inicial da CIRR no nosso centro. Além disso, não se trata de uma série prospetiva controlada, nem limitada no número de cirurgiões, devendo-se ter em conta as curvas de aprendizagem.<sup>17</sup> Mais, a nossa análise não separou os casos previamente previstos para sessões múltiplas dos previstos para sessão única, induzindo um provável viés na análise. A taxa de sucesso no grupo calicial inferior foi baixa (22,22%) comparada com a bibliografia mas, tendo em conta a carga litíásica (média de 214,3 mm<sup>2</sup> no GCI), o nosso *cut-off* e a



percentagem de doentes deixados em observação, os resultados tornam-se aceitáveis.<sup>10</sup> Para além destes fatores, a aquisição de litotritores mais potentes e de ureterorenoscópios com maior mobilidade e melhor qualidade de imagem (foram usados ureterorenoscópios óticos, havendo melhor visibilidade com os instrumentos digitais) induzirão uma melhoria das taxas de sucesso conseguidas no grupo estudado.

Os nossos resultados confirmaram a carga litíásica (por cada 100 mm<sup>2</sup> adicionais de carga litíásica, o OR para falência é de 1,781 –  $p = 0,018$ ), o número de cálculos e a localização abrangendo ou não o GCI, como parâmetros preditores do sucesso da CIRR. Os resultados obtidos indicam a necessidade de consideração destes fatores na seleção dos doentes e no seu aconselhamento em relação à intervenção.

No nosso estudo, optámos pela medição da área, por melhor se adequar aos meios imagiológicos usados. Uma vantagem do cálculo da área comparativamente ao diâmetro, o parâmetro mais usado atualmente para estimar a carga litíásica, prende-se com a complexidade das formas dos cálculos. É possível a presença de cálculos com iguais diâmetros e, no entanto, a carga litíásica não ser a mesma (diferentes dimensões nos outros eixos do cálculo). Por outro lado, a medição da área é mais difícil e pode não permitir, por exemplo, seguir as *guidelines* de tratamento existentes de momento. Mas a forma de avaliação da carga litíásica é ainda objeto de debate. A utilização de um instrumento de cálculo de volume de litíase poderá ser vantajosa. No entanto, não é seguro que isto seja mais preditivo dos resultados da CIRR do que, por exemplo, o diâmetro ou os diâmetros acumulados.<sup>18,19</sup>

Na avaliação da litíase residual, 65,4% dos doentes foram submetidos a TC, 16,8% a ecografia e 2,2% radiografia. A TC é o exame de primeira linha na avaliação da litíase, dada a sua alta sensibilidade comparado com a ecografia e a radiografia (apenas de 45% - 58% para o último). O problema da TC face às outras modalidades diagnósticas é a maior exposição a radiação, ainda mais significativo considerando que muitos doentes com litíase necessitam de vários exames de imagem durante o seguimento. Uma alternativa será o uso da TC de baixa dose, que tem sensibilidade e especificidade semelhantes ao TC *standard*, exceto em doentes com índice de massa corporal) > 30 kg/m<sup>2</sup> e em cálculos mais pequenos. A ecografia é um exame inócuo, mais barato e disponível, mas, além da menor sensibilidade (cálculos < 5 mm têm maior probabilidade de não serem detetados), é menos precisa na determinação da carga litíásica.<sup>20</sup> Além desta heterogeneidade no exame de seguimento, que poderá ter introduzido um viés no nosso estudo, também as diferenças no tempo de avaliação após o procedimento poderão ter resultado num viés, dado que dificilmente se

distingue pela imagem a presença de litíase residual *versus* agregação de pequenos cálculos fragmentados.

O nosso estudo apresenta limitações. É um estudo retrospectivo, não controlado, com todas as limitações inerentes a esta situação, nomeadamente na seleção de doentes; mas, por outro lado, incluiu um número superior de doentes comparativamente às séries publicadas sobre o tema.<sup>12</sup> Uma possível abordagem a fazer no futuro será medir também a carga litíásica pós-operatória pelo controlo imagiológico, de modo a calcular a taxa de redução da carga litíásica inicial, ao invés de analisar apenas a presença/ausência de litíase residual. A análise estatística poderá ser feita por doente (permitindo a análise detalhada das CIRR repetidas) e não por procedimento, que foi a abordagem utilizada no presente estudo. O tamanho da nossa amostra não permitiu dividir CIRR primários e secundários e, dentro destes, avaliar a taxa de sucesso por localização intra-renal, número de cálculos ou carga litíásica. Além disso, a nossa amostragem também não foi suficiente para encontrar preditores de complicações (pela reduzida ocorrência destas) ou do tempo de internamento (pela uniformidade desta variável na nossa amostra).

## Conclusão

A CIRR é uma técnica de fragmentação litíásica eficaz e segura, com complicações raras e apenas *minor* registadas na nossa série.

A taxa de sucesso global segundo a perceção intraoperatória do cirurgião foi claramente superior à do controlo imagiológico, devendo ser valorizada com reserva.

Os nossos resultados confirmaram a carga litíásica, o número de cálculos e a localização abrangendo o GCI, como parâmetros preditores do sucesso da CIRR, devendo-se considerar estes critérios na decisão terapêutica de cada doente.

A segurança excelente e as taxas de sucesso por localização e carga litíásica confirmam a CIRR como técnica eficaz e passível de utilização seriada programada. ●

## Responsabilidades Éticas

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

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

Protecção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

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

Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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).

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

**Autor Correspondente:**

Luisa.g.cerqueira@gmail.com

Praça Cardeal D. António Ribeiro, N°98

4890-221 Celorico de Basto, Braga, Portugal

Recebido/Received: 2017-10-28

Aceite/Accepted: 2017-11-21

**REFERÊNCIAS**

1. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. 2016 [consultado 2016 Dez 26]. Disponível em: <https://uroweb.org/>.
2. Alatab S, Pourmand G, Howairis M, Buchholz N, Najafi I, Pourmand M, et al. National Profiles of Urinary Calculi A comparison Between Developing and Developed Worlds. *Iran J Kidney Dis.* 2016;10:51-61.
3. Elmansy H, Lingeman J. Recent advances in lithotripsy technology and treatment strategies: A systematic review update. *Int J Surg.* 2016;36:676-80.
4. Ullah A, Zubair M, Khan N, Malik A. Frequency and Factors Effecting Non Clearance of Lower Pole Renal Stones. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27:384-7.
5. De S, Autorino R, Kim F, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67:125-37.
6. Donaldson J, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam T, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol.* 2015;67:612-6.
7. Assimos D, Krambeck A, Miller N, Monga M, Murad M, Nelson C, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol.* 2016;196:1153-60.
8. Assimos D, Krambeck A, Miller N, Monga M, Murad M, Nelson C, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol.* 2016;196:1161-9.
9. Medina Jellendt E, Pérez-Castro Ellendt E. Ureteroscopy for the treatment of Urinary Stones. Past, present and future. *Arch Esp Urol.* 2014;67:591-604.
10. Lim S, Jeong B, Seo S, Jeon S, Han D. Treatment outcomes of retrograde intrarenal surgery for renal stones and predictive factors of stone-free. *Korean J Urol.* 2010;51:777-82.
11. Bai Y, Wang X, Yang Y, Han P, Wang J. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for the treatment of kidney stones up to 2 cm in patients with solitary kidney: a single centre experience. *BMC Urol.* 2017;17:9.
12. Karakoc O, Karakeci A, Ozan T, Firdolas F, Tektas C, Ozkaratas S, et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery and percutaneous nephrolithotomy for the treatment of renal stones greater than 2 cm. *Turk J Urol.* 2015;41:73-7.
13. Schoenthaler M, Wilhelm K, Katzenwadel A, Ardelt P, Wetterauer U, Traxer O, et al. Retrograde intrarenal surgery in treatment of nephrolithiasis: is a 100% stone-free rate achievable?. *J Endourol.* 2012;26:489-93.
14. Kruck S, Anastasiadis A, Gakis G, Walcher U, Hennenlotter J, Merseburger A, et al. Flow matters: irrigation flow differs in flexible ureteroscopes of the newest generation. *Urol Res.* 2011;39:483-6.
15. Portis A, Laliberte M, Holtz C, Ma W, Rosenberg M, Bretzke C. Confident intraoperative decision making during percutaneous nephrolithotomy: does this patient need a second look?. *Urology.* 2008;71:218-22.
16. Cho S. Current status of flexible ureteroscopy in urology. *Korean J Urol.* 2015;56:680-8.
17. Berardinelli F, Cindolo L, De Francesco P, Proietti S, Hennessey D, Dalpiaz O, et al. The surgical experience influences the safety of retrograde intrarenal surgery for kidney stones: a propensity score analysis. *Urolithiasis.* 2017;45:387-92.
18. Ito H, Kawahara T, Terao H, Ogawa T, Yao M, Kubota Y, et al. The most reliable preoperative assessment of renal stone burden as a predictor of stone-free status after flexible ureteroscopy with holmium laser lithotripsy: a single-center experience. *Urology.* 2012;80:524-8.
19. Merigot de Treigny O, Bou Nasr E, Almont T, Tack I, Rischmann P, Soulié M, et al. The cumulated stone diameter: a limited tool for stone burden estimation. *Urology.* 2015;86:477-81.
20. Lipkin M, Ackerman A. Imaging for urolithiasis. *Curr Opin Urol.* 2016;26:56-62.



## Pectopexia Laparoscópica

### Laparoscopic Pectopexy

Artur Palmas<sup>1,2</sup>, Nuno Domingues<sup>1,2</sup>, Carlos Santos<sup>1</sup>, Macieira Pires<sup>1,2</sup>

#### Resumo

Existem várias abordagens, na reparação cirúrgica de prolapso genitais. No entanto, afim de obter uma reconstituição do eixo fisiológico da vagina, a sacrocolpopexia, apresenta-se como o método mais adequado. Descrevemos uma técnica de correcção cirúrgica laparoscópica de prolapso apicais, através da sua fixação por prótese, bilateralmente, na face lateral do ligamento iliopectíneo. O ligamento iliopectíneo é uma estrutura estável para a fixação de próteses e suturas, sendo estatisticamente mais resistente que o ligamento sacroespinhoso e que o arco tendíneo da fáscia pélvica. Existe uma menor incidência de alterações do trânsito intestinal, devido a esta fixação lateral mais fisiológica, que não resulta, numa redução do espaço pélvico. É utilizado um sistema de porta única transumbilical, com uma porta acessória de 5 mm, onde no final do procedimento, é colocado o dreno. Esta técnica, virtualmente sem cicatrizes, representa também uma opção para doentes, com preocupações estéticas.

**Palavras-chave:** Laparoscopia/métodos; Ligamentos/cirurgia; Prolapso Órgãos Pélvicos/cirurgia; Próteses e Implantes.

#### Introdução

Actualmente existem várias abordagens, na reparação cirúrgica de prolapso de órgãos pélvicos (POP). A sacrocolpopexia, constitui uma técnica bem descrita através de várias publicações, que a indicam, como o método mais adequado, afim de obter uma reconstituição do eixo fisiológico da vagina.<sup>1-3</sup> No entanto são relativamente comuns, a descrição de alterações ao nível do trânsito intestinal, como a flatulência, obstipação e dor crónica.<sup>4-7</sup> A causa destas alterações, poderá dever-se a uma redução do espaço pélvico, aderências ou lesão dos nervos hipogástricos.<sup>8</sup> Nas doentes obesas, e sabendo que a obesidade está associada a um risco elevado de prolapso genital,<sup>9</sup> a realização desta técnica está por vezes limitada, pela dificuldade do campo operatório.

Em 2007, foi descrito pela primeira vez a pectopexia<sup>10</sup> (Fig. 1), como uma nova técnica de reparação de defeito apical no prolapso de órgãos pélvicos. Esta técnica consiste na sus-

#### Abstract

*Different operative approaches for the repair of a genital prolapse have been reported. However, for the reconstitution of a physiological axis of the vagina, a sacropexy seems to be the most adequate approach. We describe a method of laparoscopic apical prolapse surgery, where the lateral parts of the iliopectineal ligament are used for a bilateral mesh fixation of the descended structures. The iliopectineal ligament is a stable structure for the fixation of meshes and sutures, statistically significant stronger than the sacrospinous ligament and arcus tendinous of pelvic fascia. The incidence of defecation disorders, are reduced by a more physiological lateral fixation, which does not reduce the pelvic space. We used a single-port transumbilical device, with an additional 5 mm port, where at the end of the procedure, the drain is placed. This technique, a virtually scarless surgery, represents also, an option for women, who have an esthetic concern about scars.*

**Keywords:** Laparoscopy/methods; Ligaments/surgery; Pelvic Organ Prolapse/surgery; Prostheses and Implants.

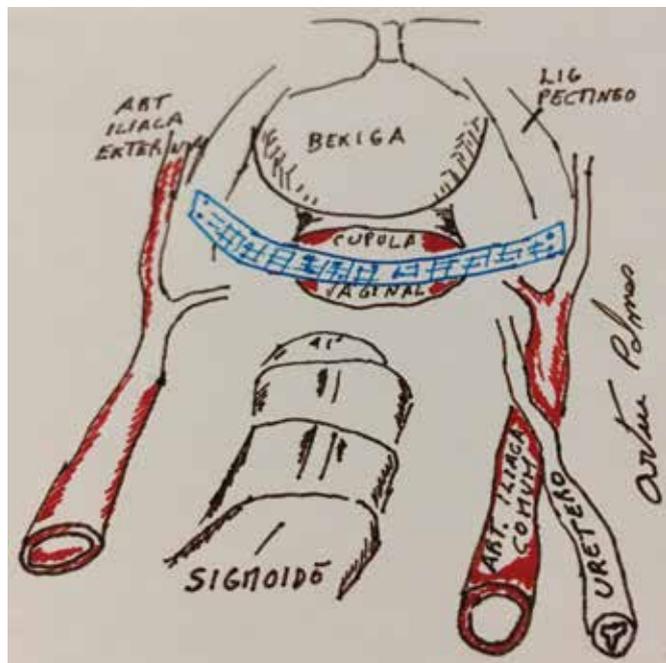
penção da cúpula vaginal, através da sua fixação por prótese, bilateralmente, na face lateral do ligamento iliopectíneo. Esta técnica apresenta várias vantagens teóricas, por não ocorrer um cruzamento da pélvis pela prótese, e o conseqüente encurtamento do espaço pélvico. Evitando ainda pontos sensíveis, como o ureter, o intestino, e mantendo-se a uma distância segura dos vasos hipogástricos. Nas doentes obesas, que constituem um desafio cirúrgico, esta técnica, que decorre apenas na face anterior da cavidade pélvica, representa uma alternativa de mais fácil execução.

O ligamento pectíneo, como foi demonstrado por Cosson,<sup>11</sup> é estatisticamente mais resistente que o ligamento sacroespinhoso e que o arco tendíneo da fáscia pélvica. Por outro lado, a face lateral do ligamento, onde ocorre a fixação da prótese, está ao nível da segunda vertebra sagrada (S2), o que corresponde ao ponto de fixação das estruturas naturais de suporte da cúpula vaginal. Assim através desta técnica, o eixo fisiológico da vagina será recuperado.

Este artigo, enquanto Nota Técnica, tem por objectivo a descrição da técnica, por nós utilizada na correcção de prolapso apicais. A abordagem laparoscópica oferece várias vantagens, relativamente ao conforto pós-operatório, tempo de hospitalização e recuperação. Esta técnica, através da

<sup>1</sup>Serviço de Urologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>CUF Urology Department, Hospital CUF Cascais, Cascais, Portugal



**Figura 1:** Diagrama pectopexia.

utilização de uma porta única umbilical (*Gelpoint®*, *Applied Medical*, California, USA), com uma porta acessória de 5 mm, onde no final ficará colocado o dreno cirúrgico, representa uma técnica virtualmente sem cicatrizes, o que constitui também uma vantagem quer em termos de cicatrização, taxa de infecção e recuperação, mas também para doentes com preocupações estéticas.

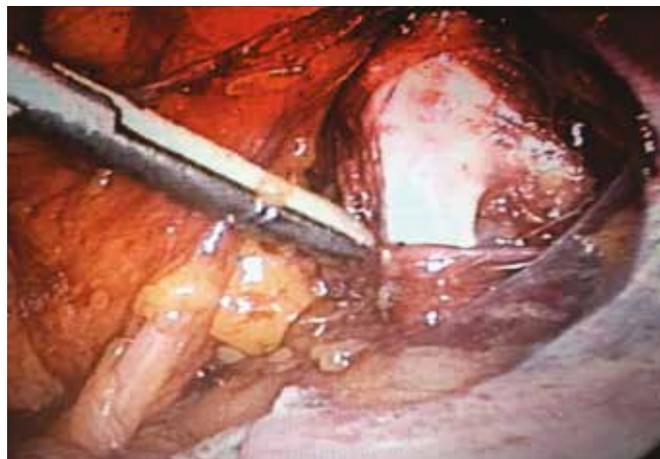
### Técnica Cirúrgica

**Indicação:** A pectopexia deve ser considerada como uma alternativa técnica à sacrocolpopexia, pelo que as indicações cirúrgicas serão as mesmas. A quantificação do prolapso é feita através do *Pelvic Organ Prolapse Quantification System* (POPQ). POPQ grau superior a 1, associados a sintomas relacionados com a protusão vaginal, constituem indicação cirúrgica.

**Considerações pré-operatórias:** Não é necessário preparação intestinal. Utilização de meias de compressão anti-trombótica e profilaxia antibiótica com cefazolina 2 g IV, uma hora antes do procedimento.

**Posicionamento:** A doente é colocada em posição de litotomia, com os braços fixos ao longo do corpo. Algaliada com Foley 16 Ch, e colocadas 2 compressas vaginais, afim de proporcionar protusão vaginal intraperitoneal, permitindo uma melhor identificação intraoperatória da cúpula vaginal e não exigindo a manipulação vaginal, o que liberta um dos assistentes dessa função.

**Procedimento cirúrgico:** Incisão de 4 cm no rebordo inferior do umbigo, o que vai permitir que a cicatriz fique localizada no interior do orifício umbilical. Colocado o dispositivo de



**Figura 2:** Ligamento pectíneo.

porta única transumbilical (*Gelpoint®*, *Applied Medical*, California, USA). Através deste dispositivo são colocadas 2 portas de 5 mm e uma porta de 12 mm, para utilização de óptica de 10 mm 30°. É criado o pneumoperitoneu por insuflação de CO<sub>2</sub>, até uma pressão intra-abdominal de 12 mmHg, e colocada porta acessória de 5 mm, em posição medial e caudal à espinha ilíaca antero superior. Esta porta pode ser colocada no lado esquerdo, ou direito da doente, de acordo com a dextricidade do cirurgião. São utilizados instrumentos de 5 mm de laparoscopia convencional.

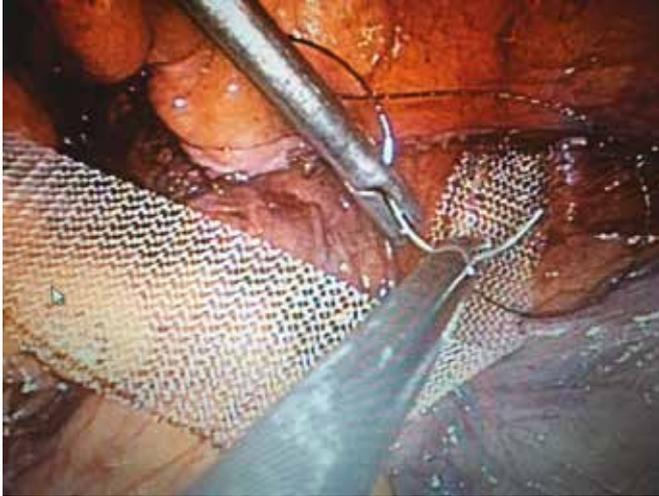
Nas doentes, não histerectomizadas, é realizada inicialmente a histerectomia subtotal, com preservação da porção cervical uterina, afim de permitir uma fixação mais estável da porção apical.

O ligamento redondo é utilizado como marca anatômica. Após a sua identificação, faz-se a incisão do peritoneu com tesoura monopolar, junto ao ligamento redondo, seguido de dissecação atraumática do tecido subperitoneal da parede pélvica. Até ocorrer a identificação da veia ilíaca externa. Mantendo a dissecação atraumática e com desvio externo dos vasos ilíacos externos, vamos encontrar medialmente, a porção lateral do ligamento iliopectíneo. Preparamos uma área de 4 cm<sup>2</sup> (Fig. 2), acima do nível do nervo obturador, afim de permitir uma boa área de fixação da prótese. Repetimos o procedimento, no lado oposto.

Após a identificação e preparação da face lateral do ligamento pectíneo bilateralmente, a incisão do peritoneu é alargada superficialmente, seguindo uma linha imaginária, que une os ligamentos pectíneos à cúpula vaginal ou porção cervical uterina.

A face anterior e posterior da porção cervical uterina, permite uma boa fixação apical. No caso das doentes previamente histerectomizadas, procede-se á dissecação do peritoneu, afim de preparar a face anterior e posterior da cúpula vaginal, para posterior fixação da prótese.

Utilizamos uma rede monofilamentar macroporosa, rectangular,



**Figura 3:** Fixação lateral de prótese.

com 3 por 15 cm de dimensões e fio de sutura *V-lock* 2-0, que são introduzidos no abdómen, através da porta de 12 mm. Procedemos inicialmente à fixação da prótese, com *V-lock*, numa das faces laterais do pectíneo, e seguidamente na outra face lateral, com outra sutura. Com novo fio de sutura fixamos a porção apical vaginal centralmente na prótese, tentando criar uma extensa área de fixação entre a prótese e os tecidos.

O peritонеu é encerrado com sutura contínua, o dreno introduzido pela porta acessória de 5 mm, e a peça operatória, nos casos, em que se realizou a histerectomia subtotal, removida pelo umbigo. Por último, realizamos o encerramento umbilical.

A doente fica algaliada e com tamponamento vaginal durante 48 horas, após os quais é removida algalia, tamponamento e ocorre a alta hospitalar. O dreno por norma é retirado às 24 horas.

## Discussão

O ligamento iliopectíneo é uma estrutura estável para a fixação de redes e suturas, como já foi referido,<sup>11</sup> pelo que esta técnica apresenta a vantagem de ocorrer totalmente na face anterior da pélvis, minimizando as possíveis complicações associadas ao cruzamento e encurtamento do espaço pélvico. No entanto os vasos ilíacos externos e o nervo obturador são estruturas a proteger durante a preparação da face lateral de fixação do ligamento. Comparativamente à sacrocolpopexia, não é necessário preocupação com o ureter ou os vasos hipogástricos. O estudo prospectivo, randomizado, comparativo entre a sacrocolpopexia e a pectopexia,<sup>12</sup> revelou que esta técnica é igualmente eficaz, relativamente à taxa de recidiva de prolapso, com a vantagem de não apresentar alterações do trânsito intestinal, enquanto a sacrocolpopexia, apresentava uma taxa de 19,5% de obstipação de novo. Podendo este facto estar associado quer à redução do espaço pélvico, reacção inflamatória da sigmóide, aderências, quer à eventual lesão dos nervos hipogástricos, que pode ocorrer durante a



**Figura 4:** *Follow-up* 3 meses.

preparação sagrada anterior.

Esta técnica apresenta uma boa taxa de correcção funcional do prolapso, mas comparativamente à sacrocolpopexia, apresenta uma menor correcção anatómica, com manutenção de algum grau de cistocelo, e principalmente rectocelo. Os criadores da técnica defendem uma estratégia multicompartmental orientada para o defeito, em que se for necessário, procedem à correcção do respectivo cistocelo ou rectocelo separadamente por via vaginal. É referido, no entanto, que esta estratégia evita uma correcção excessiva, com as consequências queixas associadas, como a dispareunia, que existe associada à sacropexia.

A técnica aqui descrita, apresenta como elemento totalmente original, a realização através de porta única umbilical, com todas as vantagens estéticas e pós-operatórias desta técnica. O sistema utilizado (*Gelpoint*<sup>®</sup>, *Applied Medical*, California, USA) permite utilizar instrumentos de laparoscópica convencional, o que por um lado, torna mais fácil uma transição para os sistemas porta única, com uma melhor adaptação do cirurgião. Por outro lado, não necessita de um investimento avultado, em instrumentos próprios. No caso de se proceder à histerectomia subtotal, a peça operatória é removida sem qualquer dificuldade, pela incisão umbilical e a porta acessória é utilizada no final da cirurgia para colocação de dreno cirúrgico.

Sendo esta uma técnica perfeitamente reprodutível, com resultados funcionais provados, com utilização de apenas dois pontos de entrada indispensáveis, o que se traduz numa cirurgia virtualmente sem cicatrizes (Fig. 3). Pensamos ser esta a abordagem cirúrgica preferencial no tratamento de POP.

## Conclusão

A pectopexia laparoscópica sem cicatrizes é uma boa alternativa à sacropexia laparoscópica, alargando o leque de opções cirúrgicas no tratamento de POP. É uma opção de maior



facilidade de execução, com uma menor taxa de complicações do trânsito intestinal, resultados funcionais idênticos e realizada virtualmente sem cicatrizes. ●

### 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.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

### Autor Correspondente/Corresponding Author

Artur Palmas - palmas.artur@gmail.com  
Serviço de Urologia, Hospital das Forças Armadas  
Azinhaga dos Ulmeiros, Paço do Lumiar  
1690-020 Lisboa, Portugal

Recebido/Received: 2017-04-05

Aceite/Accepted: 2017-10-02

### REFERÊNCIAS

1. Beer M, Kuhn A. Surgical techniques for vault prolapse: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119: 144-55.
2. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L, Connolly A, Cundiff G, Weber AM, et al. Abdominal sacrocolpopexy: A comprehensive review. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 805-23.
3. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD004014.
4. Sullivan ES, Lonaker CJ, Lee PY. Total pelvic mesh repair: A ten-year experience. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44: 875-63.
5. Culligan PJ, Murphy M, Blackwell L, Hammons G, Graham C, Heit MH. Long-term success of abdominal sacral colpopexy using synthetic mesh. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1473-82.
6. Baessler K, Schuessler B. Abdominal sacrocolpopexy and anatomy and function of the posterior compartment. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 678-84.
7. Nieminen K, Heinonen PK. Long-term outcome of abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous ligament fixation for posthysterectomy vaginal vault prolapse. *J Pelvic Surg.* 2000; 5: 254-60.
8. Shiozawa T, Huebner M, Hirt B, Wallwiener D, Reisenauer C. Nerve-preserving sacrocolpopexy: Anatomical study and surgical approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 152: 103-7.
9. Irvine L, Shaw R. The effects of patient obesity in gynaecological practice. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 13: 179-84.
10. Banerjee C, Noé KG. Laparoscopic pectopexy: A new technique of prolapse surgery for obese patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284: 631-5.
11. Cosson M, Boukerrou M, Lacaze S, Lambaudie E, Fasel J, Mesdagh H, et al. A study of pelvic ligament strength. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 109: 80-7.
12. Noé K, Schiermeier S, Alkatout I, Anapolski M. Laparoscopic pectopexy: A prospective, randomized, comparative clinical trial of standard laparoscopic sacral colpocervicopexy with the new laparoscopic pectopexy—postoperative results and intermediate-term follow up in a pilot study. *J Endourol.* 2015; 29: 210-5.



## Rare Association between Prostate Adenocarcinoma and Schistosomiasis: a Case Report

### Associação Rara entre Adenocarcinoma da Próstata e Shistosomíase: Um Relato de Caso

Vanessa Metrogos<sup>1</sup>, Nuno Ramos<sup>1</sup>, Celso Marialva<sup>1</sup>, João Bastos<sup>1</sup>

#### Abstract

Human schistosomiasis, the second most devastating parasitic disease, is common in developing countries, but rare in Europe. Urogenital tract involvement is mainly due to *Schistosoma haematobium* infection. Schistosomiasis has long been associated with malignant neoplasia. Some authors have hypothesized a causal relationship between schistosomiasis and carcinoma of the bowel, kidney, bladder and prostate. To date only 17 cases of concomitant prostatic adenocarcinoma and gland schistosomiasis have been described. As an uncommon example of a potential complication of an untreated schistosomiasis, we report a case of an incidentally diagnosed urinary schistosomiasis after a radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma in a 62-year-old African man living in a non-endemic area.

**Keywords:** Adenocarcinoma; Prostatic Neoplasms; *Schistosoma haematobium*; Schistosomiasis; Schistosomiasis haematobia.

#### Introduction

Human schistosomiasis, the second most devastating parasitic disease, is caused by trematode flukes of *Schistosoma*.<sup>1</sup> It is common in developing countries with poor sanitation, especially from Africa and Asia (eg. Egypt and China), but is rare in Europe. People get infected by mobile larval forms when contact with contaminated water during routine agricultural, domestic, occupational and recreational activities.<sup>2</sup> It penetrates the skin and release eggs that can be excreted in faeces or urine or become trapped in body tissues, like intestine, bladder or reproductive organs, causing a chronic granulomatous response and progressive damage of those tissues.<sup>1,3</sup> Urogenital tract involvement is mainly due to *Schistosoma haematobium*. Schistosomiasis has long been associated with malignant neoplasia.<sup>4</sup> Some authors have hypothesized a causal relationship between schistosomiasis and carcinoma of the bladder, bowel, kidney and prostate.<sup>5</sup> To date only 17 cases of prostatic adenocarcinoma and concomitant gland schistosomiasis have been described (*S. haematobium*

#### Resumo

A shistosomíase humana, a segunda doença parasitária mais devastadora, é comum nos países em desenvolvimento, mas é rara na Europa. O envolvimento do aparelho urogenital deve-se sobretudo a infecção por *Schistosoma haematobium*. A schistosomíase tem sido associada com neoplasias malignas, desde há algum tempo. Alguns autores têm colocado a hipótese de existir uma relação causal entre schistosomíase e cancro do intestino, rim, bexiga e próstata. Até à data, estão descritos apenas 17 casos de adenocarcinoma e schistosomíase da próstata concomitantes. Como um exemplo raro de uma potencial complicação de schistosomíase não tratada, relatamos um caso de schistosomíase urinária incidentalmente diagnosticada após prostatectomia radical por adenocarcinoma da próstata, num homem Africano de 62 anos, a residir numa área não endémica.

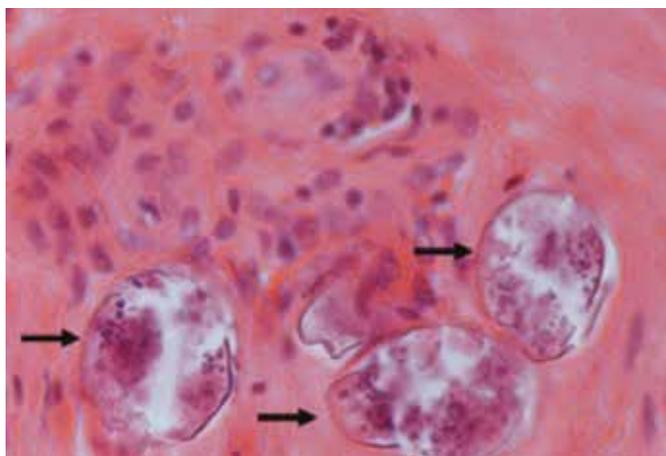
**Palavras-Chave:** Adenocarcinoma; Neoplasias da Próstata; *Schistosoma haematobium*; Shistosomíase; Shistosomíase haematobia.

identified in 11 cases, *S. mansoni* in five cases and not specified in one case).<sup>1</sup> As an uncommon potential complication of an untreated schistosomiasis, we present a case report of simultaneous prostatic adenocarcinoma and urinary schistosomiasis incidentally diagnosed after a radical prostatectomy in a 62-year-old African man living in a non-endemic area.

#### Case Report

A 62-year-old African black man living in Angola until 3 years ago, when he moved to Portugal, was referred to a Urology Appointment because of urine dripping, poor stream, diurnal frequency and urgency for micturation, presented for at least one year. There was no history of dysuria, macroscopic hematuria, hematospermia, sexually transmitted infections, urologic trauma or previous surgery, fever, gastrointestinal alterations, recent weight loss or chronic fatigue. Physical examination was unremarkable. Rectal digital examination revealed an enlarged and firm prostate gland. Blood and urinalysis were normal and urine culture was sterile. Prostatic specific antigen was elevated (11.59 ng/mL). Renal and bladder ultrasonography were normal. Prostate ultrasonography showed a heterogeneous structure with many calcifications

<sup>1</sup>Department of Urology, Garcia de Orta Hospital, Almada, Portugal



**Figure 1:** Histological section (hematoxylin and eosin stain, 400x magnification) of the surgical sample showing scattered eggs of *Schistosoma* (arrows) in prostate tissue.

weighing 52 g. On prostate biopsy, an adenocarcinoma Gleason 8 (4+4) was diagnosed. Abdominal and pelvic computerized tomography, pelvic magnetic resonance and bone scan did not show ganglionic, visceral or bone metastasis. Radical prostatectomy was performed. Histopathological examination of the surgical sample confirmed prostate adenocarcinoma Gleason 9 (4+5) with ganglionic metastasis (pT2cN1Mx). It also depicted fibrotic lesions and scattered *Schistosoma* eggs in prostate and seminal vesicles tissues (Fig. 1). He received treatment for schistosomiasis (a single dose of praziquantel 40 mg/kg) and he started adjuvant androgen deprivation treatment. To this date, the patient is well, referring mild incontinence with the need to use 1 pad/day with no other urinary symptoms. PSA value is < 0.01 ng/mL and reexamination of urine is negative for parasite eggs.

## Discussion

The World Health Organization estimates at least 240 million people worldwide who are infected with *Schistosoma spp.* with severe disease manifestations in about 20 million people and an incidence of 280 000 deaths yearly.<sup>3</sup> Human schistosomiasis, bilharziasis or snail fever is rarely reported in Europe and Portugal.<sup>6</sup> Population movements are introducing it to new areas.<sup>2</sup> In this case, the patient probably got infected in an endemic area remaining asymptomatic until one year before. Without treatment it can persist for years and cause damage in some tissues. Urogenital tract involvement is mainly due to *S. haematobium* that matures in vesical and prostatic venous plexuses and tend to deposit its eggs in the wall of the organs,<sup>2,6</sup> as we found on the surgical sample. The diagnosis is based on microscopic examination of stool, urine or tissues for parasite eggs. It can be of limited sensitivity and serologic testing for antischistosomal antibody can be useful, especially for symptomatic travelers, but not so for people living in

endemic areas, because antibodies persist after parasitological cure.<sup>7,3</sup> Eritrocituria, eosinophilia and hypochromic normocytic anemia (not verified in this case) can favor the diagnosis.<sup>6</sup> Praziquantel remains the drug of choice for treatment.<sup>8</sup> Resulting from an incidental finding, the presented case is among the few reports on concomitant prostate carcinoma and schistosomiasis. This association has long been reported, but the causal relationship remains unclear. Some hypothesis have been proposed: 1) glandular atrophy associated with focal fibrosis of the prostate may lead to precancerous hyperplasia; 2) the presence of nitrosamine carcinogens produced by nitrate-producing bacteria and the enzyme beta-glucuronidase tend to act as cofactors for inducing neoplasia.<sup>2,9</sup> Looking through the literature, there are only 17 reports on prostate cancer associated with schistosomiasis. In endemic areas, the poor access to appropriate health care as well as the interpretation of hematuria and hemospermia as a sign of sexual maturity could justify the underdiagnosis of this association.<sup>1</sup> Even because the probability of these two frequent conditions to rise individually should be greater than the one reported on these studies.<sup>1</sup> We wanted to share this case not just for its rarity, but also because may indicate prostate cancer as a potential uncommon complication of an untreated urinary schistosomiasis. As there is some controversy on this topic further investigation to clarify this possible causal relationship is advised. On the other hand, since chronic infection can lead to significant morbidity, we also wanted to alert the doctors who serve immigrant population from endemic areas that should become familiarized with schistosomiasis, since its diagnosis is mainly based on a meticulous clinical history and a high grade of suspicion. ●

## Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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).

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

## Responsabilidades Éticas

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

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.



Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Corresponding author:**

Vanessa Filipa Grave Metrogos  
Azinhaga das Galhardas, 177 r/c B, 1600-740 Lisboa  
Email: vanessametrogos@hotmail.com  
Recebido/Received: 2017-06-08  
Aceite/Accepted: 2017-10-29

**REFERENCES**

1. Figueiredo JC, Richter J, Borja N, Balaca A, Costa S, Belo S, et al. Prostate adenocarcinoma associated with prostatic infection due to *Schistosoma haematobium*. Case report and systematic review. *Parasitol Res.* 2015;114:351-8.
2. Sharma R, Mahore SD, Kolhe H, Patil R. *Schistosoma* in prostate- A case report. *Int J Allied Med Sci Clin Res.* 2015;3:293-8.
3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2014;6736:1-12.
4. Basilio-de-oliveira CA, Aquino A, Simon E, Eyer-Silva W. Concomitant prostatic schistosomiasis and adenocarcinoma: case report and review. *Braz J Infect Dis.* 2002;6:45-9.
5. Bacelar A, Castro L, Cheto de Queiroz A, Café E. Association between prostate cancer and schistosomiasis in young patients: a case report and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:520-2.
6. Azinhais P, Silva L, Conceição P, Pereira B, Borges R, Leão R, et al. Schistosomíase urinária : um caso clínico diagnosticado em Portugal. *Acta Urol Port.* 2009;26:55-62.
7. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med.* 2002;346:1212-20.
8. Ojurongbe O, Sina-Agbaje OR, Busari A, Okorie PN, Ojurongbe TA, Akindele AA. Efficacy of praziquantel in the treatment of *Schistosoma haematobium* infection among school-age children in rural communities of Abeokuta, Nigeria. *Infect Dis Poverty.* 2014;3:30.
9. Ma TK, Srigley JR. Adenocarcinoma of prostate and schistosomiasis: a rare association. *Histopathology.* 1995;27:187-89.



## Micronefrolitotomia Percutânea: Descrição de uma Variante da Técnica Original

### *Percutaneous Micronephrolithotomy: Description of a Variation of the Original Technique*

João Ferreira Cabral<sup>1</sup>, D. Carneiro<sup>1</sup>, I. Campos Braga<sup>1</sup>, A. Fraga<sup>1</sup>, M. Silva Ramos<sup>1</sup>, V. Cavadas<sup>1</sup>

#### Resumo

A micronefrolitotomia percutânea (*microperc*) é o avanço tecnológico mais recente no tratamento da litíase renal.

Descrevemos uma variação da técnica original e as vantagens adicionais que confere a esta abordagem cirúrgica.

Uma mulher de 67 anos, com um índice de massa corporal de 28,6 kg/m<sup>2</sup> e um cálculo de 25 x 20 mm do bacinete esquerdo foi colocada em posição de Valdivia modificada segundo Galdakao.

Após pielografia ascendente foi colocada uma bainha ureteral 11/13 F ao nível da junção pieloureteral.

A punção renal foi efetuada sob controlo fluoroscópico.

O cálculo foi desintegrado com laser *holmium*.

No final do procedimento procedeu-se à inspeção do sistema coletor com ureterorenoscópio flexível para comprovar a ausência de fragmentos residuais.

**Palavras-Chave:** Nefrostomia Percutânea; Cálculos Renais/cirurgia.

#### Introdução

A incidência de litíase renal está a aumentar<sup>1,2</sup> e cada vez mais doentes apresentam cálculos de pequena dimensão (< 15 mm). Nestes casos, são várias as opções terapêuticas a considerar, desde a litotricia extracorporal, a nefrolitotomia percutânea e a cirurgia intra-renal retrógrada.<sup>3</sup> Cada uma destas técnicas encerra vantagens e desvantagens, tendo em conta a localização e a anatomia do sistema pielocalicial.

A litotricia extracorporal é uma técnica não invasiva, no entanto, a taxa de sucesso é relativamente baixa, implicando por vezes a necessidade de múltiplas sessões terapêuticas.<sup>4</sup>

A cirurgia intra-renal retrógrada é a técnica que mais expressividade ganhou nos últimos anos nesta área, no entanto, o custo por procedimento é ainda bastante elevado.

A nefrolitotomia percutânea é de todas as técnicas a que tem maior taxa de sucesso na remoção completa da massa litiásica, no entanto é também a que apresenta maior taxa de complicações.<sup>5</sup> Comprovada a maior taxa de sucesso desta técnica, os esforços centraram-se na tentativa de reduzir a

#### Abstract

*The micropercutaneous nephrolithotomy (microperc) is the ultimate technological advance in the treatment of urolithiasis.*

*We describe a variation of the original technique and its additional advantages to this surgical approach.*

*A woman of 67 years old with a body mass index of 28.6 kg/m<sup>2</sup> with a stone of 25 x 20 mm in the left renal pelvis was positioned in Valdivia - Galdakao decubitus. After retrograde pielography, it was placed a ureteral access sheath 11/13 F to the level of the ureteropelvic junction.*

*The puncture of the kidney was performed under fluoroscopic guidance.*

*The stone was disintegrated with holmium laser.*

*At the end of the procedure it was performed a flexible nephroscopy to comprove the stone free status.*

**Keywords:** *Kidney Calculi/surgery; Nephrostomy, Percutaneous.*

morbilidade associada ao procedimento. Rapidamente se tornou claro que a redução do calibre do acesso percutâneo seria o ponto-chave para atingir este desiderato.<sup>6</sup>

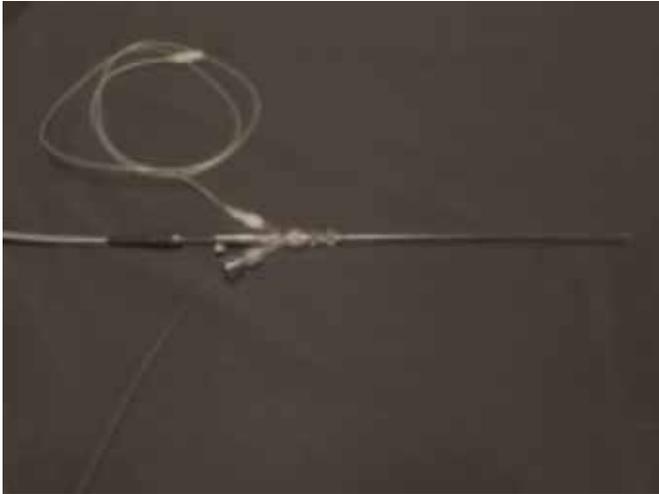
Em 2011 Desai e co-autores<sup>7,8</sup> extremaram o conceito de minituriarização da técnica e desenvolveram um sistema que apelidaram de *all-seeing needle*<sup>®</sup>, em que o acesso renal e a desintegração do cálculo se processam num único passo, sem necessidade de dilatação do trato de acesso ou utilização de bainha de Amplatz. Esta técnica foi apelidada de micronefrolitotomia percutânea (*microperc*).

Vários estudos provaram a eficácia desta técnica no tratamento de pequenos cálculos renais.<sup>9-11</sup> Recentemente Ar-magan e co-autores apresentaram os resultados no tratamento de cálculos de média dimensão (1 a 3 cm).<sup>12,13</sup>

Algumas considerações relativamente a esta técnica têm sido feitas na literatura, nomeadamente os riscos relacionados com a elevação da pressão intra-renal bem como da impossibilidade de remoção dos fragmentos e a dificuldade na visualização do campo operatório com o decorrer do procedimento.<sup>14,15</sup>

A técnica que descrevemos é uma variação da original e faz uso da colocação de uma bainha ureteral para permitir a redução da pressão intra-renal bem como a contínua evacuação dos fragmentos no decorrer do procedimento.

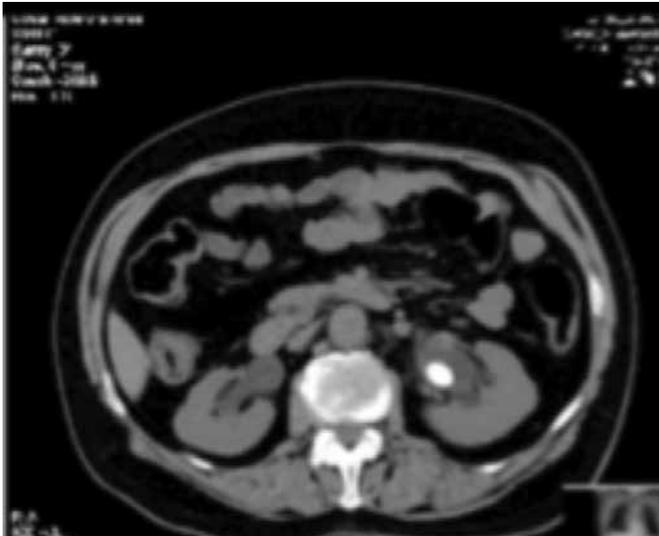
<sup>1</sup>Serviço de Urologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal



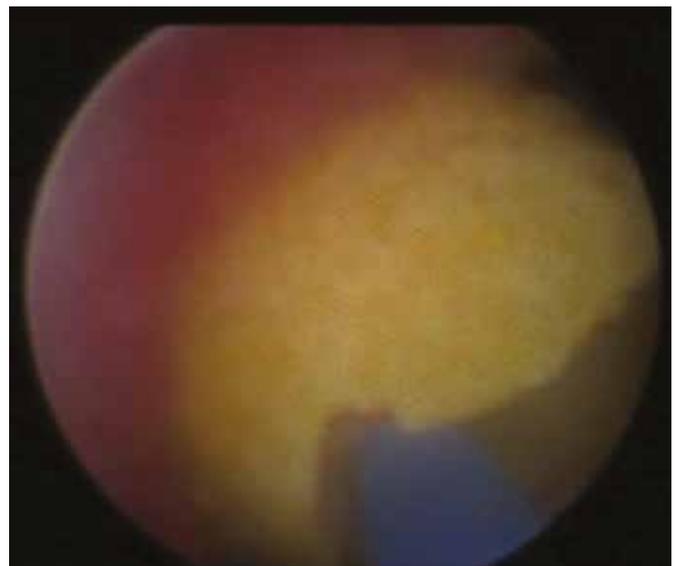
**Figura 1:** O sistema "all seeing needle".



**Figura 3:** Colocação da bainha ureteral e punção do cálice inferior sob controlo fluoroscópico.



**Figura 2:** Imagem do cálculo (tomografia computadorizada).



**Figura 4:** Imagem do campo operatório.

## Descrição do Caso

Descrevemos uma variante da técnica original de micronefrolitotomia percutânea, numa mulher de 67 anos, com um índice de massa corporal de 28,6 kg/m<sup>2</sup>.

O estudo pré-operatório incluiu a realização de tomografia computadorizada com administração de contraste endovenoso para melhor caracterização da anatomia pielocalicial. Foi identificado um cálculo de 25 x 20 mm do bacinete esquerdo de densidade média de 960 unidades de Hounsefield (Fig. 1).

A doente foi colocada em posição de Valdivia modificada segundo Galdakao.

Após pielografia ascendente esquerda e opacificação do sistema coletor foi efetuada a punção renal através do cálice inferior, sob controlo fluoroscópico, usando a agulha *all-seeing needle*<sup>®</sup> 4,85 F (*PolyDiagnost Pfaffenhofen, Germany*) (Fig.s 2 e 3). Subsequentemente foi colocada, sobre um fio guia hidrofílico e controlo fluoroscópico, uma bainha ureteral

11/13 F (*Navigator Tm HD<sup>®</sup> Boston Scientific*) ao nível da junção pieloureteral.

O cálculo foi desintegrado com laser *holmium* através de uma fibra de 270 µm colocada através da agulha 4,85 F. No final do procedimento procedeu-se à inspeção de todo o sistema coletor com ureterorenoscópio flexível para comprovar a ausência de fragmentos residuais.

A bainha ureteral foi removida sob visão direta.

## Discussão

A *microperc* é uma técnica de nefrolitotomia que dispensa dilatação do acesso percutâneo.<sup>7,8</sup> Durante o procedimento a drenagem do sistema coletor é assegurada pelo cateter ure-



**Figura 5:** Expulsão contínua dos fragmentos pela bainha ureteral.

teral colocado pré-operatoriamente. A irrigação, mantida por um canal de 0,5 mm, é essencial para manter a visualização do campo operatório.

Ravindra B. Sabnis e co-autores compararam a nefrolitotomia percutânea com a cirurgia intra-renal retrógrada no tratamento de cálculos renais <1,5 cm. Concluíram que a microperc é uma alternativa eficaz à ureterorenoscopia flexível, com taxas de remoção completa e de complicações semelhantes.<sup>9</sup>

Armagan e co-autores, num estudo semelhante conduzido em doentes com cálculos de média dimensão do grupo caliceal inferior concluíram que a abordagem por *microperc* esteve associada a menor tempo operatório ( $46,2 \pm 24,3$  minutos *versus*  $60,1 \pm 26,2$ ,  $p < 0,001$ ) e a maior taxa de remoção completa ( $88,2\%$  *vs*  $74,5\%$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>12</sup>

Murat Bagcioglu e co-autores, num estudo de custo-benefício, concluíram que a *microperc* esteve associada a menor tempo operatório, maior taxa de remoção completa e a menor taxa de retratamento, pelo que obteve um resultado positivo na análise de custo benefício face à cirurgia intra-renal retrógrada ( $\$831,58 \pm 79,51$  *vs*  $\$917,13 \pm 73,62$  respectivamente,  $p < 0,001$ ).<sup>11</sup>

A falta da bainha de acesso percutâneo para drenagem do sistema coletor levanta algumas preocupações relativamente ao aumento da pressão intra-renal, nomeadamente pela fácil obstrução do cateter ureteral com o material resultante da destruição do cálculo.

Abdulkadir e co-autores compararam a pressão intra-renal em doentes submetidos a *microperc* e a nefrolitotomia percutânea convencional, tendo mensurado valores máximos



**Figura 6:** Fragmentos expulsos pela bainha ureteral no final do procedimento.

de  $30,3 (+3,9)$  e  $20,1 (+3,1)$  mmHg respetivamente ( $p < 0,0001$ ).<sup>14</sup> Os valores para a microperc ultrapassam ligeiramente o limite superior aceite para a prática segura de cirurgia endoscópica intra-renal ( $< 30$  mmHg), expondo os doentes a um risco aumentado de sépsis por absorção de endotoxinas e bactérias ou mesmo a rutura do sistema excretor.<sup>16, 17</sup>

Uma variante da técnica original foi descrita para obviar o problema na população pediátrica<sup>18</sup> no entanto, além da limitação etária, o espaço de drenagem é francamente inadequado para manter a pressão intra-renal baixa (diâmetro interno cateter endovascular (1,74 mm) – diâmetro externo do sistema *all seeing needle*<sup>®</sup> (1,6 mm) = 0,14 mm (3,5 vezes inferior ao diâmetro do canal de irrigação)).

Na variante da técnica por nós descrita a punção renal foi conseguida sem dificuldade usando o sistema *all-seeing needle*<sup>®</sup>. O cálculo renal foi totalmente desintegrado com o laser *holmium*, tendo-se comprovado a ausência de fragmentos residuais na nefroscopia flexível realizada no final do procedimento. A visualização do campo operatório foi perfeita durante todo o procedimento (Fig. 4). Ambos os factos devem-se à evacuação permanente de fragmentos pela bainha ureteral colocada inicialmente.

## Conclusão

Advogamos que com a introdução da alteração à técnica original de *microperc* por nós descrita, os bons resultados descritos na literatura para esta abordagem possa ser potenciada, nomeadamente em termos de tempo operatório (pela manutenção do campo visual), redução da migração dos cálculos (pelo menor grau de dilatação do sistema excretor), aumento da taxa de remoção completa (pelo escoamento dos fragmentos do cálculo pela bainha ureteral), redução da taxa de complicações per e pós-operatórias (pela redução



da pressão intra-renal), o que poderá traduzir-se num encurtamento do tempo de internamento e na redução da necessidade de cateterização ureteral. ●

#### Responsabilidades Éticas

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

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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).

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

#### Autor Correspondente

João Ferreira Cabral  
Rua Carlos Carvalho, nº 58, P1 4º Esq, 4450-094 Matosinhos, Portugal  
Email: joaoferreiracabral@gmail.com

Recebido/Received: 2017-10-28

Aceite/Accepted: 2017-11-21

#### REFERÊNCIAS

- Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. *J Urol*. 2012; 188: 247–52.
- Marickar YM, Vijay A. Female stone disease: the changing trend. *Urol Res*. 2009; 37: 337–40.
- Türk C, Knoll T, Petrik A. European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. *Uroweb* 2012. [accessed Jan 2017] Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/20\\_](http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_)
- Srisubhat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD007044.
- Michel MS, Trojan L, Rassweiler JJ. Complications in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol*. 2005; 51: 899–906.
- Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study. *J Endourol*. 2004; 18: 715–22.
- Desai MR, Sharma R, Mishra S, Sabnis RB, Stief C, Bader M. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. *J Urol*. 2011; 186: 140–5.
- Bader MJ, Gratzke C, Seitz M, Sharma R, Stief CG, Desai M. The 'all-seeing needle': initial results of an optical puncture system confirming access in percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol*. 2011; 59: 1054–9.
- Sabnis RB, Ganesamoni R, Doshi A, Ganpule AP, Jagtap J, Desai MR. Micropercutaneous nephrolithotomy (microperc) vs retrograde intrarenal surgery for the management of small renal calculi: a randomized controlled trial; *BJU Int*. 2013; 112:355-61.
- Tepeler A, Armagan A, Sancaktutar AA, Silay MS, Penbegul N, Akman T, et al. The role of microperc in the treatment of symptomatic lower pole

- renal calculi. *J Endourol*. 2013; 27:13–8.
- Bagcioglu M, Demir A, Sulhan H, Karadag MA, Uslu M, Tekdogan UY. Comparison of flexible ureteroscopy and micropercutaneous nephrolithotomy in terms of cost-effectiveness: analysis of 111 procedures. *Urolithiasis*. 2016; 44:339-44. d
- Armagan A, Tepeler A, Silay MS, Ersoz C, Akcay M, Akman T, et al. Micropercutaneous nephrolithotomy in the treatment of moderate-size renal calculi. *J Endourol*. 2013; 27:177–81.
- Armagan A, Karatag T, Buldu I. Comparison of flexible ureterorenoscopy and micropercutaneous nephrolithotomy in the treatment for moderately size lower-pole stones. *World J Urol*. 2015; 33:1827–31.
- Tepeler A, Akman T, Silay MS, Akcay M, Ersoz C, Kalkan S, et al. Comparison of intrarenal pelvic pressure during micropercutaneous nephrolithotomy and conventional percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2014; 42:275–9.
- Akbulut F, Ucpinar B, Savun M, Kucuktopcu O, Ozgor F, Simsek A, et al. A major complication in micropercutaneous nephrolithotomy: upper calyceal perforation with extrarenal migration of stone fragments due to increased intrarenal pelvic pressure. *Case Rep Urol*. 2015:792780.
- Guohua Z, Wen Z, Xun I, Wenzhong C, Yongzhong H, Zhaohui H, et al. The influence of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy on renal pelvic pressure in vivo. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007; 17:307– 10.
- Troxel SA, Low RK. Renal intrapelvic pressure during percutaneous nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever. *J Urol*. 2002; 168:1348–51.
- Penbegul N, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Sancaktutar AA, Atar M, Cakmakci S, et al. Microsheath for microperc: 14-gauge angiocath. *J Endourol*. 2013; 27:835-9.



## 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](http://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 apresentam 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/conflictsof-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: <http://www.actaurologicaportuguesa.com/>

## Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte:  
Rogéria Sinigali

T: + 351 21 324 35 90 - TM: + 351 91 416 15 81  
[apurologia@mail.telepac.pt](mailto:apurologia@mail.telepac.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:

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

g) Perspectivas

h) *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 “Pro-



teção 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, andrologia, transplante renal, nefrologia e oncologia urológica. O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores



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

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 tecno-Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if anynologia de ponta ou relata experiência clínica inicial ou de laboratório com uma forte ênfase na



tecnologia ou engenharia. 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](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 sumariando 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, estes 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/30publi->

[cations/10policies/b3/index.html](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](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  
<http://www.actaurologicaportuguesa.com/>

## Contact

In case of problems with submission, please contact:  
Rogéria Sinigali  
T: + 351 21 324 35 90 - TM: + 351 91 416 15 81  
[apurologia@mail.telepac.pt](mailto:apurologia@mail.telepac.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:

- a) Original articles reporting clinical or basic research;
- b) Review articles (including systematic reviews and meta-analyses) of clinical or basic-science topics;
- c) Clinical Case Studies/Case Reports;
- d) Images in Urology;
- e) 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;
- f) Letters to the Editor, which consist of concise opinions on recently published articles;
- g) Current Perspective
- h) 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 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.

## References

### I. CITATION IN TEXT

Please ensure that every reference cited in the text is also



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

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. Plea-

se 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](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](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/halftone 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 Style 1 (10<sup>th</sup> 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 Urologica 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 *ÍndexRMP*;
- 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: <http://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 submissão, *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 ur-



gentes 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 Edi-

tor-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 investigação, 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 <http://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.equator-network.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 single-blind 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 per-

mission) in an 'Acknowledgements' section with a description of their individual 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



Associação  
Portuguesa  
de Urologia

# Simpósio

# APU 2018

## Complicações em Urologia

Centro de Congressos  
EPIC SANA Algarve Hotel  
**26 a 28 de outubro de 2018**

Imagem: Ad Médic

### Secretariado Científico



Associação  
Portuguesa  
de Urologia

R. Nova do Almada, 95 - 3º A 1200-288 Lisboa  
T: +351 21 324 35 90 | F: +351 21 324 35 99  
E: apurologia@mail.telepac.pt  
W: www.apurologia.pt

### Secretariado

**admedic<sup>+</sup>**

ORGANIZAÇÃO E SECRETARIADO  
DE EVENTOS

Calçada de Arroios, 16 C, Sala 3 1000-027 Lisboa  
T: +351 21 842 97 10 | F: +351 21 842 97 19  
E: ana.montes@admedic.pt  
W: www.admedic.pt



