

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

Vol. 35 Nº 1-2

janeiro-março; abril-junho 2018

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

---

### Conselho Editorial / *Editorial Board*

**António Alcaraz:** Hospital Clínic de Barcelona; Universidade de Barcelona, Espanha

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

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

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

**Domenico Veneziano:** Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria, Italy

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

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

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

**Luigi Vanvitelli:** University of Naples, Naples, Italy

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

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

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

**Mário Oliveira:** Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Espanha

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

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

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

**Ricardo Leão:** Hospital de Braga, Braga, Portugal

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

**Vítor de Sousa:** Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal



Associação  
Portuguesa  
de Urologia

© Associação Portuguesa de Urologia (APU) 2015

ISSN: 2182-0341

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.actaurologiaportuguesa.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*

- 06 **Ajudem a Erradicar as “Sangrias” Modernas**  
*Help Fight Modern “Bloodletting”*  
**Francisco Botelho**

## **Original**

### *Original*

- 07 **Estudo Comparativo da Eficácia e Segurança entre 2 Instrumentos de Energia Bipolar (EnSeal® e Ligasure™) na Selagem Vascular em Modelo Suíno Ex-Vivo**  
*Comparative Study of the Efficacy and Safety Between Two Bipolar Instruments (EnSeal® and Ligasure™) in Ex-Vivo Porcine Vessel Sealing*  
**Agostinho Cordeiro, Mariana Conde, João Torres, Nuno Morais, Paulo Mota, Ana Rocha, Giovanni Grimaldi, Francisco Botelho, Vítor H. Nogueira, Estevão Lima**
- 14 **Segurança e Acuidade Diagnóstica da Biópsia Percutânea de Massas Renais: Uma Experiência Inicial de um Único Centro**  
*Accuracy and Safety of Percutaneous Core Biopsy in Management of Renal Masses: An Initial Single-Center Experience*  
**Paulo Mota, João Torres, Nuno Morais, Agostinho Cordeiro, Emanuel Carvalho-Dias, Francisco Botelho, Carlos Oliveira, Mário Cerqueira-Alves, Estevão Lima**
- 20 **Infeções do Trato Urinário da Comunidade da Ilha do Faial, Determinadas no Hospital da Horta EPER - 2016**  
*Urinary Tract Infections of Faial Island Community, Determined in Hospital da Horta EPER - 2016*  
**Rui Pedro Borges de Sousa**
- 28 **Transrectal Prostate Biopsy After Prophylactic Preparation of the Rectum with Povidone-Iodine: A Prospective Randomized Trial**  
*Biópsia Prostática Transretal Após Preparação Profilática do Recto com Iodo-Povidona: Estudo Prospectivo Randomizado*  
**João Pedro Cadilhe**
- 32 **Risk Factors and Chemical Composition of Urinary Stones in the Azorean Population (São Miguel Island - Portugal): A Preliminary Study**  
*Fatores de Risco e Composição Química de Cálculos Urinários na População Açoriana (Ilha de São Miguel - Portugal): Um Estudo Preliminar*  
**Diana Paula Silva Linhares, Patrícia Ventura Garcia, Sara Goulart, Carlos Sebastião, Pedro Mota Preto Armindo dos Santos Rodrigues**
- 39 **Multiple Renal Arteries in Kidney Transplantation: Is it a Problem Nowadays?**  
*Artérias Renais Múltiplas na Transplantação Renal: Será um Problema Atualmente?*  
**João Carvalho, Pedro Nunes, Belmiro Parada, Edgar Tavares-da-Silva, Hugo Antunes, António Roseiro, Carlos Ferreira, Arnaldo Figueiredo**



## Revisão

### Review

- 46 *Metabolomics and Bladder Cancer: Current State and Future Perspectives*  
*Metabólica no Carcinoma da Bexiga: Estado Atual e Perspetivas Futuras*  
Hugo Antunes, Edgar Tavares-da-Silva, Inês Marques, João Carvalho, Ana Margarida Abrantes, Marco Alves, Maria Filomena Botelho, Arnaldo Figueiredo

## Caso Clínico

### Case Report

- 52 *Idiopathic Cavernal Abscess: An Uncommon Case Report*  
*Abcesso Cavernal Idiopático: Um Caso Clínico Invulgar*  
Pedro Simões de Oliveira, Tiago Ribeiro de Oliveira, Sandro Gaspar, David Martinho, Francisco Martins, Tomé Lopes
- 54 *Lipossarcoma do Cordão Espermatóico*  
*Spermatóic Cord Liposarcoma*  
Raquel Catarino, André Cardoso, Carlos Ferreira, Diogo Pereira, Tiago Correia, Manuel Cerqueira, Frederico Carmo Reis, Paulo Costa, Rocha Almeida, Rui Prisco
- 58 *Nephrectomy Parcial Robótica de Tumor Endofítico: Técnica e Resultado*  
*Robotic Partial Nephrectomy of Endophytic Tumor: Technique and Result*  
Bruno Graça, Rui Formoso, Miguel Lourenço, Kris Maes
- 61 *Spontaneous Rupture of the Urinary Collecting System During Computed Tomography Scan*  
*Rotura Espontânea do Trato Urinário Durante a Realização de Tomografia Computorizada*  
Willy Baccaglioni, Cristiano Linck Pazeto, Antonio Corrêa Lopes Neto
- 64 *Instruções aos Autores*
- 71 *Guide for Authors*
- 79 *Políticas Editoriais*
- 83 *Editorial Policies*



## Ajudem a Erradicar as “Sangrias” Modernas *Help Fight Modern “Bloodletting”*

Francisco Botelho

A sangria, realizada através do uso de sanguessugas ou a flebotomia, foi uma prática médica comum desde a antiguidade até ao final do século XIX, por um período superior a 2000 anos. Só no início do século XX, cerca de um século depois de ter sido demonstrado o seu efeito nefasto, o seu uso se tornou residual. Mesmo assim, vários livros de medicina ainda a referiam como tratamento eficaz para diversas patologias.<sup>1</sup> Compreende-se que os conhecimentos médicos na época eram diferentes, mas como é possível que algumas das melhores mentes da época se deixaram enganar durante tanto tempo? Como se perpetuou a utilização de um tratamento que na maioria dos casos era prejudicial? Como demorou tanto tempo depois de avaliado o seu efeito até deixar de ser utilizada e recomendada? Será que actualmente não se fazem tratamentos que estão de acordo com a concepção fisiopatológica actual mas que se virão a demonstrar no futuro ineficazes ou até nefastos?

Muito do que é feito na medicina actual, nomeadamente tratamentos cirúrgicos, é baseado num nível baixo de evidência e em estudos metodologicamente incorrectos.<sup>2,3</sup> Não admira que quando se testa a prática comum, cerca de 40% do que é feito não tem benefício ou é prejudicial.<sup>4</sup> São estas “sangrias” modernas que têm que ser detectadas e abandonadas.

Para as detectar tem de se avaliar de forma sistemática os procedimentos através de estudos de iniciativa do investigador, respondendo a questões clínicas da prática médica diária, utilizando metodologias correctas e *outcomes* relevantes para os doentes. Para as abandonar, a investigação deve ser avaliada e os conhecimentos gerados devem ser rapidamente difundidos. Para atingir este objectivo são fundamentais as revistas com revisão por pares. Nestas a investigação é apreciada de forma crítica pelos revisores de forma a seleccionar e aperfeiçoar a apresentação das investigações, antes da sua publicação e divulgação. A Acta Urológica Portuguesa é uma dessas revistas, comprometida a publicar artigos de qualidade científica, nas diversas áreas da Urologia.

Uma crítica apontada por colegas que submetem artigos de investigação à Acta Urológica é que o processo de revisão é muito demorado. A crítica é justa pois o processo, desde a submissão até a uma decisão final sobre o manuscrito, demora mais do que seria desejável. Todos os passos podem optimizados, mas o passo mais frequentemente responsável pela demora é a revisão do artigo pelos revisores.

Os revisores fazem um trabalho essencial para o funcionamento da revista, de forma totalmente *pro bono*. A Acta Urológica Portuguesa tem uma equipa de revisores de qualidade, mas que por motivos diversos, incluindo aumento do número de artigos submetidos, não tem conseguido responder a todas as solicitações com a celeridade desejável. Nesse intuito faz-se um repto público para que quem estiver motivado para colaborar com a Acta Urológica, como revisor, envie um email ([apurologia@mail.telepac.pt](mailto:apurologia@mail.telepac.pt)) manifestando esse desejo, juntamente com *Curriculum Vitae*, contactos e áreas de interesse.

Assim, a Acta Urológica Portuguesa será mais eficiente no cumprimento dos seus objectivos e contribuirá na progressiva erradicação das “sangrias” modernas. ●

### REFERÊNCIAS

1. Thomas DP. The demise of bloodletting. *J R Coll Physicians Edinb.* 2014;44:72-7.
2. Wullschlegel M, Aghlmandi S, Egger M, Zwahlen M. High incorrect use of the standard error of the mean (SEM) in original articles in three cardiovascular journals evaluated for 2012. *PLoS One.* 2014;9:e110364.
3. Costantino G, Casazza G, Cernuschi G, Solbiati M, Birocchi S, Ceriani E, et al. Errors in medical literature: not a question of impact. *Intern Emerg Med.* 2013;8:157-60.
4. Prasad V, Vandross A, Toomey C, Cheung M, Rho J, Quinn S, et al. A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:790-8.



# Estudo Comparativo da Eficácia e Segurança entre 2 Instrumentos de Energia Bipolar (EnSeal® e Ligasure™) na Selagem Vascular em Modelo Suíno *Ex-Vivo*

## *Comparative Study of the Efficacy and Safety Between Two Bipolar Instruments (EnSeal® and Ligasure™) in Ex-Vivo Porcine Vessel Sealing*

Agostinho Cordeiro<sup>1\*</sup>, Mariana Conde<sup>2</sup>, João Torres<sup>1,2</sup>, Nuno Morais<sup>1</sup>, Paulo Mota<sup>1,2</sup>, Ana Rocha<sup>3</sup>, Giovanni Grimaldi<sup>4</sup>, Francisco Botelho<sup>1,5</sup>, Vitor H. Nogueira<sup>1</sup>, Estevão Lima<sup>1,2</sup>

### Resumo

**Introdução:** A hemostase é uma questão central na cirurgia laparoscópica. Não há diretrizes claras quando se trata de escolher qual o instrumento de energia a utilizar. Este estudo compara a eficiência e segurança entre EnSeal® e Ligasure™ na selagem de artérias e veias em um modelo porcino *ex-vivo*.

**Métodos:** Os instrumentos foram comparados entre si em relação à velocidade de corte e à pressão de ruptura (*burst pressure* - BP) após a colheita do vaso. Os níveis de coagulação e corte dos geradores foram configurados a um nível constante de energia. Um grupo de vasos foi enviado para análise histológica para avaliação do dano térmicos e selagem histológica.

**Resultados:** Foram testados 124 vasos. No geral, o Ligasure™ foi o instrumento mais rápido em todos os tipos de vasos e o EnSeal® foi o mais lento. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a BP, exceto para o grupo de artérias médias, onde a BP gerada pelo Ligasure™ foi significativamente maior que a gerada pelo EnSeal®. No mesmo grupo de vasos, o Ligasure™ foi o que apresentou a menor porcentagem de falhas de selagem. Não houve associação entre o número de falhas de selagem e o tamanho do vaso. Houve, no entanto, uma associação entre o número de falhas de selagem nas artérias *versus* veias, com maior número de falhas nas artérias em ambos os instrumentos, em comparação com nenhuma falha nas veias com Ligasure™. Embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as selagens dos dois instrumentos, aquele com maior comprimento médio de selagem nas artérias e nas veias foi o Ligasure™, o que teoricamente pode significar uma selagem mais confiável.

### Abstract

**Introduction:** Hemostasis is a central issue in laparoscopic surgery. There are no clear guidelines when it comes to the choice of what energy scissor to use. This study compares the efficiency and security between EnSeal® and Ligasure™ in the sealing of arteries and veins in an *ex-vivo* porcine model.

**Methods:** The instruments were compared with each other with respect to cutting speed and burst pressure (BP) after vessel harvest. The coagulation and cut levels of the generators were set up at a constant level. A group of vessels was sent for histological evaluation with assessment of thermal damage and histological seal.

**Results:** A total of 124 vessels were tested. Overall, Ligasure™ was the fastest instrument in all types of vessels and EnSeal® was the slowest. There were no statistically significant differences between the BP, except for the group of medium arteries, where the BP generated by Ligasure™ were significantly higher than the ones generated by EnSeal®. In the same group of vessels Ligasure™ was the one with the lowest percentage of seal failures. There was no association between the number of seal failures and the size of the vessel. There was, however, an association between the number of seal failures in arteries *versus* veins, with a larger number of failure in arteries for both instruments, compared to none failure in veins with Ligasure™. Although no statistically significant differences were found between the seals of the two instruments, the one with the highest median sealing length in both arteries and veins is Ligasure™, which theoretically may mean a more reliable sealing.

**Conclusion:** Ligasure™ provides the fastest and most reliable seal, with superior BP in medium arteries comparatively to EnSeal®, and greater sealing length median, both in arteries and veins. However, it presented significantly higher thermal damage than EnSeal®.

**Keywords:** Endovascular Procedures; Hemostasis, Surgical; Models, Animal; Swine; Vascular Surgical Procedures.

<sup>1</sup>Serviço de Urologia do Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>2</sup>Escola Ciências da Saúde – Universidade do Minho, Braga, Portugal

<sup>3</sup>Centro Materno-Infantil do Norte – Department of Women and Reproductive Medicine, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Università degli Studi di Napoli “Federico II” – Dipartimento di Neuroscienze ed Scienze Riproduttive, Naples, Italy

<sup>5</sup>Departamento de Epidemiologia - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal



**Conclusão:** O Ligasure™ fornece a selagem mais rápida e confiável, com BP superior em artérias médias comparativamente ao EnSeal® e com maior comprimento de selagem, tanto nas artérias como nas veias. No entanto, apresentou danos térmicos significativamente maiores que o EnSeal®.

**Palavras-chave:** Hemostase Cirúrgica; Modelos Animal; Procedimentos Cirúrgicos Vasculares; Procedimentos Endovasculares; Suíno.

## Introdução

A cirurgia laparoscópica tem vindo a sofrer uma expansão enorme ao longo das últimas décadas.<sup>1</sup> Inicialmente este tipo de abordagem cirúrgica foi aplicada em procedimentos simples, tendo-se posteriormente expandido a todos os tipos de procedimentos, mesmo aos mais complexos. Esta evolução da cirurgia laparoscópica deve-se a vários fatores, tais como a melhoria da qualidade de vídeo-imagem, dos instrumentos cirúrgicos e da evolução tecnológica dos dispositivos de energia e eletrocirurgia.<sup>2</sup> De facto, a evolução dos instrumentos de eletrocirurgia tem sido dos fatores mais importantes no avanço da laparoscopia pela diminuição das perdas hemáticas durante a cirurgia e dos tempos cirúrgicos. No entanto, uma selagem e hemostase adequada representam um dos maiores desafios com este tipo de abordagem cirúrgica.<sup>3</sup>

Atualmente, três métodos baseados em energia usados durante os procedimentos cirúrgicos para laqueação vascular são a eletrocirurgia monopolar, a eletrocirurgia bipolar e a cirurgia baseada em ultrassom.<sup>4</sup> Toda a eletrocirurgia é “bipolar” se considerarmos que é sempre necessário um eléctrodo pelo qual a corrente elétrica entra e outro pelo qual a corrente deixa o doente e volta para a unidade eletrocirúrgica (UEC).<sup>5</sup> Por convenção, eletrocirurgia monopolar refere-se a um esquema de um pequeno eléctrodo contido no instrumento cirúrgico que transmite corrente elétrica alternada localizada ao tecido alvo para exercer o efeito cirúrgico desejado. O segundo eléctrodo é colocado no doente, num local remoto do campo cirúrgico, de forma a completar o circuito; este eléctrodo é relativamente maior e a sua função é dispersar a corrente, prevenindo o aquecimento excessivo de tecidos e levando a corrente de volta para a UEC.<sup>5</sup>

A eletrocirurgia mais convencional baseia-se, assim, em instrumentos monopolares, que se apresentam de baixo custo, alta disponibilidade e com uma grande variedade de efeitos nos tecidos.<sup>6</sup> No entanto, este tipo de instrumentos apresenta diversas desvantagens, nomeadamente a necessidade de um eléctrodo de dispersão, as configurações de energia relativamente altas, a possibilidade de lesões por fuga de corrente, e a impossibilidade de selar vasos com mais de 1 a 2 mm de diâmetro.<sup>7</sup> Para além disto, a eletrocirurgia monopolar de alta frequência é pouco precisa na dissecação de tecidos e na manutenção de hemosta-

se, por instabilidade da corrente elétrica, o que pode resultar em dano térmico irreversível dos tecidos circundantes.<sup>1</sup>

No sentido de colmatar estas lacunas desenvolveram-se sistemas bipolares.<sup>6</sup> Em eletrocirurgia bipolar ambos os eléctrodos encontram-se no instrumento cirúrgico, com a corrente a passar de um eléctrodo para o outro. Assim, a corrente passa através do tecido contido entre os dois eléctrodos para atingir o efeito cirúrgico desejado, com vantagens significativas nesta abordagem, nomeadamente o facto da corrente elétrica não atravessar o doente para completar o circuito. Para além disso as configurações de energia normalmente mais baixas, não geram uma corrente de acoplamento capacitivo, reduzindo o risco de lesão.<sup>5</sup>

A tecnologia eletrocirúrgica *electrothermal bipolar vessel sealer* (EBVS) foi desenvolvida tanto para cirurgia laparoscópica como aberta.<sup>1</sup> Estes instrumentos produzem uma selagem hemostática através da aplicação de corrente elétrica de alta intensidade (4A) e baixa voltagem (< 200V) aos vasos a serem selados.<sup>1</sup> Esta energia desnatura o colagénio e a elastina da parede do vaso, e a pressão aplicada pelo instrumento sobrepõe as duas paredes (ex: EnSeal® e Ligasure™).<sup>8</sup>

A laqueação de vasos baseada em tecnologia ultrassónica foi introduzida em 1993 como uma alternativa à eletrocirurgia (ex: Harmonic ACE).<sup>9</sup> Sucintamente, os dissectores ultrassónicos trabalham a frequências entre 23 e 55 Hz.<sup>5</sup> Uma lâmina vibratória é controlada por um transdutor ultrassónico e oscila longitudinalmente contra uma placa não vibratória, quebrando assim ligações de hidrogénio nas proteínas e formando um coágulo que subsequentemente sela o vaso.<sup>10</sup>

Todos os instrumentos em eletrocirurgia atingem os seus efeitos em tecidos através da passagem de corrente elétrica pelo tecido alvo, com a conseqüente conversão de energia elétrica em energia mecânica e posteriormente em energia térmica.<sup>5</sup> Por outro lado, os instrumentos ultrassónicos também respeitam a sequência de conversão de energia elétrica para mecânica e depois para térmica mas sem a necessidade de passagem de corrente elétrica através do tecido alvo.<sup>5</sup> É importante ainda referir que, embora as tecnologias bipolar e ultrassónica apresentem menores riscos que a monopolar, o seu uso acarreta o risco de lesões térmicas colaterais.<sup>11</sup>

O objetivo mais importante quando se aplicam princípios de



energia em cirurgia é a eficácia da laqueação-selagem sem causar qualquer dano colateral. Assim, com o aparecimento de diversas alternativas de energia torna-se imperativo definir qual dos instrumentos disponíveis no mercado é o mais eficaz e seguro.<sup>4</sup>

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da selagem de artérias e veias de diferentes tamanhos utilizando os instrumentos de energia EnSeal® e Ligasure™ em modelo porcino *ex-vivo*, comparando também a segurança e o dano térmico colateral causado por cada instrumento.

## Métodos

Este estudo experimental foi realizado no Departamento de Ciências Cirúrgicas do Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), da Escola de Ciências da Saúde (ECS) da Universidade do Minho. O projeto envolvendo experiências em suínos teve aprovação da Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde (SECVS) da Universidade do Minho.

### PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Foram utilizados 3 suínos (*Sus scrofa domestica*) ao longo de todo o estudo (20 – 35 kg) pela similaridade anátomo-fisiológica em relação ao humano. Os animais que participaram no estudo foram sacrificados com *overdose* de anestésico (*overdose* do barbitúrico pentobarbital 200 mg/kg por via endovenosa).

O animal, colocado em posição supina, foi sujeito a laparotomia abdominal com incisão na linha média, procedendo-se à dissecação anatómica e isolamento de artérias e veias de diferentes origens (periférica e visceral), com posterior laqueação de cada artéria e veia individualmente com uma tesoura de energia e contabilização do tempo de coagulação e corte (função contínua dos instrumentos).<sup>12</sup> Os vasos colhidos da região abdomino-pélvica eram de origem mesentérica, renal, hepática, gástrica, esplênica e colónica. Foram ainda explorados os plexos braquiais e cervicais. Antes da selagem, o diâmetro de cada vaso foi medido.

Os vasos foram estratificados em artérias e veias e, posteriormente, segundo o diâmetro em 3 grupos: 2,0 a 3,0 mm, 3,1 a 4,9 mm e 5,0 a 7,0 mm. Os vasos e os instrumentos de corte foram randomizados pelos diferentes cirurgiões.

### CONFIGURAÇÕES DOS INSTRUMENTOS

Utilizaram-se os seguintes instrumentos de laqueação de vasos: EnSeal® e Ligasure™. Os níveis de corte e coagulação foram definidos a um nível constante (segundo as recomendações dos fabricantes) durante todo o estudo. A velocidade de corte foi medida com um cronómetro digital e as médias analisadas. O início do corte foi definido quando o instrumento foi ativado e o fim quando o vaso estava completamente dividido.

### MEDIÇÃO DA BURST PRESSURE (BP)

Depois de colhidos, uma das extremidades de cada vaso foi en-

viado para avaliação histológica e o outro foi usado para medição de BP. Esta pressão corresponde à pressão necessária para causar vazamento na extremidade selada do vaso, tendo sido avaliada em *ex situ*. Introduzindo uma agulha 18 gauge no lúmen do vaso na extremidade não selada, esta foi fixada com fio de seda 2/0. Soro fisiológico foi injetado no lúmen do vaso e a pressão foi avaliada através de um calibrador de pressão invasivo intra-arterial.<sup>13</sup> A pressão máxima (em mmHg) atingida antes do extravasamento na extremidade selada foi definida como a BP. Considerou-se não ser adequado medir BP no grupo de vasos de menor calibre (< 3,0 mm), tendo estes sido excluídos desta medição.

Foi definida como falha de selagem valores de BP inferiores a 300 mmHg em artérias e a 50 mmHg em veias.<sup>13</sup>

### ANÁLISE HISTOLÓGICA

Os vasos enviados para análise histológica foram fixados em formol a 3,7% e embebidos em parafina. Após 48 horas de fixação e processamento histológico, as amostras foram analisadas com ocultação para o tipo de instrumento utilizado. A análise foi feita em microscopia de luz após coloração com hematoxilina e eosina em secções de 5 µm de espessura de modo a ser avaliada a extensão do dano térmico, medido segundo uma linha reta desde o bordo proximal da selagem até ao fim da zona de coagulação onde tecido normal volta a ser aparente (avaliação quantitativa), bem como análise do tipo de dano causado (avaliação qualitativa),<sup>14</sup> bem como a “selagem histológica” (largura perpendicular (em µm) do tecido de selagem começando a partir da extremidade de corte do vaso até ao ponto de separação das paredes dos vasos).<sup>4</sup> A análise histológica foi realizada com recurso ao microscópio Olympus IX81 e ao software *Cell^P Analysis Image Processing*.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados recolhidos foi realizada através do programa informático IBM SPSS statistics versão 22.0. Foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney para comparação das velocidades de corte, da BP e dos dados histológicos (seal histológico e dano térmico). Foi utilizado o teste qui-quadrado para avaliar a associação entre sucesso na selagem com o diâmetro do vaso e a associação entre sucesso na selagem e o tipo de instrumento utilizado para cada grupo de tamanho de vasos. No grupo de veias selado com Ligasure™ não existiu nenhuma falha, logo não foi realizado nenhum teste de comparação entre falhas em veias médias versus veias grandes por se verificar 100% de eficácia. Foram considerados estatisticamente significativos testes com valores de *p* inferiores a 0,05.

## Resultados

Foram incluídos no estudo três suínos, com colheita de 124 vasos no total, 60 artérias e 64 veias, com divisão dos mesmos pelos dois grupos de instrumentos em estudo, segundo o diâmetro

**Tabela 1:** Distribuição dos vasos por diâmetro

	Artérias pequenas	Artérias médias	Artérias grandes	Veias pequenas	Veias médias	Veias grandes	Total por instrumento
EnSeal®	7	10	8	9	9	7	50
Ligasure™	13	15	7	15	14	10	74
<b>Total Artérias vs Veias</b>	60 artérias			64 veias			124

(Tabela 1). A velocidade de corte foi medida em todos os vasos. Foi possível a medição de *burst pressure* (BP) em 80 vasos (41 artérias e 39 veias) de tamanho médio ou grande.

#### VELOCIDADE DE CORTE

Os resultados relativos à velocidade de corte de cada instrumento foram analisados em primeiro lugar segundo o tipo de vaso (grupo das artérias e grupo das veias) e depois segundo grupos de diâmetro, com medição do tempo de corte em segundos. Verificaram-se diferenças significativas em todos os grupos (Tabela 2), com o Ligasure™ destacando-se como o instrumento mais rápido (Fig. 1).

#### BURST PRESSURE

Os vasos foram distribuídos segundo o tamanho, excluindo-se os vasos de pequeno diâmetro por se considerar a medição inadequada a estes calibres. Com o EnSeal® foram testadas 16 artérias médias, 6 artérias grandes, 12 veias médias e 7 veias grandes, sendo que com o Ligasure™ testaram-se 12 artérias médias, 7 artérias grandes, 14 veias médias e 6 veias grandes (41 artérias versus 39 veias testadas no total em ambos os instrumentos). Apenas se verificam diferenças significativas no grupo das artérias médio calibre e no grupo total de artérias (Tabela 3; Fig. 2).

#### FALHA VERSUS SELAGEM

Quando comparada a falha do instrumento *versus* selagem eficaz, apenas se verificou associação nas artérias de diâmetro médio, com o Ligasure™ associado a um menor número de falhas [16 falhas com o EnSeal® (62,5%); 12 falhas com o Ligasure™ 16,7%]. Verificaram-se também diferenças significativas entre o número de falhas em artérias *versus* veias, com maior número de falhas nas artérias em ambos os instrumentos, com o Ligasure™ apresentando 100% de eficácia de selagem das veias (Fig. 3).

#### ANÁLISE HISTOLÓGICA

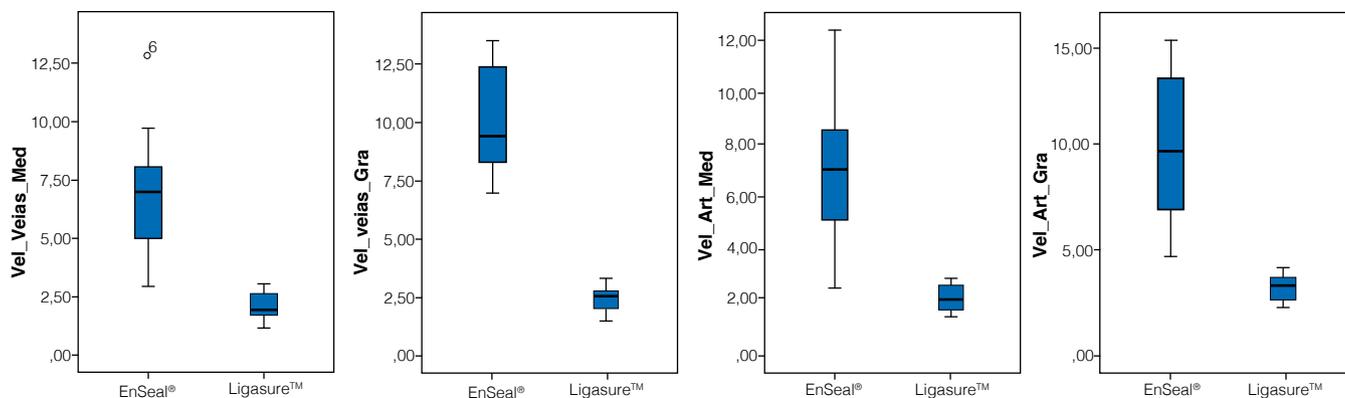
Selagem histológica e dano térmico: no grupo das artérias e no grupo das veias, não houveram diferenças em relação à selagem histológica, verificando-se apenas diferenças estatisticamente significativas quanto ao dano térmico causado no grupo das veias (2183  $\mu$ m vs 72443  $\mu$ m;  $p < 0,001$ ) com o EnSeal® associado a menor dano térmico (Fig. 4).

**Tabela 2:** Comparação da velocidade de corte entre os 2 instrumentos, no grupo das artérias e no grupo das veias e segundo o diâmetro do vaso. Os dados são apresentados segundo mediana (em segundos). Verificam-se diferenças significativas em todos os grupos

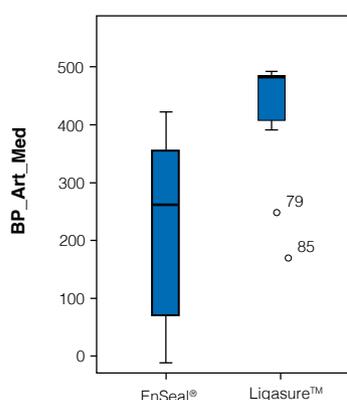
	EnSeal®	Ligasure™	P
Total Veias	7,4	2,1	$p < 0,001$
Total Artérias	7,0	2,3	$p < 0,001$
Veias pequenas	6,3	2,1	$p < 0,034$
Veias médias	6,9	1,9	$p < 0,001$
Veias grandes	9,5	2,6	$p < 0,001$
Artérias pequenas	5,4	1,9	$p < 0,001$
Artérias médias	7,0	2,1	$p < 0,001$
Artérias grandes	10,0	3,4	$p < 0,001$

**Tabela 3:** Comparação da BP (em mmHg) entre os 2 instrumentos, no grupo das artérias e no grupo das veias e segundo o diâmetro. Os dados são apresentados segundo mediana. Apenas se verificam diferenças significativas no grupo das artérias médio calibre e no grupo total de artérias

	EnSeal®	Ligasure™	P
Total de Veias	130	240	0,089
Total de Artérias	252	343	0,013
Veias médias	103	190	0,199
Veias grandes	260	270	0,204
Artérias médias	255	400	0,021
Artérias grandes	236	332	0,256



**Figura 1:** Diagramas de extremos e quartis da velocidade de laqueação em veias e artérias. O Ligasure™ destacou-se como o instrumento mais rápido.

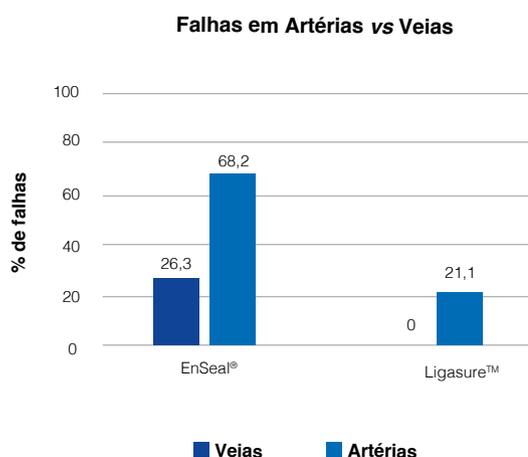


**Figura 2:** Diagrama do extremos e quartis da BP em artérias médias com o Ligasure™ a gerar BP significativamente mais altas que o EnSeal® neste grupo de vasos.

## Discussão

Com a introdução de novos instrumentos de energia na prática clínica surge a necessidade de avaliar e compreender as capacidades e limitações de cada uma dessas tecnologias, sempre com o objetivo de otimizar os *outcomes* e certificar a segurança do doente.<sup>13</sup> Apesar dos avanços tecnológicos, cada instrumento ainda apresenta desvantagens. Para vasos de calibre superior a 4 mm muitos cirurgiões ainda preferem usar cliques vasculares por razões de segurança, especialmente por se verificar uma taxa considerável de falhas em vasos de maior calibre, resultando em hemorragias difíceis de controlar.<sup>15</sup> Neste contexto, o presente estudo tenta responder a questões pertinentes. Para além dos cliques vasculares, instrumentos bipolares avançados e tesouras ultrassónicas são os mais utilizados em laparoscopia.<sup>15</sup> Assim, seleccionaram-se para comparação duas tesouras bipolares avançadas (EnSeal® e Ligasure™).

Quanto à velocidade de corte, tanto no grupo das veias como nas artérias, mesmo quando estratificados por diâmetro, o Ligasure™ assumiu-se como significativamente mais rápido que o EnSeal®. Assim, o Ligasure™ assumiu-se como o instrumento

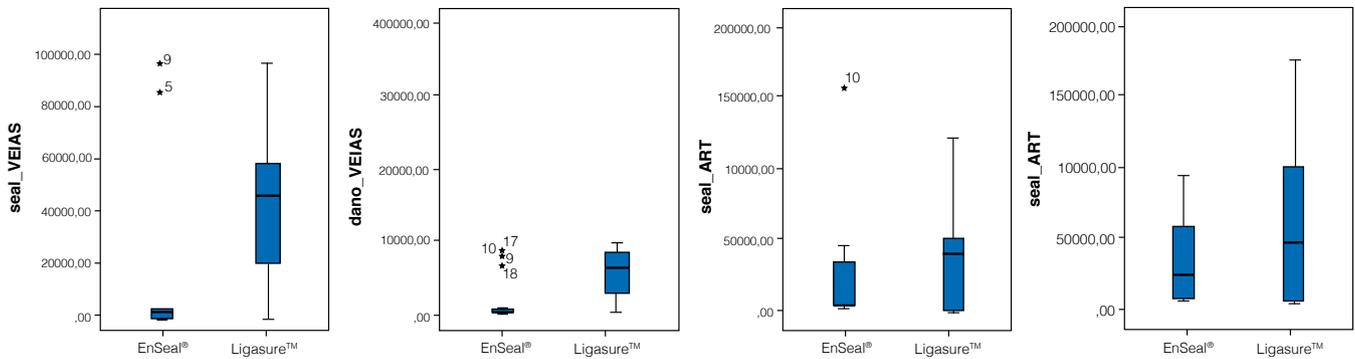


**Figura 3:** Comparação do número de falhas segundo o tipo de vaso. Nos vasos selados com EnSeal®, verificou-se falha em 26,3% das veias e 68,2% das artérias. Com o Ligasure™ verificou-se falha de selagem em 0% das veias e 21,1% das artérias.

mais rápido quando utilizado em veias.

Quando analisadas as BP geradas por cada instrumento, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre eles no grupo total das artérias e em artérias de médio calibre. Nestes grupos verificou-se que o Ligasure™ garantiu BP estatisticamente superiores às do EnSeal®. O Ligasure™ apresentou ainda as BP com a mediana mais elevada em todos os grupos de vasos. O facto de não existirem diferenças significativas nos restantes grupos é consistente com dados de estudos anteriores.<sup>12</sup> Embora Person *et al* tenha apontado o EnSeal® como o instrumento gerador de BP mais elevadas, Newcomb *et al* descreveram o Ligasure™ como tendo BP significativamente superiores e taxas de falha significativamente inferiores, vindo de encontro aos resultados descritos no presente estudo.<sup>16</sup>

Pequenas diferenças podem verificar-se devido a fatores de viés como o modo de medição da BP, que embora seja semelhante a estudos descritos na literatura, necessita de ser melhorado por forma a garantir medições mais fidedignas e a permitir



**Figura 4:** Diagrama de extremos e quartis da selagem histológica e do dano histológica e do dano histológico em veias e artérias, segundo o instrumento utilizado (valores em  $\mu\text{m}$ ).

medições em vasos de pequeno calibre. Dois outros fatores que poderão influenciar os resultados são o hematócrito e o conteúdo proteico intraluminal, os quais influenciam a BP após selagem principalmente em vasos selados com Ligasure™.<sup>15</sup> Tal como verificado anteriormente,<sup>15-17</sup> existe uma distribuição relativamente ampla de BP para cada tesoura. Uma razão para esta distribuição poderá ser a tração aplicada durante ativação dos instrumentos, descrita na literatura especialmente nos dispositivos ultrassónicos, que são mais passíveis de serem influenciados por esta característica.<sup>15</sup>

Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de instrumento utilizado e a “falha” *versus* “selagem” em nenhum dos tipos de vasos, exceto uma vez mais nas artérias de médio calibre, nas quais o Ligasure™ está associado a um menor número de falhas. Em todos os grupos de vasos o Ligasure™ foi o instrumento com menor percentagem de falhas (0% em veias médias e grandes, 16% em artérias médias e 29% em artérias grandes). Isto vem de encontro aos resultados de estudos anteriores, os quais descrevem o Ligasure™ como tendo menor proporção de falhas e o Harmonic (energia ultrassónica) como tendo a maior taxa de falhas.<sup>17</sup> Podemos assim extrapolar no caso do Ligasure™ que com uma velocidade de corte superior e um menor número de falhas o tempo cirúrgico seria menor, com manutenção de uma hemóstase eficaz e segurança do doente.

Em outros estudos foi descrito uma percentagem superior de falhas com o aumento do tamanho do vaso tanto em instrumentos bipolares como ultrassónicos.<sup>16</sup> No entanto, esta associação não se verificou em nenhum dos grupos de vasos (veias, artérias ou vasos totais) selados por nenhum dos instrumentos. Isto poderá ser justificado por um poder da amostra insuficiente.

Quanto ao tipo de vaso, foram encontradas diferenças significativas, com um maior número de falhas nas artérias, em relação às veias, em ambos os instrumentos.

O comprimento da selagem histológica é muitas vezes usado como um preditor da força da selagem, tendo em conta que, segundo a lei de Laplace, a tensão nas paredes do vaso é dependente do comprimento da selagem.<sup>15</sup> Embora não tenham

sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as selagens dos diferentes instrumentos, o que apresenta maior mediana no comprimento de selagem tanto em artérias como em veias é o Ligasure™. Estes resultados são consistentes com estudos anteriores.<sup>12</sup> Apesar de teoricamente um maior comprimento da selagem significar uma selagem mais fidedigna, não existe uma relação direta entre esta medida e uma BP mais elevada. Além disso o comprimento da selagem histológica é largamente influenciado pela largura da pinça do instrumento.<sup>15</sup> Assim, o parâmetro funcional a ter em conta é a BP, por ser a mais relevante em termos cirúrgicos.

Não estão definidos critérios claros quanto à avaliação do dano térmico causado por cada tesoura. Neste caso foi definido como critério para medição do dano térmico uma linha reta deste o ponto de selagem até ao ponto onde o tecido nativo volta a ser aparente. Foram encontradas diferenças significativas no dano térmico das veias, com o EnSeal® a demonstrar dano significativamente menor que o Ligasure™, dados que estão de acordo com o descrito em outros estudos, onde o EnSeal® demonstrou menor extensão de dano, embora sem diferenças significativas, e o Ligasure™ foi referido como produtor de dano maior.<sup>17</sup> Numa perspetiva qualitativa do tipo de dano causado pelas tesouras, observa-se dano vascular por esmagamento da camada muscular, com necromiólise, basofilia dos tecidos vasculares proximais à selagem, fragmentação do colagénio, necrose transmural em alguns dos casos e perda nuclear, bem como formação de bolsas de gás no interior da média, adjacente ao local de selagem; quanto aos tecidos circundantes, embora o objetivo desta análise não fosse observá-los, verifica-se necrose do tecido adiposo e tecidos de suporte proximais à selagem, com basofilia e esclerose dos vasos linfáticos adjacentes. Estas alterações são, contudo, inespecíficas quanto à interferência no sucesso de laqueação.

Uma das vantagens deste estudo é o facto de não existirem conflitos de interesse, facto este que não se verificou em outras publicações. No entanto, existem limitações a apontar. A utilização de um modelo suíno apresenta-se como uma limitação, não sendo claro se os resultados serão replicáveis em humanos.



De forma a ultrapassar as limitações deste estudo, futuramente, dever-se-iam realizar estudos onde a origem do vaso fosse tida em conta, por ter influência no tipo de dano potencial no vaso e em estruturas adjacentes e assim poder influenciar a decisão do tipo de instrumento mais adequado para cada cirurgia. O poder da amostra necessita de ser aumentado em projetos futuros por forma a permitir um poder estatístico mais elevado.

Serão pertinentes estudos *in vivo* com o objetivo de mimetizar as condições fisiológicas, podendo ainda considerar-se a utilização de modelos nos quais se analise as complicações após a laqueação bem como o dano e estado do vaso em modelos de *follow-up* agudos (7 dias) ou subagudos (30 dias), com o objetivo de confirmar, caracterizar e compreender os padrões de dano de cada instrumento e a qualidade e durabilidade da selagem, bem como o aparecimento de complicações.<sup>12</sup> Os modelos *in vivo* poderiam ainda permitir mimetizar situações de *stress* agudo e condições fisiológicas de picos de pressão arterial com avaliação da selagem no momento do corte e após uma crise hipertensiva simulada com teste de *overstress*,<sup>18</sup> sendo que o objetivo seria confirmar a eficácia da selagem nesta situação.

Este estudo poderá ainda ser complementado com avaliação do dano térmico por outros métodos, nomeadamente por medição indireta com câmara de infravermelhos ou diretamente, através de sensores térmicos colocados na tesoura imediatamente após dissecação, medindo a temperatura máxima atingida.<sup>13-15</sup>

Por último, tendo em conta que como acima referido as conclusões obtidas através de modelos animais nunca poderão ser diretamente extrapoladas para o humano, ensaios clínicos randomizados com estudo de procedimentos laparoscópicos específicos, aplicando diferentes tesouras de energia torna-se a última etapa nesta linha de investigação, indispensável à definição clara de qual o melhor instrumento para cada situação.

## Conclusão

Neste estudo, o Ligasure™ demonstrou uma selagem mais rápida e fidedigna, com BP superiores em artérias de médio calibre e maior mediana no comprimento de selagem tanto em artérias como em veias. No entanto, apresentou dano térmico significativamente superior ao EnSeal®. Assim, os cirurgiões deverão ter presente se existe vantagem numa selagem mais eficaz à custa de maior dano térmico e se esse dano poderá repercutir-se nos tecidos adjacentes e resultar numa maior percentagem de complicações. Este estudo também demonstrou que existe uma importante taxa de falhas na utilização de instrumentos de selagem por energia, nomeadamente em artérias. Este facto deveria ser do conhecimento geral dos utilizadores com o objetivo de prevenir complicações. ●

## Responsabilidades Éticas

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

Fontes de Financiamento: Toda a investigação foi suportada com o apoio académico de recursos humanos e material cirúrgico e anestésico disponível no Departamento de Ciências Cirúrgicas do Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), da Escola de Ciências da Saúde (ECS) da Universidade do Minho.

## Ethical Disclosures

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

Funding Sources: All the research was supported with the academic support of human resources and surgical and anesthetic material available in the Departamento de Ciências Cirúrgicas, Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Ciências da Saúde (ECS), Universidade do Minho.

## \*Corresponding Author/\*Autor Correspondente:

Agostinho José Lopes Cordeiro  
Rua Camilo de Sousa Santos, nº126, 3ºB, 4430-704 Vila Nova de Gaia  
E-mail: acordeiro87@gmail.com

Recebido/Received: 2018-02-17

Aceite/Accepted: 2018-03-25

## REFERÊNCIAS

1. Entezari K, Hoffmann P, Goris M, Peltier A, Van Velthoven R. A review of currently available vessel sealing systems. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2007;16:52-7.
2. Bibi S, Alblawi S, Velchuru V, Thirupuraneni G, Quinteros F, Coralic J, et al. Sealing of vessels larger than 7 millimeters using EnSeal in porcine aorta. *JLS*. 2014;18: e2014.00182.
3. Chikamoto A, Kaida T, Arima K, Higashi T, Taki K, Ida S, et al. Heat injury to the inferior vena cava by bipolar tissue sealer. *Surg Endosc*. 2016;30:1519-22.
4. Tanaka R, Gitelis M, Meiselman D, Abar B, Zapf M, Carbray J, et al. Evaluation of vessel sealing performance among ultrasonic devices in a porcine model. *Surg Innov*. 2015;22:338-43.
5. Lyons SD, Law KS. Laparoscopic vessel sealing technologies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:301-7.
6. Družijanić N, Pogorelić Z, Perko Z, Mrkić I, Tomić S. Comparison of lateral thermal damage of the human peritoneum using monopolar diathermy, Harmonic scalpel and Ligasure. *Can J Surg*. 2012;55:317-21.
7. Zaidi N, Glover AR, Sidhu SB. The Covidien Ligasure Maryland Jaw Device. *Expert Rev Med Devices*. 2015;12:151-5.
8. Press D. Consistency and sealing of advanced bipolar tissue sealers. *Med Devices*. 2015;8:193-9.
9. JF A. Laparoscopic application of an ultrasonically activated scalpel. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 1993;3:381-91.
10. Monroe EH, Pirozzi K, Schulte JB, Clymer JW. Tissue effects in vessel sealing and transection from an ultrasonic device with more intelligent control of energy delivery. *Med Devices*. 2013;6:151-4.
11. Heniford BT. A Comparison of Laparoscopic Bipolar Vessel Sealing. *J Laparosc Adv Surg Tech A*. 2003;13:377-80.
12. Person B, Vivas D a, Ruiz D, Talcott M, Coad JE, Wexner SD. Comparison of four energy-based vascular sealing and cutting instruments: A porcine model. *Surg Endosc*. 2008;22:534-8.
13. Hruby GW, Marruffo FC, Durak E, Collins SM, Pierorazio P, Humphrey PA, et al. Evaluation of Surgical Energy Devices for Vessel Sealing and Peripheral Energy Spread in a Porcine Model. *J Urol*. 2007;178:2689-93.
14. Giglio NC, Hutchens TC, Perkins WC, Latimer C, Ward A, Nau WH, et al. Rapid infrared laser sealing and cutting of porcine renal vessels, ex vivo. *SPIE 8926, Photonic Ther Diagnostics*. 2014;892619.
15. Seehofer D, Mogl M, Boas-Knoop S, Unger J, Schirmeier A, Chopra S, et al. Safety and efficacy of new integrated bipolar and ultrasonic scissors compared to conventional laparoscopic 5-mm sealing and cutting instruments. *Surg Endosc*. 2012;26:2541-9.
16. Newcomb WL, Hope WW, Schmelzer TM, Heath JJ, Norton HJ, Lincourt AE, et al. Comparison of blood vessel sealing among new electrosurgical and ultrasonic devices. *Surg Endosc Interv Tech*. 2009;23:90-6.
17. Mantke R, Halangk W, Habermann A, Peters B, Konrad S, Guenther M, et al. Efficacy and safety of 5-mm-diameter bipolar and ultrasonic shears for cutting carotid arteries of the hybrid pig. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2011;25:577-85.
18. Timm RW, Asher RM, Tello KR, Welling AL, Clymer JW, Amaral JF. Sealing vessels up to 7 mm in diameter solely with ultrasonic technology. *Med Devices*. 2014;7:263-71.



## Segurança e Acuidade Diagnóstica da Biópsia Percutânea de Massas Renais: Uma Experiência Inicial de um Único Centro

### *Accuracy and Safety of Percutaneous Core Biopsy in Management of Renal Masses: An Initial Single-Center Experience*

Paulo Mota<sup>1,2\*</sup>, João Torres<sup>1,2</sup>, Nuno Morais<sup>1,2</sup>, Agostinho Cordeiro<sup>1,2</sup>, Emanuel Carvalho-Dias<sup>1,2</sup>, Francisco Botelho<sup>1,2</sup>, Carlos Oliveira<sup>1,2</sup>, Mário Cerqueira-Alves<sup>1,2</sup>, Estevão Lima<sup>1,2</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A caracterização de massas renais através da realização de biópsia antes do tratamento cirúrgico é atualmente uma opção. Sem esta caracterização prévia doentes com massas renais benignas podem ser submetidos a cirurgias desnecessárias. O objetivo foi determinar a acuidade diagnóstica e a segurança da biópsia de massas renais.

**Material e Métodos:** Estudo prospetivo uni-institucional de 38 doentes submetidos a biópsia de massa renal no período compreendido entre julho de 2014 e maio de 2016.

**Resultados:** A biópsia foi diagnóstica em 76,3% (n = 29) dos casos. Em 21,7% (n = 6) das biópsias diagnósticas, a análise histológica demonstrou lesões benignas. Nos doentes submetidos a cirurgia verificou-se uma concordância global de 100% entre o resultado da biópsia e o resultado patológico da peça cirúrgica. A taxa de complicações foi de 5,3% (n = 2), ambas classificadas como grau I na escala Clavien-Dindo.

**Conclusão:** A biópsia de massas renais mostrou elevada acuidade diagnóstica e segurança, podendo evitar a realização de cirurgias desnecessárias. Este procedimento poderá vir a fazer parte da avaliação prévia à decisão de tratamento em doentes com massas renais.

**Palavras-chave:** Biópsia por Agulha; Nefrectomia; Neoplasias do Rim.

#### Introdução

As massas renais constituem um grupo heterógeno de lesões renais, podendo ser classificadas como malignas ou benignas.<sup>1</sup> Destas, destaca-se o carcinoma de células renais (CCR), que representa cerca de 90% das lesões malignas do rim do adulto, e 2% a 3% de todas as neoplasias malignas, sendo um dos tumores urológicos com mortalidade mais elevada.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Surgical Sciences Research Domain, Life and Health Sciences Research Institute, ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, The Clinic Academic Center – Braga, Association (2CA-Braga), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal

<sup>2</sup>Department of CUF Urology and Service of Urology - Hospital of Braga, Braga, Portugal

#### Abstract

**Introduction:** The characterization of renal masses by biopsy before a surgical procedure is currently an option. Without this prior characterization, patients with benign renal masses may be likely to undergo unnecessary surgeries. The purpose was to determine the diagnostic accuracy and safety of renal mass biopsy.

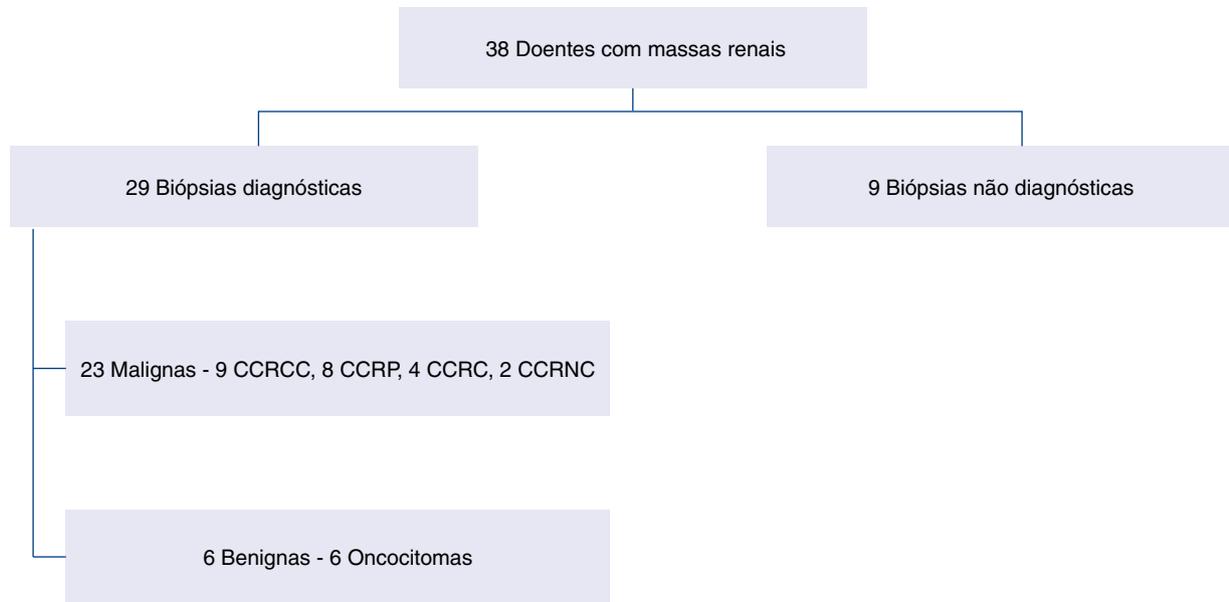
**Material and Methods:** Prospective uni-institutional study of 38 patients submitted to renal mass biopsy in the period from July 2014 to May 2016.

**Results:** The biopsy was diagnostic in 76.3% (n = 29) of the cases. In 21.7 % (n = 6) of the diagnostic biopsies, histology showed benign lesions, namely oncocytoma. In patients undergoing surgery, there was a 100% overall agreement between the biopsy result and the pathological outcome of the surgical specimen. The complication rate was 5.3% (n = 2), classified as Clavien-Dindo I.

**Conclusion:** Renal mass biopsy showed high diagnostic acuity and safety, which may prevent unnecessary surgeries. This procedure may be part of the evaluation prior to the decision to treat patients with renal masses.

**Keywords:** Biopsy, Needle; Kidney Neoplasms; Nephrectomy.

A incidência de massas renais tem aumentado nas últimas duas décadas,<sup>3</sup> e a razão deste aumento deve-se ao maior uso de exames de imagem de diagnóstico no estudo de outras patologias abdominais. Assim, a identificação incidental de massas renais provavelmente continuará ainda a aumentar nos próximos anos. Atualmente, mais de metade das massas renais são encontradas acidentalmente em doentes assintomáticos.<sup>2-4</sup> Além de aumentar a incidência, o aumento do uso dos exames imagiológicos abdominais mudou também o padrão morfológico das massas renais na sua identificação. Estas também são diagnosticadas mais precocemente, sendo por isso mais pequenas e correspondem provavelmente a doença em estadio oncológico mais precoce.<sup>2</sup> Consequentemente, surgiram novas formas de tratamento destas lesões, como a vigilância ativa e técnicas ablativas, cada vez mais



**Figura 1:** Resultados das biópsias das massas renais. CCRCC, CCR de células claras; CCRP, CCR papilar; CCRC, CCR cromóforo; CCRNC, CCR não classificado.

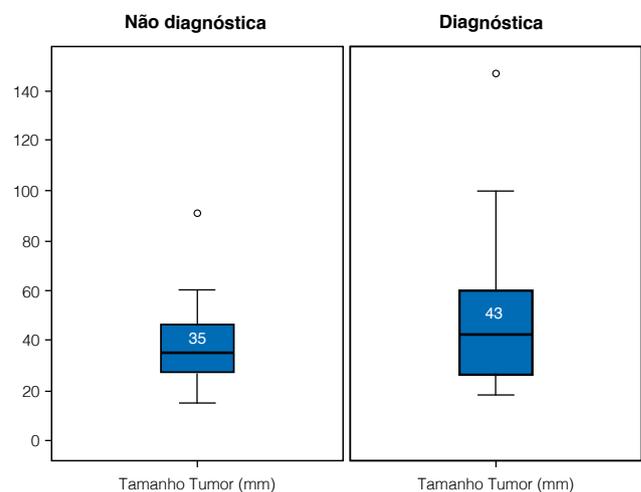
utilizadas, e por vezes concorrentes com o tratamento clássico, a nefrectomia parcial ou radical.<sup>5,6</sup>

O atual desafio é conseguir o equilíbrio entre a necessidade de tratamento cirúrgico de tumores agressivos e a vigilância de tumores menos agressivos ou benignos.<sup>7</sup>

Embora os exames de imagem (tomografia computadorizada - TC ou ressonância magnética - RM) com contraste tenham uma acuidade diagnóstica elevada para cancro renal, a heterogeneidade destas lesões faz com que estes sejam incapazes de prever com segurança o comportamento do tumor. Deste modo a maior parte dos doentes é submetido a cirurgia eletiva e o diagnóstico definitivo é realizado após a análise anatomo-patológica. Assim, lesões renais benignas, só são diagnosticadas após a sua remoção cirúrgica.<sup>2,8</sup>

A biópsia de massas renais (BMR) surge como uma ferramenta potencialmente segura e útil na caracterização destas lesões,<sup>7,9-13</sup> tendo a sua utilização crescido nos últimos anos. Apesar de estar demonstrado que a BMR tem maior acuidade diagnóstica que o estudo imagiológico,<sup>10</sup> esta ainda não é recomendada técnica de eleição e não é utilizada regularmente na maioria dos centros que tratam massas renais.<sup>14</sup> O receio de complicações, de sementeira ou disseminação e baixa acuidade diagnóstica são apontados como os fatores da sua menor utilização. Contudo séries recentes mostram resultados animadores, e uma potencial mudança de paradigma.<sup>11,12,15</sup>

Adicionalmente, a cirurgia renal está associada a morbilidade potencialmente importante, nomeadamente hemorragia (< 10%), insuficiência renal aguda (< 2%) e mortalidade peri-operatória relevante,<sup>16,17</sup> ainda mais se for tido em considera-



**Figura 2:** A distribuição dos tamanhos das massas renais de acordo com o tipo de biópsia revelou uma tendência estatística ( $p = 0,097$ ).

ção que existem doentes com tumores benignos submetidos ao risco cirúrgico e anestésico desnecessariamente.<sup>8</sup> A longo prazo, a cirurgia está relacionada aumento do risco de insuficiência renal crónica e doença cardiovascular.<sup>17</sup>

Assim, é importante definir um método de estratificação de risco pré-operatório das massas renais, que auxilie na decisão terapêutica. A BMR surge como a opção lógica na orientação pré-cirúrgica de massas renais.

Neste trabalho descrevemos a experiência do nosso centro na realização de BMR como meio auxiliar de decisão terapêutica.

**Tabela 1:** Características dos doentes e das massas renais das biópsias diagnósticas e não diagnósticas

Variável	Total (n=38)	Biópsias diagnósticas (n=29)	Biópsias não diagnósticas (n=9)	Valor de p
Idade, anos, média ( $\pm$ dp)	66,2 ( $\pm$ 11,6)	66,3 ( $\pm$ 12,1)	65,9 ( $\pm$ 10,8)	0,967
Género n (%)				
Masculino	20	16 (80%)	4 (20%)	0,358
Feminino	18	13 (72,2%)	5 (28,8%)	
Biópsia renal, n (%)				
Lado esquerdo	19	15 (78,9%)	4 (21,1%)	0,315
Lado direito	19	14 (73,6%)	5 (26,4%)	
Localização da lesão:				
1/3 superior	10	8 (80%)	2 (20%)	0,347
1/3 médio	10	8 (80%)	2 (20%)	
1/3 inferior	18	13 (72,2%)	5 (28,8%)	
Tamanho da massa renal (mm) média ( $\pm$ dp)	45,4 ( $\pm$ 26,2)	47,9 ( $\pm$ 28,5)	39,8 ( $\pm$ 20,2)	0,456
Aparência exofítica:				
Sim	30	23 (76,6%)	7 (23,4%)	0,157
Não	8	6 (75%)	2 (25%)	
Nº de cores da biópsia				
2	10	8 (80%)	2 (20%)	0,179
3	28	21 (75%)	7 (25%)	

## Material e Métodos

### DEFINIÇÃO DA AMOSTRA

Foi realizado um estudo observacional analítico prospetivo realizado no Serviço de Urologia do Hospital de Braga, submetido a aprovação pela Comissão de Ética institucional. Foram incluídos todos os doentes adultos submetidos a BMR por massa renal sólida detetada por estudo imagiológico (TC e/ou RM), constituindo estes os únicos critérios de inclusão. Não foram definidos critérios de exclusão. Os doentes com lesões quísticas ou suspeitas de neoplasia urotelial não foram submetidos a biópsia e, portanto, não foram incluídos neste estudo.

### RECOLHA DE INFORMAÇÃO

A recolha de dados, decorreu no período entre julho de 2014 e maio de 2016, através da consulta do processo clínico eletrónico e dos registos de enfermagem.

Foram registadas as características demográficas (idade, sexo), terapêutica prévia, características da lesão (lateralidade, localização, tamanho, aparência exofítica, histologia da biópsia e da peça cirúrgica, grau de Fuhrman, tipo de imagem de deteção da lesão), e características do procedimento (número de cores de biópsia), e tipo de intervenção subsequente.

Foram também registadas as complicações pós-biópsia através da classificação de Clavien-Dindo,<sup>18</sup> bem como o tipo de complicação e terapêutica instituída.

### TÉCNICA DA BIÓPSIA

Todos as biópsias foram realizadas por médicos do serviço de urologia sob a orientação de imagem (TC ou ecografia). As biópsias foram realizadas usando anestesia local e agulha de 16 Gauge. O número de amostras colhidas (2 ou 3 cores) foi decidida pelo médico mediante a qualidade macroscópica do fragmento obtido.

### AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

A histologia do tumor foi determinada de acordo com a metodologia usada pelo serviço de Anatomia Patológica da unidade hospitalar e estando de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde.<sup>1</sup> Estudos específicos de imuno-histoquímica foram realizados a critério do anatomopatologista.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA DA INFORMAÇÃO RECOLHIDA

O tratamento estatístico dos dados recolhidos foi realizado através do programa IBM® SPSS® STATISTICS, v23.0. Calcularam-se as medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e as frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. Os valores de p foram calculados através do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas, do teste *One Way ANOVA* e *t-Student* para as variáveis contínuas com distribuição normal, e do teste de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas com dis-



tribuição não normal. Foram efetuadas regressão logística multivariáveis. Rejeitou-se a hipótese nula quando o nível de significância ( $p$ ) foi inferior a 0,05.

## Resultados

Foram incluídos no estudo 38 doentes. A biópsia foi diagnóstica em 29 (76,3%) casos. Das 29 biópsias diagnósticas, 23 (79,3%) revelaram histologia maligna e seis (21,7%) histologia benigna (Fig. 1). Dos doentes com biópsia não diagnóstica, quatro foram submetidos a uma segunda biópsia, tendo esta sido diagnóstica em dois (50%) dos casos.

Dos nove doentes com biópsia não diagnóstica, sete foram submetidos a nefrectomia e constatou-se neoplasia maligna em cinco casos e benigna em dois casos. Nos dois doentes restantes foi decidido vigilância imagiológica apertada.

Em 37 doentes a biópsia foi eco-guiada e num paciente foi guiada por TC.

Das 23 biópsias que revelaram histologia maligna, nove (39,1%) corresponderam a CCR células claras, oito (34,8%) a CCR papilar, quatro (17,4) a CCR cromóforo, e dois (8,7%) a CCR não classificado. Nas 6 biópsias com histologia benigna, esta correspondeu a oncocitoma em 100% dos casos.

As características demográficas e das lesões renais estão resumidas nas Tabelas 1 e 2. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para as variáveis representadas na Tabela entre as biópsias diagnósticas e não diagnósticas.

Dos 38 doentes que realizaram biópsia, 26 (68,4%) foram submetidos a nefrectomia, um (2,6%) realizou crioablação, um (2,6%) ablação por radiofrequência, cinco (13,2%) ficaram em vigilância imagiológica periódica, três (7,9%) tiveram alta da consulta de urologia. Em dois doentes (5,3%) foram diagnosticadas metástases no estadiamento oncológico, tendo sido orientados para tratamento sistémico.

Assim, dos doentes potencialmente elegíveis para tratamento curativo com diagnóstico apenas por imagem (36, excluindo os dois doentes com metástases), oito (22,2%) não foram submetidos a tratamento invasivo. De referir que para além dos seis doentes diagnosticados com oncocitoma em biópsia, nos dois casos de biópsia não diagnóstica após repetição, foi definida vigilância imagiológica por se tratarem de massas renais pequenas e doentes com idade avançada.

Vinte e seis peças de nefrectomia foram analisadas histologicamente. Destas, duas mostraram oncocitoma e 24 tumores malignos, nove CCR células claras, cinco CCR papilar tipo 1, seis CCR papilar tipo 2, três CCR cromóforo e um CCR não classificado.

A classificação histológica de acordo com o grau de Fuhrman e a sistema internacional TMN, quando disponibilizados, estão resumidos na Tabela 2.

Relativamente à acuidade diagnóstica das biópsias efetu-

**Tabela 2:** Classificação histológica de acordo com o grau de Fuhrman e a sistema internacional TMN

Grau de Fuhrman (n=38)	n (%)
1	2
2	12
3	3
4	1
Sem informação	20 (52,6%)

Estadiamento TNM (n=38)	n (%)
pT1a Nx	5 (31,3)
pT1b Nx	7 (43,8)
pT2a Nx	3 (18,8)
pT1b Nx	1 (6,3)
Sem informação	22 (57,9%)

das, a percentagem de concordância foi de 80% ( $K = 0,690$  com  $p < 0,001$ ). Nos casos em a histologia da biópsia definiu o sub-tipo histológico a percentagem de concordância foi de 100% com a peça histológica da cirurgia ( $K = 1,000$ ;  $p < 0,001$ ).

O tamanho da massa renal não influenciou significativamente a capacidade diagnóstica da biópsia, contudo existiu uma tendência para massas maiores terem maior probabilidade de fornecerem fragmentos com possibilidade de serem diagnósticos (Fig. 2 e Tabela 3).

Foi efetuada uma regressão logística multivariada de alguns preditores de biópsia diagnóstica, tendo sido encontradas algumas tendências estatísticas, apresentadas na Tabela 3. No entanto nenhuma conclusão definitiva pode ser feita.

Em dois (5,3%) doentes submetidos a biópsia registram-se complicações. Em Ambos a complicação foi o hematoma um subcapsular renal, tendo sido tratados conservadoramente, correspondendo assim a grau 1 de classificação de Clavien-Dindo. Estes dois doentes tinham sido submetidos a biópsia do 1/3 superior do rim.

## Discussão

A relação risco/benefício da BMR pré-decisão terapêutica é atualmente um ponto de intensa discussão, contudo existe um número crescente de publicações em favor da sua realização.<sup>11</sup>



**Tabela 3:** Regressão logística multivariada de alguns preditores de biópsia diagnóstica

Variável	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
Idade (por cada ano de aumento)	0,970	0,893 – 1,054	0,472
Género (feminino <i>versus</i> masculino)	1,220	0,213 – 6,995	0,823
Lateralidade (esquerda <i>versus</i> direita)	0,520	0,105 – 2,583	0,424
Localização	6,796	0,424 – 108,894	0,176
Superior <i>versus</i> média Superior <i>versus</i> inferior	0,800	0,112 – 5,744	0,825
Tamanho do tumor (por cada mm de aumento)	1,022	0,985 – 1,060	0,251
Aparência exofílica (sim <i>versus</i> não)	0,594	0,040 – 8,885	0,706

No nosso estudo, a BMR mostrou uma acuidade diagnóstica de 76,3%, o que vai de encontro a estudos previamente documentados de séries de experiência inicial,<sup>19</sup> tratando-se da normal curva de aprendizagem do urologista e do Anatomopatologista. A percentagem de massas benignas detetadas foi de 21,7%, o que também está de acordo com o descrito em trabalhos prévios.<sup>19,20</sup> Porém na maioria desses estudos as massas renais abordadas são inferiores a 4 cm. Na nossa série seis doentes foram diagnosticados com oncocitoma renal e foi evitada cirurgia desnecessária. A elevada taxa de casos de oncocitoma na nossa série deve-se provavelmente ao facto de o Urologista assistente orientar o doente com maior probabilidade para biópsia nos casos em que a suspeita imagiológica de oncocitoma era significativa.

A concordância global entre os resultados da biópsia e da amostra cirúrgica foi 80% para os diferentes subtipos histológicos de cancro renal, o que corresponde a uma acuidade diagnóstica moderadamente alta, também concordante com estudos semelhantes.<sup>19</sup> Trabalhos mais recentes, referentes a séries de elevado volume, descrevem níveis de concordância superiores, entre 86% e 100%.<sup>21,22</sup> Os estudos existentes que descreveram baixa sensibilidade e especificidade para a BMR baseiam-se em séries de casos com utilização de agulha fina ao invés da atual “core biopsy”. Esta última, permite a análise adicional da arquitetura do tecido, elevando assim a sua sensibilidade e especificidade. Assim, as recomendações atuais são para a realização de “core biopsy” sempre que se realize uma biópsia renal.<sup>11,12,15,23</sup>

Neste estudo não foi avaliado a concordância relativamente ao grau de Fuhrman, contudo esta análise deverá ser realizada futuramente. Um menor grau concordância tem sido sugerido<sup>22</sup> possivelmente devido ao facto de as massas renais serem na sua maioria heterogéneas.

Assim, tendo em conta que a prevalência de massas renais benignas é elevada (podendo chegar a ser responsáveis por até 25% das nefrectomias atualmente realizadas), a BMR poderá ter lugar para evitar a realização de procedimentos desnecessários.<sup>20</sup> Adicionalmente, a Associação Europeia de Urologia recomenda atualmente que em doentes cujo diagnóstico histológico da biópsia seja oncocitoma, este seja o considerado diagnóstico definitivo e a decisão clínica seja em função deste mesmo diagnóstico.<sup>3</sup>

O nosso estudo revelou uma baixa taxa de complicações e de baixa gravidade, o que vai de encontro ao descrito por outros autores<sup>5,20,21</sup> Entre as possíveis complicações da BMR estão a hemorragia, disseminação do tumor ao longo do trajeto da agulha de biópsia, infeção, pneumotórax e fístula arteriovenosa.<sup>2</sup> A complicação mais frequente é a hemorragia, contudo na maioria dos casos esta ocorre sem manifestação clínica e é autolimitada,<sup>7,9,10</sup> e podendo estar relacionada com diâmetros da agulha superiores a 19G.<sup>10</sup> Relativamente à complicação mais temida, a disseminação do tumor, a maioria dos trabalhos recentes desmistificou este assunto, provando que a taxa de disseminação pela agulha é desprezível.<sup>7,9</sup> Complicações severas como hematúria macroscópica persistente, hemorragia retroperitoneal com necessidade de transfusão sanguínea e fístulas arteriovenosas são também muito raras (< 1%).<sup>7</sup> A ocorrência de complicações ≥ 2 na classificação de Clavien-Dindo<sup>11</sup> é cerca de 1%, não se tendo verificado nenhuma na nossa série.

Embora encorajadores estes resultados devem ser interpretados com cautela pela natureza retrospectiva do estudo e pelo facto da amostra ser pequena. Algumas variáveis que influenciam o sucesso da biópsia, como a experiência do operador e considerações tecnológicas imagiológicas e dos equipamentos, não foram controladas. Nenhuma confir-



mação cirúrgica foi realizada para as biópsias benignas. É do nosso entendimento que a repetição da biópsia deve ser encarada como rotina em casos não diagnósticos na primeira biópsia, o que não aconteceu em todos os pacientes incluídos neste trabalho.

Finalmente, no futuro, novas técnicas de imagem e avanços de técnicas de diagnóstico histológico podem melhorar a acuidade das BMR, tal como o uso de novos protocolos de imagem, colorações adjuvantes em histologia, o uso de marcadores moleculares.<sup>24,25</sup> A avaliação molecular como rotina nas biópsias de massas malignas, tal como já realizado em outras neoplasias, terá certamente lugar na prática clínica, podendo fornecer traços moleculares específicos que prevejam a agressividade biológica e assim permitir a escolha da melhor estratégia terapêutica.<sup>26,27</sup>

## Conclusão

A biópsia de massas renais mostrou elevada acuidade diagnóstica e segurança, permitindo evitar a realização de cirurgias desnecessárias. A avaliação de massas renais com biópsia prévia à cirurgia poderá constituir a prática clínica *standard* futura. ●

### 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.

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

### \*Corresponding Author/\*Autor Correspondente:

Paulo Mota

Morada: R. das Sete Fontes, 4710 Braga

E-mail: mota.paulo@med.uminho.pt

Recebido/Received: 2017-05-29

Aceite/Accepted: 2018-04-01

## REFERÊNCIAS

- Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C, Campbell MF, Walsh PC. Campbell-Walsh urology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67:913-24.
- Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004; 100:738-45.
- Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, Cohen RJ. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int*. 2006; 97:946-9.
- Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol*. 2008; 179:1227-33; discussion 33-4.
- Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol*. 2009; 55:359-67.
- Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, Klingler HC, Susani M, Memarsadeghi M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU Int*. 2007; 99:1002-6.
- Zhang L, Li XS, Zhou LQ. Renal Tumor Biopsy Technique. *Chin Med J*. 2016; 129:1236-40.
- Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy--a renaissance? *J Urol*. 2008; 179:20-7.
- Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol*. 2016; 69:660-73.
- Volpe A, Kachura JR, Geddie WR, Evans AJ, Gharajeh A, Saravanan A, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol*. 2007; 178:379-86.
- Wang R, Wolf JS, Wood DP, Higgins EJ, Hafez KS. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology*. 2009; 73:586-90; discussion 90-1.
- Barwari K, de la Rosette JJ, Laguna MP. The penetration of renal mass biopsy in daily practice: a survey among urologists. *J Endourol*. 2012; 26:737-47.
- Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, Hoff DL, Nghiem HV. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179:373-8.
- Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*. 2007; 178:41-6.
- Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol*. 2007; 51:614-20.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009; 250:187-96.
- Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, Evans A, Chung H, Shiff DA, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol*. 2011; 60:578-84.
- Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Ziotta AR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015; 68:1007-13.
- Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MA, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol*. 2012; 62:491-504.
- Millet I, Curros F, Serre I, Taourel P, Thuret R. Can renal biopsy accurately predict histological subtype and Fuhrman grade of renal cell carcinoma? *J Urol*. 2012; 188:1690-4.
- Campbell SC, Novick AC, Herts B, Fischler DF, Meyer J, Levin HS, et al. Prospective evaluation of fine needle aspiration of small, solid renal masses: accuracy and morbidity. *Urology*. 1997; 50:25-9.
- Barocas DA, Rohan SM, Kao J, Gurevich RD, Del Pizzo JJ, Vaughan ED, Jr., et al. Diagnosis of renal tumors on needle biopsy specimens by histological and molecular analysis. *J Urol*. 2006; 176:1957-62.
- Barocas DA, Mathew S, DelPizzo JJ, Vaughan ED, Jr., Sosa RE, Fine RG, et al. Renal cell carcinoma sub-typing by histopathology and fluorescence in situ hybridization on a needle-biopsy specimen. *BJU Int*. 2007; 99:290-5.
- Takahashi M, Rhodes DR, Furge KA, Kanayama H, Kagawa S, Haab BB, et al. Gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma: gene identification and prognostic classification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:9754-9.
- Lane BR, Li J, Zhou M, Babineau D, Faber P, Novick AC, et al. Differential expression in clear cell renal cell carcinoma identified by gene expression profiling. *J Urol*. 2009; 181:849-60.



## Infeções do Trato Urinário da Comunidade da Ilha do Faial, Determinadas no Hospital da Horta EPER - 2016

### *Urinary Tract Infections of Faial Island Community, Determined in Hospital da Horta EPER - 2016*

Rui Pedro Borges de Sousa

#### Resumo

**Introdução:** A infeção do trato urinário (ITU) é uma das infeções mais frequentes a nível comunitário, apresentando custos mais elevados para a sociedade e para o sistema de saúde. A publicação de estudos de avaliação epidemiológica dos agentes etiológicos responsáveis pela ITU e o seu perfil de resistências antimicrobianas constitui uma mais-valia para a elaboração de critérios de decisão para antibiótico-terapia empírica, bem como para alertar os responsáveis na área da saúde no que respeita aos benefícios de uma prescrição correta dos antimicrobianos.

**Material e Métodos:** Estudo epidemiológico do tipo transversal, baseado nas uroculturas realizadas aos utentes externos do serviço de Patologia Clínica do Hospital da Horta EPER no ano de 2016. Sobre as uroculturas consideradas positivas foram analisados parâmetros como a idade, sexo, tipo de bactéria e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos. Foram excluídos do estudo todos os registos com dados insuficientes para análise, bem como todos os pedidos de uroculturas em duplicado e do mesmo paciente num prazo inferior a 7 dias. Todos os dados utilizados foram disponibilizados pelo Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Horta EPER.

**Resultados:** Maior prevalência de uroculturas positivas nas mulheres comparativamente com os homens. Nas mulheres tendência bi-modal com primeiro pico a ocorrer na faixa etária dos 30 aos 39 anos, o segundo pico (mais elevado) na faixa dos 70 aos 79 anos. Nos homens, a tendência de aumento ocorre a partir da faixa etária dos 50 aos 59; a frequência das bactérias isoladas entre sexos é diferente. Predomínio da *Escherichia coli* como principal causadora de ITU, na mulher é mais alta do que no homem. A segunda e terceira bactéria mais frequentes foram a *Klebsiella p. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* respetivamente, com maior frequência no homem do que na mulher em ambos os casos; maior frequência de beta lactamases de espectro estendido ocorre no homem; o estudo do perfil antimicrobiano nas estirpes de *Escherichia coli* apresentou elevada sensibilidade à fosfomicina (> 95%) e

#### Abstract

**Introduction:** Urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent infections at community level, presenting higher costs for society and health system. The publication of epidemiological evaluation studies of etiological agents responsible for UTI and its antimicrobial resistance profile is an added value for the elaboration of decision criteria for antibiotic-empirical therapy, serving as well to alert the health professionals for the benefits of a correct antimicrobial prescription.

**Material and Methods:** Cross-sectional epidemiological study, based on the urine cultures performed to external users of the Clinical Pathology Service of Horta Hospital EPER in the year 2016. On the urine cultures considered positive, parameters such as age, sex, type of bacteria and antimicrobial susceptibility profile were study. All records with insufficient data for analysis, as well as all requests for duplicate urine cultures from the same patient within a period of less than 7 days, were excluded from the study. All the data used were provided by the Clinical Pathology Service of the Horta Hospital EPER.

**Results:** Higher prevalence of positive urine cultures in women compared to men. In women, a bi-modal trend with the first peak occurring in the age group of 30 to 39 years, the second (highest) peak in the 70-79 age group. In men, the tendency to increase occurs beginning from the age group of 50 to 59; the frequency of bacteria isolated between sexes were different. The prevalence of *Escherichia coli* (major responsible for UTI) in women is higher than in men. The second and third most frequent bacteria were *Klebsiella p. pneumoniae* and *Proteus mirabilis* respectively, with higher frequency in man than in woman in both cases; Major frequency of ESBL occurred in man; the study of antimicrobial profile in *Escherichia coli* strains showed high sensitivity to fosfomicin (>95%) and nitrofurantoin (>95%). Trimethoprim/sulfamethoxazole and fluoroquinolones showed high resistance (close to 20%). Amoxicillin and amoxicillin/clavulanic



nitrofurantoína (> 95%). O timetroprim/sulfametoxazol e as fluoroquinolonas apresentaram resistências elevadas, (próxima dos 20%). A amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico com resistências muito mais elevadas quando comparadas com a fosfomicina e nitrofurantoína. Excluindo a cefalotina, no grupo das cefalosporinas existe alguma heterogeneidade, mas com sensibilidades sempre superiores a 80%.

**Conclusão:** Este tipo de estudos permite ajudar a determinar as linhas orientadoras para uma elaboração de antibiótico-terapia empírica.

**Palavras-chave:** Açores; Antibacterianos; Farmacorresistência Bacteriana; Infeções Urinárias/microbiologia; Infeções Urinárias/tratamento.

*acid with much higher resistance when compared to fosfomicin and nitrofurantoin. Excluding cephalothin, there were some heterogeneity in the cephalosporin group, but with sensitivities always higher than 80%.*

**Conclusion:** *This type of studies helps to determine the guidelines for an empirical antibiotic therapy.*

**Keywords:** *Anti-Bacterial Agents; Azores; Drug Resistance, Bacterial; Urinary Tract Infections/drug therapy; Urinary Tract Infections/microbiology.*

## Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infeções mais frequentes a nível comunitário e hospitalar. É responsável pelo elevado número de consultas e prescrição de antibióticos, contribuindo também como fator para a morbilidade e mortalidade. Situação que promove custos mais elevados para a sociedade e para o sistema de saúde.<sup>1,2</sup>

O trato urinário humano é considerado estéril até à parte terminal da uretra, onde existe alguma microflora. Assim, considera-se infecção urinária a presença de bactérias (principais agentes patogénicos da ITU) em qualquer parte do sistema urinário (com a exceção da uretra), capazes também de se multiplicarem e induzirem processos inflamatórios nas várias partes do sistema urinário.<sup>3</sup>

Os critérios definidos para o diagnóstico de ITU são variados,<sup>4,5</sup> baseando-se em sinais e sintomas e não exclusivamente na positividade da urocultura (crescimento  $\geq 10^5$  ufc). Assim numa grande parte dos casos de suspeita de ITU, a urocultura não é requerida para estabelecer o diagnóstico. Nestes casos o profissional de saúde recorre a antibiótico-terapia empírica, requisitando “a posteriori” a urocultura no caso de falha terapêutica. Acresce também o facto de a urocultura ser uma análise que requer um intervalo temporal mais alongado para a sua realização técnica, tornando-se incompatível com uma necessidade imediata de decisão terapêutica. Todavia, o resultado da urocultura para além de diagnóstico de ITU, serve como uma poderosa ferramenta na determinação do agente patogénico responsável, bem como determina o perfil de sensibilidades e resistências aos antimicrobianos permitindo uma antibiótico-terapia mais ajustada.

Nas últimas décadas tem-se atribuído a responsabilidade de infeções hospitalares e comunitárias a novas bactérias. Contudo esta tendência não se verificou nas ITU's. Apesar disto, têm sido reportadas alterações significativas nos padrões de resistências aos antimicrobianos nas bactérias patogénicas do trato urinário.<sup>6-10</sup>

Esta constatação tornou-se cada vez mais evidente nos meios hospitalares, através da publicação de relatórios sobre as infeções hospitalares emitidas pelas Comissões de Infecção Hospitalar. Tornou-se claro que a elaboração destes relatórios constitui uma mais-valia, e servem de meio para a elaboração de critérios de decisão para antibiótico-terapia, bem como para alertar os responsáveis na área da saúde no que respeita aos benefícios de uma prescrição correta dos antimicrobianos. É perfeitamente consensual poder atingir-se os mesmos objetivos estendendo esta prática de estudos às infeções presentes na comunidade.

Ao nível nacional existem alguns estudos publicados sobre ITU na comunidade.<sup>9,10</sup> Contudo para uma maximização dos objetivos, estes deveriam ser feitos e publicados com uma regularidade prevista e com critérios de análise uniforme.

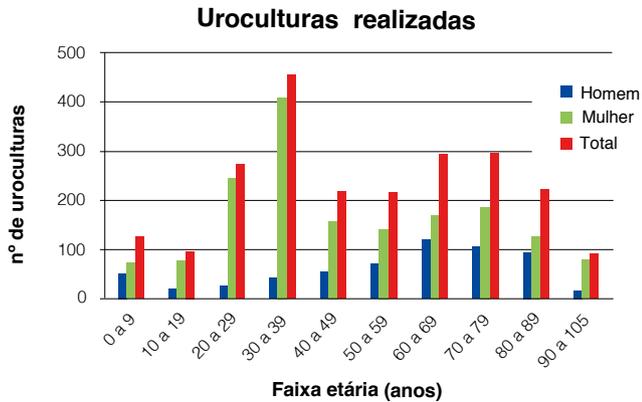
Este estudo clínico teve como objetivo a avaliação epidemiológica dos agentes etiológicos responsáveis pela ITU e o seu perfil de resistências antimicrobianas na comunidade da ilha do Faial.

## Material e Métodos

Tratou-se de um estudo epidemiológico do tipo transversal, baseado nas uroculturas realizadas aos utentes externos (serviço de urgências do hospital, consulta de dia do hospital e consulta do centro de saúde da ilha do Faial) do Serviço de Patologia Clínica do Hospital da Horta EPER no ano de 2016.

Sobre as uroculturas pedidas e uroculturas consideradas positivas (crescimento  $\geq 10^5$  ucf) foram analisados parâmetros como a idade, sexo, tipo de bactéria e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos. Para isso foram utilizados os dados disponibilizados pelo equipamento Viteck® 2 (Biomérieux) e pelo programa de software CliniData (MAXDATA) do serviço de Patologia Clínica.

Foram utilizados como critério de exclusão do estudo todos os registos com dados insuficientes para análise, bem como todos os pedidos de uroculturas em duplicado e do mesmo paciente num prazo inferior a 7 dias.



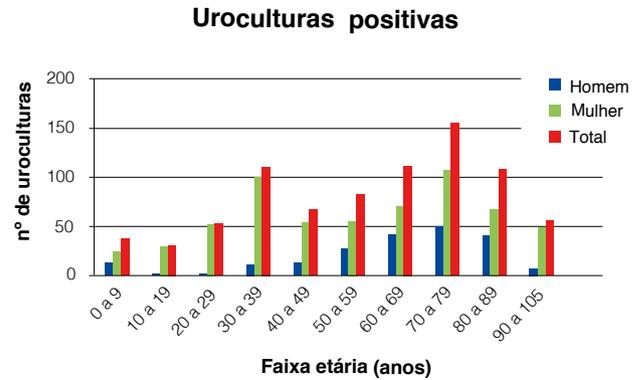
**Figura 1:** Distribuição das uroculturas realizadas por faixa etária e sexo.

Todos os dados foram trabalhados, construindo tabelas, calculando frequências e gráficos através da utilização do EXCEL versão 2016.

O estudo assume que as uroculturas positivas (crescimento  $\geq 10^5$  ufc) e sobre as quais foram determinados perfis de suscetibilidade a antimicrobianos foram responsáveis por infeção do trato urinário.

## Resultados

No período compreendido entre 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016 foram realizadas e consideradas 2314 uroculturas. Sendo que 73,12% (n = 1692) respeitam ao sexo feminino e os restantes 26,88 % (n = 622) ao sexo masculino.



**Figura 2:** Distribuição das uroculturas positivas por faixa etária e sexo.

Destas foram consideradas positivas 808 uroculturas com uma distribuição de 75,12% (n = 607) para as mulheres e 24,88% (n = 201) para os homens. Das uroculturas positivas 23 apresentavam 2 bactérias (8 para o sexo masculino e 15 para o feminino).

A análise, das uroculturas realizadas, por faixa etária e sexo, demonstrou uma tendência com duas modas, com um pico máximo na faixa etária dos 30 aos 39 anos, e um segundo pico elevado entre os 70 aos 79 anos. Pudemos perceber que esta tendência se verificou também na mulher. No caso do homem ficou demonstrada uma tendência de aumento a partir da faixa etária dos 50 aos 59 anos até à faixa etária dos 80 aos 89 anos (Fig. 1).

Já a análise das uroculturas positivas demonstrou novamen-

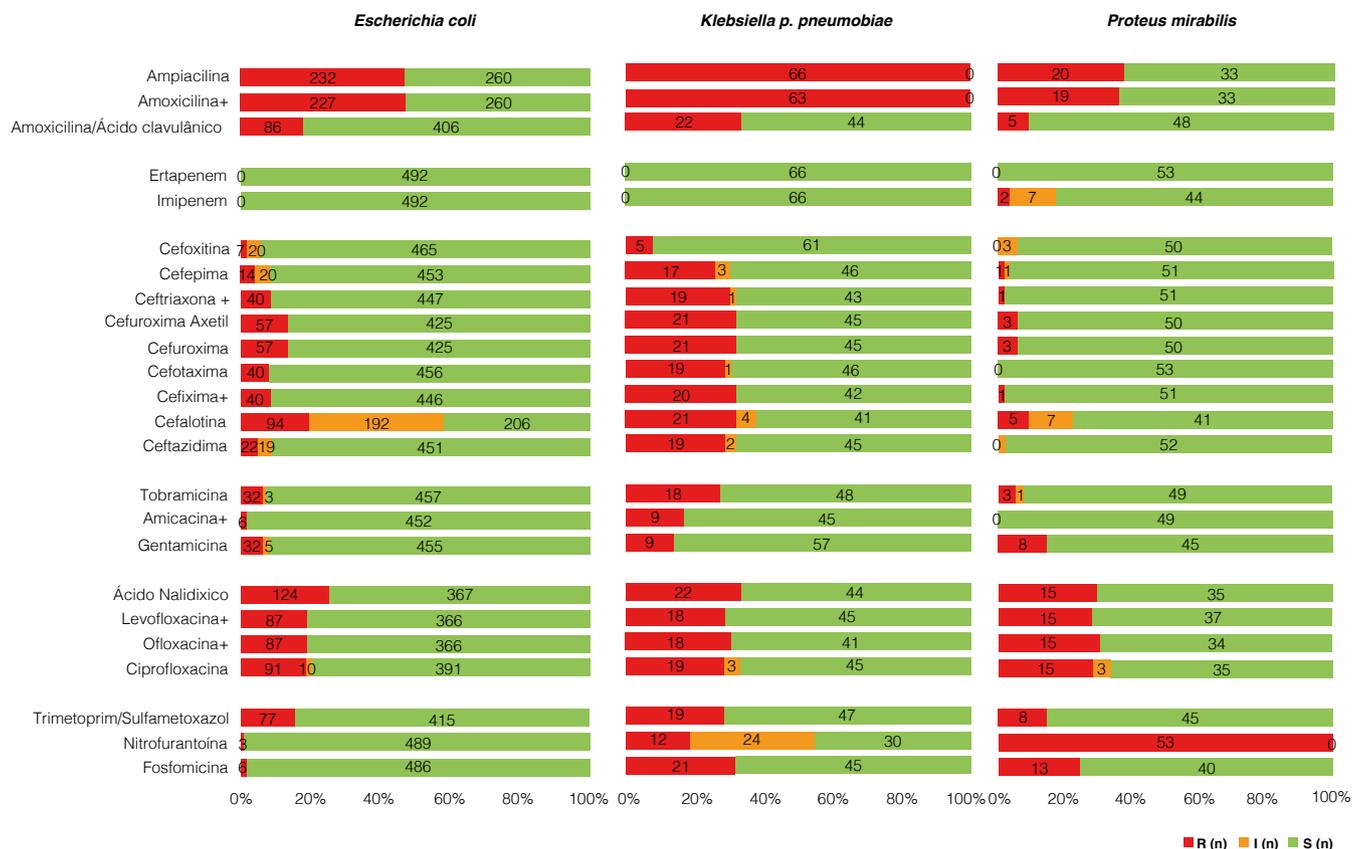
**Tabela 1:** Distribuição das bactérias identificadas nas uroculturas positivas, por sexo. (Não estão representadas bactérias com frequências inferiores a 1% (total de 27 bactérias))

Bactéria	Homens		Mulheres		Total	
	N	p (%)	N	p (%)	N	p (%)
<i>E. coli</i>	88	43,78	404	66,56	492	60,89
<i>K. p. pneumoniae</i>	27	13,43	39	6,43	66	8,17
<i>Proteus mirabilis</i>	21	10,45	32	5,27	53	6,56
<i>E. faecalis</i>	13	6,47	30	4,94	43	5,32
<i>Ps. aeruginosa</i>	13	6,47	5	0,82	18	2,23
<i>S. saprophyticus</i>	1	0,50	14	2,31	15	1,86
<i>S.agalactiae</i>	5	2,49	12	1,98	17	2,10
<i>A. baumannii</i>	7	3,48	2	0,33	9	1,11
<i>S. aureus</i>	5	2,49	8	1,32	13	1,61



**Tabela 2:** Distribuição das bactérias ESBL e MRSA positivas identificadas nas uroculturas positivas, por sexo. (2016)

	ESBL positiva		Total	MRSA positiva	p (%)	Total
	N	p (%)	N	N		N
Homens	27	23	117	1	20	5
Mulheres	39	9	447	2	25	8



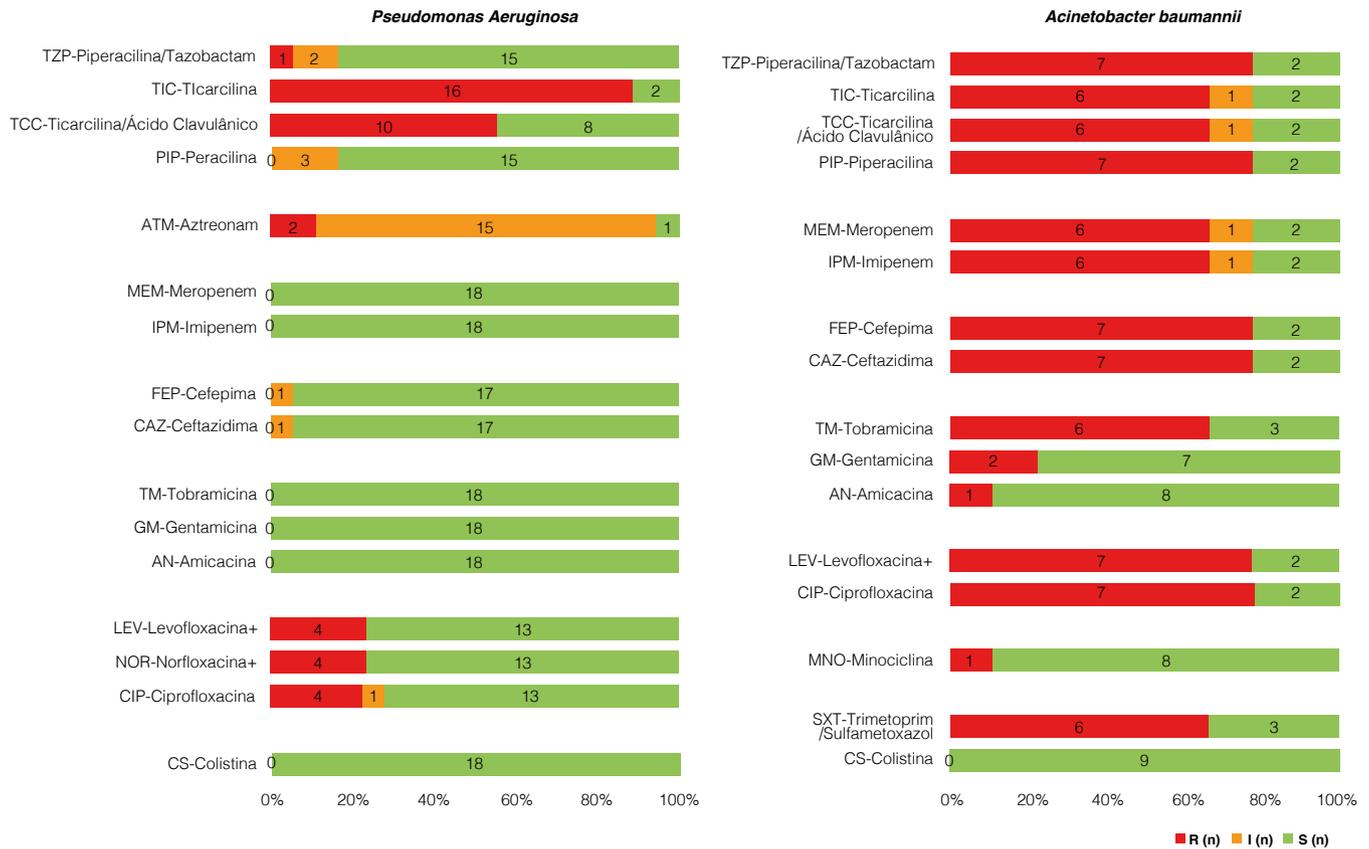
**Figura 3:** Estudo da suscetibilidade aos antibióticos das estirpes de *Escherichia coli*, *Klebsiella p. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* identificadas nas uroculturas positivas. (R - resistente; I - intermédio; S - sensível).

te uma tendência com duas modas. Contudo, neste caso, o pico máximo é na faixa etária dos 70 aos 79 anos e o segundo pico mais alto na faixa etária dos 30 aos 39 anos. Esta tendência é similar na mulher. No homem observou-se também uma tendência de crescimento a partir da faixa etária dos 50 aos 59 anos até à faixa etária dos 80 aos 89 anos (Fig. 2).

Na Tabela 1 estão representados os nove microrganismos mais isolados em urocultura positivas. Por ordem decrescente de frequência: *Escherichia coli* com 60,89%, *Klebsiella p. pneumoniae* 8,17%, *Proteus mirabilis* 6,56%, *Enterococcus faecalis* 5,32%, *Pseudomonas aeruginosa* 2,23%, *Streptococcus agalactiae* 2,10%, *Staphylococcus saprophyticus* 1,86%, *Staphylococcus aureus* 1,61% e *Acinetobacter baumannii* 1,11%.

O estudo feito às resistências antimicrobianas, mais concretamente às estirpes produtoras beta lactamases de espectro estendido (ESBL) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), permite avaliar a prevalência de estirpes multirresistentes (mais características nos meios hospitalares). As ESBL são determinadas nas estirpes de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* (principais produtoras de ESBL) e as MRSA em *Staphylococcus aureus* (Tabela 2). A maior frequência de ESBL no homem esteve associada a uma maior incidência na *Klebsiella p. pneumoniae* (dados não apresentados).

Nas Fig.s 3, 4 e 5 estão representados os dados relativos à sensibilidade antibiótica das estirpes bacterianas com maior frequência de isolamento.



**Figura 4:** Estudo da suscetibilidade aos antibióticos das estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* identificadas nas uroculturas positivas. (R - resistente; I - intermédio; S - sensível).

## Discussão

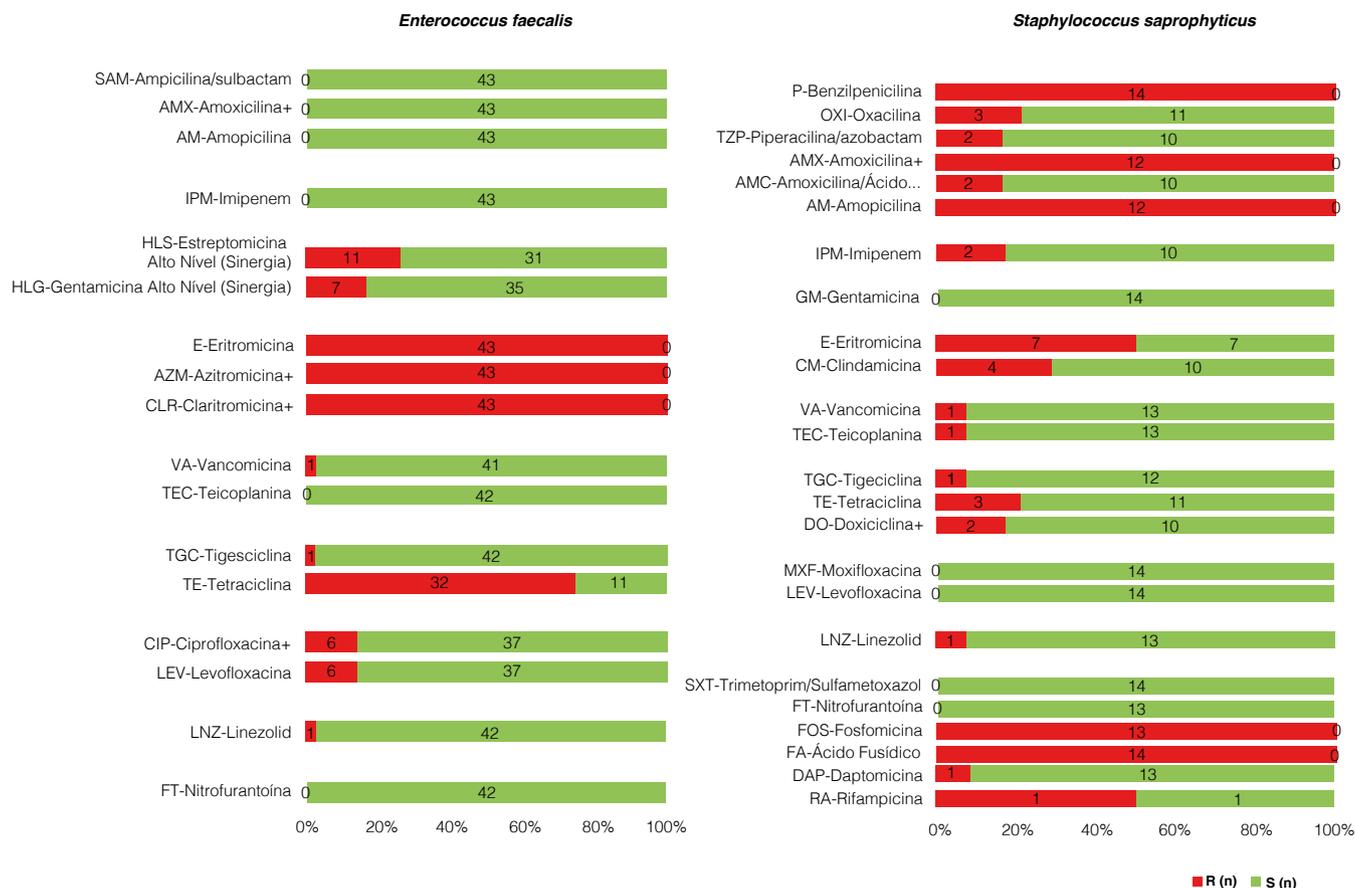
As condicionantes geográficas da ilha do Faial permitem uma minimização da variabilidade populacional na ilha, conferindo uma certa robustez na representatividade que este estudo apresenta. Para além disso, o facto do Hospital da Horta ser o principal fornecedor da ilha de métodos de diagnóstico e terapêutica (neste caso a urocultura) e um número elevado de espécimes representativos, conferem uma robustez adicional ao estudo. Embora o desenho paramétrico do estudo não tenha tido em conta dados como a sintomatologia dos doentes, distinção na origem da infeção urinária e estatuto do doente, estes quando disponíveis, refletiram-se na avaliação e decisão que o serviço de patologia clínica do hospital aplicou a quando da classificação das uroculturas. Assim sendo em última análise o estudo em questão reflete estas componentes, muito embora como já referido não tenha incidido uma avaliação sobre as mesmas.

Foram identificadas diferenças na prevalência de ITU's consoante o sexo e a idade. Verificou-se maior prevalência de uroculturas pedidas e uroculturas positivas nas mulheres em comparação com os homens (Fig.s 1 e 2). Tal pode ser justificado pelos seguintes fatores: a nível fisionómico e

fisiológico o homem tem um maior comprimento da uretra; uma maior distância entre o ânus (principal fonte de enterobactérias) e o meato uretral; o ambiente que rodeia a uretra masculina é mais seco; e o fluido prostático possui atividade antibacteriana.<sup>11</sup>

Nas mulheres o maior número de pedidos de uroculturas ocorreu na faixa etária dos 30 aos 39 (Fig. 1), facto que pode estar associado ao maior número de mulheres com idade reprodutível nesta faixa etária<sup>12,13</sup>; de corresponder à faixa etária com há maior taxa de fecundidade<sup>12</sup> e idade média com que as mães tem o primeiro filho.<sup>2</sup> Acresce também que as ITU's apresentam um risco durante a gravidez para a mãe e feto<sup>9</sup> (Fig. 2).

Nas mulheres verificou-se maior percentagem de uroculturas positivas na faixa dos 70 aos 79 (Fig. 2). Observou-se inclusivamente uma tendência crescente mais evidente de uroculturas positivas a partir da faixa dos 50 aos 59 na mulher. Este aumento pode estar relacionado com as alterações a nível da fisiologia da vagina na mulher que ocorrem a partir da menopausa. Após a menopausa verifica-se a diminuição dos níveis de estrogénio que por sua vez promove a atrofia das camadas celulares da mucosa vaginal diminuindo a pre-



**Figura 5:** Estudo da suscetibilidade aos antibióticos das estirpes de *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus* identificadas nas uroculturas positivas. (R - resistente; S - sensível).

sença de lactobacilos e um aumento de microrganismos da flora fecal e da pele.<sup>11,14,15</sup> No caso dos homens, a tendência de aumento de uroculturas positivas ocorreu a partir da faixa etária dos 50 aos 59, esta ocorrência pode estar associada ao aumento da taxa da hipertrofia benigna da próstata que se verifica nesta faixa etária.<sup>16</sup> A hipertrofia benigna da próstata faz diminuir tanto as secreções do líquido prostático<sup>11,14</sup>; como dá lugar à obstrução infravesical,<sup>16</sup> que de entre várias consequências promove o aumentado do risco para infeções urinárias.<sup>16</sup> Tanto no homem como na mulher a partir desta faixa etária (50 a 59 anos) ocorre também uma redução na produção de mucoproteínas como a proteína de Tamm-Horsfall, que estão presentes na urina e possuem capacidade antibacteriana.<sup>17,18</sup> Também podem existir outras co morbilidades associadas que fazem aumentar o risco de ITU's nas faixas etárias mais avançadas.<sup>14</sup>

A frequência das bactérias isoladas entre sexos foi diferente. Tal como noutros estudos nacionais e internacionais<sup>6,7,9,10</sup> existiu um predomínio da *Escherichia coli* como principal causadora de ITU. Contudo na mulher essa frequência foi mais alta do que no homem (66,56% vs 43,78%). O segundo e terceiro microrganismos mais frequentes fo-

ram a *Klebsiella p. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* (bactéria geralmente associada a pacientes mais idosos e pacientes com cálculos renais<sup>1,5</sup>), respetivamente, com maior frequência em ambos os casos no homem do que na mulher.

Na mulher as restantes bactérias isoladas por ordem decrescente foram: *Enterococcus faecalis* (mais associada a pacientes com anomalias estruturais subjacentes ou em pacientes que sofreram manipulações urológicas prévias, e geralmente mais frequentes em ITU's complicadas do que não complicadas<sup>1</sup>); *Staphylococcus saprophyticus* (mais característica de adolescentes e mulheres adultas jovens que tem a sua primeira ITU, sendo causa rara em mulheres mais velhas<sup>1</sup>); *Streptococcus agalactiae* (mais característica de ITU's nas grávidas e nas não grávidas diabéticas<sup>1</sup>); *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*. No homem a frequência de isolamentos das restantes bactérias não foi idêntica à mulher (Tabela 1). Assistiu-se a uma frequência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* mais elevada nos homens. Estas bactérias são mais comumente encontradas nas ITU's hospitalares do que nos casos adquiridos na comunidade,<sup>1</sup> pois estão mais associadas a intervenções



mecânicas como cateterização uretral e manipulação geniturinária (fator de maior risco no homem).<sup>1</sup> Esta situação pode corresponder a pacientes que estão na comunidade, mas podem passar parte do seu tempo institucionalizados, sendo que o estudo não conseguiu discriminar estes casos.

A aplicação eficaz da antibiótico-terapia empírica nas ITU's e em particular no caso das não complicadas (maioria das ITU's comunitárias), está sujeita ao conhecimento de fatores como a frequência dos microrganismos implicados e o seu padrão de sensibilidades, sexo, idade e ainda algumas situações específicas dos pacientes. Fatores como o *compliance* dos pacientes e ainda eventuais custos associados à terapêutica devem também fazer parte do critério de decisão na escolha da antibiótico-terapia. Ainda neste sentido na escolha do antibiótico deve considerar-se os que apresentem baixa prevalência de resistências bacterianas (< 20%), que apresentem melhor facilidade de *compliance* para o paciente e que sejam o mais seguro possível.<sup>19</sup>

A existência de ESBL e MRSA positivas na comunidade (Tabela 2) pode ser atribuída ao uso irracional e indiscriminado de antibióticos, que por sua vez promovem pressão evolucionária nas bactérias tornando-as multiresistentes. Novamente esta ocorrência poderá também corresponder a pacientes que estão na comunidade mas podem passar parte do seu tempo institucionalizados.

O foco do estudo das sensibilidades antimicrobianas incide sobre a *E. coli* pois esta representou a maioria dos isolados (Fig. 3). Observou-se uma elevada sensibilidade desta estirpe à fosfomicina (> 95%) e nitrofurantóina (> 95%) tal como observado noutros estudos.<sup>6,7,9,10</sup> Assim a fosfomicina apresenta-se como um forte candidato a antibiótico de primeira escolha para o tratamento empírico da ITU comunitária. Para além disso, a fosfomicina é uma opção terapêutica, não só pelas suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas mas também por apresentar uma posologia de dose única, beneficiando o *compliance* terapêutico.<sup>19</sup> A nitrofurantóina pode também ser considerada como um tratamento empírico de primeira escolha para a ITU comunitária, contudo esta possui alguma toxicidade, posologia mais prolongada e complicada, dificultando o *compliance* terapêutico quando comparada com a fosfomicina.

O timetroprim/sulfametoxazol e as fluoroquinolonas apresentaram resistências elevadas, (próxima dos 20%) para a *E. coli*, estando em linha com a norma da DGS publicada em 2011<sup>5</sup> e com o "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014",<sup>8</sup> que fazem referência a um aumento das resistências da *E. coli* a estes antibióticos em Portugal. Assim não devem ser considerados como antibióticos de primeira escolha para o tratamento empírico. Inclusivamente existem recomendações para que o uso das quinolonas seja

reservado para doenças infecciosas de maior gravidade.<sup>19</sup>

A amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico também apresentaram resistências mais elevadas para a *E. coli* (47% e 17%, respetivamente) quando comparadas com a fosfomicina e nitrofurantóina. À exceção da cefalotina, no grupo das cefalosporinas existiu alguma heterogeneidade, mas com sensibilidades sempre superiores a 80% particularmente no caso da cefuroxima e cefixima. Contudo as cefalosporinas orais e os outros  $\beta$ -lactâmicos referidos são muito utilizados noutros tipos de infeções, tendo regimes de posologia mais complexos e demorados.<sup>19</sup>

Na Fig. 3 podemos observar que as estirpes de *Klebsiella p. pneumoniae* apresentaram um perfil mais agressivo de resistências a antibióticos comparativamente às outras duas enterobactérias, e no caso do *Proteus mirabilis* as quinolonas, a fosfomicina e amoxicilina tiveram resistências superiores a 20%.

Na Fig. 4 estão representadas bactérias Gram-negativa, aeróbias e não fermentadoras (mais características de meio hospitalar). Pôde-se observar um maior grau de resistências a antibióticos nestas estirpes comparativamente com as enterobactérias, com especial destaque para o *Acinetobacter baumannii*.

## Conclusão

Este tipo de estudos permite ajudar a determinar as linhas orientadoras para uma elaboração de antibiótico-terapia empírica. Mesmo quando aplicada é sempre desejável a prescrição da urocultura, não só para confirmação ou reajuste da terapêutica, mas também para servir como dados para análise de futuros estudos epidemiológicos mais robustos, consolidando as opções tomadas na definição dos critérios para terapêutica empírica na ITU. Ainda no capítulo da robustez, futuros estudos deste género deverão conseguir distinguir os casos de ITU's provenientes de doentes institucionalizados; ter em conta achados de ordem clínica como a sintomatologia e distinção na origem da infeção urinária (cistite ou pielonefrite).

Apesar de neste estudo não serem tidos em conta estes dados, que só lhe confeririam maior robustez, conclui-se que as ITU's comunitárias ocorreram na maioria dos casos em idosos. As ITU's são mais frequentes nas mulheres do que nos homens. A *Escherichia coli* é o principal agente mais frequentemente implicado na ITU (60,89%) tanto no homem como na mulher. A fosfomicina e nitrofurantóina, com sensibilidades superiores a 95%, apresentam-se como ótimos candidatos a antibiótico de primeira escolha para o tratamento empírico da ITU comunitária. ●

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conli-



tos 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.

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

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.

#### Corresponding Author/Autor Correspondente:

Rui Pedro Borges de Sousa  
Serviço de Patologia Clínica, Hospital da Horta EPER, Açores,  
Portugal  
Estrada Príncipe Alberto Mónaco Angústias  
9900-038 HORTA  
E-mail do autor: sanddmans@sapo.pt

Recebido/Received: 2017-05-29

Aceite/Accepted: 2018-03-30

#### REFERÊNCIAS

- McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. In: Sharp SE, editor. Washington: ASM Press; 2009.
- Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Rev Urol*. 2010; 7: 653-60.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:269-84.
- INSA- PNCI. CRITÉRIOS DO CDC PARA O DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES. [Acedido 12 Fevereiro, 2017]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/criterios-da-definicao-de-infeccao-do-cdc-2003-pdf.aspx>
- Direção Geral da Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). Norma nº 015/2011. [Acedido 02 Fevereiro de 2017]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/.../norma-n-0152011-de-30082011-jpg.asp>
- Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECOSENS study. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22 Suppl 2:49-52.
- Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: 407-3.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC. [Acedido 02 Fevereiro de 2017]. Disponível em <https://doi.org/10.2900/39777>
- Narciso A, Fonseca F, Cerqueira S, Duarte A. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urol*. 2011; 28:16 - 21.
- Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A. Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade. *Acta Urol*. 2008; 25: 9 - 14
- Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46 (S1): 1-7.
- PORDATA. [Acedido 02 Fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www.pordata.pt/Subtema/Portugal>.
- Marques T, Ribeiro D, Maia C, Santos H. Nascer é envelhecer: uma perspetiva demográfica evolutiva e territorial na construção do futuro de Portugal. *Rev Geografia Ordenamento Território*. 2016; 6: 207-31.
- Gómez Ayala AE. Infección urinaria en el anciano. *Farm Prof*. 2009; 23: 40-5.
- Revisão dos Consensos em Infeções Vulvovaginais. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Ginecologia; 2012.
- Rolo, Francisco. 100 Perguntas sobre Hiperplasia Benigna da próstata. Associação Portuguesa de Urologia. [Acedido 02 Fevereiro de 2017]. Disponível em: [http://www.apurologia.pt/pdfs/101P\\_HBP.pdf](http://www.apurologia.pt/pdfs/101P_HBP.pdf)
- aemann MD, Weichhart T, Horl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35: 227-35.
- Dulawa J, Kokot F, Kokot M, Pander H. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in normotensive and hypertensive elderly patients. *J Hum Hypertens*. 1998; 12: 635-7.
- Rolo F, Parada B, Moreira P. Cistite não complicada na mulher: Guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa de Urologia. Lisboa: Associação Portuguesa de Urologia; 2008.



## Transrectal Prostate Biopsy After Prophylactic Preparation of the Rectum with Povidone-Iodine: A Prospective Randomized Trial

### Biópsia Prostática Transretal Após Preparação Profilática do Recto com Iodo-Povidona: Estudo Prospectivo Randomizado

João Pedro Cadilhe

#### Abstract

**Introduction:** *Transrectal ultrasound guided prostate biopsy (TRUS-Bx), according to the literature, can lead to urinary tract infections in up to 11% and sepsis in up to 2% of patients. We evaluate whether an original way to apply povidone-iodine rectal preparation just prior to TRUS-Bx can reduce infectious complications.*

**Material and Methods:** *Between January 2014 and September 2016, 94 men in private office were prospectively randomized to two groups, before TRUS-Bx:*

- *Rectal cleansing (an original transrectal "prostate massage" for about half a minute with 2.5 mL of betadine dermic solution 100 mg/mL) (n=47) or*
- *No cleansing (n=47).*

*All of the patients received prophylactic antibiotics: levofloxacin 500 mg PO for 7 days, beginning the day before procedure. Patients completed a telephone interview 4 days after undergoing the biopsy and went to the office 2 weeks after biopsy. The primary end point was the rate of infectious complications. An infectious complication when one or more of the following events occurred: 1) fever greater than 38.0°C, 2) urinary tract infection or 3) sepsis (standardized definition).*

*Student t test and multivariate regression analysis were used for data analysis.*

**Results:** *Infectious complications developed in 6 cases (12.7%) in the non-rectal preparation group: five patients had fever without sepsis (11%) and one had sepsis (2%). In the povidone-iodine rectal preparation group there were no infectious complications (0.0%). Multivariate analysis did not identify any patient subgroups at significantly higher risk of infection after prostate biopsy.*

*Of the 94 men who underwent TRUS-Bx 45 (47.9%) were diagnosed with prostate cancer and 3 (3.2%) had ASAP in the result. The hospital admission rate for urological complications within 30 days of the procedure was 1%, and only for infection related reasons (sepsis).*

**Conclusion:** *The administration of quinolone-based prophylactic antibiotics and the simple use of 2.5 mL of povidone-iodine dermic solution in a transrectal prostate massage for*

#### Resumo

**Introdução:** A biópsia prostática transrectal (BPTR) ecoguiada, de acordo com a literatura actual, pode causar infecções do trato urinário em até 11% e sepsis em até 2% dos pacientes. Avaliamos a capacidade de uma forma original de preparação retal com iodo-povidona peri-procedimento (BPTR ecoguiada) poder reduzir complicações infecciosas.

**Material e Métodos:** Entre janeiro de 2014 e setembro de 2016, num estudo prospetivo e randomizado realizado num consultório privado, 94 homens foram divididos em dois grupos, antes da BPTR ecoguiada:

- Com preparação retal (uma original massagem prostática transrectal por cerca de meio minuto com 2,5 mL de betadina dérmica 100 mg/mL) (n=47)
- Sem preparação (n=47).

Todos os doentes receberam antibiótico profilático: levofloxacina 500 mg PO durante sete dias, iniciado no dia anterior ao procedimento. Os pacientes completaram uma entrevista por telefone quatro dias após a realização da biópsia e foram ao consultório médico duas semanas após a biópsia. O objectivo primário foi a comparação da taxa de complicações infecciosas. Foi considerada complicação infecciosa a ocorrência de um ou mais dos seguintes eventos: 1) febre superior a 38,0°C, 2) infecção do trato urinário ou 3) sépsis (definição padronizada). Foi utilizado o teste t de *Student* e a análise de regressão multivariada no estudo dos dados.

**Resultados:** No grupo sem preparação retal, seis pacientes (12,7%) tiveram complicações infecciosas: cinco apresentaram febre sem sépsis (11%) e um evoluiu com sépsis (2%). No grupo da preparação retal com iodo-povidona solução dérmica não se registaram complicações infecciosas (0,0%). A análise multivariada não identificou nenhum subgrupo de pacientes com risco significativamente maior de infecção após a biópsia da próstata.

Dos 94 homens que foram submetidos a BPTR ecoguiada, 45 (47,9%) foram diagnosticados com cancro da próstata e 3 (3,2%) apresentaram ASAP no resultado. A taxa de admissão hospitalar por complicações urológicas no prazo de 30 dias do procedimento foi de 1%, e apenas por razões relacionadas com infecção (sépsis).

**Conclusão:** A administração de antibióticos profiláticos à base de quinolonas e a simples aplicação de 2,5 mL de solução de iodo-

about half a minute provided an excellent protocol for reducing infectious complications of TRUS-Bx.

**Keywords:** Antibiotic Prophylaxis; Biopsy; Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration; Iodo-Povidona; Povidone-Iodine; Prostate.

## Introduction

When prostate biopsy has to be performed, a great effort should be made to have optimal conditions to minimize morbidity and to provide adequate samples to the pathologist. It has been largely demonstrated that the use of local anesthesia effectively reduces patient's discomfort.<sup>1-6</sup>

It is known that prostate biopsy samples require proper handling, adequate processing and an accurate pathological evaluation.<sup>5</sup> Nowadays, at least 10 to 12 biopsy cores, predominantly from the peripheral zone of the prostate, are expected to be taken in order to maximize cancer detection rate.<sup>5,7-14</sup> Moreover, additional biopsies of hypo-echogenic suspicious areas can further improve the detection rate.<sup>15-17</sup> Iczkowski *et al* demonstrated that the length of the biopsy correlates with the prostate cancer detection rate, stressing the importance of the biopsy technique.<sup>18</sup> On the other hand transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS-Bx) can lead to urinary tract infections in up to 11% and sepsis in up to 2% of patients.<sup>19</sup>

Evidence supporting the protective effect of prebiopsy bowel preparation varies based upon the agent used for rectal cleansing. The majority of studies investigating enemas (using sodium phosphate or saline) found no protective effect against post-TRUS-Bx infections.<sup>20-22</sup>

In the era of quinolone resistance, a povidone-iodine enema may reduce the infectious complication rate by reducing bacterial load.<sup>23</sup>

The aim of this study was to evaluate whether an original way to apply peri-procedure povidone-iodine dermic rectal preparation prior to TRUS-Bx can reduce infectious complications.

## Material and Methods

Between January 2014 and September 2016, 94 men in private office were prospectively randomized to two groups, before TRUS guided prostate biopsy with periprostatic local injection of lidocaine, performed with Mini Focus BK scanner:

- Rectal cleansing (an original transrectal "prostate massage" for about half a minute with 2.5 mL of betadine dermic solution 100 mg/mL – Fig. 1) (n = 47) or
- No cleansing (n = 47).

All of the patients received a fluoroquinolone (FQ) prophylactic antibiotic: levofloxacin 500 mg *per os* for 7 days, beginning the day before procedure. Twelve cores were usually taken predominantly on the lateral aspect of the prostate peripheral zone (Fig. 2). Biopsies were delivered and embedded after flattening the cores between nylon sponges in a cassette (Fig. 3). The groups were comparable in terms of co-morbidities and age averages (Table 1). Patients completed a telephone interview 4 days after undergoing the biopsy and went to doctor office 2 weeks after biopsy. The primary end point was the rate of infectious complications, a

-povidona através de uma massagem transrectal da próstata por cerca de meio minuto proporcionaram um excelente protocolo para reduzir as complicações infecciosas da BPTR ecoguiada.

**Palavras-chave:** Aspiração por Agulha Fina Guiada por Ultrassom Endoscópico; Biópsia; Profilaxia Antibiótica; Próstata.



**Figure 1:** Syringe with 2.5 mL povidone-iodine dermic solution for easy rectal introduction.

composite end point of 1 or more of: 1) fever greater than 38.0C, 2) urinary tract infection or 3) sepsis (standardized definition).

Student t test and multivariate regression analysis were used for data analysis.

## Results

Infectious complications developed in six cases (12.6%) in the non-rectal preparation group: one patient had sepsis (2%) and five patients had fever without sepsis (11%). In the povidone-iodine rectal preparation group we had no infectious complication (0.0%) (Fig. 4). Multivariate analysis did not identify any patient subgroups at significantly higher risk of infection after prostate biopsy.

Of the 94 men who underwent TRUS guided biopsy 45 (47.9%) were diagnosed with prostate cancer and three (3.2%) had ASAP in the result. The hospital admission rate for urological complications within 30 days of the procedure was 1%, and only for infection related reasons (sepsis).

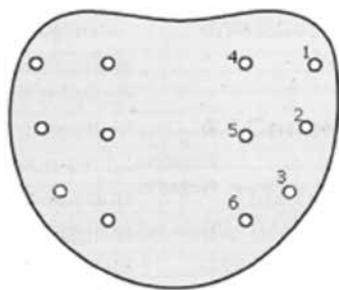
The small sample size have not limited the conclusions from our study, with statistically significant relative risk reduction of infectious complications in rectal cleansing group ( $p$  0.0057).

## Discussion

Initial research indicates that transperineal prostate biopsy may be equally effective as transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS-Bx) for detecting prostate cancer with a lower incidence of severe infections.<sup>24</sup> Transperineal biopsy poses a lower risk for infection because the method avoids seeding of the prostate gland with rectal flora.<sup>25</sup>

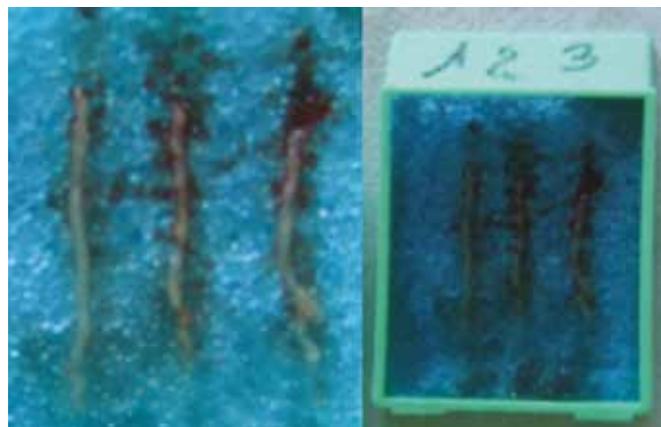
Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is still being one of the most common urologic procedures performed worldwide, with over 1 million biopsies annually performed in the United States alone.<sup>26</sup>

Among the variables found to be associated with post-TRUS-Bx infection, prior antibiotic exposure is the most extensively studied. Multiple studies document a strong association between prior antibiotic exposure and the risk of harboring FQ-resistant organisms.<sup>27</sup> However, an international prospective study failed to find an association between prior antibiotic exposure and an increased risk

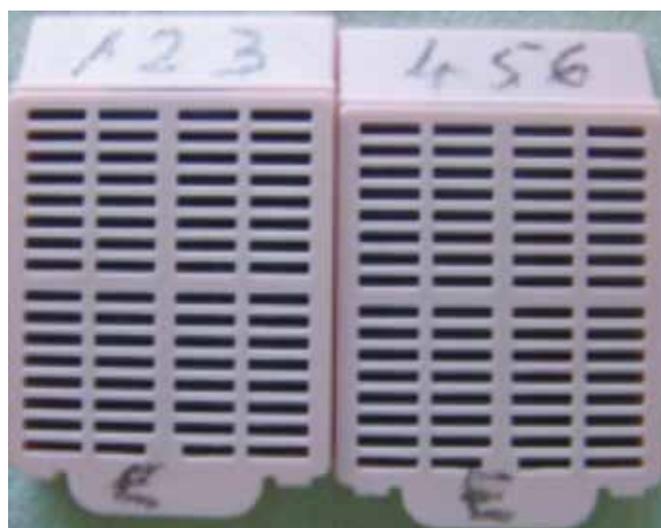


**Figure 2:** Scheme of 12 cores prostate biopsy.

for infectious complications ( $p > 0.05$ ).<sup>28</sup> On the other hand a history of prior biopsies has also not definitively shown to increase patients' risk for post-TRUS-Bx infection.<sup>29</sup> We already know that augmented prophylaxis has consistently demonstrated superior protection compared with monotherapy.<sup>30</sup> FQs were most frequently coupled with aminoglycosides, specifically gentamicin and amikacin, in augmented prophylactic protocols. In a retrospective study, Lorber *et al* reported an 83% reduction in urosepsis by augmenting FQ prophylaxis with a single 240 mg dose of intramuscular (IM) gentamicin (3.6% vs 0.6%;  $p = 0.04$ ). Data suggest that augmented prophylaxis is warranted in regions with high rates of antimicrobial resistance, with aminoglycosides as the most appropriate adjunct to FQ prophylaxis.<sup>31</sup> Carbapenems were also frequently used in augmented protocols. In a recent New Zealand study, adding ertapenem to standard prophylaxis (ciprofloxacin and amoxicillin/ clavulanic acid) substantially reduced rates of sepsis in a high risk group (6.7% [95% CI, 2.1–11.3] vs 0%;  $p = 0.03$ ).<sup>32</sup> Although the literature supporting augmented prophylaxis in TRUS-Bx is robust, a number of shortcomings should be noted. Augmented prophylaxis is only a temporary solution to increased antimicrobial resistance, and widespread use of combinations of antibiotics will further exacerbate selection pressure for resistant microbes.<sup>29</sup>



**Figure 3a:** The cores are flattening on nylon sponges.



**Figure 3b:** Embedded in position in a cassette.

**Table 1:** Comparisons in terms of co-morbidities and mean ages between groups

	Average ages	Hypocoagulated (number of patients)	Chronic urethral cateter (number patients)	Re-biopsy (number of patients)
<b>Group without rectal cleansing</b>	67 +/- 5	1	2	2
<b>Group with rectal cleansing</b>	69 +/- 6	2	3	3

Formalin disinfection has also been proposed as a cost-neutral means to reduce infectious complications. A recent report by Issa *et al* suggests that using formalin (10%) wash to disinfect the needle tip after each biopsy core sampling may minimize post-TRUS-Bx infections.<sup>33</sup>

Povidone-iodine offers a number of advantages in reducing post-TRUS-Bx infections by decreasing rectal microbial counts prior to procedures in vitro, rapidly exerting its effects, and discouraging antimicrobial resistance.<sup>34</sup>

## Conclusion

Rising infection rates following TRUS-Bx are an urgent concern given the increased associated cost and morbidity.

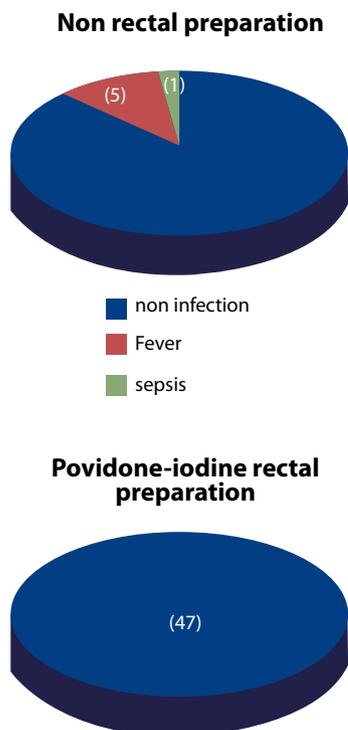
The administration of quinolone-based prophylactic antibiotics and the simple use of 2.5 mL of povidone-iodine solution in a transrectal prostate massage for about half a minute provided an excellent protocol for reducing infective complications of TRUS-guided prostate biopsy. ●

## 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.



**Figure 4:** Results.

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.

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

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.

#### Corresponding Author/Autor Correspondente

José Pedro Cadilhe  
Serviço de Urologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho,  
Estrada de Santa Luzia 4901-858  
Viana do Castelo, Portugal  
E-mail: jpcadilhe@sapo.pt

Recebido/Received: 2017-06-12

Aceite/Accepted: 2017-06-12

#### REFERENCES

- Issa MM, Bux S, Chunt T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K, et al. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy. The Emory University experience. *J Urol.* 2000;164:397-9.
- Machado MT, Verotti MJ, Aragao AJ, Rodrigues AO, Borrelli M, Wroclawski E. Prospective randomized controlled trial comparing three different ways of anesthesia in TRUS guided Prostate Biopsy. *Int Braz J Urol.* 2006;32:172-80.
- Nash PA, Shinohara K. TRUS guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol.* 1996;155: 607-9.
- Soloway MS, Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostatic biopsy. *J Urol.* 2000;163:172-3.
- Cadilhe JP. TRUS prostatic Biopsy: the role of the Urologist step by step. *J Endourology.* 2006;20:170.
- Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo, Damiano R, Damiano R, Perdonà S, Cindolo L, et al. How to decrease pain during TRUS guided biopsy: a look at the literature. *J Urol.* 2005;174:2091-97.
- Scattoni V, Zlotta A, Nava L, Rosigno M, Montorsi F. TRUS guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion guided biopsies. *Eur Urol.* 2002;Supl;28-34.
- Rocco B, de Cobelli O, Leon ME, Ferruti M, Mastropasqua MG, Matei DV, et al. Sensitivity and detection rate of a 12-core trans-perineal prostate biopsy: preliminary report. *Eur Urol.* 2006;49:827-33.
- Eskicorapci SY, Baydar DE, Akball C, Sofikerim M, Günay M, Ekici S, et al. An extended 10-core TRUS prostate guided biopsy protocol improves detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2004;45 444-9.
- Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M, Federigo G, Pansadoro A, et al. The incidence of prostate cancer in men with PSA greater than 4,0 ng/ml: a randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol.* 2004;171:197-9.
- Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol.* 2000;164:393-6.
- Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol.* 2001;165:1554-9.
- Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol.* 1998;160:2111-4.
- Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in detection of prostate cancer. *Urol Int.* 1997;59:239-42.
- Cadilhe JP, Veiga da Silva. Esquemas de biopsias prostaticas transextais ecoguiadas e BPTR dirigidas a lesões. *Acta Urol Port.* 2007, 24;2:66.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989;142:71-4.
- Kuligowska E., Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray scale and color doppler US and serum markers. *Radiology.* 2001;220:757-64.
- Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, et al. Needle core length in sextant biopsies influences prostate cancer detection rate. *Urology.* 2002;59:698-703.
- Cadilhe JP. Transrectal prostate biopsy after prophylactic preparation of the rectum with povidone-iodine – A prospective randomized trial. *J Urol.* 2017;197:e143.
- Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol.* 2001; 166:82-5.
- Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology.* 2011; 77:910-4.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology website [accessed April 2016] Available from: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/18\\_Urological-infections\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf).
- Hwang EC, Jung SI, Seo YH, Jeong SH, Kwon DD, Park K, et al. Risk factors for and prophylactic effect of povidone-iodine rectal cleansing on infectious complications after prostate biopsy: a retrospective cohort study. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47:595-601.
- Murphy DG, Weerakoon M, Grummet J. Is zero sepsis alone enough to justify transperineal prostate biopsy? *BJU Int.* 2014; 114:3-4.
- Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* 2014; 114:384-8.
- Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol.* 2011;186:1830-4.
- Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, Erol B, Türker T, Ayoglu F, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. *Urology.* 2011; 78:250-5.
- Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke PG, GPIU investigators. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol.* 2013;63:521-7.
- Walker JT, Singla N, Roehrborn CG. Reducing infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a systematic review. *Rev Urol.* 2016;18:73-89.
- Womble PR, Linsell SM, Gao Y, Ye Z, Montie JE, Gandhi TN, et al. A statewide intervention to reduce hospitalizations after prostate biopsy. *Urological Surgery Improvement Collaborative.* *J Urol.* 2015; 194:403-9.
- Lorber G, Benenson S, Rosenberg S, Gofrit ON, Pode D. A single dose of 240 mg gentamicin during transrectal prostate biopsy significantly reduces septic complications. *Urology.* 2013; 82:998-1002.
- Losco G, Studd R, Blackmore T. Ertapenem prophylaxis reduces sepsis after transrectal biopsy of the prostate. *BJU Int.* 2014; 113 (Suppl 2):69-72.
- Issa MM, Al-Qassab UA, Hall J, Ritenour CW, Petros JA, Sullivan JW. Formalin disinfection of biopsy needle minimizes the risk of sepsis following prostate biopsy. *J Urol.* 2013;190:1769-75.
- Park DS, Hwang JH, Choi DK, Gong IH, Hong YK, Park S, et al. Control of infective complications of transrectal prostate biopsy. *Surg Infect.* 2014; 15:431-6.



## Risk Factors and Chemical Composition of Urinary Stones in the Azorean Population (São Miguel Island - Portugal): A Preliminary Study

### Fatores de Risco e Composição Química de Cálculos Urinários na População Açoriana (Ilha de São Miguel - Portugal): Um Estudo Preliminar

Diana Paula Silva Linhares<sup>1,2\*</sup>; Patrícia Ventura Garcia<sup>1,3</sup>; Sara Goulart<sup>1</sup>; Carlos Sebastião<sup>3</sup>; Pedro Mota Preto<sup>3</sup>; Armindo dos Santos Rodrigues<sup>1,2</sup>

#### Abstract

**Introduction:** Urinary stone disease is one of the most common disorders of the urinary tract. However, the main risk factors and chemical composition of urinary stones in the population of the Azores are unknown. The objective of this study was to define the most important factors associated with the formation of urinary calculi, investigating eating habits, family history and chemical composition of the calculi in the population of the Azores.

**Methods:** The data were collected from 46 patients of the Hospital do Divino Espírito Santo and 48 healthy volunteers. A questionnaire was recorded on the medical and family history of the participants and on their life habits. The chemical composition of the calculi was evaluated by ICP-MS.

**Results:** It was observed that the study group has a higher prevalence of diabetes and cases of urinary calculi in the family compared to the reference group. A positive correlation was found between calcium in the stones and the contents of sodium, magnesium, zinc, molybdenum and strontium.

**Conclusion:** This study reveals that family history, diabetes and water consumption play an important role in the development of urinary calculi in the population of the Azores. The chemical content of the stones should also be considered since these data could help the medical community to understand the causes of urinary stone formation and adapt the medication and preventive measures to the patient and to the type of kidney stone produced.

**Keywords:** Risk Factors; Urinary Calculi/chemistry.

#### Resumo

**Introdução:** A doença provocada pela formação de cálculos urinários é um dos distúrbios mais comuns do trato urinário. No entanto, os principais fatores de risco e composição química dos cálculos urinários na população dos Açores são desconhecidos. O objetivo deste estudo foi definir quais os fatores mais importantes associados à formação de cálculos urinários, investigar hábitos alimentares, história familiar e composição química dos cálculos na população dos Açores.

**Métodos:** Foram recolhidos dados de 46 pacientes do Hospital do Divino Espírito Santo e de 48 voluntários saudáveis. Aplicou-se um questionário referente a antecedentes médicos e familiares dos participantes e aos seus hábitos de vida. A composição química dos cálculos foi avaliada pelo ICP-MS.

**Resultados:** Observou-se que o grupo de estudo apresenta uma maior prevalência de diabetes e casos de cálculos urinários na família em comparação com o grupo de referência. Uma correlação positiva foi encontrada entre o cálcio existente nos cálculos e as concentrações de sódio, magnésio, zinco, molibdênio e estrôncio.

**Conclusão:** Este estudo revela que a história familiar, diabetes e o consumo de água desempenham um papel importante no desenvolvimento de cálculos urinários na população dos Açores. O conteúdo químico dos cálculos também deve ser considerado, pois esses dados podem ajudar a comunidade médica a compreender as causas da formação de cálculos urinários e adaptar a medicação e medidas preventivas ao paciente e ao tipo de cálculo urinário.

**Palavras-chave:** Cálculos Urinários/química; Factores de Risco.

#### Introduction

The urinary stone disease (USD) is one of the most common disorders of the urinary tract.<sup>1</sup> The risk for urinary stone formation varies in different parts of the world, being higher in the western (9%, 12%, and 15% in Europe, Canada and USA, respectively) than in the eastern hemisphere (1% - 5%).<sup>2</sup> The incidence of USD is associated with epidemiologic and demographic factors such as age, gender, racial distribution,

<sup>1</sup>Faculty of Sciences and Technology, University of the Azores, Ponta Delgada, Portugal

<sup>2</sup>IVAR, Institute of Volcanology and Risks Assessment, University of the Azores, Ponta Delgada, Portugal

<sup>3</sup>CE3c, Centre for Ecology, Evolution and Environmental Changes, and Azorean Biodiversity Group, University of the Azores, Ponta Delgada, Portugal

<sup>4</sup>Department of Urology, Hospital do Divino Espírito Santo, Avenida D. Manuel I, Ponta Delgada, Portugal



previous medical condition, socioeconomic class, family history and dietary habits.<sup>3-4</sup> In the European Union, the prevalence and incidence of the USD are increasing for the last two decades<sup>5</sup>: in Spain, the annual prevalence increased from 4.16% in 1986 to 5.06% in 2007<sup>6,7</sup>; and, in Germany increased from 4% to 4.7%, between 1979 and 2000.<sup>8</sup> In Portugal the information regarding the USD is scarce although according to Reis-Santos,<sup>9</sup> about 7% of the Portuguese population had at least one situation of renal colic. Regarding the Azores, a volcanic archipelago, the prevalence of USD is currently unknown, but is probably higher than the overall estimated prevalence in the Portuguese population.<sup>10</sup> This is hypothesized since in the Azores: i) the dietary habits include high protein and salt intakes and, more recently, a high consumption of carbonated beverage rich in fructose, ii) about 70% of the Azorean inhabitants have a sedentary lifestyle and are overweighted [according to the *Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico* (2015)] and, iii) the comorbidities, such as diabetes and hypertension, have a prevalence of 10% and 34%, respectively in the archipelago.

Considering that i) the risk of stone formation in an individual is estimated at 5% – 10%<sup>11</sup> with a recurrence rate as high as 50% at 5 years and, 80% – 90% in 10 years<sup>12</sup> and, ii) there are no reports for the disease pathogenesis or prevalence in the Azores, this study was developed in order to characterize the chemical profile of the urinary stones and to define the most important factors associated with its formation in the inhabitants of the São Miguel Island.

## Material and Methods

### STUDY POPULATION

This study was carried on São Miguel Island, the largest one of the Azores (Portugal) archipelago.

The study group comprised 46 patients hospitalized or followed in routine consultations at the Urology Department of the Hospital do Divino Espírito Santo (Ponta Delgada); both genders were considered and the age of the participants ranged between 24 and 84 years.

The reference group, with 48 participants with no USD medical history, was formed by matching age and gender with the study group. Each participant answered a questionnaire regarding information about demographic characteristics, dietary habits and associated health issues (summarized in Table 1).

The Ethics Board of Divino Espírito Santo Hospital (Ponta Delgada, Azores, Portugal) approved the study (S-HDES/2014/49). All individuals signed a written informed consent, in compliance with the Helsinki Declaration and Oviedo Convention, to participate in this study.

### SAMPLE COLLECTION AND ANALYSIS

Forty-six stones of different types, including renal (34 sam-

ples), bladder (8 samples) and ureter (4 samples) stones were collected by surgical extraction or by spontaneous expulsion.

Stone opacity was characterized using x-ray; all the analyzed stones were radiopaque. Color and texture of each stone were evaluated (Online resource Table S1).

To determine the stones chemical composition, samples with a minimum weight of 0.2 g were sent to a certified laboratory for ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) examination. Since only 13 samples had the minimum weight required, only two groups were considered according to its calcium content: <5% [0.02% - 1.99%] (low calcium stones) and  $\geq$  15% [17.2% - 22.6%] (high calcium stones).

### STATISTICAL ANALYSIS

T-test was used to compare the age and the weight between the studied groups, while for the remaining continuous variables the Mann-Whitney *U*-test was used.

Pearson chi-square test was used to compare the reference and study groups regarding gender (male *versus* female), the prevalence of diabetes (yes *versus* no) and of hypertension (yes *versus* no), eating habits, such as the use of salt in meal preparation (yes *versus* no) and chocolate daily consumption (yes *versus* no) and, the presence of recurring cases of urinary stones in the family (yes *versus* no).

The elemental characterization of the urinary stones was compared by Mann-Whitney *U*-test. For the significant chemical elements, Spearman correlation was used to test the association between calcium percentage and the element concentration in the urinary stones. All statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20.0 for Windows, with statistical significance set at  $p \leq 0.05$ .

## Results

Table 1 presents the general description of the studied groups. Reference and study groups are similar in age, gender, weight and height. Both groups have a similar consumption of tap water, salt and chocolate, but differ significantly in the consumption of bottled water, meat and fish: individuals in the study group drink more bottled water ( $4.41 \pm 0.48$  vs  $2.77 \pm 0.35$  cups of water/ day); on the other hand, the reference group presents a higher consumption of meat ( $3.38 \pm 0.29$  vs  $2.59 \pm 0.21$  n° meals/week) and fish ( $4.13 \pm 0.31$  vs  $2.89 \pm 0.28$  n° meals/week). The prevalence of diabetes in the study group is significantly higher (20%) than in the reference one (4%). Also, the study group has a significantly higher prevalence of urinary stone cases in the family (57% vs 25%) and, a significantly higher rate of USD recurrence in the family (70% vs 42%).

### URINARY STONES CHEMICAL COMPOSITION

Table 2 shows the general chemical composition of the urinary



**Table 1:** Description of the studied populations: reference group (with no USD) and study group (with USD) [mean ± SE for continuous variables or n (%) for categorical variables]

Characteristic	Reference group (n=48)	Study group (n=46)	p-value <sup>a</sup>
<b>General characteristics</b>			
Age <sup>b</sup>	50.7 ± 2.11	49.7 ± 2.18	0.756
Gender, male	23 (47.9)	29 (63)	0.140
Weight (kg)	74.3 ± 1.9	78.6 ± 2.5	0.291
Height (cm)	167 ± 0.01	167 ± 0.01	0.889
<b>Dietary habits</b>			
Drinking tap water <sup>c</sup>	3.44 ± 0.42	2.74 ± 0.41	0.212
Drinking bottled water <sup>c</sup>	2.77 ± 0.35	4.41 ± 0.48	0.009
Meals, meat <sup>d</sup>	3.38 ± 0.29	2.59 ± 0.21	0.043
Meals, fish <sup>d</sup>	4.13 ± 0.31	2.89 ± 0.28	0.003
Salt in meals, yes	12 (25)	17 (37)	0.210
Eats chocolate, yes	18 (38)	21 (46)	0.423
<b>Associated Diseases</b>			
Hypertension, yes	12 (25)	15 (33)	0.415
Diabetes, yes	2 (4)	9 (20)	0.020
<b>Study characteristics</b>			
Cases in family, yes	12 (25)	20 (57)	0.047
Recurrence, yes	5 (42)	14 (70)	0.015
<sup>a</sup> t- test (age and weight); Mann-Whitney U-test (other continuous variables); $\chi^2$ test (for categorical variables). <sup>b</sup> Age is represented in years. <sup>c</sup> Water drinking is expressed in cups per day. <sup>d</sup> Meals of meat and fish are represented in number of meals per week.			

stones. About 62% of the stones were composed predominantly of calcium compounds (high calcium content) and the remaining 38% presented low calcium content (< 5% of calcium).

The studied stone groups have a similar chemical content for most of the analyzed elements, only differing in the following nine elements: Na, Mg, Ca, Fe, Ni, Co, Zn, Mo, Sr and Pb (Table 2). The calcium content in the urinary stones was strongly and positively correlated with the content of Na ( $r_s = 0.721$ ,  $p = 0.005$ ), Mg ( $r_s = 0.839$ ,  $p < 0.001$ ), Zn ( $r_s = 0.933$ ,  $p < 0.001$ ), Mo ( $r_s = 0.828$ ,  $p < 0.001$ ) and Sr ( $r_s = 0.829$ ,  $p < 0.001$ ) (Table 3).

## Discussion

Results demonstrate that patients with urinary stones consumed more bottled water than healthy subjects, but no significant differences were observed in the consumption of tap water. This may be because patients with urinary stones are routinely advised to increase their fluid intake in order to decrease the risk of stone recurrence, and therefore bottled water appears to be a better way to ensure the uptake of the recommended water during the day. Also, when drinking bottled water, patients have a more accurate perception of the total amount of water consumed. In any case, the consumption of



**Table 2:** Elemental composition (mean  $\pm$  SE) of the urinary stones from the study population, considering a group of stones with low calcium content (< 5%) and a group with high calcium content ( $\geq$  15%)

Chemical elements	Low calcium content (n= 5)	High calcium content (n=8)	p-value <sup>a</sup>
<b>%</b>			
Na	0.06 $\pm$ 0.01	0.26 $\pm$ 0.07	0.006
Mg	0.004 $\pm$ 0.002	0.37 $\pm$ 0.29	0.002
Al	0.09 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.03	0.171
K	0.04 $\pm$ 0.006	0.75 $\pm$ 0.02	0.093
Ca	0.84 $\pm$ 0.42	19.4 $\pm$ 0.68	0.002
Fe	0.05 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.03	0.030
<b>ppm</b>			
B	4.60 $\pm$ 1.33	2.38 $\pm$ 0.78	0.171
Li	0.20 $\pm$ 0.20	0.64 $\pm$ 0.16	0.171
V	1.60 $\pm$ 0.24	1.88 $\pm$ 0.23	0.524
Cr	7.0 $\pm$ 1.28	11.2 $\pm$ 1.72	0.065
Mn	21 $\pm$ 4.94	29 $\pm$ 3.57	0.354
Ni	1.14 $\pm$ 0.97	5.66 $\pm$ 1.70	0.045
Co	0.06 $\pm$ 0.06	0.36 $\pm$ 0.10	0.030
Bi	0.04 $\pm$ 0.006	0.04 $\pm$ 0.003	0.724
Se	0.16 $\pm$ 0.07	0.11 $\pm$ 0.07	0.622
Zn	16.4 $\pm$ 10.1	357 $\pm$ 99.1	0.003
Ga	0.30 $\pm$ 0.08	0.43 $\pm$ 0.08	0.221
As	0.18 $\pm$ 0.18	0.86 $\pm$ 0.05	0.284
Rb	1.00 $\pm$ 0.11	2.38 $\pm$ 1.23	0.724
Mo	0.33 $\pm$ 0.06	0.66 $\pm$ 0.08	0.019
Sn	0.40 $\pm$ 0.24	1.10 $\pm$ 0.13	0.065
Ba	4.40 $\pm$ 4.15	1.88 $\pm$ 0.55	0.284
Cu	6.92 $\pm$ 1.88	8.08 $\pm$ 2.66	0.724
Sr	2.12 $\pm$ 0.91	42.0 $\pm$ 8.70	0.002
W	0.16 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.07	0.354
Ti	0.11 $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.72	1.00
Pb	0.96 $\pm$ 0.42	12.2 $\pm$ 4.14	0.011
<b>ppb</b>			
Hg	138 $\pm$ 59	130 $\pm$ 37	1.00

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-test.

bottled water should be monitored with particular attention, regarding the brand of the water consumed since there are several brands of water with different concentrations of sodi-

um (see supplementary material, Table S2). It is appropriate to recommend not only the increase in consumption of water but also, the study of the labeling of the available brands to



**Table 3:** Correlation between calcium (%) in urinary stones and sodium and magnesium (%), zinc, molybdenum and strontium (ppm) in the study group

Chemical elements	Spearman correlation	Sig. (2-tailed)
Calcium (Ca) vs Sodium (Na)	0.721**	0.005
Calcium (Ca) vs Magnesium(Mg)	0.839**	<0.001
Calcium (Ca) vs Zinc (Zn)	0.933**	<0.001
Calcium (Ca) vs Molybdenum (Mo)	0.828**	<0.001
Calcium (Ca) vs Strontium (Sr)	0.829**	<0.001

\*\*Spearman's correlation is significant at  $p=0.01$

choose the one with the lowest sodium content since the consumption of high concentrations of sodium allows the increase of the excretion of calcium and potassium along with citrate, resulting in a change in urinary pH that will eventually increase the risk of stone formation.<sup>13</sup>

Another dietary habit recognized to increase the chances of developing urinary stones is the consumption of animal protein that may cause the body to release more calcium, uric acid and citrate in the urine, particularly in diets with high protein content (> 2.0 g/kg/d).<sup>14</sup> Although such trend was not observed in this study (the daily intake of protein -meat and fish in the study group is 0.48 g/kg/d while in the reference is 0.69 g/kg/d), it must be taken in consideration that dietary intake was only assessed on one moment, which may not accurately reflect the participants' long-term food and nutrient intake. Also, the used questionnaire did not consider the dietary intake of fresh fruit and fibres, food resources that may reduce the risk of urinary stone formation.<sup>15,16</sup> Regarding the chocolate consumption, though no significant differences were observed, the study group had a slightly higher consumption rate. According to Robertson,<sup>17</sup> chocolate consumption can increase the risk of formation of urinary stones, since it can rapidly increase the urinary oxalate resulting in the formation of abnormal crystals and agglomerates of calcium oxalate that is the most important risk factor for calcium oxalate stone formation.

Type 2 diabetes mellitus (DM) is considered a risk factor for uric-acid urinary stone formation mainly because diabetic patients have highly acidic urine.<sup>18</sup> Polat *et al*,<sup>19</sup> in a retrospective study from 2008 to 2015, showed that diabetes was significantly related to the risk of developing calcium stones. Therefore, our results were according to the expected regarding the association between patients with urinary stones and diabetes.

In our study, a patient with urinary stones is twice as likely

as a healthy subject to have at least one first degree relative with urinary stones (57% vs 25%). Similar results were recently described by Sofia *et al*<sup>20</sup> in a study where family history is significantly associated with urinary stone formation and recurrence.

Considering the chemical composition of the analyzed calculi, as expected calcium is the main constituent in most of the stones, since it is considered in most countries over the world as the more common and most abundant component of urinary stones.<sup>21</sup> Calcium oxalate stones are described as the main type of urinary calculi in western countries and account for at least 70% of all kidney stones; in our study the rate of stones with high content in calcium was 62%. Considering the chemical analysis, the global amount of metals (Na, Mg, Fe, Ni, Co, Zn, Mo, Sr and Pb) was significantly greater in the high content calcium stones than in the low calcium stones. Similarly, to the observed in other studies,<sup>22</sup> the highest metal contents in calcium stones were for Zn, followed by Sr. The observed differences in the metal contents between both stone groups may be related with the similarity between the ion charge and size of Zn and Sr and calcium, which allows these elements to substitute calcium in the crystal lattice.<sup>23</sup> Therefore, Zn and Sr are more likely to incorporate into calcium-containing stones, which is revealed by the strong and positive correlation between calcium and these two elements, observed in this study. A strong and positive correlation was also found between the calcium content and Na and Mo. Again, such association was also observed in previous studies.<sup>24,25</sup> Although magnesium is recognized to inhibit crystal formation, thus reducing the risk for forming urinary stones, a positive correlation was found between Ca and Mg contents.

Although urine and blood biochemistry were not considered in this study, since the participants with spontaneous expulsion didn't undergo these additional analysis, both



### Online resource

**Table S1:** Characterization of the surface of the urinary stones

Type	Sub-type	Main component	Characteristics	% of stones
I	Ia	Whewellite	Mulberry stone with sharp projections.	3.03%
I	Ib	Whewellite	Rough texture, color brown to dark brown.	27.27%
I	Ic	Whewellite	Rough texture, color brown to dark brown.	3.03%
I	Ie	Whewellite	Localized budding, rough texture.	18.18%
II	IIa	Weddellite	Spiculated texture with bipyramidal aggregations of crystals with sharp angle.	15.15%
II	IIb	Weddellite ± Whewellite	Spiculated texture with bipyramidal aggregations of crystals.	9.09%
V	Va	Cystine	Small, round and smooth.	12.12%
VI	VIb	Proteins	Heterogeneous, irregular and rough texture.	12.12%

\* The criteria used to assess the type, subtype, main component and general characteristics of the urinary stone was based in Daundon and Jungers<sup>27</sup>

### Online resource

**Table S2:** Characterization of mineral composition in bottled water

Brand	Mineralization (mg/L)	Bicarbonate (mg/L)	Chloride (mg/L)	Calcium (mg/L)	Magnesium (mg/L)	Sodium (mg/L)
A	103	38.7	9	6.2	1.6	12.9
B	86	26.6	5.2	2.7	1.7	11.3
C	39	16.5	3.2	2.7	n.d	4.4
D	31	6.7	2.2	0.7	0.3	3.5
E	49	13	9	0.74	1.7	7.3
F	45	5.1	8	0.8	0.5	6.2
G	40	13.2	6.8	2.2	2.3	4.7
H	90	26.9	8.4	7.3	n.d	10.6

should be considered in future studies in order to help identifying metabolic disorders and to provide accurate information on a possible metabolic disease or risk factors involved in lithogenesis.<sup>26</sup>

These results highlight the necessity of the development of studies that can provide better insights regarding the role of these elements in stone formation or their use as useful indicators (biomarkers) for medical treatments and/or prevention measures.

## Conclusion

This study revealed that family history, associated diseases, such as diabetes, and some eating habits play a major role in the development of urinary stones in the Azorean population. Therefore, a dietary intervention on a large scale and health education in this regard may be helpful in preventing the development of urinary stone formation in the Azores.

Also, it seems clear that the evaluation of the elemental content in different types of stones should always be considered



along with their mineralogical composition, since this data could assist the medical community to understand the causes of the formation of urinary stones and lead to the development of an adequate method to avoid or diminish the probability of urinary stone formation. ●

#### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: This study had the financial support of Bio-Air-Biomonitoring air pollution: development of an integrated system (M2.1.2/F/00872011) from Fundo Regional da Ciência (Regional Government of the Azores) (PROEMPREGO Programme).

Diana Linhares has received a PhD fellowship from the Fundo Regional da Ciência (Regional Government of the Azores) (PROEMPREGO Programme) (M3.1.2/F/019/2011).

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.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: O estudo foi parcialmente financiado por BioAir-Biomonitoring air pollution: development of an integrated system (M2.1.2/F/00872011) do Fundo Regional da Ciência (Governo Regional dos Açores) (Programa PROEMPREGO).

Diana Linhares recebeu uma bolsa de doutoramento do Fundo Regional da Ciência (Governo Regional dos Açores) (Programa PROEMPREGO) (M3.1.2/F/019/2011).

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.

Consentimento informado: Consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

#### \*Corresponding author/\*Autor Correspondente

Diana Paula Silva Linhares  
IVAR, Institute of Volcanology and Risks Assessment,  
University of the Azores, Rua da Mãe de Deus,  
Apartado 1422, 9501-801 Ponta Delgada, Açores, Portugal  
E-mail: diana.ps.linhares@uac.pt

Recebido/Received: 2017-05-12

Aceite/Accepted: 2018-05-27

#### REFERENCES

- Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int.* 2011; 80: 1278–91.
- Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol.* 2000; 13: S65–S70.

- Curhan G, Willett W, Rimm E, Stampfer M. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8:1568–73.
- Maloney ME, Springhart WP, Ekeruo WO, Young MD, Enemchukwu CU, Preminger GM. Ethnic background has minimal impact on the etiology of nephrolithiasis. *J Urol.* 2005; 173:2001–4.
- Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010; 12:e86–e96.
- Rousad A, Pedrajas A. Estudio epidemiológico de la urolitiasis en España. Madrid: Asociación Española de Urología, Grupo de Urolitiasis; 1986.
- Sánchez-Martin FM, Millán RF, Esquena FS, Segarra TJ, Rousaud F, Martínez-Rodríguez F, et al. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad. *Actas Urol Esp.* 2007; 31:511–20.
- Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhmann 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.
- Reis-Santos JM. The epidemiology of stone disease in Portugal. In: Jungers P, Daudon P, editors. *Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis - Renal Stone Disease.* Paris: Elsevier; 1997.
- Parreira B, Seidi M, Couto AR, Meneses R, Lima M, Rodrigues R, Ribeiro M, Burges-Armas J. Urolithiasis Bioresource. *Open J Bioresources.* 2014; 1: e4.
- Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol.* 2005; 173:848–57.
- Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med.* 1989; 111:1006–9.
- Han H, Seagal AM, Seifter JL, Dwyer J. Nutritional management of kidney stones (nephrolithiasis). *Clin Nutr Res.* 2015; 4: 137–52.
- Turney BW, Appleby PN, Reynard JM, Noble JG, Key TJ, Allen NE. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol.* 2014; 29: 363.
- Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-style diet associated with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:2253.
- Meschi T, Nouvenne A, Ticinesi A, Prati B, Guerra A, Allegri F, et al. Dietary habits in women with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *J Transl Med.* 2012; 10:63.
- Robertson WG. Epidemiology of urinary stone disease. *Urol Res.* 1990; 18: S3–S8.
- Nerli R, Jali M, Guntaka AK, Patne P, Patil S, Hiremath MB. Type 2 diabetes mellitus and renal stones. *Adv Biomed Res.* 2015 4: 180.
- Polat EC, Ozcan L, Cakir SS, Dursun M, Otunctemur A, Ozbek E. Relationship between calcium stone disease and metabolic syndrome. *Endourol Stone Dis.* 2015 12: 06.
- Sofia NH, Manickavasakam K, Walter TM. Prevalence and risk factors of kidney stone. *Global J Res Analysis.* 2016; 5: 183–7.
- Osther PJ. Epidemiology of kidney stones in the European Union. In: Talati JJ, Tiselius HG, Albala DM, Ye Z, editors. *Urolithiasis: basic science and clinical practice.* London: Springer; 2012. pp. 3–12.
- Keshavarzi B, Yavarashayeri N, Irani D, Moore F, Zarasvandi A, Salari M. Trace elements in urinary stones: a preliminary investigation in Fars province, Iran. *Environ Geochem Health.* 2015; 37:377–89.
- Khattech I, Jemal M. A complete solid-solution exists between Ca and Sr in synthetic apatite. *Thermochim Acta.* 1997; 298:23.
- Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whiston P, Pak CY. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol.* 1993; 150: 310–2.
- Słojewski M, Czemy B, Safranow K, Jakubowska K, Olszewka M, Pawlik A et al. Microelements in stones, urine, and hair of stone formers: a new key to the puzzle of lithogenesis? *Biol Trace Elem Res.* 2010; 137:301–16.
- Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!" *World J Urol.* 2015; 33:157–169.
- Daundon M, Jungers P. Stone Composition and Morphology: A Window on Etiology. In: Talati J, Tiselius H-G, Albala DM, Ye Z, editors. *Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice.* Berlin: Springer; 2012.



## Multiple Renal Arteries in Kidney Transplantation: Is it a Problem Nowadays? Artérias Renais Múltiplas na Transplantação Renal: Será um Problema Actualmente?

João Carvalho\*, Pedro Nunes, Belmiro Parada, Edgar Tavares-da-Silva, Hugo Antunes, António Roseiro, Carlos Ferreira, Arnaldo Figueiredo

### Abstract

**Introduction:** Shortage of high quality donors led to an increasing need of compatible organs: grafts with multiple renal arteries (MRA) are one of the solutions, although being a potential risk factor that can impair outcomes. The aim of this study is to provide a view of our experience with multiple renal arteries grafts in renal transplantation and compare the outcome between multiple renal arteries and single renal artery (SRA) groups.

**Material and Methods:** A retrospective study of 2989 kidney transplants was performed in our department between January 1980 and February 2017: demographic characteristics and outcomes were compared between recipients of grafts with multiple renal arteries (648; 21.7%) and single renal artery (2341; 78.3%). Statistical analysis was done using IBM SPSS Statistics 22: chi-square, independent sample t-test and Kaplan Meier tests were used with a p value of 0.05.

**Results:** Grafts from cadaveric donors occurred in 95.8% of the single renal artery group and 97.4% of multiple renal arteries group. The recipients of multiple renal arteries group had a previous higher time on dialysis ( $50.3 \pm 43.1$  vs  $46.30 \pm 37.5$  months,  $p:0.04$ ), a longer operative time ( $2.43 \pm 0.57$  vs  $2.28 \pm 0.49$  hours,  $p<0.001$ ), a higher cold ischemia time ( $19h08 \pm 6h05$  vs  $18h34 \pm 6h17$  hours,  $p:0.04$ ) and more red blood cell transfusions ( $1.8 \pm 0.8$  vs  $1.7 \pm 0.8$  packs,  $p:0.01$ ) than the recipients of single renal artery kidney recipients. In the multiple renal arteries group, ex-vivo bench surgery techniques, in vivo sequential anastomosis and mixed techniques were used. The different options did not affect the outcomes. The rate of delayed graft function, surgical complications, length of hospital stay, acute and chronic rejections, graft loss, death were not statistically different. The follow-up was not statistically different: multiple renal arteries ( $8 \pm 7.3$  years) versus single renal artery ( $7.7 \pm 6.6$  years) group ( $p:0.1$ ). The current state of the patient was not dependent on the number of arteries used.

### Resumo

**Introdução:** A escassez de doadores leva a uma necessidade crescente de órgãos compatíveis: enxertos com múltiplas artérias renais (do inglês *multiple renal arteries* - MRA) são uma das soluções, apesar de ser um fator de risco potencial que pode prejudicar os resultados. O objetivo deste estudo é avaliar os nossos resultados com enxertos com múltiplas artérias renais e compará-los com enxertos com artéria renal única (do inglês *single renal artery* - SRA).

**Material e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo de 2989 transplantes renais realizados na nossa instituição entre janeiro de 1980 e fevereiro de 2017: características demográficas e os resultados foram comparados entre receptores de enxertos com múltiplas artérias renais (648; 21,7%) e artéria renal única (2341; 78,3%). A análise estatística foi efectuada recorrendo ao SPSS Statistics 22: teste qui-quadrado, teste t para amostras independentes e teste de Kaplan-Meier com um valor de p de 0,05.

**Resultados:** Foram utilizados enxertos de doadores cadáver em 95,8% do grupo artéria renal única e 97,4% do grupo múltiplas artérias renais. Os receptores do grupo múltiplas artérias renais estiveram mais tempo em diálise ( $50,3 \pm 43,1$  vs  $46,30 \pm 37,5$  meses,  $p: 0,04$ ), um tempo cirúrgico maior ( $2,43 \pm 0,57$  vs  $2,28 \pm 0,49$  horas,  $p < 0,001$ ), maior tempo de isquémia fria ( $19h08 \pm 6h05$  vs  $18h34 \pm 6h17$  horas,  $p: 0,04$ ) e necessitaram de mais transfusões de glóbulos vermelhos ( $1,8 \pm 0,8$  vs  $1,7 \pm 0,8$  Unidades,  $p: 0,01$ ) do que os receptores de receptores do grupo artéria renal única. No grupo múltiplas artérias renais, foram utilizadas técnicas de cirurgia de banca ex-vivo, anastomose sequencial in vivo e técnicas mistas. As diferentes opções não tiveram influência nos resultados. A taxa de função tardia do enxerto, complicações cirúrgicas, tempo de internamento, rejeições agudas e crónicas, perda do enxerto e morte não foram estatisticamente diferentes. O seguimento não foi estatisticamente diferente: grupo múltiplas artérias renais ( $8 \pm 7,3$  anos) versus artéria renal única ( $7,7 \pm 6,6$  anos) ( $p: 0,1$ ). O estado actual do doente não dependia do número de artérias utilizadas.



**Conclusion:** Multiple renal arteries grafts were not a problem in our unit: despite of having a longer operative time, higher cold ischemia time and higher blood transfusions rate, short and long-term outcomes were comparable between groups. At this level, literature results are not consensual: prospective studies are necessary.

**Keywords:** Kidney Transplantation; Renal Artery/abnormalities.

**Conclusão:** Apesar do maior tempo cirúrgico, maior tempo de isquemia fria e maior taxa de transfusões de glóbulos vermelhos, os resultados do nosso centro no transplante de rins com múltiplas artérias renais foram idênticos aos de rins com artéria renal única no que diz respeito à função, sobrevida e taxas de complicações cirúrgicas. A este nível os resultados da literatura não são consensuais, sendo necessários estudos prospectivos.

**Palavras-chave:** Artéria Renal/anomalias congénitas; Transplante Renal.

## Introduction

Renal transplantation is considered the preferred treatment in patients with end-stage renal disease, improving the quality of life and survival.<sup>1</sup> Shortage of high quality donors for an increasing rate of end-stage renal disease patients led to an increasing need of compatible organs. Thus, kidneys with anatomical abnormalities, such as multiple renal arteries, multiple ureters, paediatric kidneys and horseshoe kidneys began to be progressively used despite being considered as risk factors for urologic and vascular complications. The most common anatomical anomaly is arterial multiplicity and represents a tricky challenge in the operating room. Novick *et al*<sup>2</sup> showed an incidence of 23% for multiple donor unilateral renal arteries and 10% for multiple bilateral renal arteries. These organs represent a useful opportunity for many recipients. However, the risk of complications also increases with the use of such grafts: longer period of ischemia, higher rate of late graft function and worse prognosis. Surprisingly, the literature reports an excellent prognosis with that vascular multiplicity.<sup>3-4</sup>

The aim of this work is to evaluate our experience with multiple renal artery (MRA) grafts and to compare the prognosis between renal transplants with MRA with single renal artery (SRA) grafts.

## Material and Methods

A retrospective observational study was performed in our center (Urology and Renal Transplantation Department, Coimbra University Hospital Center) and included 2989 recipients who underwent renal transplantation in our hospital, between January 1980 and February 2017.

Two groups were created: 648 patients (21.7%) received MRA grafts and 2341 patients (78.3%) received SRA grafts. In the group of MRA grafts, 85.6 had 2 arteries, 12.8% had 3 arteries and 1.6% had 4 arteries.

The age effect and donors and recipients gender effects on prognosis were evaluated. Several variables were compared between groups: type of donor, previous length on dialysis, surgery duration, cold ischemia time, number of red blood

cell packs transfused, renal function over time, using serum creatinine and glomerular filtration rate (GFR; using the Cockcroft-Gault equation). Delayed graft function, surgical complications, hospital length of stay, acute and chronic rejection, follow-up, death and its cause were also evaluated. Type of anastomosis chosen in the MRA grafts was also evaluated. Data were evaluated anonymously.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20.0 software for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0, IBM Corp., USA). Categorical variables were compared using the *Pearson chi-square* nonparametric test and the quantitative variables were compared using the independent t-student test and the ANOVA test. Overall patient and graft survival analysis was performed using the Kaplan Meyer method and the log-rank test. These tests were considered statistically significant with a *p*-value of less than 0.05.

## Results

Donor and recipient characteristics of both groups are shown in Table 1. The majority of donors were deceased in each group: one important fact is that only 17 living donors' grafts had MRA and no association was seen between the number of renal arteries and donor type. The majority of donors were male in both groups. Both donor age, ventilation time and diuresis at the last hour were nearly the same between groups.

Recipients' demographic characteristics were also similar. Only pretransplantation dialysis time was higher in MRA grafts group (50.3 ± 43.1 vs 46.3 ± 37.5 months, *p*: 0.04).

Perioperative data are summarized in Table 2: a slightly higher, but statistically significant, cold ischemia period, longer surgery duration and a higher need for red blood cell transfusion was noticed in MRA grafts transplantation.

Immunosuppression protocols did not differ between groups. The single renal artery was anastomosed to aorta in 0.5%, to the common iliac artery in 73.9%, to the external iliac artery in 23.3%, to the internal iliac artery in 2.1% and to the opposite common iliac artery in 0.2%. The single renal artery

**Table 1:** Donor and recipients data with SRA (single renal artery) versus MRA (multiple renal artery) grafts

Characteristics	SRA grafts	MRA grafts	p value
Deceased donor	2242 (95.8%)	631 (97.4%)	NS ( <i>p</i> :0.06)
Living donor	99 (4.2%)	17 (2.6%)	
Donor gender			S ( <i>p</i> :0.04)
♂	1568 (67%)	461 (71.2%)	
♀	773 (33%)	187 (28.8%)	
Mean donor age (years)	41.9 ± 17.1	41.9 ± 17.6	NS ( <i>p</i> :0.9)
Donor ventilation time (hours)	55.7 ± 61.9	59.1 ± 65.0	NS ( <i>p</i> :0.2)
Donor diuresis per hour (mL)	231.8 ± 273.3	233.3 ± 248.7	NS ( <i>p</i> :0.9)
Donor creatinine serum level (mg/dL)	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.4	NS ( <i>p</i> :0.2)
Recipient gender			NS ( <i>p</i> :0.7)
♂	1578 (67.4%)	432 (66.6%)	
♀	763 (32.6%)	216 (33.4%)	
Recipient age	45.1 ± 14.1	45.6 ± 13.5	NS ( <i>p</i> :0.4)
Pretransplantation dialysis time (months)	46.3 ± 37.5	50.3 ± 43.1	S ( <i>p</i> :0.04)
Etiology of end-stage renal disease (%)			NS (0.6)
Glomerular disease	524 (22.4%)	161 (24.9%)	
Tubulointerstitial disease	398 (17%)	97 (15%)	
Cystic congenital disease	190 (8.1%)	57 (8.8%)	
Systemic disease	461 (19.7%)	123 (18.8%)	
Undetermined or unknown	768 (32.8%)	210 (32.5%)	
Initial immunosuppression			NS ( <i>p</i> :0.1)
Aza+P	26 (1.1%)	11 (1.7%)	
Aza+P+CsA	417 (17.8%)	117 (18.1%)	
THYMO + Aza + P with or without CsA	112 (4.8%)	36 (5.6%)	
M/MY+P+CsA	342 (14.7%)	95 (14.6%)	
THYMO+M/MY+P+CsA	206 (8.9%)	66 (10.2%)	
M/MY+P+FK	210 (9%)	54 (8.3%)	
SIR + CsA	22 (0.9%)	7 (1.1%)	
THYMO+M+P+SIR/EVRL	63 (2.7%)	16 (2.4%)	
THYMO+ M/MY+P+FK	829 (35.4%)	214 (33.1%)	
M + P + SIR	22 (0.9%)	2 (0.3%)	
MY + P	8 (0.3%)	2 (0.3%)	
THYMO + M	5 (0.2%)	0 (0%)	
EVRL+CsA	8 (0.3%)	6 (1%)	
Aza + FK	3 (0.1%)	6 (0.8%)	
EVRL+FK	68 (2.9%)	16 (2.5%)	

NS – not significant

Aza – azathioprine; THYMO – thymoglobulin; MY – mycophenolic acid; M – mycophenolate mofetil; P – prednisolone; CsA – cyclosporine; THYMO – thymoglobulin; FK – tacrolimus; SIR – sirolimus; EVRL – everolimus

was anastomosed whenever possible using an aortic donor patch (Carrel technique).

Multiple renal arteries were anastomosed to the aorta in 0.2%, to the common iliac artery in 75%, to the external iliac artery in 22.0%, to the internal iliac artery in 2.4% and to the opposite common iliac artery in 0.3%. The type of arterial anastomosis (Table 3) was sometimes different: *ex-vivo* bench

surgery techniques, *in vivo* sequential anastomosis and mixed techniques. *Ex-vivo* bench surgery techniques included end-to-side anastomosis, the use of cadaveric arterial grafts and the creation of a joined patch that could make the *in vivo* anastomosis easier. *In vivo* sequential anastomosis included anastomosis of the multiple renal arteries to one or more recipient arteries. Mixed techniques included both bench and



**Table 2:** Perioperative data of recipients of SRA and MRA grafts

Perioperative Data	SRA grafts	MRA grafts	p value
<b>Kidney Used</b>			
Left	1180 (50.4%)	330 (51.0%)	NS ( <i>p</i> :0.8)
Right	1161 (49.6%)	318 (49.0%)	
<b>Renal graft placement side</b>			
Left	407 (17.4%)	126 (19.5%)	NS ( <i>p</i> :0.2)
Right	1934 (82.6%)	522 (80.5%)	
<b>Cold ischaemia duration (hh:mm)</b>	18:34 ± 6:17	19:08 ± 6:05	S ( <i>p</i> :0.04)
<b>CVP on vessel dislodging (cmH<sub>2</sub>O)</b>	12.9 ± 3.5	12.7 ± 3.5	NS ( <i>p</i> :0.2)
<b>Systolic blood pressure in reperfusion (mmHg)</b>	125.4 ± 19.5	124.8 ± 20.3	NS ( <i>p</i> :0.6)
<b>Diastolic blood pressure in reperfusion (mmHg)</b>	73.8 ± 13.6	73.6 ± 14.0	NS ( <i>p</i> :0.8)
<b>Surgery Duration</b>			
≤3 hours	1959 (83.7%)	479 (74.0%)	S ( <i>p</i> <0.001)
>3 hours	382 (16.3%)	169 (26.0%)	
<b>Surgery duration (hh:mm)</b>	2:28 ± 0:49	2:43 ± 0:57	S ( <i>p</i> <0.001)
<b>Initial graft function</b>			
Never-functioning kidney	103 (4.4%)	30 (4.6%)	NS ( <i>p</i> :0.7)
Initial diuresis	1840 (78.6%)	516 (79.7%)	
DGF	398 (17.0%)	102 (15.7%)	
<b>Red blood cell transfusion (Units)</b>	1.6 ± 0.9	1.8 ± 0.9	S ( <i>p</i> :0.01)
<b>Hospital length of stay (days)</b>	12.0 ± 0.8	12.0 ± 118.4	NS ( <i>p</i> :0.3)

DGF – delayed graft function; NS – not significant; CVP – central venous pressure

sequential anastomosis. There was no statistically significant relationship between the number of arteries and the type of arterial anastomosis (*p* = 0.5).

Surgical complication rate was independent of the number of graft renal arteries (*p*: 0.4), as shown in Table 4. The number of graft renal arteries was also not important for the number of clinical and biopsied acute rejections, for the development of chronic graft nephropathy and for graft loss. There was also no association between the death cause and the number of graft renal arteries (Table 5).

Renal function was assessed by measuring serum creatinine level and by calculation of clearance using the Cockcroft-Gault formula: both did not differ significantly between groups (Table 6).

Renal graft survival was identical [MRA group (6.6 ± 6.7 years) versus SRA group (8.0 ± 3.2 years), *p*: 0.5] as well as the overall follow-up [MRA group (8 ± 7.3 years) versus SRA (7.7 ± 6.6 years), *p*: 0.1] (Fig. 1). Graft survival was not statistically different at the first year after transplantation, (SRA - 93% vs MRA - 90%, *p*: 0.2), at the fifth year (88% vs 88%, *p*: 0.4), and at tenth year (86 vs 85%, *p*: 0.5). The current state of

the patient (alive, dead or on dialysis) was not dependent on the number of renal arteries.

The different types of arterial anastomosis did not have any impact in the graft survival (*p*: 0.07) (Table 7).

## Discussion

This study shows that kidney transplantation in Urology and Renal Transplantation Department with multiple renal arteries is a safe procedure with good results either in an early or in a late phase. Only an experienced team with good protocols could have these results: our center has performed 2989 kidney transplants since 1980, with high skills developed through the time. Procurement technique is essential to identify all MRA in grafts in order to have viable grafts for the recipients. Our series showed a prevalence of 21.7% (n = 648): this is a high number for only one center but it is similar to other centers numbers. Typically, MRA is observed in 8% to 30% of donors.<sup>5</sup>

A recent meta-analysis<sup>6</sup> shows that kidney grafts with MRA were associated with higher rate of complications such as delayed graft function, vascular and urological complications. Our data showed no difference: the vascular screening of re-

**Table 3:** Relationship between the number of renal arteries and the type of arterial anastomosis

Type of arterial anastomosis	Number of renal arteries			Total
	2	3	4	
<i>Ex-vivo</i> bench surgery techniques	403 (62.2)	55 (8.5)	7 (1.1%)	465 (71.8%)
<i>In vivo</i> sequential anastomosis	139 (21.4%)	25 (4.0%)	4 (0.6%)	168 (25.9%)
Mixed techniques	11 (1.7%)	4 (0.6%)	0 (0%)	15 (2.3%)
Total	553 (85.3%)	84 (13.0%)	11 (1.7%)	648 (100%)

**Table 4:** Surgical complications on recipients of SRA and MRA grafts

Surgical complications	Number of renal arteries		Total	p value
	SRA	MRA		
Vascular	105	29	134	NS (p:0.5)
Urological	149	38	187	NS (p:0.7)
Lymphocele	36	8	44	NS (p:0.7)
Bleeding	76	29	105	NS (p:0.3)
Wound dehiscence	41	5	46	NS (p:0.4)
Surgical Site Infection	8	3	11	NS (p:0.8)
Hernia	9	3	12	NS (p:0.9)
Total	424	115	539	NS (p:0.4)

SRA – single renal artery; MRA – multiple renal artery; NS – not significant

recipients at appointment maybe could explain our success in these fields. The majority of grafts independently of groups had an immediate initial diuresis. However, a higher cold ischaemia time was noticed with multiple renal arteries grafts but it was also lower compared with other series.<sup>5</sup>

Our MRA grafts took more time than SRA grafts but in the majority of cases with no more than three hours. One vies that was not evaluated separately was the time of arterial reconstruction that could have an important role: future studies must have this variable. Arterial reconstruction is one of the keys: the technique adopted was not different when we have more than one artery and didn't have repercussions in graft survival. The *ex-vivo* bench technique was considered the preferred technique. Arterial branches with a diameter larger than 0.5 mm should be preserved if possible.<sup>7</sup> Our center mostly chose

the *ex-vivo* bench technique: a single anastomosis is easier to performed with recipient's artery. If the distance between multiple arteries was large enough to prevent a safe reconstruction, a sequential or mixed anastomosis was chosen. When the donor is deceased, we use the aortic patch (of Carrel), technique that cannot be done with living donors.

Another bias of this study is being retrospective: future studies must have this variable into account.

Renal function was not different between groups during the time. In other series,<sup>5,8</sup> it was shown some differences during the time, especially in the first month.

Grafts survival was not influenced by having more than one artery during the time. MRA graft survival at 1 year was 90%, at 5 years was 88% and at 10 years was 85%. Typically, grafts survivals at 1 year varied from 82.8% to 96% and



**Table 5:** Post-operative complications in recipients of SRA and MRA grafts

Post-operative complications	Number of renal arteries		p value
	SRA	MRA	
cAR	1.1 ± 0.4	1.09 ± 0.3	NS (p:0.4)
bAR	1.1 ± 0.6	1.07 ± 0.7	NS (p:0.8)
Chronic graft nephropathy	456	131	NS (p:0.5)
Graft loss	954	277	NS (p:0.6)
Chronic Rejection	401	114	
Vascular/Urological	31	10	
Infectious	32	11	
Renal Disease Relapse	7	0	
Acute Rejection	16	5	
Death with functioning graft	356	107	
Lack of compliance	15	5	
Never-functioning kidney	96	25	
Death cause			NS (p:0.9)
Cardiovascular	159	45	
Infectious	134	45	
Hepatic insufficiency	20	7	
Neoplasia	64	20	
Unknown	200	54	

SRA – single renal artery; MRA – multiple renal artery; cAR – clinical acute rejection; bAR – biopsied acute rejection; NS – not significant

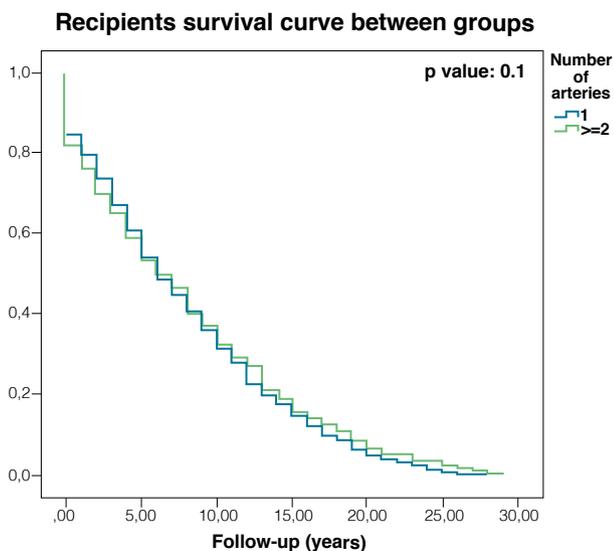
**Table 6:** Creatinine serum value and clearance using the Cockcroft-Gault formula between groups

Time	Variables	Number of renal arteries		p value
		SRA	MRA	
1 month	Cr (mg/dL)	1.6 ± 1.0	1.6 ± 1.1	NS (p:0.9)
	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	63.9 ± 24.2	63.1 ± 23.1	NS (p:0.4)
6 months	Cr (mg/dL)	1.6 ± 3.5	1.4 ± 0.5	NS (p:0.4)
	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	65.7 ± 22.6	65.6 ± 22.5	NS (p:0.9)
12 months	Cr (mg/dL)	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.7	NS (p:0.5)
	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	67.4 ± 22.8	65.9 ± 22.9	NS (p:0.1)
5 years	Cr (mg/dL)	1.5 ± 0.7	1.5 ± 0.7	NS (p:0.8)
	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	69.4 ± 24.3	68.1 ± 23.1	NS (p:0.5)
10 years	Cr (mg/dL)	1.9 ± 8.6	1.4 ± 0.8	NS (p:0.4)
	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	74.0 ± 28.8	72.7 ± 25.3	NS (p:0.6)

SRA – single renal artery; MRA – multiple renal artery; Cr – creatinine, GFR – glomerular filtration rate; NS – not significant

at 5 years varied from 70% to 88.6%.<sup>8</sup> Gawish *et al*<sup>9</sup> showed also no differences in graft survival between groups as well as Benedetti *et al*.<sup>10</sup> The most recent meta-analysis<sup>6</sup> showed higher 1-year graft survival (93.2%) but lower 5-year graft sur-

vival (81.4%). However, this meta-analysis included studies that could have only 50 patients. So, that fact could introduce some heterogeneity. Nevertheless, like the meta-analysis, long-term outcomes were comparable between groups.



**Figure 1:** Comparison of recipient's survival curves between groups (Kaplan-Meier curve).

**Table 7:** Graft Survival time according to the type of arterial anastomosis adopted for multiple renal arteries graft anastomosis

Type of arterial anastomosis	Graft survival time (years)	p value
Ex-vivo bench surgery techniques	7.7±7.2	NS (p:0.07)
In vivo sequential anastomosis	5.5±5.4	
Mixed Techniques	7.0±4.8	
NS: not significant		

## Conclusion

Multiple renal artery grafts were not a problem in our unit: despite needing a longer operative time, higher cold ischemia time and higher blood transfusions rate, the short and long-term outcomes were comparable between groups, allowing to be used safely and with results similar to single renal artery grafts. ●

## Ethical Disclosures

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

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

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

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).

## 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 os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e 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.

## \*Corresponding author/\*Autor Correspondente:

João André Mendes Carvalho

Address: Rua Paulo Quintela, Lote 6, 7º B, 3030-393 Coimbra

E-mail: joao.andre.mendes.carvalho@gmail.com

Recebido/Received: 2018-03-22

Aceite/Accepted: 2018-06-04

## REFERENCES

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2093–109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x.
2. Novick AC, Magnusson M, Braun WE. Multiple-artery renal transplantation; emphasis on extracorporeal methods of donor arterial reconstruction. *J Urol*. 1979; 122:731.
3. Paragi PR, Klaassen Z, Fletcher HS, Tichauer M, Chamberlain RS, Wellen JR, et al. Vascular constraints in laparoscopic renal allograft: comparative analysis of multiple and single renal arteries in 976 laparoscopic donor nephrectomies. *World J Surg*. 2011; 35: 2159–66. doi: 10.1007/s00268-011-1168-6.
4. Hsu TH, Hsu THS, Su L, Trock BJ, Kavoussi LR. Impact of renal artery multiplicity on outcomes of renal donors and recipients in laparoscopic donor nephrectomy. *Urology*. 2003; 61:323–7.
5. Taghizadeh Afshari A, Mohammadi Fallah MR, Alizadeh M, Alizadeh M, Makhdoomi K, Rahimi E, et al. Outcome of kidney transplantation from living donors with multiple renal arteries versus single renal artery. *Iran J Kidney Dis*. 2016; 10:85-90.
6. Zorgdrager M, Krikke C, Hofker SH, Leuvenink HG, Pol RA. Multiple renal arteries in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transplant*. 2016; 21:469-78.
7. Shapiro R, Simmons RL, Starzl TE. In: Shapiro R, editor. *The transplant procedure: Renal transplantation*. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p. 103-40.
8. Chabchoub K, Mhiri MN, Bahloul A, Fakhfakh S, Ben Hmida I, Hadj Slimen M, et al. Does kidney transplantation with multiple arteries affect graft survival? *Transplant Proc*. 2011; 43:3423-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.027.
9. Gawish AE, Donia F, Samhan M, Halim MA, Al-Mousawi M. Outcome of renal allografts with multiple arteries. *Transplant Proc*. 2007; 39:1116-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.03.067
10. Benedetti E, Troppmann C, Gillingham K, Sutherland DE, Payne WD, Dunn DL, et al. Short- and long-term outcomes of kidney transplants with multiple renal arteries. *Ann Surg*. 1995; 221:406-414



## Metabolomics and Bladder Cancer: Current State and Future Perspectives

### Metabolómica no Carcinoma da Bexiga: Estado Atual e Perspetivas Futuras

Hugo Antunes<sup>1\*</sup>, Edgar Tavares-da-Silva<sup>1,2,3</sup>, Inês Marques<sup>2,3</sup>, João Carvalho<sup>1</sup>, Ana Margarida Abrantes<sup>2,3</sup>, Marco Alves<sup>4</sup>, Maria Filomena Botelho<sup>2,3</sup>, Arnaldo Figueiredo<sup>1,2</sup>

#### Abstract

**Introduction:** Bladder cancer is the ninth common tumor worldwide and the most common malignant carcinoma of urinary system with an increasing incidence. Despite the high frequency and mortality associated with this carcinoma, little has evolved recently regarding the diagnosis and management of this type of tumor. In fact, cystoscopy and cytology are still standards for bladder cancer detection. The development of less invasive and more reliable diagnostic techniques of bladder cancer than cystoscopy and cytology is critical. In this sense, metabolomics has recently emerged as a promising technique for the diagnosis and orientation of oncological diseases.

**Evidence Acquisition:** We searched PubMed, Medline and Web of Science for studies about metabolomics and bladder cancer published before October 2017. We performed a review of the literature, trying to clarify what is already known about the application of metabolomics in bladder cancer and what are the future prospects.

**Evidence Synthesis:** The spectral acquisition is made using predominantly two analytic platforms: nuclear magnetic resonance and mass spectrometry. Regarding to bladder cancer, several metabolites were associated with the presence of bladder cancer, leading to the creation of a metabolomic profile capable of distinguishing between bladder cancer patients and control. Besides the diagnosis, the metabolomic has also been studied to stratify bladder cancer according to its aggressiveness. In this sense there are studies that used metabolomic analysis to distinguish between low-grade and high-grade bladder cancer. One investigation showed that the levels of carnitine were higher in muscle-invasive bladder cancer than in nonmuscle-invasive bladder cancer, which suggests that they may be correlated with bladder cancer aggressiveness.

**Conclusion:** Biomarkers detected by metabolomics give an insight into cancer biology and tapped properly this can lead to new strategies for bladder cancer diagnosis and new drugs discovery.

#### Resumo

**Introdução:** O carcinoma da bexiga é o nono tumor mais comum em todo o mundo e o tumor mais comum do sistema urinário com incidência crescente. Apesar da alta frequência e mortalidade associada a este tumor, pouco evoluiu recentemente quanto ao diagnóstico e tratamento desta patologia. De facto, a cistoscopia e a citologia urinária ainda são os métodos preconizados para a detecção do carcinoma da bexiga. O desenvolvimento de técnicas diagnósticas menos invasivas e mais confiáveis é fundamental. Nesse sentido, a metabolómica surgiu recentemente como uma técnica promissora para o diagnóstico e orientação de doenças oncológicas.

**Aquisição de Evidências:** Fizemos uma pesquisa exaustiva dos estudos sobre metabolómica e carcinoma da bexiga publicados antes de Outubro de 2017, recorrendo à base bibliográfica da PubMed, Medline e Web of Science. Realizamos uma revisão da literatura, tentando esclarecer o que já é conhecido sobre a aplicação da metabolómica no carcinoma da bexiga e quais as perspectivas futuras.

**Síntese de Evidências:** A aquisição espectral é feita usando predominantemente duas plataformas analíticas: ressonância magnética e espectrometria de massa. No que diz respeito ao carcinoma da bexiga, vários metabolitos foram associados à presença de tumor, levando à criação de um perfil metabolómico capaz de identificar os pacientes com carcinoma da bexiga. Além do diagnóstico, a metabolómica também foi estudada para estratificar os casos de carcinoma da bexiga de acordo com sua agressividade. Neste sentido, existem estudos que utilizaram a análise metabolómica para distinguir entre tumores vesicais de baixo e alto grau. Uma investigação mostrou que os níveis de carnitina foram maiores nos doentes com carcinoma da bexiga músculo-invasivo do que naqueles com tumores não invasivos, o que sugere que estes achados podem estar correlacionados com a agressividade tumoral.

**Conclusão:** Os biomarcadores detectados pela metabolómica fornecem uma visão da biologia tumoral e usados de forma adequada poderão levar ao desenvolvimento de novas estratégias para o diagnóstico e tratamento do carcinoma da bexiga.

<sup>1</sup>Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia (CIMAGO), Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Instituto Biomédico de Investigação da Luz e da Imagem (IBILI), Coimbra, Portugal

<sup>4</sup>Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal



**Keywords:** Biomarkers, Tumor; Metabolome; Metabolomics; Urinary Bladder Neoplasms.

**Palavras-chave:** Biomarcadores Tumorais; Metaboloma; Metabolómica; Neoplasias da Bexiga Urinária.

## Introduction

Bladder cancer (BC) is the ninth common tumor worldwide<sup>1,2</sup> and the most common malignant carcinoma of urinary system with an increasing incidence.<sup>3</sup> Most of BC cases (about 75%) are non-invasive low-grade and high-grade urothelial papillomas with high recurrence rates after surgical resection. The remaining cases are muscle-invasive BC that present an aggressive behavior with high rate of metastization.<sup>4</sup> Whereas low-grade papillary urothelial carcinoma progresses only in a minority of patients, those with high-grade nonmuscle-invasive bladder cancer (NMIBC) have a markedly increased risk of progression.<sup>5</sup> Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) is an aggressive disease associated with high morbidity and mortality. Primary treatment in these cases includes radical cystectomy and bilateral regional lymph node dissection with or without neoadjuvant chemotherapy.<sup>6</sup> Despite the high frequency and mortality associated with this carcinoma, little has evolved recently regarding the diagnosis of this type of tumor. In fact, cystoscopy and cytology are still standards for BC detection. Cystoscopy is an invasive and costly procedure.<sup>7</sup> Cytology is a noninvasive method used in the diagnosis of BC in conjunction with cystoscopy. Although cytology has high specificity, its sensitivity is reduced, particularly in low-grade tumors.<sup>8</sup> Furthermore, the follow-up of patients with NMIBC is also done with regular cystoscopy and urinary cytology, which has increased costs for hospitals and patients. Thus, the development of less invasive and more reliable diagnostic techniques of BC than cystoscopy and cytology is critical. Several candidate protein markers for BC have been identified from urine and BC cells, however the sensitivity and specificity of these markers are not superior to existing detection methods.<sup>9-11</sup> Thus, the development of new markers for diagnosis and follow-up of patients with BC is in need.

Metabolomics has recently emerged as a promising technique for the diagnosis and orientation of oncological diseases, given its noninvasive sampling characteristics and robust analytical feasibility.<sup>12</sup> Metabolomics can be defined as the nontargeted analysis of all of the small molecule metabolites produced by the body. These compounds are generally accepted to be  $\leq 1500$  Da and to include peptides, oligonucleotides, sugars, nucleosides, organic acids, ketones, aldehydes, amines, amino acids, lipids, steroids, and alkaloids, and in some cases drugs or xenobiotic.<sup>13</sup> At the basis of the development of metabolomics applied to the study of cancer is the principle of that most of the metabolic processes in the body, such as those involving energetics and amino acid catabolism, are common to all living cells. In addition,

cancer cells show likely a wide range of changes in metabolic pathways such as glycolysis, amino acid metabolism, and fatty-acid oxidation.<sup>13</sup>

The entire qualitative collection of metabolites in a biological sample is called "metabolome", which is very dynamic.<sup>14</sup> Metabolites represent the end products of cellular biochemical and physiological processes. Thus, the study of metabolome in combination with transcriptomics and proteomics will help to better understand the pathogenesis of the disease and consequently will also help to find more appropriate treatment approaches.<sup>14</sup> So, exploring cancer metabolome seems to be an effective way to understand the phenotypic changes associated with cancer.<sup>15</sup>

The interest in metabolomics has increased exponentially in last years, and there are already several studies on novel cancer biomarkers discovered by metabolomics in various types of cancers. A study focused on lung cancer, investigating the metabolic profile of patients with benign and malignant nodules, was able to identify 14 metabolites associated with malignant pulmonary nodules.<sup>16</sup> Another study used the serum metabolic profile to categorize breast cancer patients as responders or non-responders to chemotherapy.<sup>17</sup> They found the concentration of four metabolites was significantly different in patients and controls when comparing response to chemotherapy. The metabolites correctly identified 80% of the patients whose tumors did not show complete response to chemotherapy.

Several studies of metabolomics have also been developed in the area of urological tumors. A recent study found 8 metabolites whose concentrations exhibited statistically significant differences when comparing the urinary metabolomic profiles of prostate cancer (PCa) and individuals diagnosed with benign prostatic hyperplasia (BPH). They found that urine from PCa patients, compared with individuals diagnosed with BPH, was characterized by increased concentrations of branched-chain amino acids (BCAA), glutamate and pseudouridine, and decreased concentrations of glycine, dimethylglycine, fumarate, 4-imidazole-acetate and one unknown metabolite.<sup>18</sup> Many studies have also been developed in BC to find metabolites that can improve the management of patients with BC.<sup>19,20</sup> Thus, the objective of this study is to review the application of metabolomics in BC, seeking to assess the current state and future prospects.

## Evidence Acquisition

We searched PubMed, Medline and Web of Science for studies about metabolomics and BC published before October 2017. We used the following search strings: metabolic profil-

**Table 1:** Characteristics and major findings of metabolomic studies in bladder cancer

Study	Year	Method	Patients/ Controls	Metabolites identified	Key metabolites	Major findings
Kim <i>et al</i> <sup>28</sup>	2010	GC-MS	11/8	21	$\beta$ -aminoisobutyric acid, pyroglutamic acid, tyrosine, and glycine	The patient star pattern of 21 amino acids was badly distorted compared with the controls
Srivastava <i>et al</i> <sup>28</sup>	2010	H-NMR	33/37	11	Taurine, hippurate and citrate	Significant decrease in concentrations of hippurate and citrate and increase in that of taurine were observed in bladder cancer urine samples
Pasikanti <i>et al</i> <sup>29</sup>	2010	GC-MS	24/51	15	Senecioic acid, 2-butenedioic acid, ribonic acid, 2,5-furandicarboxylic acid, melibiose, sumiki's acid, uridine, 2-propenoic acid, glycerol, gluconic acid, valerate, fructose, Lvaline, citric acid, ribitol	AUC 0.90; Sensitivity 92%; Specificity 80%
Huang <i>et al</i> <sup>40</sup>	2011	LC-MS	27/32	14	Component I; carnitine C9:1 and hippuric acid	AUC 0.96; Sensitivity 92.6%; Specificity 96.9%
Pasikanti <i>et al</i> <sup>19</sup>	2013	GC-MS	38/61	46	Tryptophan, anthranilic acid, quinolinic acid, p-cresol, vanillylmandelic acid, 3,4-dihydroxy-phenylpyruvate, uridine, pseudouridine, 2-aminoisobutyric acid, citric acid	AUC 0.88; Sensitivity 71%; Specificity 100%
Alberice <i>et al</i> <sup>24</sup>	2013	LC-MS	N/A	27	Betaine, cysteine, histidine, tyrosine, phenylalanine, tryptophan, carnosine, decanoylcarnitine, uric acid; trimethyllysine, N-acetyl tryptophan, dopa-quinone, leucine and hypoxanthine	27 metabolite features were significantly different for distinguishing tumor stage and recurrence
Jin <i>et al</i> <sup>29</sup>	2014	LC-MS	138/121	12	Succinate, pyruvate, oxoglutarate, carnitine, phosphoenolpyruvate, trimethyllysine, melatonin, isovaleryl-carnitine, glutaryl carnitine, octenoyl-carnitine, decanoylcarnitine, acetylCoA	12 differential metabolites between the bladder cancer and control groups were found. Sensitivity 91.3% and specificity 92.5%
Wittmann <i>et al</i> <sup>33</sup>	2014	LC-MS / GC-MS	Cohort 1:66:266 Cohort 2:29:79	587	Lactate, palmitoyl sphingomyelin, adenosine, succinate, phosphocholine, guanidinoacetate, arachidonate, spermine, cytosine, spermidine	25 candidate biomarkers were tested, of which 4 metabolites provided the strongest predictive power

ing, bladder cancer, nuclear magnetic resonance spectrometry and mass spectrometry. We performed a review of the literature, trying to clarify what is already known about the application of metabolomics in BC and what are the future prospects.

## Evidence Synthesis

**Methods of metabolite evaluation:** A metabolomics approach includes steps of sample collection, sample preparation, spectral acquisition and data analysis.<sup>21</sup> With regard to sample collection, several biological tissues may be used for the evaluation of metabolites. Examples of such biological specimens are urine, feces, tissues, blood, saliva sputum,

seminal fluid and cerebrospinal fluid.<sup>21</sup> Sample preparation is essential to remove the chemicals of interest from a complex matrix. This preparation increases sensitivity, specificity and robustness of the technique. This sample preparation may be as simple as filtration and protein removal or as complex as multistep orthogonal workflows.<sup>21</sup>

The spectral acquisition is made using predominantly two analytic platforms: nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectrometry (MS).<sup>15,21</sup> There are other methods that can be used in this analysis, however the characteristics of NMR and MS have made these two platforms the most commonly used methods for metabolomics studies.<sup>21</sup> Both techniques



allow extensive and rapid analysis of small molecule metabolites.<sup>22</sup> MS can be coupled with a separation technique such as gas chromatography (GC-MS), liquid chromatography (LC-MS) or capillary electrophoresis (CE-MS).<sup>23</sup>

NMR is considered the gold-standard method for analyze identification and gives a directly quantitative measurement relating amount of analyte to signal.<sup>24</sup> This technique has undergone rapid improvements with the development of stronger magnets resulting in increased field strength, hyperpolarization techniques leading to increased signal to noise and advanced pulse techniques resulting in narrower resonances. With the use of ultra-shielded magnets, it is possible to combine flow-injection NMR and MS to a total analysis system with minimized space requirements and controlled by single software.<sup>21</sup>

On the other hand, MS plays a pivotal role in metabolomic evaluation due to its high sensitivity and widespread availability.<sup>25</sup> The ionization mode selected has a significant effect on the metabolic profile that is obtained.<sup>25</sup> In MS analysis, molecules are ionized and introduced into mass spectrometer, then separated and analyzed resulting in the determination of the mass-to-charge ratio ( $m/z$ ). A single analyte may give rise to multiple  $m/z$  values due to multiple charge states and adduct formation resulting in collinear values. It should be noted that MS is not inherently a quantitative tool. Metabolite identification has been significantly improved with accurate databases and tandem MS fragmentation information. Although, this still remains a very labor-intensive endeavor, particularly for lipid-derived metabolites.<sup>21</sup> GC-MS and LC-MS are perhaps the most commonly used platforms in metabolomics of cancer samples. GC-MS is used to the analysis of low molecular weight metabolites.<sup>26</sup> LC-MS is applied to the analysis of non-volatile chemicals, therefore it is complementary to GC-MS.<sup>26</sup> Lastly, CE-MS is useful to the separation and detection of polar or ionic compounds in low sample volumes.<sup>23</sup>

Thus, NMR instruments coupled with LC-MS represent the ultimate metabolomics tool by providing overlapping and no overlapping information. NMR is the main instrument in the quantitative analysis of highly abundant small molecules and is able to give an overview of changes in biological sample without prior knowledge. MS, on the other hand, is the dominant technique for the analysis of compounds at low abundance.<sup>21</sup> In conclusion, different analytical platforms are suited to different types of samples. Besides that, it is crucial to choosing the right analytical platform for the application, choosing the correct way to prepare a sample based on its type and the instrument to be employed for the experiment.<sup>23</sup>

**Current trends in BC management:** Several studies have been developed recently in the search to find biomarkers that allow an early diagnosis of BC, as well as the identification of metabolites capable of predicting the response to chemo-

therapy or relapse risk. The most important studies and their major findings are listed in Table 1. Regarding the diagnosis several studies have compared the metabolic profile of urine samples in patients with BC and control patients. Issaq *et al*<sup>27</sup> using a LC-MS method were able to correctly identify 48 of 48 controls and 41 of 41 bladder cancer patients. In another study, Srivastava *et al* using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy found significant variations in urine concentrations of hippurate, citrate and taurine in BC patients compared with controls.<sup>28</sup> Jin *et al*<sup>29</sup> defend in their work that patients with BC could be clearly distinguished from patients from the control groups on the basis of their metabolomic profiles. This group goes further and argues that patients with MIBC could also be distinguished from patients with NMIBC through the evaluation of its metabolomic profile. In this same study, it was evaluated the performance of the used multivariate model in the diagnosis of BC. The orthogonal projections to latent structure-discriminant analysis (OPLS-DA) model with one predictive and two orthogonal components separated the cancer groups (NMIBC and MIBC) reasonably well ( $R^2 = 0.875$  and  $Q^2 = 0.355$ ).<sup>29</sup> Their prediction model showed a sensitivity of 91.3% and a specificity of 92.5%. Shen and colleagues<sup>30</sup> identified three BC upregulated metabolites: nicotinic acid, trehalose, AspAspGlyTrp and three post-surgery BC downregulated metabolites: inosinic acid, ureidosuccinic acid and GlyCysAlaLys. They also found that analysis of six post-surgery BC urine samples showed that these BC-metabolomic features reverted to normal state after tumor resection, suggesting that they reflect metabolomic features associated with BC. Several other studies have been developed with the aim of finding a metabolic profile that allows the identification of BC using different sample types: urine, plasma or serum and bladder tissue.<sup>19,20,31-33</sup>

Although most studies have focused on the diagnosis of BC, some studies have also shown the usefulness of metabolomics in the classification of tumors in function of their aggressiveness. Jin and colleagues, in the same work referred to above<sup>29</sup> showed that the levels of carnitine were higher in MIBC than NMIBC, which suggests that they may be correlated with BC aggressiveness.

In another study, investigators used both LC-MS and CE-MS of urine and identified that a total of 27 metabolites were significantly different between patients who developed tumor recurrence and those who did not.<sup>34</sup> A recent study<sup>35</sup> shows distinct profiles of nonmuscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. They found that MIBC appears to preferentially enhance cyclooxygenase and lipoxygenase signaling, increase heme catabolism and alter nicotinamide adenine dinucleotide synthesis with a possible influence from associated inflammatory cells. Bansal *et al* could differentiate LG from HG with 97% sensitivity and 99% specificity, using <sup>1</sup>H NMR-derived serum data.<sup>36</sup> The changes in some metabolites



such as lactate, tyrosine, glycine, carnitine and others were consistent with BC aggressiveness and stage of metastasis. These results suggest that different stages/grades of BC might generate different metabolic profiles.<sup>37</sup>

**Future perspectives:** Despite the recent findings and growing interest in the study of metabolomics, its application in clinical practice requires further investigation. At this time the application of metabolomics in cancer research still presents some limitations. In fact, the studies performed so far have been carried out with few patients and with small validation cohorts that makes it difficult to apply the metabolomics in clinical practice. Additionally, there is some inconsistency between biomarkers identified among studies, even when the same specimens were analyzed.<sup>37</sup> Thus, in the future it will be necessary to find ways to overcome these limitations in order to apply the metabolomics in clinical practice. However, metabolomics presents as a tool with enormous future potential. Several markers have been developed at DNA, RNA and protein levels to BC diagnosis, however its sensitivity, specificity and accessibility were not yet acceptable in order to alter the BC diagnosis paradigm.<sup>41</sup> Thus, future research should not only look for ways to standardize the diagnosis but also find ways to distinguish LG and HG tumors. Another area to be explored in the future is the ability of the metabolomics to help identify the main metabolic pathways involved in tumor progression and thus allows the discovery of new therapeutic targets. In regard to this subject, there are already some studies using metabolomics to try to predict the response to chemotherapy in other types of tumors. Fujimura *et al*<sup>42</sup> used a metabolic approach to analyze gemcitabine resistance verified in some pancreatic cancer patients. This study identified metabolites related to several metabolic pathways such as amino acid, nucleotide, energy, cofactor, and vitamin pathways. Decreases in glutamine and proline levels as well as increases in aspartate, hydroxyproline, creatine, and creatinine levels were observed in chemoresistant cells. Metabolites identified in this work may serve as biomarkers capable of predicting sensitivity to gemcitabine, which has so far been part of the standard therapy for metastatic BC. Another study, focused on gastric carcinoma, described a metabolic approach for chemosensitivity prediction in a human xenograft model of gastric cancer treated with cisplatin and 5-fluorouracil.<sup>43</sup> With the use of MS techniques this study proposed 18 chemosensitivity metabolites for gastric cancer. Therefore, it seems that the metabolomics, perhaps in combination with proteomics and genomics, will play a crucial role in future discoveries of new treatments for cancer, including BC.

### Conclusion

Our review has several limitations. The possibility of publication bias exists, and eligible studies may have been omitted

despite a careful literature search. In some of the studies presented, tumor stages and grades were not elaborated. Thus, evaluating the diagnostic effects of these potential biomarkers was difficult.

The use of metabolomics in BC management still needs improvement, but it remains a promising option. Biomarkers detected by metabolomics give an insight into cancer biology and tapped properly this can lead to new strategies for BC diagnosis and new drugs discovery. Further studies are needed to understand in a concrete way the extent to which metabolomics can be integrated into the clinical practice of patients with BC. ●

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors report no conflict of interest. Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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

### 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.

### \*Corresponding Author/\*Autor Correspondente

Hugo Manuel Pontes Antunes  
Address: Rua Padre Sebastião, n° 12  
2°C, 3040-376 Coimbra, Portugal  
E-mail: hugoantunes4@gmail.com

Recebido/Received: 2017-11-23

Aceite/Accepted: 2018-04-22

### REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-E386.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7-30.
4. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1477-501.
5. Kamat AM, Mathew P. Bladder cancer: imperatives for personalized medicine. *Oncology*. 2011;25:951-8, 960.
6. Lobo N, Mount C, Omar K, Nair R, Thurairaja R, Khan MS. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2017;11:476-80.
7. van der Poel H, Debruyne F. Can biological markers replace cystoscopy? An update. *Curr Opin Urol*. 2001;11:503-9.
8. Konety BR. Molecular markers in bladder cancer: a critical appraisal. *Urol Oncol*. 2006;24:326-37.
9. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005;66(Suppl.1):35-63.
10. Bolenz C, Lotan Y. Molecular biomarkers for urothelial carcinoma of the bladder: challenges in clinical use. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5:676-85.
11. Kim WJ, Bae SC. Molecular biomarkers in urothelial bladder cancer. *Cancer Sci*. 2008;99:646-52.
12. Burton C, Ma Y. Current trends in cancer biomarker discovery using urinary metabolomics: achievements and new challenges. *Curr Med Chem*. 2017 (in press). doi: 10.2174/0929867324666170914102236.
13. Aboud OA, Weiss RH. New opportunities from the cancer metabolome.



- Clin Chem. 2013;59:138-46.
14. Jacob M, Lopata AL, Dasouki M, Abdel Rahman AM. Metabolomics toward personalized medicine. *Mass Spectrom Rev.* 2017 (in press). doi:10.1002/mas.21548.
  15. Patel S, Ahmed S. Emerging field of metabolomics: Big promise for cancer biomarker identification and drug discovery. *J Pharm Biomed Anal.* 2015;107:63-74.
  16. Gao L, Wen Z, Wu C, Wen T, Ong CN. Metabolic profiling of plasma from benign and malignant pulmonary nodules patients using mass spectrometry-based metabolomics. *Metabolites.* 2013;3:539-551.
  17. Shen J, Yan L, Liu S, Ambrosone CB, Zhao H. Plasma metabolomic profiles in breast cancer patients and healthy controls: by race and tumor receptor subtypes. *Transl Oncol.* 2013;6:757-65.
  18. Pérez-Rambla C, Puchades-Carrasco L, García-Flores M, Rubio-Briones J, López-Guerrero JA, Pineda-Lucena A. Non-invasive urinary metabolomic profiling discriminates prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *Metabolomics.* 2017;13:52.
  19. Pasikanti KK, Esuvaranathan K, Hong Y, Ho PC, Mahendran R, Raman Nee Mani L, et al. Urinary metabolotyping of bladder cancer using two-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2013;12:3865-73.
  20. Tripathi P, Somashekar BS, Ponnusamy M, Gursky A, Dailey S, Kunju P, et al. HR-MAS NMR tissue metabolomic signatures cross-validated by mass spectrometry distinguish bladder cancer from benign disease. *J Proteome Res.* 2013;12:3519-28.
  21. Snyder NW, Mesaros C, Blair IA. Translational metabolomics in cancer research. *Biomark Med.* 2015;9:821-34.
  22. Cheng Y, Yang X, Deng X, Zhang X, Li P, Tao J, et al. Metabolomics in bladder cancer: a systematic review. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:11052-63.
  23. Armitage EG, Barbas C. Metabolomics in cancer biomarker discovery: Current trends and future perspectives. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;87:1-11.
  24. Barding GA, Salditos R, Larive CK. Quantitative NMR for bioanalysis and metabolomics. *Anal Bioanal Chem.* 2012;404:1165-79.
  25. Gika HG, Theodoridis GA, Plumb RS, Wilson ID. Current practice of liquid chromatography-mass spectrometry in metabolomics and metabolomics. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;87:12-25.
  26. Halket JM, Waterman D, Przyborowska AM, Patel RKP, Fraser PD, Bramley PM. Chemical derivatization and mass spectral libraries in metabolic profiling by GC/MS and LC/MS/MS. *J Exp Botany.* 2005;56:219-43.
  27. Issaq HJ, Nativ O, Waybright T, Luke B, Veenstra TD, Issaq EJ, et al. Detection of bladder cancer in human urine by metabolomic profiling using high performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J Urol.* 2008;179:2422-6.
  28. Srivastava S, Roy R, Singh S, Kumar P, Dalela D, Sankhwar SN, et al. Taurine - a possible fingerprint biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: A pilot study by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Cancer Biomark.* 2010;6:11-20.
  29. Jin X, Yun SJ, Jeong P, Kim IY, Kim WJ, Park S. Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics. *Oncotarget.* 2014;5:1635-45.
  30. Shen C, Sun Z, Chen D, Su X, Jiang J, Li G, et al. Developing urinary metabolomic signatures as early bladder cancer diagnostic markers. *Omi A J Integr Biol.* 2015;19:1-11.
  31. Dettmer K, Vogl FC, Ritter AP, Zhu W, Nürnberg N, Kreutz M, et al. Distinct metabolic differences between various human cancer and primary cells. *Electrophoresis.* 2013;34:2836-47.
  32. Conde VR, Oliveira PF, Nunes AR, Rocha CS, Ramalhosa E, Pereira JA, et al. The progression from a lower to a higher invasive stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp Cell Res.* 2015;335:91-8.
  33. Wittmann BM, Stirdivant SM, Mitchell MW, Wulff JE, McDunn JE, Li Z, et al. Bladder cancer biomarker discovery using global metabolomic profiling of urine. *PLoS One.* 2014;9: e115870.
  34. Alberice JV, Amaral AFS, Armitage EG, Lorente JA, Algaba F, Carrilho E, et al. Searching for urine biomarkers of bladder cancer recurrence using a liquid chromatography-mass spectrometry and capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics approach. *J Chromatogr A.* 2013;1318:163-70.
  35. Sahu D, Lotan Y, Wittmann B, Neri B, Hansel DE. Metabolomics analysis reveals distinct profiles of nonmuscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Med.* 2017; 6:2106-20.
  36. Bansal N, Gupta A, Mitash N, Shakya PS, Mandhani A, Mahdi AA, et al. Low- and high-grade bladder cancer determination via human serum-based metabolomics approach. *J Proteome Res.* 2013;12:5839-50.
  37. Rodrigues D, Jerónimo C, Henrique R, Belo L, de Lourdes Bastos M, de Pinho PG, et al. Biomarkers in bladder cancer: A metabolomic approach using in vitro and ex vivo model systems. *Int J Cancer.* 2016;139:256-68.
  38. Kim JW, Lee G, Moon SM. Metabolomic screening and star pattern recognition by urinary amino acid profile analysis from bladder cancer patients. *Metabolomics.* 2010;6:202-6.
  39. Pasikanti KK, Esuvaranathan K, Ho PC, Mahendran R, Kamaraj R, Wu QH, et al. Noninvasive urinary metabolomic diagnosis of human bladder cancer. *J Proteome Res.* 2010;9:2988-95.
  40. Huang Z, Lin L, Gao Y, Chen Y, Yan X, Xing J, et al. Bladder cancer determination via two urinary metabolites: a biomarker pattern approach. *Mol Cell Proteomics.* 2011;10:M1111.007922.
  41. Ghafouri-Fard S, Nekooheh L, Motevaseli E. Bladder cancer biomarkers: review and update. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:2395-403.
  42. Fujimura Y, Ikenaga N, Ohuchida K, Setoyama D, Irie M, Miura D, et al. Mass spectrometry-based metabolic profiling of gemcitabine-sensitive and gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Pancreas.* 2014;43:311-8.
  43. Wang X, Yan SK, Dai WX, Liu XR, Zhang WD, Wang JJ. A metabolomic approach to chemosensitivity prediction of cisplatin plus 5-fluorouracil in a human xenograft model of gastric cancer. *Int J Cancer.* 2010;127:2841-50.



## Idiopathic Cavernal Abscess: An Uncommon Case Report Abscesso Cavernal Idiopático: Um Caso Clínico Involgar

Pedro Simões de Oliveira\*, Tiago Ribeiro de Oliveira, Sandro Gaspar, David Martinho, Francisco Martins, Tomé Lopes

### Abstract

*Cavernal abscess is an uncommon condition. It can be idiopathic or with an underlying cause. Surgical drainage and systemic antibiotics remain the first line of treatment regarding long-term sequelae.*

*The authors report a rare case of a 51-year-old man with a bilateral cavernal abscess with no underlying cause. The patient was treated with surgical drainage and systemic antibiotics. Culture of pus was positive for *Staphylococcus aureus*. There were no sequelae at six-month follow-up.*

**Keywords:** Abscess; Drainage; Penile Diseases.

### Introduction

Abscess of the corpus cavernosum is an unusual condition, with few cases reported in the literature. It can be idiopathic or in association with penile trauma,<sup>1,2</sup> intracavernous injection therapy,<sup>3</sup> foreign bodies, priapism, local or disseminated infection or in association with underlying disease such as diabetes. The most commonly implicated organisms include *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Fusibacteria* and *Bacteroides*.<sup>4</sup> First line therapy includes surgical drainage and systemic antibiotics. We report a case of bilateral cavernal abscess due to *Staphylococcus aureus*, with no identifiable cause, treated successfully with surgical drainage and systemic antibiotics without long-term sequelae.

### Case Report

A 51-year-old previously healthy man presented to the Emergency Department (ED) with a 2-week history of worsening perineal and scrotal swelling, local pain, dysuria and weakening of his urinary stream. He had been evaluated at an outside facility and discharged on oral ciprofloxacin. Five days later, due to worsening of the symptoms, fever (40°C) and chills, he presented in our ED. He had no history of prior genitourinary instrumentation, cavernal injection therapy, or lower urinary tract symptoms as well as unprotected sexual intercourse. There was no evidence of other active infection including dental abscess. On physical examination there was firmness and fluctuance of the perineum and scrotum (Fig. 1). Laboratory tests revealed leukocytosis (14.500/mm<sup>3</sup>), with 91% neutrophils, C-reactive protein was 13 mg/dL. The remaining chemistries and urine dipstick were unremarkable. A computed tomography (CT) scan of the pelvis showed a fluid collection involving the bilateral cavernal bodies (Fig. 2). Empiric therapy

### Resumo

O abscesso cavernal é uma patologia involgar. Pode ser idiopático ou de causa conhecida. A drenagem cirúrgica e a antibioterapia sistémica constituem a primeira linha de tratamento, tendo em conta as sequelas a longo prazo.

Os autores apresentam um caso de um homem de 51 anos com abscesso cavernal bilateral de causa desconhecida. O doente foi tratado com drenagem cirúrgica e antibióticos sistémicos. A cultura de pus foi positiva para *Staphylococcus aureus*. O doente não apresentou sequelas no seguimento a seis meses.

**Palavras-chave:** Abscesso; Doenças do Pénis; Drenagem.

with piperacilin-tazobactam was initiated and the patient underwent immediate surgical drainage through a midline perineal incision, with pus aspiration and copious washout performed and placement of a Penrose drain. The wound was allowed to heal by second intention, daily dressings were performed and the drain was removed after five days. He completed a 4-week course of intravenous piperacilin-tazobactam and was discharged.

Blood and urine culture yielded no growth. The aspirated pus culture was positive for *Staphylococcus aureus* sensitive to piperacilin-tazobactam, meropenem and amikacin. At six-month follow-up, the patient presented a completely healed wound, without penile deviation and maintained erectile function.

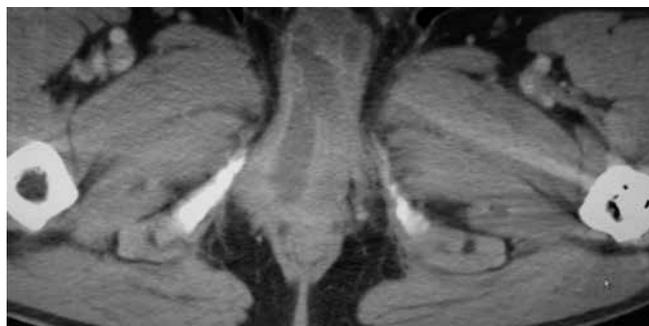
### Discussion

Cavernal abscess is an uncommon condition and has been described in association with penile trauma,<sup>1,2</sup> intracavernous injection therapy,<sup>3</sup> penile foreign bodies including penile prosthesis, priapism, hematological spread of infection from a distant site (ex: peri-odontal abscess) or following perineal or perianal abscess drainage or in association with underlying disease such as diabetes.<sup>4</sup> Other cases, when no underlying cause is identified, are considered idiopathic, and this condition has been reported very rarely in the literature. Several organisms have been isolated from abscess swabs, and a recent revision of cavernal abscess case reports by Dugdale *et al* identified *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Fusibacteria* and *Bacteroides* as the most common causal organisms. In our reported case, there was no identifiable cause, hence titled as idiopathic cavernal abscess. *Staphylococcus aureus* was isolated as the causal organism, which is one of the most common. The decision of empiric therapy with piperacilin-tazobactam was based on the worsening of the symptoms under ciprofloxacin, including high fever, and the suspicion

Serviço de Urologia, CHLN - Hospital de Santa Maria, Lisboa



**Figure 1:** Perineal and scrotal swelling.



**Figure 2:** CT scan with fluid collection involving the bilateral cavernosal bodies.

of progression to necrotizing fasciitis. Presentation includes local swelling and pain, and despite clinical suspicion, diagnosis can be confirmed through ultrasound, CT or magnetic resonance imaging (MRI). These techniques are useful not only for diagnosis but also to aid in image-guided aspiration.<sup>2-5</sup> Treatment with aspiration is minimally invasive, resulting in less long-term sequelae like erectile dysfunction, penile deviation or fibrosis of the corpus cavernosum.<sup>3-5</sup> Nevertheless, aspiration has a greater risk of abscess recurrence,<sup>4</sup> which, in persistent cases, including those treated with surgical drainage, penectomy may be necessary.<sup>6</sup> In the presented case, the decision of surgical drainage was made

based on the extension of the abscess, which was bilateral and multiloculated. Surgical drainage remains the first line therapy despite the risk of sequelae, namely erectile dysfunction, that may be treated with a penile prosthesis.<sup>5-7</sup> After surgical drainage, antibiotics were maintained for 4 weeks, based on antibiotic sensitivity test. The authors decided to maintain the same drug because all the other options were also broad-spectrum intravenous antibiotics. Antibiotherapy was maintained until inflammatory blood test and clinical signs normalization. Identifying causal organisms is important in order to adequate antibiotic therapy that must be given to all patients. ●

#### Responsabilidades Éticas

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

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

**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.

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

#### \*Corresponding Author/\*Autor Correspondente:

Pedro Simões de Oliveira  
Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa  
E-mail: pedrosimoesdeoliveira@gmail.com

Recebido/Received: 2017-05-29

Aceite/Accepted: 2018-04-01

#### REFERENCES

1. Al-Reshaid RA, Madbouly K, Al-Jasser A. Penile abscess and necrotizing fasciitis secondary to neglected false penile fracture. *Urol Ann.* 2010; 2: 86-8.
2. Palacios A, Masso P, Versos R, Osorio L, Carvalho LF, Soares J, et al. Penile abscess. Case report. *Arch Esp Urol.* 2006; 59: 809-11.
3. Kropman RF, de la Fuente RB, Venema PL, Van Imhoff WL. Treatment of corpus cavernosum abscess by aspiration and intravenous antibiotics. *J Urol.* 1993; 150: 1502-3.
4. Dugdale CM, Tompkins AJ, Reece RM, Gardner AF. Cavernal abscess due to *Streptococcus anginosus*: a case report and comprehensive review of the literature. *Curr Urol.* 2013; 7:5 1-6.
5. Sagar J, Sagar B, Shah DK. Spontaneous penile (cavernosal) abscess: case report with discussion of aetiology, diagnosis, and management with review of literature. *ScientificWorldJournal.* 2005; 5: 39-41.
6. Ehara H, Kojima K, Hagiwara N, Phuoc NB, Deguchi T. Abscess of the corpus cavernosum. *Int J Infect Dis.* 2007; 11: 553-4.
7. Dempster NJ, Maitra NU, McAuley L, Brown M, Hendry D. A unique case of penile necrotizing fasciitis secondary to spontaneous corpus cavernosal abscess. *Case Rep Urol.* 2013: 576146.



## Lipossarcoma do Cordão Espermatóico

### Spermatic Cord Liposarcoma

Raquel Catarino<sup>1\*</sup>, André Cardoso<sup>1</sup>, Carlos Ferreira<sup>1</sup>, Diogo Pereira<sup>1</sup>, Tiago Correia<sup>1</sup>, Manuel Cerqueira<sup>1</sup>, Frederico Carmo Reis<sup>1</sup>, Paulo Costa<sup>2</sup>, Rocha Almeida<sup>3</sup>, Rui Prisco<sup>1</sup>

### Resumo

**Introdução:** O lipossarcoma do cordão espermático é uma doença rara, com poucos casos descritos. Apresentamos dois casos clínicos de doentes com lipossarcoma do cordão espermático.

**Caso Clínico:** Caso 1: Doente de 76 anos, avaliado por uma massa inguinal esquerda indolor. O estudo imagiológico evidenciou uma massa sólida, com cerca de 38 x 31 cm na região inguinal esquerda. Caso 2: Doente de 55 anos, avaliado por uma massa escrotal esquerda indolor. Imagiologicamente apresentava lesão sólida com 28 x 27 cm, sugestiva de neoformação na dependência do epididimo esquerdo.

Ambos os doentes foram submetidos a orquidectomia radical com excisão local alargada. O exame histopatológico revelou lipossarcoma nas duas situações, tendo sido efetuado tratamento complementar com radioterapia adjuvante.

No seguimento efetuado, oito anos no caso 1 e quatro anos no caso 2, não ocorreu recidiva neoformativa local regional ou à distância.

**Conclusão:** O tratamento recomendado do lipossarcoma do cordão espermático é a orquidectomia radical com excisão local alargada. A radioterapia adjuvante reduz o número de recorrências local regionais e torna-se necessário um período longo de seguimento destes doentes, dada a elevada probabilidade de recorrência.

**Palavras-chave:** Cordão Espermatóico; Lipossarcoma; Neoplasias dos Genitais Masculinos; Orquidectomia.

### Introdução

Os tumores paratesticulares malignos são raros, com uma frequência estimada de 7% - 10% de todos os tumores intraescrotais. Na maioria dos casos, em cerca de 75%, estão localizados no cordão espermático. As lesões malignas do cordão são maioritariamente sarcomas, dos quais cerca de 5% a 7% são lipossarcomas.<sup>1,2</sup>

O lipossarcoma paratesticular, descrito pela primeira vez em 1952, é uma neoplasia maligna de tecido adiposo originada a partir de células mesenquimatosas primitivas do cordão

### Abstract

**Introduction:** Spermatic cord liposarcomas are rare diseases, with only a few reported studies published. In this study we present 2 clinical cases of spermatic cord liposarcoma.

**Case Report:** Case 1: A 76-years-old man was evaluated for a painless left inguinal mass. Imaging studies demonstrated a solid mass, of 38 x 31 cm, located in the left inguinal region.

Case 2: A 55-years-old men, evaluated for a painless left scrotal mass, with imaging studies demonstrating a solid lesion of 28 x 27 mm near the left testicle.

Both patients underwent left radical orchiectomy, with wide local excision. Histological examination revealed liposarcoma in both situations and the patients performed adjuvant radiotherapy.

The patients remain free of disease during follow-up, of eight years in case 1 and four years in the case 2.

**Conclusion:** The recommended treatment of spermatic cord liposarcomas is radical orchiectomy with wide local excision. Adjuvant radiotherapy can reduce the incidence of local recurrence. Considering the recurrence probability, a long follow-up period is recommended for these patients.

**Keywords:** Genital Neoplasms, Male; Liposarcoma; Orchiectomy; Spermatic Cord.

espermático.<sup>1</sup> Existem apenas cerca de 200 casos de lipossarcoma do cordão espermático publicados. A maioria dos casos é diagnosticada na idade adulta, mais comumente entre os 50 e 60 anos. Estes tumores são frequentemente insidiosos e assintomáticos, apresentam-se habitualmente como uma massa escrotal ou inguinal indolor e de crescimento lento. O diagnóstico diferencial deve incluir hérnia inguinal ou escrotal, hidrocelo, varicocele, epididimite e tumor testicular. A apresentação pode ser retardada, com diagnóstico mais tardio, dado o seu crescimento lento e ausência de sintomas.<sup>1,3</sup>

Dada a sua raridade, existem poucos estudos publicados sobre a avaliação diagnóstica e orientação terapêutica destes doentes. Descrevemos dois casos clínicos de doentes com lipossarcoma do cordão espermático, considerando a

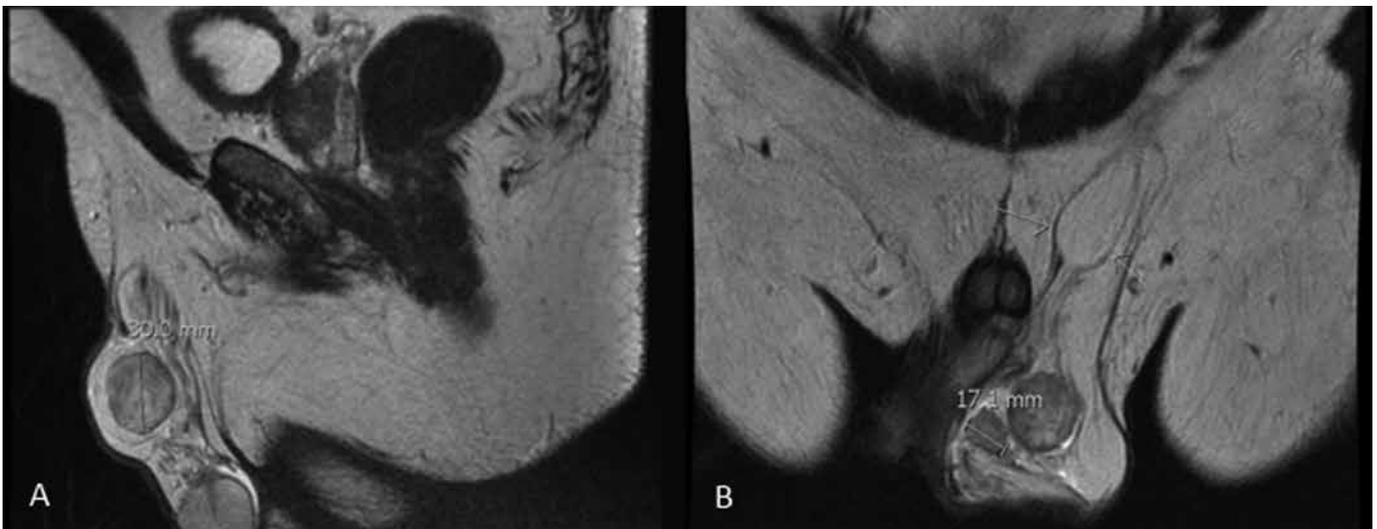
<sup>1</sup>Serviço de Urologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Radioterapia, Instituto CUF-Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Radiologia, Hospital CUF-Porto, Porto, Portugal



**Figura 1:** Tomografia computadorizada a evidenciar a presença de um lipossarcoma na região inguinal esquerda. a) corte axial; b) corte coronal.



**Figura 2:** Ressonância magnética da região escrotal a demonstrar a presença de um lipossarcoma à esquerda. a) corte sagital; b) corte coronal.

apresentação clínica, achados imagiológicos e opções de tratamento.

## Casos Clínicos

### CASO 1

Doente de 76 anos, sem antecedentes de relevo, foi avaliado por uma tumefação inguinal esquerda indolor, com crescimento lento e progressivo ao longo de vários meses. Ao exame objetivo apresentava uma massa sólida, móvel e irregular na região inguinal esquerda, sem alterações palpáveis a nível testicular. Realizou estudo analítico com avaliação de marcadores tumorais, nomeadamente alfa-fetoproteína, fração beta da hormona

gonadotrófica (B-HcG) e DHL, que não apresentava alterações. A ecografia mostrou três imagens ovaladas, hipocogénicas, a maior com 33 mm de diâmetro na região inguinal esquerda.

Foi realizada biópsia aspirativa das lesões, tendo sido inconclusiva, evidenciando a presença de agrupamentos de células fusiformes, favorecendo o diagnóstico de neoplasia mesenquimatosa.

A tomografia computadorizada (TC) abdomino-pélvica revelou uma massa sólida, com cerca de 38 x 31 mm na região inguinal esquerda, sem evidência de metastização. Apresentava também hérnia inguinal bilateral, embora apenas de tecido adiposo, mais proeminente à esquerda (Fig.s 1 a e b).



### CASO 2

Doente de 55 anos, avaliado por uma tumefação escrotal esquerda, indolor, de crescimento lento. Ao exame objetivo apresentava uma massa sólida, irregular na região escrotal, aparentemente individualizada do testículo esquerdo. A ecografia mostrou uma lesão nodular sólida, irregular, com 28 x 27 cm, hipervascularizada, sugestiva de neoformação na dependência do epidídimo esquerdo.

Realizou também estudo analítico com avaliação de marcadores tumorais, nomeadamente alfa-fetoproteína, B-HcG e DHL, que não apresentavam alterações. Efetuou ressonância magnética (RM) abdomino-pélvica que revelou uma formação nodular com 3 cm de maior eixo, cranialmente ao testículo e epidídimo esquerdos, vascularizada, bem delimitada, sem invasão de estruturas adjacentes e sem evidência de metastização (Fig.s 2 a e b).

Ambos os doentes foram submetidos a orquidectomia radical e excisão local alargada, com ressecção em bloco da massa e estruturas adjacentes do cordão espermático. O diagnóstico anatomopatológico foi de lipossarcoma nas duas situações, do tipo histológico misto (mixóide e de células redondas) no caso 1 e indiferenciado no caso 2, com margens cirúrgicas negativas em ambos os casos.

Em consulta de grupo multidisciplinar foi decidida a realização de tratamento complementar com radioterapia adjuvante nos dois doentes, tendo realizado a dose recomendada de 60 Gy durante 6 semanas.

No seguimento efetuado, oito anos no caso 1 e quatro anos no caso 2, os doentes não apresentaram sinais de recidiva local ou à distância.

Ambos os doentes concordaram em participar neste estudo, com consentimento informado livre esclarecido, de acordo com a declaração de Helsínquia.

### Discussão

Os tumores paratesticulares são neoplasias raras, sendo na sua maioria tumores benignos (70% - 80%), mais comumente lipomas.<sup>1,2,4</sup>

Os lipossarcomas do cordão espermático são responsáveis por apenas 0,03% de todos os tumores urológicos, de acordo com a escassez de estudos publicados sobre esta temática, que compreendem principalmente estudos de casos clínicos ou pequenas séries de casos.<sup>5-8</sup>

A maioria dos lipossarcomas do cordão espermático parece surgir de novo, sendo que os lipomas simples, que constituem cerca de 80% de todas as neoformações, transformam-se muito raramente em sarcomas. A maioria dos casos é originada diretamente no cordão espermático, mas podem ter origem no retroperitонеu e desenvolver-se na região inguinal, envolvendo o cordão espermático.<sup>5,9</sup>

Estes tumores apresentam-se habitualmente como uma

massa inguinal ou inguino-escrotal de crescimento indolor, podendo ser facilmente diagnosticados como hérnias inguinais, lipomas, hidrocelos ou epididimites crónicas.<sup>3</sup>

Relativamente aos exames auxiliares de diagnóstico, a ecografia pode ser útil na caracterização da lesão e avaliação do cordão espermático, testículo e anexos, evidenciando geralmente uma massa sólida, hiperecogénica e heterogénea, separada do testículo. No caso de suspeita de neoplasia, as lesões podem ser avaliadas com tomografia computadorizada ou ressonância magnética para estudo mais detalhado e estadiamento.<sup>10</sup>

Os tipos histológicos mais comuns dos tumores paratesticulares malignos incluem o lipossarcoma (20% - 56%), leiomiossarcoma (19% - 32%), histiocitoma fibroso maligno (13%) e rabiomiossarcoma (11% - 24%). De acordo com a histologia, os lipossarcomas podem ser divididos em subtipos: bem-diferenciado, mixóide, de células redondas, pleomórfico, indiferenciado ou misto. Os subtipos de baixo grau incluem os tumores bem diferenciados, que apresentam baixo potencial de metastização, podendo, no entanto, ser localmente invasivos. Os subtipos de alto grau (pleomórficos, de células redondas e indiferenciados, como são os casos apresentados), são mais raros e estão associados a uma maior taxa de recorrência e metastização hematogénea.<sup>11</sup>

Dada a sua raridade, as opções de tratamento mais indicadas para os lipossarcomas permanecem ainda por esclarecer. A abordagem terapêutica preconizada inclui orquidectomia radical com excisão local alargada, tendo como objetivo a ressecção completa da lesão. No entanto, devido a dificuldades anatómicas, estes tumores apresentam-se difíceis de excisão alargada, com margens cirúrgicas frequentemente positivas. Por outro lado, os sarcomas tendem a infiltrar tecidos locais, aumentando a dificuldade de uma ressecção adequada. Assim, a recorrência locorregional permanece um problema comum. Coleman e colaboradores reportaram que aproximadamente um terço dos doentes que foram submetidos a re-excisão, sem doença clinicamente evidente, apresentavam tecido tumoral residual.<sup>5</sup>

A extensão de excisão de tecido apropriado permanece ainda controversa, e a excisão simples parece ser inadequada, com elevadas taxas de doença residual. Assim, estratégias cirúrgicas mais agressivas são recomendadas no tratamento destes doentes, envolvendo a excisão em bloco de todos os tecidos envolventes potencialmente envolvidos e re-excisão em caso de recorrência da doença.<sup>5</sup>

Geralmente não existe indicação para linfadenectomia locorregional, uma vez que a disseminação ganglionar é rara.<sup>5,12</sup>

No que concerne ao prognóstico, os fatores mais importantes incluem a ressecção completa da massa tumoral em bloco, o tipo e o grau histológicos e o tamanho do tumor.

Têm sido descritas taxas de recorrência locorregional em cerca de 50% dos casos aos 10 anos. Dada a probabilidade



de recorrência local, tem sido proposta a realização de radioterapia adjuvante no sentido de diminuir a incidência de recidiva locorregional. Por outro lado, a radioterapia tem também sido utilizada quando há margens positivas. O lipossarcoma de células mixóides parece ser o mais sensível à radioterapia. O papel da quimioterapia não está ainda estabelecido no tratamento dos sarcomas do cordão espermático, dada a quimiorresistência dos tipos histológicos mais comuns.<sup>12-15</sup>

Considerando a elevada taxa de recorrência, nomeadamente tardia, preconiza-se um seguimento prolongado destes doentes, estando recomendado o *follow-up* por pelo menos 10 anos. A sobrevivência destes doentes aos 5 anos parece ser de aproximadamente 75%.<sup>5</sup>

Caso não seja considerada a hipótese de sarcoma no diagnóstico inicial, pré-operatório, a cirurgia radical não é realizada, o que aumenta a morbidade do doente pela necessidade de intervenções cirúrgicas posteriores, aumenta a probabilidade de requerer tratamento adjuvante, com radioterapia, e há uma associação com pior prognóstico. ●

#### 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.

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

#### \*Corresponding Author/\*Autor Correspondente:

Raquel Catarino  
Serviço de Urologia  
Hospital Pedro Hispano  
R. Dr. Eduardo Torres  
4464-513 Senhora da Hora Portugal  
E-mail: raquelcatarino@gmail.com

Recebido/Received: 2017-11-30

Aceite/Accepted: 2018- 04-17

#### REFERÊNCIAS

1. Fitzgerald S, Maclennan GT. Paratesticular liposarcoma. J Urol. 2009; 181: 331-2.
2. Priemer DS, Trevino K, Chen S, Ulbright TM, Idrees MT. Paratesticular soft-tissue masses in orchiectomy specimens: a 17-year survey of primary and

3. Chintamani, Tandon M, Khandelwal R, Jain S, Narayan N, Kumar Y, et al. Liposarcoma of the spermatic cord: a diagnostic dilemma. JRSM Short Rep. 2010; 1: 49.
4. Mondaini N, Palli D, Saieva C, Nesi G, Franchi A, Ponchietti R, et al. Clinical characteristics and overall survival in genitourinary sarcomas treated with curative intent: a multicenter study. Eur Urol. 2005; 47: 468-73.
5. Coleman J, Brennan MF, Alektiar K, Russo P. Adult spermatic cord sarcomas: management and results. Ann Surg Oncol. 2003; 10: 669-75.
6. Li F, Tian R, Yin C, Dai X, Wang H, Xu N, et al. Liposarcoma of the spermatic cord mimicking a left inguinal hernia: a case report and literature review. World J Surg Oncol. 2013; 11: 18.
7. Chalouhy C, Ruck JM, Moukarzel M, Jourdi R, Dagher N, Philosophe B. Current management of liposarcoma of the spermatic cord: A case report and review of the literature. Mol Clin Oncol. 2017; 6: 438-40.
8. Panus A, Mesina C, Plesea IE, Dr goescu PO, Turcitu N, Maria C, et al. Paratesticular liposarcoma of the spermatic cord: a case report and review of the literature. Rom J Morphol Embryol. 2015; 56: 1153-7.
9. Valeshabad AK, Walsh A, Lloyd GL. An important mimic of inguinal hernia. Urology. 2016; 97: e11.
10. Cardenosa G, Papanicolaou N, Fung CY, Tung GA, Yoder IC, Althausen AF, et al. Spermatic cord sarcomas: sonographic and CT features. Urol Radiol. 1990; 12: 163-7.
11. Khoubehi B, Mishra V, Ali M, Motiwala H, Karim O. Adult paratesticular tumours. BJU Int. 2002; 90: 707-15.
12. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, Causeret S, Colombo C, Mariani L, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1507-14.
13. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. J Clin Oncol. 2009; 27: 31-7.
14. Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, Feig BW, Patel SR, von Eschenbach AC. Spermatic cord sarcoma: outcome, patterns of failure and management. J Urol. 2001; 166: 1306-10.
15. Crago AM and Dickson MA. Liposarcoma: multimodality management and future targeted therapies. Surg Oncol Clin N Am. 2016; 25: 761-73.



## Nefrectomia Parcial Robótica de Tumor Endofítico: Técnica e Resultado

### Robotic Partial Nephrectomy of Endophytic Tumor: Technique and Result

Bruno Graça<sup>1,2\*</sup>, Rui Formoso<sup>1</sup>, Miguel Lourenço<sup>1</sup>, Kris Maes<sup>3</sup>

#### Resumo

A cirurgia robótica permite a realização de cirurgia renal complexa, nomeadamente oncológica, com segurança e resultados no mínimo equivalentes às actuais vias disponíveis. Descreve-se a realização de uma nefrectomia parcial robótica de um tumor endofítico com apoio ecográfico intra-operatório e resultado ao 10<sup>o</sup> mês de seguimento.

**Palavras-Chave:** Nefrectomia; Neoplasias Renais; Procedimentos Cirúrgicos Robóticos.

#### Introdução

O sistema robótico da Vinci foi aprovado pela Food and Drug Administration no ano 2000 e nesse mesmo ano foi realizada a primeira prostatectomia radical assistida por robot, com um tempo cirúrgico de 420 minutos e 4 dias de internamento. O doente ficou algaliado por 3 dias e estava continente após uma semana.<sup>1</sup>

Nos Estados Unidos da América, os cirurgiões rapidamente aderiram a esta via cirúrgica e em 2008 foi estimado que perto de 80% de todas as prostatectomias radicais foram efectuadas assistidas por *robot*.<sup>2</sup>

Os rins filtram 10% - 20% do volume sanguíneo de um indivíduo por minuto, pelo que a nefrectomia parcial requer um controlo preciso para a excisão do tumor e reparação imediata do defeito, de modo a minimizar a hemorragia e o tempo de isquémia quente. A cirurgia renal robótica tem várias aplicações com especial interesse na nefrectomia parcial e na pieloplastia dada a facilidade da sutura robótica comparativamente à sutura laparoscópica.<sup>3,4</sup>

#### Caso Clínico

Trata-se de uma doente de 49 anos, assintomática, com lesão sólida incidental do polo superior do rim esquerdo, endofítica com 40 mm e que contacta com o seio renal (Fig. 1).

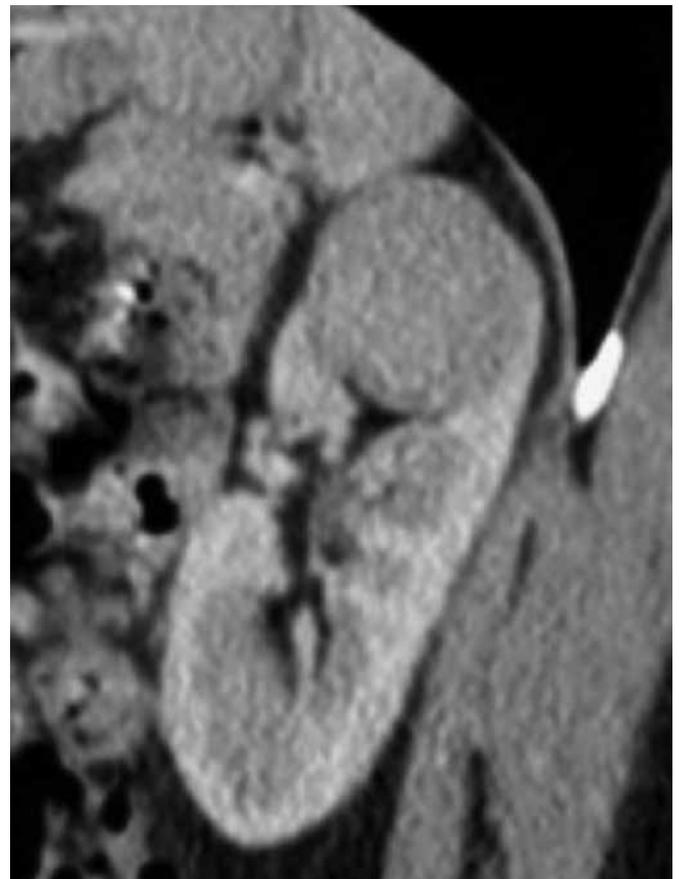
A doente foi submetida a nefrectomia parcial robótica em Agosto de 2016, com o sistema robótico da Vinci Si, com tempo cirúrgico total de 160 minutos e tempo de isquémia quente de 27 minutos. O tumor não apresentava nenhuma alteração macroscópica que o identificasse e foi utilizada a ecografia intra-

#### Abstract

Robotic surgery allows complex oncological renal surgery with at least equivalent safety and outcomes profiles when comparing to open and laparoscopic approach.

We describe a robotic partial nephrectomy of an endophytic tumor with intraoperative ultrasound support and 10<sup>th</sup> month follow-up outcome.

**Keywords:** Kidney Neoplasms; Nephrectomy; Robotic Surgical Procedures.



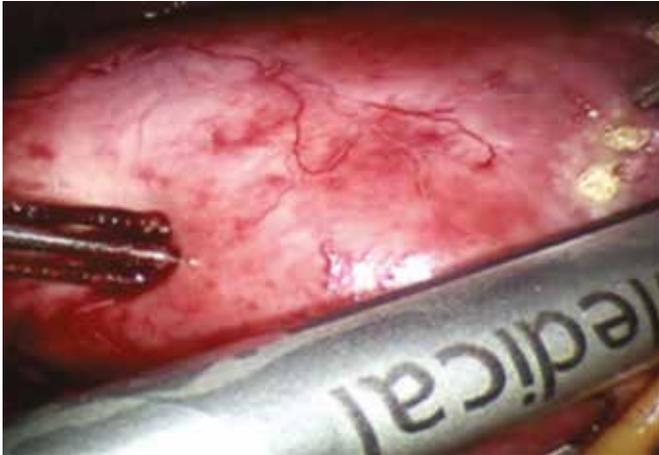
**Figura 1:** Tomografia computadorizada pré-operatória com corte coronal.

operatória para apoiar na definição dos limites da excisão. Utilizaram-se duas nefrorrafias internas com monofilamento absorvível 0, travadas com Hem-O-Lok<sup>®</sup>s e pontos interrompidos de polifilamento absorvível 1 travados igualmente com Hem-O-Lok<sup>®</sup>s. A revisão da hemostase foi consolidada com a utilização duma cola de fibrina autóloga (Fig.s 2, 3 e 4).

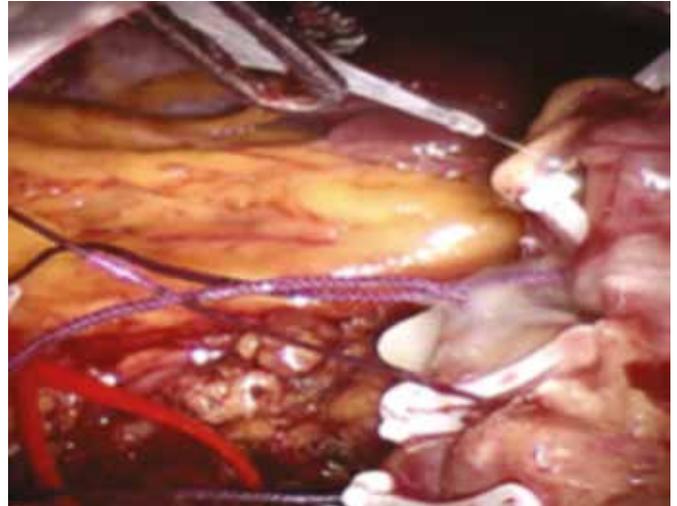
<sup>1</sup>Departamento de Urologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Departamento de Urologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>3</sup>Centro de Cirurgia Robótica e Minimamente Invasiva do Hospital da Luz, Lisboa, Portugal



**Figura 2:** Ecografia intra-operatória.



**Figura 4:** Aplicação de cola de fibrina autóloga.



**Figura 3:** Nefrorrafia interna.

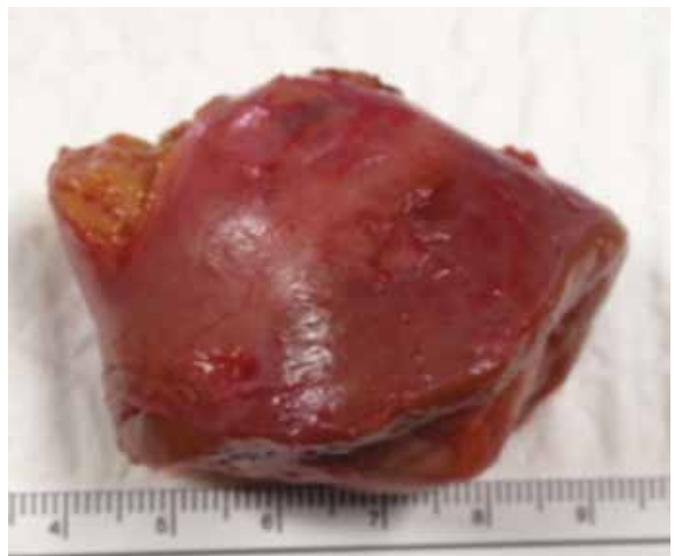
O intra e pós-operatório decorreram sem intercorrências com alta ao terceiro dia. O exame histológico revelou a existência de um carcinoma de células renais, variante cromóforo, grau de Furhman 2, pT1a, R0 (Fig. 5).

Ao décimo mês de seguimento realizou tomografia computadorizada (TC) de controlo sem evidência de recidiva local, regional ou à distância (Fig. 6).

### Discussão

O sistema robótico oferece, entre outras vantagens, a visão 3D com noção da profundidade e o “punho” robótico com 7 ângulos de movimento permitindo uma sutura delicada e precisa com pequena manipulação tecidual. A qualidade desta renorrafia permite o controlo rápido e eficaz da hemorragia pós-excisional, contribuindo para pequena perda sanguínea e tempo de isquémia reduzido. Estas vantagens podem permitir uma curva de aprendizagem mais rápida a cirurgiões inexperientes.<sup>5</sup>

Enquanto a nefrectomia parcial laparoscópica clássica tem sido limitada maioritariamente a tumores exofíticos relativamente pequenos (< 4 cm), a nefrectomia parcial robótica permite ex-



**Figura 5:** Peça operatória.

cutar cirurgia poupadora de nefrónios em tumores de maiores dimensões, centrais, endofíticos e complexos, que em centros sem experiência em laparoscopia avançada ou assistida por robô, poderiam ser excisados por cirurgia aberta ou acabar em nefrectomia radical laparoscópica, com as inerentes desvantagens para o doente.

Nos centros experientes em nefrectomia parcial robótica, são operados tumores com dimensões superiores a 4 cm ou de localização central,<sup>6,7</sup> podendo opcionalmente ser elaborada uma pontuação preditiva dos resultados (R.E.N.A.L.<sup>8</sup>). A ecografia intra-operatória pode ser utilizada não só para facilitar a identificação intra-parenquimatosa do limite tumoral, mas também em casos complexos de tumores endofíticos ou centrais, permitindo uma delimitação incisional prévia.

O cirurgião ajudante que se encontra ao lado do doente tem uma importância igualmente fundamental na boa condução cirúrgica, com o controlo do posicionamento e acoplamento robóti-



**Figura 6:** TC pós-operatória (10º mês) com corte sagital.

co, na colocação correta dos trocates e vigilância de parâmetros complementares (pressão intra-abdominal, gerador elétrico e sucção), na ajuda cirúrgica com a introdução das suturas, aplicação de Hem-o-lok®s e clampes vasculares, na manipulação ecográfica e na extração da peça e encerramento das portas.

Previamente ao início da clampagem, é sempre feita uma verificação do material e suturas de modo otimizar, ao mínimo, o tempo de isquemia renal. Desde este ano, após a aquisição do sistema da Vinci Xi, temos utilizado uma desclampagem precoce após a nefrorrafia interna com diminuição significativa do tempo de isquemia. Na casuística do nosso centro, a equipa robótica tem enfermagem e anestesiologia dedicada e experiente, contribuindo para os bons resultados obtidos nas nossas séries já apresentadas anteriormente nos Congressos Nacionais da Associação Portuguesa de Urologia em 2015 e 2017.

## Conclusão

A nefrectomia parcial robótica tem resultados oncológicos similares à via aberta ou laparoscópica, com menor hemorragia, dor e tempo de internamento comparativamente à via aberta.<sup>9</sup> A via robótica permite cirurgia renal complexa de modo seguro e com curva de aprendizagem menos longa que a via laparoscópica. Estudos com seguimento a longo prazo são necessários para avaliar com maior evidência os resultados oncológicos e funcionais e estabelecer definitivamente a nefrectomia parcial robótica como “*standard of care*”. ●

## 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 os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e 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.

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

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).

## \*Corresponding Author/\*Autor Correspondente:

Bruno Graça

Departamento de Urologia, Hospital da Luz

Av. Lusíada 100, 1500-650 Lisboa

brunograça2000@gmail.com

Recebido/Received: 2017-12-10

Aceite/Accepted: 2018-06-04

## REFERÊNCIAS

1. Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, Lobontiu A, Saint F, Cicco A, et al. Prostatectomie radicale laparoscopique realisee a distance par robot. A propos d'un cas. *Prog Urol.* 2000;10:520-3.
2. Orvieto MA, Patel VR. Evolution of robot-assisted radical prostatectomy. *Scand J Surg.* 2009;98:76-88. doi: 10.1177/145749690909800203
3. Rogers CG, Patard JJ. Open to debate. The motion: Robotic partial nephrectomy is better than open partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2009;56:568-70. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.026.
4. Braga LH, Pace K, DeMaria J, Lorenzo AJ. Systematic review and meta-analysis of robotic-assisted versus conventional laparoscopic pyeloplasty for patients with ureteropelvic junction obstruction: effect on operative time, length of hospital stay, postoperative complications, and success rate. *Eur Urol.* 2009;56:848-57. doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.063.
5. Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Sangalli M, Ficarra V. Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. *Eur Urol.* 2010;58:127-32. doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.045.
6. Ficarra V, Bhayani S, Porter J, Buffi N, Lee R, Cestari A, et al. Robot-assisted partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: results of a multicenter, international series. *World J Urol.* 2012; 30:665-70. doi: 10.1007/s00345-012-0943-9.
7. Borghesi M, Schiavina R, Gan M, Novara G, Mottrie A, Ficarra V. Expanding utilization of robotic partial nephrectomy for clinical T1b and complex T1a renal masses. *World J Urol.* 2013;31:499-504. doi: 10.1007/s00345-013-1095-2
8. Png KS, Bahler CD, Milgrom DP, Lucas SM, Sundaram CP. The role of R.E.N.A.L. nephrometry score in the era of robot-assisted partial nephrectomy. *J Endourol.* 2013;27:304-8. doi: 10.1089/end.2012.0182.
9. Masson-Lecomte A, Yates DR, Hupertan V, Haertig A, Chartier-Kastler E, Bittker MO, et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol.* 2013;31:924-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.08.004.



## Spontaneous Rupture of the Urinary Collecting System During Computed Tomography Scan

### Rotura Espontânea do Trato Urinário Durante a Realização de Tomografia Computorizada

Willy Baccaglini<sup>1\*</sup>, Cristiano Linck Pazeto<sup>1</sup>, Antonio Corrêa Lopes Neto<sup>1</sup>

#### Abstract

*Spontaneous rupture of the urinary tract is a rare entity. It probably occurs due to increased pressure in the urinary tract and usually is associated with obstructive factors. We report a case of a patient who presented rupture of the upper urinary tract during computed tomography without any associated obstructive factor. We believe that this happened due to the distension of the urinary system in function of contrast infusion. Our case is interesting because of the unusual etiology of this clinical entity and alerts us to the risk of high intraluminal pressures during urological endoscopic procedures and image exams. In addition, curiously the patient presented spontaneous resolution without performing the treatment suggested in the literature, which is the placement of a double-J catheter.*

**Keywords:** Rupture, Spontaneous; Tomography, X-Ray Computed; Urinary Tract.

#### Introduction

Spontaneous rupture of the urinary tract is considered a rare and difficult diagnosis entity, usually due obstructive factors and increased pressure on the urinary system.<sup>1,2</sup>

We are going to report an unusual case where the urinary system rupture occurred during a radiologic exam without any obstruction factors. The hypothesis is that the distention of the urinary system during the computed tomography (CT) study, noticed by the large bladder filling in the images, was responsible for the rupture. Our case highlights about the risks of increased pressure on the urinary system either during endoscopic procedures or image exams.<sup>2,3</sup>

Interesting, there was spontaneous resolution of rupture without any urinary diversion. This outcome goes against to the treatment suggested by the literature in cases of rupture of the urinary system.<sup>1,2</sup>

#### Resumo

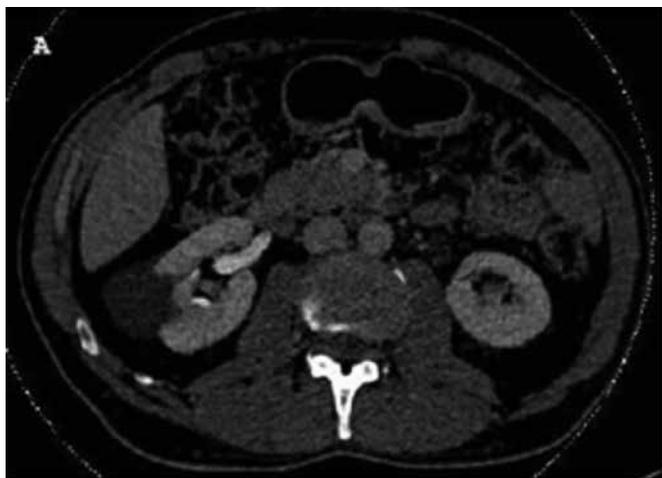
Rotura espontânea do trato urinário é uma entidade rara. Esta provavelmente ocorre devido ao aumento da pressão na via urinária e geralmente está associada a fatores obstructivos. Nós relatamos o caso de um paciente que apresentou rotura do trato urinário superior durante a realização de tomografia computadorizada sem qualquer fator obstructivo associado. Nós acreditamos que isto aconteceu devido à distensão do sistema urinário em função da infusão de contraste. Nosso caso é interessante devido à etiologia não habitual desta entidade clínica e nos alerta sobre o risco de altas pressões intraluminais durante procedimentos endoscópicos urológicos e exames radiológicos. Além disso, curiosamente o paciente apresentou resolução espontânea sem realização do tratamento sugerido pela literatura, que é a colocação de um catéter duplo J.

**Palavras-chave:** Ruptura Espontânea; Sistema Urinário; Tomografia Computorizada.

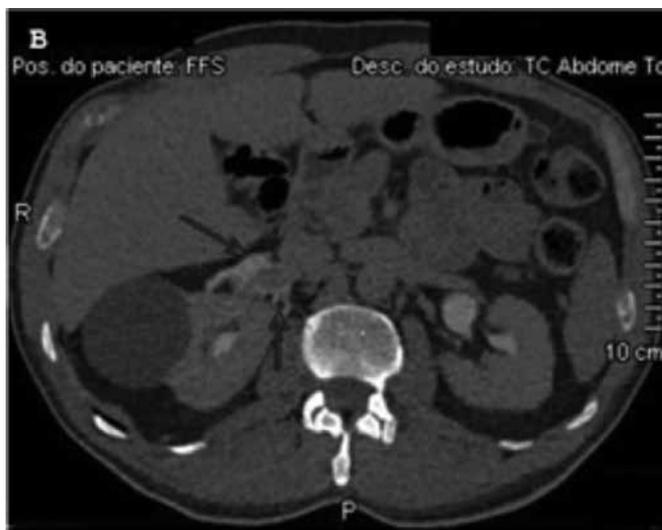
#### Case Report

A 66-year-old man with a history of several episodes of left back pain presented to our outpatient clinic for investigation of probable urinary lithiasis. In previous ultrasonography, there was not any dilatation or stone images, but described exophytic cystic formation in the upper pole of the right kidney. At the time of our evaluation, the patient was asymptomatic. We requested a contrast enhancement CT scan to investigate the possibility of urinary lithiasis and to clarify the origin of cystic lesion. Even asymptomatic at the time of exam, he presented an intense and sudden voiding desire accompanied by intense right lumbar pain that quickly ceased. After forty-five days, he remained asymptomatic and returned for a medical evaluation. The cross-section study revealed a 4 mm stone in the contralateral ureter associated with a mild ectasia. The right exophytic cyst in upper pole was also noted, with no signs of malignance. The nephrographic and excretory phases initially did not show any abnormalities, but the late excretory phase revealed a contrast leak in the upper calyceal region close to the right renal pelvis (Fig. 1). There are not any adjacent collections or stone images. A control CT was performed after two months to confirm the spontaneous

<sup>1</sup>Discipline of Urology, Faculdade de Medicina do ABC. Santo Andre/SP – Brazil



**Figure 1A:** CT images shows a normal excretory phase without any leakage and ureterohydronephrosis in left side.



**Figure 1B:** After reported pain, a later stage was obtained with evidence of contrast extravasation in the right upper calyceal region.

resolution of this rupture (Fig. 2). It did not identify any collections or leakage signs. Also, the upper renal cyst remained unchanged and the contralateral ureteral stone migrated to a distal position. Two weeks later, the left ureteral stone was spontaneously eliminated. Even after several months of the incident, the patient remained asymptomatic.

## Discussion

Spontaneous rupture of the urinary tract is considered a rare and difficult diagnosis entity. Usually, the initial presentation is a sudden and severe pain. The most common cause is a ureteral stone causing obstruction and increased pressure on the urinary system.<sup>4,5</sup> Other causes are urothelial tumor, extrinsic compression by tumors and retroperitoneal fibrosis, including during endoscopic procedures.<sup>6-9</sup>



**Figure 2:** Control CT scan performed two months after the rupture. Absence of any contrast leakage during the excretory phase. Note the persistence of contralateral ureterohydronephrosis.

The explanation for this event may be an ischemic mechanism that weakens the wall of the urinary tract and a fluid overload may also be involved in some cases.<sup>6-8,10</sup>

Basically, the treatment is resolution of any obstructive factor and antibiotic therapy to preventing urinoma infection and abscess formation.<sup>1,2</sup> In a retrospective study, ten patients with rupture of the upper urinary tract were submitted to ureteral stent. The control was performed with ultrasound, which demonstrates a decrease of urinoma after an average of five days and resolution after 30 days. Only one case required percutaneous drainage, besides the ureteral stent.<sup>11</sup>

Similarly, a study reported a series of 14 patients whose showed contrast leak during excretory urography exams performed. The occurrence of leakage was correlated with the sudden increase intra-pelvic pressure. Of the patients 12 of 14 presented as our patient with sudden onset back pain.<sup>12</sup>

The contrast enhancement CT scan is the gold standard to detect this entity, once the extravasation and accumulation of urine may not be detected by ultrasound or CT without contrast.<sup>13-15</sup> However, the Doppler study can also identify and measure the dimensions of the rupture. It may be indicated in cases where exposure to radiation should be avoided or where the use of contrast is prohibited, as in children and pregnant women.<sup>1,16,17</sup>

Therefore, it is important to include the spontaneous rupture of the urinary collecting system in differential diagnoses of patients who present with sudden back pain associated with urinary symptoms.<sup>1</sup> If we do not have a high suspicion index, this condition may remain undiagnosed.



Finally, about evolution of our case, we assume that the delay between the realization of cross section study and medical evaluation (after several weeks) allowed a time interval enough to resolution of the rupture. However, this evolution raises the following question: are there cases of spontaneous rupture of urinary collecting system for a conservative treatment, when not accompanied by obstruction and worsening of clinical parameters? ●

#### Ethical Disclosures

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

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

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

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).

#### 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 os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e 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/\*Autor Correspondente:

Willy Baccaglioni

Faculdade de Medicina do ABC. Santo Andre/SP – Brazil

wbaccaglioni@gmail.com

Recebido/Received: 2017-07-29 Aceite/Accepted: 2018-06-04

#### REFERENCES

1. Zhang H, Zhuang G, Sund D, et al. Spontaneous rupture of the renal pelvis caused by upper urinary tract obstruction. *Medicine*. 2017;96:e9190.
2. Yanaral F, Ozkan A, Cilesiz NC, Nuhoglu B. Spontaneous rupture of the renal pelvis due to obstruction of pelviureteric junction by renal stone: A case report and review of the literature. *Urol Ann*. 2017;9:293–5.
3. Zhu X, Li J, Ding F, et al. Two case reports and literature review of spontaneous renal rupture after ureterscope assisted holmium laser lithotripsy. *Clin Urol*. 2015;3:261–2.
4. Ashebu SD, Elshebiny YH, Dahniya MH. Spontaneous rupture of the renal pelvis. *Australas Radiol*. 2000;44:125–7.
5. Tittton RL, Gervais DA, Hahn PF, Harisinghani MG, Arellano RS, Mueller PR. Urine leaks and urinomas: Diagnosis and imaging-guided intervention. *Radiographics*. 2003;23:1133–47.
6. Paajanen H, Kettunen J, Tainio H, Jauhainen K. Spontaneous peripelvic extravasation of urine as a cause of acute abdomen. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27:333–6.
7. Koga S, Arakaki Y, Matsuoka M, Ohyama C. Spontaneous peripelvic extravasation of urine. *Int Urol Nephrol*. 1992;24:465–9.
8. El-Boghdady SA. Spontaneous rupture of the ureter proximal to ureteric stone. *J R Soc Med*. 1985;78:255–7.
9. Gershman B, Kulkarni N, Sahani DV, Eisner BH. Causes of renal forniceal rupture. *BJU Int*. 2011;108:1909–11.

10. Kalafatis P, Zougkas K, Petas A. Primary ureteroscopic treatment for obstructive ureteral stone causing fornix rupture. *Int J Urol*. 2004;11: 1058–64.
11. Sallami S, Ben Rhourma S, Rebai S, Gargouri MM, Horchani A. Spontaneous rupture of the upper urinary tract caused by ureteral calculi: effectiveness of primary ureteroscopic treatment. *UroToday Int J*. 2009;2: 5784–92.
12. Cooke GM, Bartucz JP. Spontaneous extravasation of contrast medium during intravenous urography - Report of fourteen cases and a review of the literature. *Clin RadioL*. 1974;25:87–93.
13. Gokkaya CS, Baykam MM, Yahsi S, Bulut S, Aktas BK, Memis A. Spontaneous fornix rupture due to obstructive ureteral stone. *Erciyes Med J*. 2014;36:91–3.
14. You JS, Chung YE, Lee JY, Lee HJ, Chung TN, Park YS, et al. The spontaneous rupture of the renal fornix caused by obstructive nephropathy. *Emerg Med*. 2012;43:488–9.
15. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES Jr. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? *Radiology*. 2009;250:309–23.
16. Tan S, Arifoğlu M, Ipek A, Onen E, Ozturk H. The importance of gray scale and color Doppler ultrasonography in the diagnosis of spontaneous renal pelvis rupture: case report. *Turkish J Urol*. 2010;36:434–7.
17. Kalafatis P, Zougkas K, Petas A. Primary ureteroscopic treatment for obstructive ureteral stone-causing fornix rupture. *Int J Urol*. 2004;11:1058–64.



## 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 Urológica 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.actaurologiaportuguesa.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



Consultar Programa

# 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: [apu@apurologia.pt](mailto:apu@apurologia.pt)  
W: [www.apurologia.pt](http://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](mailto:ana.montes@admedic.pt)  
W: [www.admedic.pt](http://www.admedic.pt)

### Agência de viagens oficial do Simpósio

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

E: [paula.cordeiro@admedictours.pt](mailto:paula.cordeiro@admedictours.pt)  
W: [www.admedictours.pt](http://www.admedictours.pt)  
RNAVT 2526