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

# ACTA Urológica Portuguesa

Vol. 36 Nº 1-2
janeiro-março; abril-junho 2019
Publicação trimestral

Associação Portuguesa de Urologia

ACTA Urológica Portuguesa


## 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

COPE COMMITTEE ON PUBLICATION ETHICS



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

**Periodicidade I *Periodicity***
Trimestral (4 números por ano)

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

**Depósito Legal I *Legal Deposit***
429520/17

**Indexada I *Indexed in:*** IndexRMP
Journal Following the ICMJE Recommendations (5/5/17)

**Normas de Publicação I *Instructions for Authors***
http://www.actaurologicaportuguesa.com/

**Paginação I *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
www.admedic.pt

# Sumário
*Table of Contents*


## Editorial
*Editorial*

05 O Rigor (ou a Falta Dele) das Revistas Científicas
*The Rigor (or Lack) of ScientificJournals*
**Belmiro Parada**

## Original
*Original*

06 Válvulas da Uretra Posterior: Experiência de um Hospital Nível III
*Posterior Urethral Valves: Experience of a Level III Hospital*
**Sónia Almeida, Mafalda Cascais, Carolina Cordinhã, Carmen do Carmo, Clara Gomes, Sílvia Coutinho, Manuel Ramos, A. Jorge Correia**

11 A Gencitabina como Alternativa Terapêutica na Ausência de BCG: A Experiência do CHLC (Hospital S. José)
*Gemcitabine as a Therapeutic Alternative during Shortage of BCG: The CHLC (Hospital S. José) Experience*
**Vanessa Andrade, Mariana Medeiros, Thiago Guimarães, Rui Bernardino, Gil Falcão, Francisco Fernandes, Rui Farinha, Fernando Calais da Silva, Luís Campos Pinheiro**

17 *Percutaneous or Transurethral Cystolithotomy for Bladder Lithiasis: Which is Safer?*
Cistolitotomia Percutânea ou Transuretral: Qual é Mais Segura?
**João Pimentel Torres, Vítor Fernandes, Nuno Morais, Sara Anacleto, Paulo Mota, Estêvão Lima**

## Revisão
*Review*

23 Doação de Rins Após Paragem Cardiocirculatória: O Papel da Oxigenação por Membrana Extracorporal
*Kidney Donation After Cardiocirculatory Death: The Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation*
**Ana Rita Correia, Margarida Manso, Roberto Roncon-Albuquerque Jr., Gerardo Oliveira, Carlos Silva, Francisco Cruz, Tiago Antunes-Lopes**

## Caso Clínico
*Case Report*

30 *Renal Failure Due to Sulfadiazine Induced Calculi: Case Report and Literature Review*
Insuficiência Renal Induzida por Calculo de Sulfadiazina: Relato de Caso e Revisão da Literatura
**Alexandre Augusto Monteiro Sato, Leda A Daud Lotaif, Mario Henrique Elias de Mattos, Antonio Corrêa Lopes Neto**

33 Prevenir Complicações: Linfadenectomia Inguinal Modificada Vídeo-Assistida no Estadiamento do Tumor do Pénis
*Preventing Complications: Video Assisted Modified Inguinal Lymphadenectomy in Staging Penile Cancer*
**Mário Pereira-Lourenço, Duarte Vieira-Brito, Ricardo Godinho, Pedro Peralta, Paulo Conceição, Carlos Rabaça, Mário Reis, Amílcar Sismeiro**

39 Instruções aos Autores
46 Guide for Authors
54 Políticas Editoriais
58 Editorial Policies

# O Rigor (ou a Falta Dele) das Revistas Científicas

## *The Rigor (or Lack) of Scientific Journals*

**Belmiro Parada**

As revistas científicas médicas desempenham um papel importante na transmissão do conhecimento, não podendo a sua função ser substituída por congressos, cursos online, *webcasts* ou outros instrumentos actualmente disponíveis.

Permitem difundir de uma forma relativamente rápida novas descobertas, evoluções de técnicas já conhecidas ou simplesmente dar a conhecer os resultados de um determinado centro.

O rigor e a transparência dos resultados são, como todos concordaremos, critérios essenciais. Com esse fim, as revistas científicas idóneas regem-se por uma liberdade editorial definida pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) descrita pela World Association of Medical Editors, promovem a revisão inter-pares e sugerem-se linhas orientadoras de publicação, como por exemplo as  da EQUATOR network (http://www.equator-network.org). No caso da Acta Urológica Portuguesa, os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors. Permitam-me que destaque a secção das "Metodologias", que deveria permitir, sobretudo no caso de investigação básica e laboratorial, a reprodução dos estudos e aferir os resultados por equipas independentes. Isso permitiu, em diversas ocasiões, a identificação de fraudes científicas.

Os próprios ensaios clínicos, considerados artigos *premium* no mundo da publicação, embora obedeçam a um rigoroso processo de avaliação em diversas fases da sua execução, pelas equipas de investigação e por auditores externos, são publicados frequentemente com resultados parciais, focando-se naqueles que se coadunam com a estratégia dos promotores. Não deixa de causar estranheza, aliás, que raros sejam os ensaios clínicos publicados com resultados negativos ou que não atinjam os objectivos propostos, perdendo-se, desta forma, importantes dados para a prática clínica.

Confunde-me sempre o rigor que é colocado na introdução de um novo medicamento no mercado, por comprovada eficácia e segurança, com a facilidade com que determinada técnica ou procedimento é publicitado como sendo a "sétima maravilha". Resultam frequentemente de estudos de um só centro ou de reduzido número de centros, são fornecidos dados dos doentes mas não há acesso directo aos doentes por equipas independentes que possam aferir da veracidade dos factos. Assim se chega, com frequência, a sucessos próximos dos 100% e complicações quase ausentes, valores inverosímeis para quem trabalha na área.

Isto demonstra que as revistas científicas têm ainda diversas fragilidades na garantia da fiabilidade dos dados publicados.

Não são estas, infelizmente, as grandes preocupações da Acta Urológica Portuguesa. Debate-mo-nos com diversos problemas mas, o mais agudo, que coloca em causa a própria revista, é a existência de revisores em quantidade e qualidade que respondam às solicitações em tempo útil. Há um reduzido número de revisores que sabemos que cumprem mas que não conseguem dar resposta a todas as solicitações. Quando tentamos variar, a regra geral é não obter resposta. Isso levou a que, excepcionalmente, neste número, para não atrasar ainda mais a sua publicação, a revisão de alguns artigos fosse assumida pela equipa editorial. A Urologia Portuguesa deve reflectir sobre o que quer para a sua revista. ●

Editor-chefe da Acta Urológica Portuguesa

# Válvulas da Uretra Posterior: Experiência de um Hospital Nível III

## *Posterior Urethral Valves: Experience of a Level III Hospital*

**Sónia Almeida[1]*, Mafalda Cascais[2], Carolina Cordinhã[3], Carmen do Carmo[3], Clara Gomes[3], Sílvia Coutinho[4], Manuel Ramos[4], A. Jorge Correia[4]**

## Resumo

**Introdução:** As válvulas da uretra posterior (VUP) são uma causa importante de obstrução congénita do trato urinário no sexo masculino, com repercussão na função vesical e renal. Neste estudo pretendeu-se caracterizar a clínica, tratamento, evolução e identificação de possíveis fatores de risco para doença renal crónica (DRC) de um grupo de crianças com VUP.

**Métodos:** Análise retrospetiva dos processos clínicos de crianças seguidas na Consulta de Nefrologia num hospital nível III entre janeiro 1999 e janeiro 2017. Variáveis analisadas: diagnóstico pré-natal, apresentação clínica, avaliação analítica e imagiológica, tratamento e evolução. Para análise estatística utilizou-se: Excel 2016® e Epi Info 7®, considerando-se significativo $p < 0,05$.

**Resultados:** Dos 23 casos de VUP incluídos no estudo, o diagnóstico foi sugerido por ecografia pré-natal em 16 e confirmado após nascimento, quatro tiveram diagnóstico no primeiro ano de vida e três depois dessa idade. As manifestações clínicas iniciais foram: lesão renal aguda (LRA) (n= 11), pielonefrite aguda (PNA) (n= 4) e alterações do jato urinário (n= 3). A mediana da creatinina (Cr) inicial foi 151 µmol/L. Todos apresentavam hidronefrose na ecografia pós-natal (bilateral em 22) 21 tinham alterações do parênquima renal e 19 espessamento parietal vesical. O diagnóstico foi realizado por cistografia radiológica, que também mostrou refluxo vesico-uretral (RVU) em 15 casos, bilateral em 10. Todas as crianças foram submetidas a fulguração, uma com vesicostomia prévia. O tempo médio de seguimento foi 7,5 anos, durante o qual 14 mantiveram PNA de repetição, sete RVU e 11 cursaram com disfunção vesical. Alguns casos necessitaram de outras intervenções cirúrgicas, que incluíram correção de RVU (n= 3) e nefrectomia unilateral (n= 2). Cinco (21,7%) evoluíram para DRC estadio ≥ 3, dos quais quatro iniciaram diálise com idade média de 9,3 anos. As PNA de repetição e o RVU bilateral associaram-se a evolução para o referido estadio ($p$ 0,03 e $p$ 0,049 respetivamente).

**Conclusão:** As VUP continuam a ser uma etiologia frequente da DRC na criança, apesar do diagnóstico e tratamento cada vez mais precoces.

**Palavras-chave:** Criança; Doenças da Uretra; Obstrução Uretral; Uretra/anomalias congénitas

[1]Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal
[2]Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal
[3]Unidade de Nefrologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Ambulatória, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal
[4]Serviço de Cirurgia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal

## *Abstract*

***Introduction:*** *The posterior urethral valves (PUV) are an important cause of congenital urinary tract obstruction affecting male children. Our aim in this study was to characterize the evolution of a children group with PUV with identification of possible risk factors to chronic kidney disease (CKD).*

***Methods:*** *Retrospective analysis of PUV children diagnosed between January 1999 and January 2017 in a level III hospital. Data collected included: clinical, analytical and imagiological findings, treatment and evolution. Statistical tests were realized using: Excel 2016® e Epi Info 7®, with $p < 0.05$ considered significant.*

***Results:*** *During the studied period, we identified 23 cases of VUP. The diagnosis was prenatal in 16 and four of seven were diagnosed before age one. The clinical presentation was: acute renal failure (n= 11), isolated urinary tract infections (UTI) (n= 4) and poor urinary stream (n= 3). Median creatinine was 151 µmol/L. All 23 children presented renal and upper urinary tract dilatation, (bilateral in 22), 21 had parenchymal changes and 19 had thickened wall bladder. Cistouretrography confirmed the diagnosis and revealed vesicoureteral reflux (VUR) in 15 cases, bilateral in 10. The main treatment was valve ablation by endoscopic fulguration, performed in all cases, one of them with a previous vesicostomy. The mean follow-up was 7.5 years. During that time, 14 presented recurrent UTI's, seven remained with VUR and 11 with bladder dysfunction. Some needed other surgical procedures, like VUR correction (n= 3) and unilateral nephrectomy (n= 2). Five cases (21.5%) presented CKD stage ≥ 3, with four cases needing dialysis around 9.3 years of mean age. The recurrent UTI's and bilateral VUR were associated with evolution to that stage (p 0.03 and p 0.049 respectively).*

***Conclusion:*** *PUV remains a frequent aetiology of CKD, despite timely and accurate diagnosis and treatment.*

**Keywords:** *Child; Urethra/abnormalities; Urethral Diseases; Urethral Obstruction*

## Introdução

As válvulas da uretra posterior (VUP) são a principal causa de obstrução congénita do trato urinário inferior no sexo masculino, com uma incidência estimada de 1 para 4000 a 25 000.[1-4] Apesar da mortalidade ter diminuído, as VUP continuam a ser uma importante causa de morbilidade,[5] evoluindo para doença renal crónica (DRC) em aproximadamente 30% dos casos, com DRC terminal em cerca de 25% na puberdade.[4,6-8]

Cada vez mais o diagnóstico das VUP é sugerido no período pré-natal através de ecografia obstétrica, geralmente no segundo ou terceiro trimestres de gestação.[1,7] Esta pode revelar dilatação do trato urinário superior, alterações parenquimatosas renais, como córtex hiperecogénico, ausência de diferenciação córtico-medular (DCM) e diminuição da espessura cortical, espessamento parietal vesical (> 3 mm) e oligohidrâmnios, o qual pode provocar hipoplasia pulmonar e deformidades esqueléticas.[1,6] Raramente pode ocorrer rotura vesical com ascite ou formação de urinoma perirrenal.[1] Contudo, em alguns casos, o diagnóstico só ocorre no período pós-natal durante a investigação de pielonefrite aguda (PNA) grave ou de repetição, de alterações do jato urinário, ou perante quadros de incontinência, enurese ou retenção urinária.[1,7] A confirmação diagnóstica é realizada por cistouretrografia miccional retrógada (CUMS) e cistoscopia.[1]

Na fase inicial, o tratamento médico consiste na estabilização da função renal, equilíbrio hidroelectrolítico e tratamento de PNA concomitante.[1,8] É ainda muito importante a resolução temporária da obstrução urinária. A terapêutica definitiva consiste na ablação das VUP.[9,10] A intervenção no período fetal, com derivação urinária, ainda é muito controversa,[4,7] não sendo uma prática corrente em Portugal.

A evolução é muito variável, dependendo do grau de obstrução uretral e da precocidade da sua resolução assim como da gravidade da lesão renal. Vários fatores têm sido associados a evolução para DRC, nomeadamente a presença de refluxo vesico-uretral (RVU), sobretudo quando bilateral e persistente mesmo após ablação das VUP, PNA de repetição, disfunção vesical e hiperecogenicidade do parênquima renal na ecografia renovesical inicial.[1,4,9,10] Alguns estudos têm mostrado que a creatinina sérica na primeira avaliação superior a 1 mg/dL (ou 88 µmol/L) e o valor *nadir* superior a 0,85 mg/dL (ou 75 µmol/L), são também importantes fatores de mau prognóstico.[1,6,8]

Neste estudo pretendeu-se caracterizar a clínica, tratamento, evolução e identificação de possíveis fatores de risco para DRC de um grupo de crianças com VUP num hospital terciário.

## Métodos:

Estudo retrospetivo baseado na análise dos processos clínicos das crianças diagnosticadas com VUP de janeiro de 1999 a janeiro de 2017 num hospital nível III, através da base de dados existente no serviço. O diagnóstico de VUP foi considerado quando houve confirmação por CUMS e cistoscopia.

**Tabela 1:** Apresentação inicial, clínica e ecográfica, das crianças com VUP (n= 23), conforme diagnóstico pré ou pós-natal

| Apresentação inicial | | |
|---|---|---|
| **Clínica** | **Diagnóstico pré-natal (n= 16)** | **Diagnóstico pós-natal (n= 7)** |
| Lesão renal aguda + PNA | 4 | 3 |
| Lesão renal aguda | 4 | 0 |
| PNA isolada | 1 | 1 |
| PNA's de repetição | 1 | 1 |
| Alterações do jato urinário | 1 | 2 |
| Sem clínica inicial | 5 | 0 |
| Ecografia renal e pélvica pós-natal | n | n |
| Redução da espessura e DCM ± Hiperecogencidade renal | 14 | 7 |
| Hidronefrose bilateral | 16 | 6 |
| Hidronefrose unilateral | 0 | 1 |
| Espessamento vesical | 14 | 5 |
| Dilatação da uretra | 1 | 0 |

PNA – pielonefrite aguda; DCM – diferenciação cortico-medular

As variáveis analisadas foram: diagnóstico pré-natal (DPN), idade do diagnóstico pós-natal, alterações clínicas, analíticas e imagiológicas no diagnóstico e durante o seguimento, tratamento cirúrgico, evolução e identificação de possíveis fatores de risco para DRC. Definiu-se como creatinina inicial o primeiro valor após o diagnóstico e o valor de creatinina *nadir* o valor mais baixo durante o primeiro ano após diagnóstico.

Os dados foram analisados recorrendo ao Excel 2016® e Epi Info 7®, utilizando o teste qui-quadrado ou teste de Fisher para

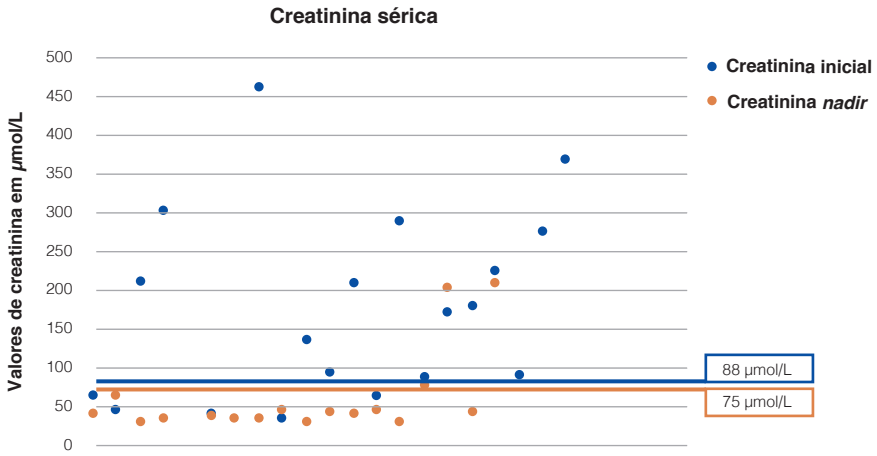


**Figura 1:** Representação gráfica dos valores de creatinina sérica inicial (azul) e *nadir* (laranja).

variáveis categóricas e o teste t-*student* ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, conforme distribuição da amostra, considerando-se nível de significância $p < 0,05$.

## Resultados

No período estudado foram identificadas 23 crianças com diagnóstico de VUP. O tempo médio de seguimento foi de 7,5 anos, sendo superior a 5 anos em 48% (n= 11). O diagnóstico foi sugerido por ecografia pré-natal em 70% dos casos (n= 16), sobretudo no terceiro trimestre de gestação (n= 13). A hidronefrose bilateral foi o achado mais frequente (n= 15), associada a oligohidrâmnios em três casos. Dos sete com diagnóstico pós-natal (IQR 2 meses – 8 anos), quatro foram diagnosticados no primeiro ano de vida (dois por PNA e dois por alterações do jato urinário) e três foram diagnosticados aos 2, 3 e 8 anos na sequência de PNA.

A principal manifestação clínica inicial foi a lesão renal aguda (LRA) (n= 11), com necessidade de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos para estabilização hemodinâmica e hidroeletrolítica. Destas crianças, sete apresentavam PNA associada. A LRA foi mais frequente naqueles com diagnóstico pré-natal (8/16). A PNA isolada foi a manifestação inicial em quatro casos (de repetição em dois), ocorrendo com igual frequência naqueles com diagnóstico pré e pós-natal. Alterações isoladas do jato urinário foram motivo de diagnóstico em duas crianças no primeiro ano de vida. Em cinco casos, todos com diagnóstico pré-natal, não ocorreu nenhuma manifestação clínica (Tabela 1).

Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas em relação à clínica inicial comparando aqueles nascidos antes de 2008 com os nascidos depois desse ano, apesar do DPN ter sido mais prevalente nestes últimos, com apenas 50% dos nascidos antes de 2008 a terem DPN *versus* 91% dos nascidos depois ($p$ 0,02).

A mediana da creatinina inicial foi de 151 µmol/L (IQR 34-459 µmol/L) e 70% (n= 16) apresentavam um valor superior a 88 µmol/L (Fig. 1).

Na primeira ecografia renovesical pós-natal (Tabela 1), foram descritas alterações parenquimatosas renais (redução da espessura cortical, da DCM e hiperecogenicidade) em 91% (n= 21), hidronefrose em todos (n= 23), espessamento vesical em 83% (n= 19) e dilatação da uretra num caso. O diagnóstico foi confirmado por CUMS, que identificou também presença de RVU em 65% dos casos (n= 15), bilateral em 10.

A abordagem inicial consistiu no tratamento da PNA quando existente e na terapêutica de suporte nos casos em que ocorreu LRA. Em 15 casos procedeu-se à colocação de sonda vesical para resolução temporária da obstrução do trato urinário. O tratamento cirúrgico inicial consistiu em eletrofulguração das VUP em todos, num dos casos precedida de vesicostomia. Necessitaram de segunda eletrofulguração 36% (n= 7), um a sete meses após a primeira.

Após o tratamento inicial das VUP, 33% (5/15) apresentaram resolução espontânea do RVU, dois após reimplantação, um com tratamento endoscópico e os restantes sete mantiveram algum refluxo.

Duas crianças necessitaram ainda de nefrectomia unilateral, uma por pionefrose e outra por megaureter e rim em exclusão funcional.

Durante o seguimento, 14 crianças registaram PNA de repetição, das quais 13 apresentavam RVU e 11 disfunção vesical. Destas últimas, a maioria com incontinência urinária, todas necessitaram de tratamento médico, quatro de cateterização vesical intermitente, duas de reconstrução do colo vesical e uma de ureteroneocistostomia seguida de apendicovesicostomia.

No tempo de evolução, 91% (n= 21) das crianças desenvolveram DRC e apenas em duas não se verificou hipertensão arterial, proteinúria, alterações da taxa de filtração glomerular (TFG) ou do cintigrama renal. Na última avaliação, com idade média de 10 anos, 76% (16/21) encontravam-se no estadio um ou dois de DRC (n= 5 e n= 11, respetivamente), uma no estadio três e quatro no estadio cinco. Iniciaram diálise todas

**Tabela 2:** Fatores de risco para doença renal crónica avançada

| Fatores de risco | Total (n= 23) | TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m2 (n= 18) | TFG < 60 mL/min/1,73 m2 (n= 5) | *p value* |
|---|---|---|---|---|
| DPN | 70% (n= 16) | 72% (n= 13) | 60% (n= 3) | 0,23 |
| PNA's de repetição | 61% (n= 14) | 50% (n= 9) | 100% (n= 5) | 0,03 |
| RVU bilateral | 43% (n= 10) | 33% (n= 6) | 80% (n= 4) | 0,049 |
| Disfunção vesical | 48% (n= 11) | 44% (n= 8) | 60% (n= 3) | 0,64 |
| Creatinina inicial µmol/L (mediana) | 151 (IQR 34- 459) | 134 (IQR 34-459) | 246 (IQR 44-365) | 0,39 |
| *Nadir* creatinina µmol/L (mediana) | 40 (IQR 27- 206) | 37 (IQR 27-64) | 200 (IQR 77-206) | N.A. |
| Hiperecogenicidade | 65% (n= 15) | 66% (n= 12) | 60% (n= 3) | 0,78 |

TFG – taxa de filtração glomerular; DPN – diagnóstico pré-natal; PNA – pielonefrite aguda; RVU – refluxo vesico-uretral

as crianças que evoluíram para estadio cinco, uma com um ano de idade, uma com seis e duas com 15 anos, sendo que três foram posteriormente submetidas a transplante renal, com boa evolução.

Comparando as crianças sem DRC ou classificáveis no estadio um ou dois (TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m$^2$) com aquelas que que atingiram DRC ≥ estadio três (TFG < 60 mL/min/1,73 m$^2$), verificou-se que a PNA de repetição e o RVU bilateral foram mais frequentes no último grupo (*p* 0,03 e *p* 0,049 respetivamente), (Tabela 2). A mediana da creatinina inicial foi também superior no grupo com DRC estadio ≥ 3 (246 *vs* 134 µmol/L), contudo sem significado estatístico (*p* 0,39). A creatinina *nadir*, disponível em três dos 5 casos com DRC estadio ≥ 3, foi sempre superior a 75 µmol/L (77, 200 e 206 µmol/L), (Fig. 1). Por outro lado, nenhum daqueles com um valor inferior a 75 µmol/L evoluiu para DRC no período estudado.

Não se identificaram resultados estatisticamente significativos entre os dois grupos em relação ao diagnóstico pré-natal, disfunção vesical e hiperecogenicidade renal.

## Discussão

Neste estudo, o diagnóstico pré-natal (70%) foi mais frequente do que o descrito na literatura recente,[3,4,9] o que permitiu acompanhamento e tratamento mais precoces. Ainda assim, constatou-se que as VUP foram uma importante causa de morbilidade, com taxas de evolução para DRC avançada (21%) semelhantes às descritas na literatura com tempos de seguimento sobreponíveis.[3,8-10] Efetivamente, não se tem demonstrado que o prognóstico seja melhor naqueles com diagnóstico pré-natal em comparação com os casos sintomáticos cujo diagnóstico é pós-natal.[9] Alguns estudos sugerem até pior prognóstico pelo facto da deteção no período pré-natal ser realizada nos casos mais graves.[3]

À semelhança de outros estudos,[3,8] a PNA de repetição e o RVU parecem ser fatores de risco para DRC estadio ≥ 3. O RVU e a disfunção vesical foram complicações encontradas em taxas semelhantes às descritas na literatura[3,6,7] e, tal como em outros estudos,[4,6,9] a disfunção vesical não foi mais frequente no grupo que desenvolveu DRC.

Por outro lado, no nosso estudo, ao contrário de outros,[3,6,9,10] a creatinina inicial e a presença de hiperecogenicidade na ecografia pós-natal não foram fatores de risco para DRC e não obtivemos dados suficientes em relação à creatinina *nadir*, apesar de nenhum dos casos com valor inferior a 75 µmol/L ter desenvolvido DRC estadio ≥ 3 no período estudado.

Ressalva-se que realizaram transplante renal três dos quatro casos com DRC terminal, cerca de um ano após início de diálise, com boa evolução.

Como limitações deste estudo, destacam-se o facto de se tratar de um estudo retrospetivo, com uma amostra pequena que dificulta a análise estatística dos dados e com um tempo de seguimento curto em alguns casos.

## Conclusão

Apesar do diagnóstico e do tratamento precoces, as VUP mantêm-se uma causa importante de DRC, sendo os fatores de risco identificados variáveis de acordo com os estudos. As complicações e comorbilidades a que se associam implicam um seguimento multidisciplinar de modo a melhorar o 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.

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.

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

**Ethical Disclosures**
Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

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

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

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

Provenance and Peer Review: Not Commissioned; externally peer reviewed

*Corresponding Author/*Autor Correspondente
Sónia Almeida
Alameda Silva Rocha, num 103, apart 4.4, Aveiro
E-mail: Sonimalmeida@gmail.com

Recebido/Received: 2018-02-02
Aceite/Accepted: 2019-05-13

**REFERÊNCIAS**

1. Nasir AA, Ameh EA, Abdur-Rhaman LO, Adeniran JO, Abraham MK. Posterior urethral valve. World J Pediatr. 2011;7:205-16. doi: 10.1007/s12519-011-0289-1.
2. Mirshemirani A, Khalghnejad A, Rouzrokh M, Sadeghi A, Mohajerzadeh L, Sharifian M. Posterior urethral valves: a single center experience. Iran J Pediatr. 2013;23:531-5.
3. Heikkila J, Holmberg C, Kyllonen L, Rintala R, Taskinen S. Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. J Urol. 2011;186:2392-6. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.109.
4. Bilgutay AN, Roth DR, Gonzales ET, Jansen N, Zhang W, Koh CJ, et al. Posterior urethral valves: risk factors for progression to renal failure. J Pediatr Urol. 2016;12:179.e1-7. doi: 10.1016/j.jpurol.2015.10.009.
5. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013; 3: 1–150.
6. Hochart V, Lahoche A, Priso RH, Debarge VH, Bassil A, Sharma D, et al. Posterior urethral valves: are neonatal imaging findings preditive of renal function during early childhood? Pediatr Radiol. 2016;46:1418-23. doi: 10.1007/s00247-016-3634-7.
7. Palácios A, Castro R, Cavadas V, Reis A. Válvulas da uretra posterior: Casuística do Serviço de Urologia do Hospital Maria Pia. Acta Urol Port. 2006; 23: 41-6.
8. Coleman R, King T, Nicoara CD, Bader M, McCarthy L, Chandran H, et al. Nadir creatinine in posterior urethral valves: How high i slow enough? J Pediatr Urol. 2015;11:356.e1-5. doi: 10.1016/j.jpurol.2015.06.008,
9. Sarhan OM, El-Ghoneimi A, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahiem EI. Posterior urethral valves: multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. J Urol. 2011; 185: 2491-6. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.023.
10. Sarhan O, El-Dashan K, Sarhan M. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. J Pediatr Urol. 2010; 6:11-4. doi: 10.1016/j.jpurol.2009.05.016.

# A Gencitabina como Alternativa Terapêutica na Ausência de BCG: A Experiência do CHLC (Hospital S. José)

## *Gemcitabine as a Therapeutic Alternative during Shortage of BCG: The CHLC (Hospital S. José) Experience*

**Vanessa Andrade, Mariana Medeiros, Thiago Guimarães, Rui Bernardino, Gil Falcão, Francisco Fernandes, Rui Farinha, Fernando Calais da Silva, Luís Campos Pinheiro**

## Resumo

**Introdução:** Os tumores não músculo invasivos da bexiga devem ser estratificados em grupos de risco de forma a adequar o tratamento após cirurgia a cada doente. Nos tumores de alto risco deve ser realizada terapêutica adjuvante com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical durante 1 a 3 anos. Têm sido reportadas roturas de *stock* de BCG intravesical, tendo sido o Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC) afectado nos anos 2014 e 2015, o que obrigou a uma reformulação no tratamento dos doentes que tinham indicação para realização desta terapêutica.

A gencitabina poderá ser uma alternativa válida, dado que alguns estudos mostram que poderá ter um papel nos doentes de risco intermédio, como alternativa à mitomicina C, e nos de alto risco, refractários à BCG, com um perfil de toxicidade mais favorável.

**Material e Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo que incluiu doentes com tumores da bexiga não musculo-invasivos de alto risco, com início da doença em 2013/2014, afectados pelo período de escassez de BCG no Centro Hospitalar.

**Resultados:** No CHLC, 11 doentes com tumores de alto risco foram submetidos a terapêutica com gencitabina, apenas dois exclusivamente, os restantes sequencialmente com BCG. Apenas dois doentes, tratados com BCG e gencitabina, apresentaram recidiva tumoral. No entanto, um número significativo (6 em 11) sofreram efeitos adversos, dois dos quais que levaram à interrupção da terapêutica.

**Conclusão:** Aparentemente, a gencitabina foi uma boa alternativa de terapêutica adjuvante na ausência do tratamento *gold standard* (BCG), dada a existência de baixo número de recidivais tumorais, apesar do elevado número de efeitos adversos reportados.

**Palavras-chave:** Gemcitabina/uso terapêutico; Mitomicina/uso terapêutico; Neoplasias da Bexiga Urinária/tratamento; Resultado do Tratamento; Vacina BCG

## *Abstract*

***Introduction:*** *The non-muscle invasive bladder tumors should be stratified into risk groups so the adjuvant treatment after surgery can be suited to each patient. The high risk tumors should be treated with one to three-year maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG). It has been reported shortages of intravesical BCG and our hospital center was affected in 2014/2015, leading to a treatment change of the patients who had indication to BCG.*

*Gemcitabine could be a valid alternative because some studies show it may have a role in intermediate-risk patients, as an alternative to mitomycin C, and in high risk, BCG-refractory patients, with a better toxicity profile.*

***Material and Methods:*** *This is a descriptive, retrospective study that included patients with non-muscle invasive bladder tumors of high risk with onset of disease in 2013/2014, affected by the BCG shortage period at the Hospital Center.*

*Results: At CHLC, 11 high-risk patients were treated with gemcitabine, only two exclusively, and the others sequentially with BCG. Only two patients, treated with both gemcitabine and BCG, had tumoral recurrence. However, a significant number (6 out of 11) had adverse events, two of whom had to stop treatment.*

***Conclusion:*** *Apparently, gemcitabine seems to be a good adjuvant treatment choice during the shortage of the gold standard treatment, due to the low number of recurrence, although adverse events reported were high.*

***Keywords:*** *BCG Vaccine; Gemcitabine/therapeutic use; Mitomycin/therapeutic use; Treatment Outcome; Urinary Bladder Neoplasms/drug therapy*

Serviço de Urologia, Hospital de São José, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

## Introdução

O carcinoma urotelial é a 11ª neoplasia mais comum em todo o mundo, e a sétima no sexo masculino, tendo a Europa uma das taxas de incidência mais elevadas.[1] Cerca de ¾ dos doentes são do sexo masculino.[2]

À apresentação inicial, cerca de 70% dos tumores vesicais estão confinados à mucosa e submucosa, não invadindo a camada muscular.[3,4] Estes carcinomas da bexiga não músculo invasivos têm uma taxa de recorrência de 70%, com progressão para doença avançada de cerca de 20%.[4] Actualmente, o tratamento recomendado é a ressecção transuretral vesical (RTU-V) das lesões tumorais, um procedimento igualmente essencial para um correcto diagnóstico e estadiamento.[1]

Segundo as *guidelines* da European Association of Urology (EAU),[1] a ausência ou presença de invasão da lâmina própria (Ta ou T1) e o grau de diferenciação histológica (G1 a G3) determinam um espectro de 3 categorias de risco com diferentes indicações para tratamento adjuvante após a cirurgia e diferentes prognósticos. Os tumores de baixo grau incluem TaG1, primários, solitários, com dimensão inferior a 3 cm e sem carcinoma *in situ* (CIS). Os tumores de alto grau incluem os tumores T1, G3, CIS e TaG1G2/baixo grau múltiplos, recorrentes e com dimensões superiores a 3 cm. No grupo de risco intermédio incluem-se todos os tumores que não se enquadram em nenhuma das categorias de risco referidas.

Está estabelecido que uma instilação única de quimioterapia intravesical no pós-operatório está indicada na maioria os doentes, independentemente da categoria de risco onde se inserem, excluindo-se algumas situações específicas em que está contra-indicada (por exemplo, na perfuração vesical). Nos doentes de baixo risco esta instilação única reduz o risco de recorrência e completa o tratamento após cirurgia, não necessitando de terapêutica de manutenção. Nos doentes com tumores de risco intermédio é recomendado tratamento com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) durante 1 ano ou instilações de quimioterapia com duração máxima de 1 ano, apesar do esquema ideal não ser conhecido e de o tratamento com BCG parecer ser significativamente superior na prevenção de recorrências. Os doentes com tumores de alto risco deverão ser tratados com instilações durante 1 a 3 anos de BCG intravesical. Nos doentes com recorrência sob BCG o ideal será propor cistectomia radical, contudo, poderão ser tentados outros tratamentos, como quimioterapia intravesical, imunoterapia intravesical ou a combinação de ambas, apesar de todos eles serem considerados oncologicamente inferiores à cistectomia radical.[1]

Nos últimos anos, foram várias as roturas de *stock* das diversas estirpes de BCG comercializadas que deram origem a interrupção do tratamento de alguns doentes ou obrigaram a que os mesmos fossem sujeitos a tratamento adjuvante de duração inferior, com dose inferior ou com outras opções de quimioterapia intravesical.[5,6]

No período de 2014/2015 o Centro Hospitalar de Lisboa Central – Hospital de São José, foi afectado por uma rotura na disponibilidade de BCG intravesical, obrigando a uma reformulação da terapêutica destes doentes. Alguns deles foram submetidos a terapêutica adjuvante com gencitabina intravesical.

A gencitabina pode ser uma alternativa razoável nos casos em que a BCG está contraindicada ou quando os doentes são intolerantes ou refractários à BCG. Poderia também ser eventualmente considerada como primeira linha em doentes idosos, dada a melhor tolerabilidade e a menor incidência de efeitos adversos.

Este estudo pretende reportar o efeito da alteração terapêutica no tratamento de tumores da bexiga não musculo-invasivos, e identificar potenciais efeitos da gencitabina, benéficos e adversos, comparativamente à abordagem clássica (BCG), para esta patologia.

## Material e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo que incluiu doentes com tumores da bexiga não musculo-invasivos de alto risco, com início da doença em 2013/2014, afectados pelo período de escassez de BCG no Centro Hospitalar.

Os dados relevantes para este estudo foram recolhidos a partir dos registos médicos, de enfermagem, da farmácia hospitalar, da anatomia patológica e notas cirúrgicas. Alguns dos registos encontravam-se incompletos e com informação ausente o que nem sempre permitiu compreender o racional da escolha terapêutica.

Foram incluídos 11 doentes, com início da doença em 2013/2014, que iniciaram o tratamento com gencitabina em 2014. Para os doentes incluídos, o esquema de gencitabina adoptado foi instilação de 2 g em 50 mL de NaCl semanalmente, com a duração total de 6 semanas. Os doentes foram monitorizados para reacções adversas e para a evolução da patologia, associando-se outros ciclos terapêuticos se necessário, nomeadamente com BCG e/ou mitomicina C (MMC).

Na análise dos resultados optou-se por não realizar análise estatística dado o baixo número de doentes, procedendo-se, em alternativa, a uma breve descrição dos casos e dos respectivos *follow-up* realizados.

## Resultados

De forma a facilitar a identificação dos doentes para posterior discussão, os mesmos serão numerados, não representando por si só nenhuma estratificação (Tabela 1).

No global, do total de 11 doentes, existiu apenas um caso de recidiva, não se tendo constatado qualquer caso de progressão

**Tabela 1:** Doentes submetidos a tratamento com gencitabina

| | Data Diagnóstico | Anatomia Patológica | Esquema de Tratamento | | | Efeitos Adversos | Estado actual (2019) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Doente 1 | Nov 2013 | Baixo grau (pTa) (1ª RTU-V) Alto grau (G3), sem informação T (2ª RTU-V) | BCG (2 instilações) (2014) | Gencitabina (3 instilações) (2014 – ciclo incompleto) | BCG (ciclo completo) | Incapacidade de retenção da Gencitabina | Sem recidiva |
| Doente 2 | Set 2014 | Alto grau (pTaG3) (sem muscular na amostra) | | Gencitabina (2014 - ciclo completo) | | | Sem recidiva |
| Doente 3 | Jun 2014 | Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) Re-RTU-V negativa | BCG (3 instilações) (2014) | Gencitabina (ciclo completo) | | Disúria Contracções vesicais | Sem recidiva |
| Doente 4 | Jun 2014 | Alto grau (pT1G3) | | Gencitabina (2014 - 4 instilações) (Suspensão por RTU-V negativa) | | | Sem recidiva |
| Doente 5 | Out 2014 | Alto grau (pT1G3) | | Gencitabina (2014 - ciclo completo) | BCG (ciclo completo) | | Sem recidiva |
| Doente 6 | Jan 2014 | Alto grau (pT1G3) (3 RTU-Vs prévias a t. intra-vesical, 1 durante MMC e 2 durante esquema BCG) | BCG (2 instilações) (2014) | Gencitabina (2014 - ciclo completo) | BCG (2017/2019 - a realizar ciclo) | | Set 2018: Recidiva tumoral pT1G3 |
| Doente 7 | Set 2014 | Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) 2ª RTU-V após Gencitabina negativa | | Gencitabina (2014 - ciclo completo) | BCG (2015/2016 e 2017/2018 – ciclo completo | Urgência urinária | Sem recidiva |
| Doente 8 | Jul 2012 | Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) Re-RTU-V: CIS | BCG (ciclo 6 meses em 2013 + 2 instilações em 2014) | Gencitabina (2014 - ciclo completo) | BCG (2015 - ciclo completo) | Disúria | Sem recidiva |
| Doente 9 | Set 2014 Jul 2015 | Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) CIS (após ciclo Gencitabina) | | Gencitabina (2014 - ciclo completo) | BCG (2015/2016 - ciclo completo) | | Sem recidiva |
| Doente 10 | Set 2014 | Alto grau (pT1G3) (sem muscular na amostra) | | Gencitabina (2014 - 3 instilações) | Mitomicina C (2014/2015 - ciclo completo) | Incapacidade de retenção Gencitabina | Sem recidiva |
| Doente 11 | Ag 2014 Nov 2014 | Alto grau (pT1) (sem muscular na amostra) Re-RTU- V: Alto grau (pT1G3) com foco de carcinoma espinocelular | | Gencitabina (2014/2015 - ciclo completo) | Mitomicina C (2015 - 9 instilações) | Mal-estar Disúria | Sem recidiva |

tumoral. Seis doentes reportaram efeitos secundários ao tratamento, mas em apenas dois deles levou à suspensão do tratamento (doente 1 e 10). Na RTU-V inicial não foi interessada camada muscular em sete dos 11 doentes, pelo que foi realizada RTU-V de second *look* em três deles.

## Discussão

Embora a nossa série de doentes submetidos a gencitabina intravesical como alternativa ao BCG seja reduzida, é possível fazer uma curta reflexão e tecer algumas conclusões.

A maioria dos doentes apresentava, no momento do diagnós-

tico, tumores de elevado risco: tumores T1 ou tumores Ta de elevado grau. Um doente (nº1) apresentava ao diagnóstico inicial um tumor de baixo risco, portanto sem critério para realização de terapêutica de manutenção intravesical, mas durante o seguimento houve a reclassificação para um tumor de alto risco.

Nesta amostra, sete doentes apresentaram uma avaliação anatomopatológica sem camada muscular, impossibilitando um estadiamento correcto. Estes doentes deveriam ser sempre submetidos a nova RTU-V, o que ocorreu em apenas três deles, num período de 9 a 11 semanas após a primeira ressecção, embora os consensos actuais proponham prazos mais precoces (em 2 a 6 semanas).[1] Nenhum destes doentes recidivou ou progrediu na doença mas, dada a baixa amostra, não se excluir a sua necessidade e benefício, pelo que deverá ser sempre realizada, quando não existe contra-indicação para tal.

Dos 11 doentes, 8 doentes terminaram o ciclo de 6 semanas de gencitabina. Apenas três não completaram este ciclo, dois por efeitos secundários e um por decisão do médico assistente após verificar que não existia recidiva na cistoscopia realizada.

A maioria realizou tratamento sequencial com BCG e gencitabina, sendo que apenas dois doentes realizaram exclusivamente tratamento com gencitabina (doente 2 com pTa alto grau e doente 4 com pT1 de alto grau), ambos sem recorrência até ao momento. Num terceiro caso, doente 3, em que a exposição à BCG foi muito curta, com apenas três sessões antes de realização de gencitabina, não houve qualquer recorrência até ao momento. Estes resultados constituem bons indicadores da eficácia da gencitabina.

Vários doentes realizaram esquema de BCG após completarem o esquema de gencitabina. Esta situação poderá ser explicada pela ausência de recomendações claras acerca de como proceder no caso de indisponibilidade da terapêutica *standard*, aliada ao receio dos profissionais de saúde da eventual menor eficácia deste fármaco. Esta situação ocorreu nos casos de um presumível pTa de alto grau (doente 1), de um pT1 de alto grau (doente 5) e um CIS (doente 9), que realizaram 1 ano de BCG, sem se verificar qualquer recorrência. O doente 7 realizou 1 ano de BCG tendo sido depois acrescentado novo plano de forma a cumprir 3 anos de terapêutica. Tal facto está em conformidade com a evidência actual, que preconiza que uma duração de 3 anos nos tumores de elevado risco é mais eficaz do que o tratamento com duração de apenas 1 ano.[1] Nem sempre é possível cumprir um tratamento prolongado dada a idade, co-morbilidades, estado geral dos doentes e os diversos efeitos adversos e complicações que a terapêutica com BCG intravesical pode incutir.

Do total dos 11 doentes, apenas um (9,1%) recidivou com tumor pT1G3. Este doente tinha sido tratado com esquema inicial incompleto de BCG (apenas 2 instilações), esquema completo de gencitabina e posteriormente novo ciclo completo de BCG. Esta percentagem foi inferior à reportada noutras séries internacionais, em que a recorrência varia de 25% (doentes de risco intermédio) a 53,1% (doentes de alto risco).[7]

O doente que realizou esquema de mitomicina por intolerância à gencitabina (doente 10) não apresentou recorrência. O segundo doente que foi submetido a esquema semelhante (doente 11), apresentou na anatomia patológica um componente de carcinoma espinocelular associado ao urotélio, pelo que não pode ser considerado um verdadeiro carcinoma espinocelular.[8] Apesar de ter consultado toda a informação disponível nos processos clínicos, não foi possível encontrar explicação para a realização de MMC em vez de BCG nestes doentes, uma vez que esta já se encontrava disponível novamente.

Foram reportados efeitos adversos em seis dos 11 doentes (54%), havendo a necessidade de suspender terapêutica em apenas dois deles (18%). Os efeitos mais comuns foram a disúria e a incapacidade de retenção do fármaco por contracções vesicais involuntárias. Esta pequena amostra apresenta um elevado grau de efeitos adversos, o que aparenta contrariar a literatura já referida, que atribui maior número de complicações ao tratamento com BCG (Efeitos adversos: 7% gencitabina *versus* 44% BCG[9]; disúria: 12,5% gencitabina *versus* 45% BCG; frequência: 10% gencitabina *versus* 45% BCG[7]). O reduzido número de doentes da nossa série pode ser a explicação para esta contradição com outras séries. O número reduzido de casos estudados e a utilização de combinações de esquemas terapêuticos (envolvendo gencitabina, BCG e mitomicina C, cada um deles com os seus potenciais efeitos adversos) não permite concluir quanto ao efeito toxicológico do tratamento com gencitabina.

Analisando agora a evidência existente acerca da gencitabina no tratamento adjuvante de tumores vesicais não-músculo invasivos, vários estudos observacionais com instilação de 2 g de gencitabina semanalmente durante 6-8 semanas, reportaram uma resposta para lesões marcadoras de 14% a 69%.[10-14] Existem apenas três estudos aleatórios e prospectivos em que se comparou o BCG intravesical com a gencitabina intravesical. Todos utilizaram gencitabina na dose de 2000 mg/50 mL de NaCl administrada durante 6 semanas e esquemas de BCG semelhantes, com ou sem terapêutica de manutenção. No entanto, diferiram no tipo de doentes recrutados e no respectivo risco de recorrência e progressão.

Bendary *et al* avaliaram 80 doentes de risco intermédio com Ta-T1 sem CIS. Todos os doentes foram submetidos a RTU-V com ressecção completa e, posteriormente, instilação semanal, com duração de 6 semanas, de BCG $6x10^{11}$ UFC em 50 mL NaCl ou 2000 mg de gencitabina em 50 mL de NaCl. A recorrência tumoral (25% gencitabina *versus* 30% BCG, $p$= 0,61) e a progressão ($p$= 1,0) foram semelhantes em ambos os grupos. A disúria foi mais frequente nos doentes tratados com BCG

(12,5% *vs* 35%, *p*= 0,05) bem como o aumento da frequência urinária (10% *vs* 45%, *p*= 0,001). Portanto, a gencitabina foi tão eficaz quanto a BCG em prevenir a recorrência e progressão em doentes de risco intermédio, com melhor perfil de segurança.[15]

No estudo de Porena *et al* foram avaliados 64 doentes de alto risco Ta-T1 G1-3 e/ou CIS. Todos os doentes foram submetidos a RTU-V e, 4 semanas depois, a RTU-V *second-look*. Os doentes foram aleatorizados para receberem tratamento com $5x10^{11}$ UFC de BCG em 50 mL de NaCl durante 2 horas semanalmente durante 6 semanas ou 2000 mg de gencitabina em 50 mL de NaCl por 2 horas semanalmente durante 6 semanas. A terapêutica de manutenção para os doentes em que não se verificou recorrência da doença realizou-se aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses. A recorrência foi significativamente inferior com a BCG (28,1% *vs* 53,1%, *p*= 0,037) e o tempo livre de recorrência foi igualmente superior com a BCG (39,4 *vs* 25,6 meses, *p*= 0,042). Nenhum doente progrediu na doença. Não existiu diferença significativa a nível da toxicidade local, por exemplo, cistite (BCG 12,5% *vs* gencitabina 9,3%) ou toxicidade sistémica (BCG 6,8% *vs* gencitabina 0%). Portanto, em doentes de alto risco, a gencitabina foi inferior à BCG na prevenção da recorrência tumoral apesar de apresentar um perfil de toxicidade ligeiramente mais favorável. Os autores referem que ainda assim poderá ter alguma utilidade em doentes sem critério para tratamento com BCG.[16]

No terceiro estudo, 80 doentes de alto risco refractários a terapêutica com BCG, que não apresentavam condições para realização de cistectomia radical ou que recusaram o procedimento, foram submetidos a instilações de gencitabina 2000 mg/50 mL NaCl por 6 semanas e depois semanalmente aos 3, 6 e 12 meses ou a tratamento com BCG 8 mg/50 mL com o mesmo esquema. A taxa de recorrência foi estatisticamente superior com BCG (87,5% *vs* 52,5%, *p*= 0,002), sem diferença na sobrevida livre de recidiva e na taxa de progressão (33% gencitabina *vs* 37,5% BCG). A gencitabina foi mais eficaz neste grupo de doentes em comparação com a BCG, pelo que pode ser uma segunda opção viável nestes doentes.[17]

Um dos mais recentes estudos retrospectivos, realizado em Canberra, Austrália, num período de rutura de *stock* da BCG, comparou 103 doentes com CIS, pTa ou pT1. Todos realizaram RTU-V e quimioterapia intravesical no peri-operatório. Uma percentagem de 21% dos doentes do grupo da BCG e 29% do grupo da gencitabina já tinham recebido terapêutica prévia com BCG intravesical. A duração total do tratamento foi de 6 semanas. Apenas os doentes de risco intermédio e elevado receberam terapêutica de manutenção. Os autores consideraram que os doentes do grupo da gencitabina apresentaram sobrevida livre de doença semelhante à BCG, mas com uma tendência para ser ligeiramente superior, com perfil de toxicidade mais favorável (7% gencitabina *vs* 44% BCG, $p \leq 0,05$).[18]

Para além de termos um limitado número de casos, os doentes desta série pertencem apenas a um grupo de risco e seguiram esquemas de tratamento bastante díspares, incluindo, ou não, BCG de manutenção, questão que deveria ser alvo de avaliação de forma a uniformizar um pouco mais os esquemas de tratamento aplicados.

Nenhum dos doentes se inclui nos grupos de risco para os quais a gencitabina mostrou ser pelo menos tão eficaz quanto a BCG nos estudos prospectivos publicados (risco intermédio e risco elevado refractários a BCG).

## Conclusão

A evidência científica existente parece sugerir que a gencitabina pode ter um lugar no tratamento de doentes de risco intermédio como alternativa à MMC, nos doentes já tratados com doença recidivante ou nos doentes de alto risco refractários à BCG.

Na nossa amostra ocorreu apenas uma recidiva (9,1%), reportando-se efeitos adversos em mais de 50% dos doentes. Contudo, a reduzida amostra de doentes e sua heterogeneidade torna difícil chegar a uma conclusão acerca da eficácia e/ou toxicidade da gencitabina como alternativa à BCG em doentes de alto risco. No entanto, pelos dados apresentados parece, ainda assim não contradizer o já descrito na literatura.

Parece-nos então plausível assumir que apesar da ruptura de *stock* do fármaco intravesical recomendado, os doentes continuaram a ser tratados com a melhor alternativa possível no momento, tendo-se obtido taxas de recidiva aparentemente inferiores às descritas noutras séries internacionais para doentes submetidos ao tratamento standard (BCG intravesical com manutenção de 1 a 3 anos).

Como sugestão de futuro estudo propõe-se a abordagem terapêutica apenas com gencitabina, e o respectivo seguimento para a ocorrência de efeitos adversos, de forma a validar a aparente menor toxicidade desta alternativa terapêutica. ●

**Responsabilidades Éticas**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Autor Correspondente/Corresponding Author:
Vanessa Andrade
Serviço de Urologia, Hospital Sao José, CHLC,
Rua José António Serrano, 1150-199 Lisboa.
E-mail: andrade.vanessa28@gmail.com

Recebido/Received: 2018-06-03
Aceite/Accepted: 2019-06-25

**REFERÊNCIAS**

1. Babjuk M, Burger M, Compérat E. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Annual Congress Barcelona 2019. [consultado Março 2019] Disponível em: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol. 2017;71:96-108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
3. Patton SE, Hall MC, Ozen H. Bladder cancer. Curr Opin Oncol. 2002; 14:265–72.
4. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mytomicin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. J Clin Oncol. 2010; 28:543–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8199.
5. Goldberg H. ESOU18: Socio-economic Impact of BCG Shortage. [consultado Março 2019] Disponível em: https://www.urotoday.com/conference-highlights/esou18/esou18-bladder-cancer/101594-esou18-socio-economic-impact-of-bcg-shortage.html
6. Messing E. The BCG Shortage. Bladder Cancer. 2017; 3: 227–8. doi: 10.3233/BLC-179018.
7. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD009294. doi: 10.1002/14651858.CD009294.pub2.
8. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. Arab J Urol. 2016; 14: 183–91. doi: 10.1016/j.aju.2016.07.001.
9. Prasanna T, Craft P, Balasingam G, Haxhimolla H, Pranavan G. Intravesical gemcitabine versus intravesical bacillus camette-guérin for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: an evaluation of efficacy and toxicity. Front Oncol. 2017;7:260. doi: 10.3389/fonc.2017.00260.
10. Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). Eur Urol. 2004; 46:339 – 43. doi: 10.1016/j.eururo.2004.05.001.
11. Serretta V, Galuffo A, Pavone C, Allegro R, Pavone-MacAluso M. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: Phase I-II study on marker lesions. Urology. 2005; 65:65 – 9. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.027.
12. De Berardinis E, Antonini G, Autran Gomez AM, di Silverio F. Intravesical administration of Gemcitabine for the chemoresection of superficial bladder cancer 'a marker lesion study'. Eur Urol Suppl. 2004;3:123.
13. Calais da Silva FM, Calais da Silva FE. Phase 2 study 2000 mg of intravesical gemcitabine in marker lesions. Eur Urol Suppl. 2005;4:222.
14. Brausi M, Giussani L, Altieri V, Rigatti P, Gontero P, Bono A. Phase II marker lesion study of 6-week intravesical gemcitabine instillation in patients with low risk non muscle invasive bladder tumours. Eur Urol Suppl. 2007;6:59.
15. Bendary L, Khalil S, Shahin A, Nawar N. Intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette-Guérin (BCG) in treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a short term comparative study. J Urol. 2011;185:e664–5.
16. Porena M, Del Zingaro M, Lazzeri M, Mearini L, Giannantoni A, Bini V, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. Urol Int. 2010;84:23–7. doi: 10.1159/000273461.
17. Lorenzo G, Perdona S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus Bacillus Calmette-Guerin after initial Bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle invasive bladder cancer. Cancer. 2010;116:1893–900. doi: 10.1002/cncr.24914.
18. Babjuk M, Böhle A, Burger M. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). EAU Guidelines 2014. [consultado Março 2019] Disponível em: http://uroweb.org/wp-content/uploads/05-Non-muscle-Invasive-BC_TaT1_LR-1.pdf

# *Percutaneous or Transurethral Cystolithotomy for Bladder Lithiasis: Which is Safer?*
# Cistolitotomia Percutânea ou Transuretral: Qual é Mais Segura?

**João Pimentel Torres[1]*, Vítor Fernandes[2], Nuno Morais[1], Sara Anacleto[1], Paulo Mota[1,2], Estêvão Lima[1,2]**

## *Abstract*

***Introduction:*** *Although the risk of urethral trauma while treating bladder stones is worrisome, evidence about the best treatment approach is scarce. The aim of this study is to compare the safety and efficacy of transurethral cystolithotomy and percutaneous suprapubic cystolithotomy in adults´ bladder lithiasis treatment.*

***Methods:*** *We retrospectively evaluated 120 patients (January 2012 to December 2017) who were surgically treated for bladder lithiasis with percutaneous suprapubic cystolithotomy (n= 20) and transurethral cystolithotomy (n= 100). Age, gender, calculi size, surgery duration, hospital stay, post-operative infections, haematuria, pain and urethral strictures were evaluated. Previous diagnosis of benign prostate hyperplasia and urethral strictures were also considered.*

***Results:*** *Both groups were homogeneous according to the pre-operative variables evaluated, including calculi dimensions and simultaneous diagnosis. Median surgery time in percutaneous suprapubic cystolithotomy and transurethral cystolithotomy were 65 and 58 minutes, respectively (p= 0.043). Pain and haematuria were similar in both groups. Median hospital stay was 2.0 days in both groups. Median follow-up time was 13 months. In the transurethral cystolithotomy, three patients (3%) developed urethral stricture while none of the patients treated with PSC developed urethral strictures during the follow-up (p= 0.435).*

***Discussion:*** *Percutaneous suprapubic cystolithotomy theoretically offers an advantage over transurethral cystolithotomy in terms of urethral trauma, although we did not observe a significant difference. However, it deserves to be considered, especially in patients with known urethral strictures that may hinder transurethral access. Further prospective studies with more patients may however confirm these theoretical advantages.*

***Keywords:*** *Lithotripsy/methods; Treatment Outcome; Urinary Bladder Calculi/surgery; Urinary Bladder Calculi/therapy*

## Resumo

**Introdução:** Apesar do risco de trauma uretral durante o tratamento de litíase vesical ser preocupante, há pouca evidência acerca do melhor método endourológico a usar. O objectivo deste estudo é comparar a segurança e eficácia da cistolitotomia transuretral e da cistolitotomia percutânea suprapúbica no tratamento de litíase vesical de adultos.

**Métodos:** Cento e vinte doentes submetidos a tratamento de litíase vesical entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2017 foram retrospectivamente avaliados. Destes, 20 foram submetidos a cistolitotomia percutânea suprapúbica e 100 a cistolitotomia transuretral. Sexo, idade, volume litiásico, duração da cirurgia, duração da estadia hospitalar e complicações (infecção, hematúria, dor e estenose da uretra) foram avaliados, assim como diagnósticos prévios de hiperplasia benigna da próstata e estenoses uretrais.

**Resultados:** Os grupos analisados não apresentavam diferenças significativas relativamente às variáveis pré-operatórias analisadas, incluindo volume litiásico e diagnósticos prévios. O tempo mediano de cirurgia na cistolitotomia percutânea suprapúbica e cistolitotomia transuretral foi de 68 e 58 minutos, respectivamente (*p*= 0,043) e o tempo médio de internamento foi de 2 dias em ambos os grupos. O tempo médio de seguimento foi de 13 meses. No grupo cistolitotomia transuretral, três doentes (3%) desenvolveram estenose da uretra pós operatória enquanto nenhum dos doentes no grupo cistolitotomia percutânea suprapúbica teve esta complicação (*p*= 0,435). A dor e hematúria foram semelhantes em ambos os grupos.

**Discussão:** A cistolitotomia percutânea suprapúbica oferece em teoria uma vantagem sobre a cistolitotomia transuretral em termos de risco de trauma uretral, embora neste estudo não tenha sido confirmada esta vantagem. De qualquer forma, merece ser considerada, principalmente em doentes com história de estenose da uretra que possa dificultar o procedimento transuretral. Estudos futuros prospectivos e com mais doentes são necessários para confirmar esta vantagem.

**Palavras-chave:** Cálculos da Bexiga Urinária/cirurgia; Cálculos da Bexiga Urinária/tratamento; Litotrícia/métodos; Resultado do Tratamento

[1]Urology Department – Hospital de Braga, Braga, Portugal
[2]School of Medicine – Minho University – Braga, Portugal

## Introduction

Bladder stones account for 5% of urinary lithiasis in the western population.[1-3] Patients with bladder outlet obstruction (BOO) due to benign prostatic hyperplasia (BPH), urethral stenosis, chronic catheterization, chronic infections by urea-splitting organisms and patients with neurogenic bladder caused by spinal cord injury or other neurological diseases are at particularly high risk for bladder stone formation.[4,5] BOO is esteemed to be the etiological factor of more than 75% of the bladder lithiasis.[5]

Historically, open cystolithotomy (removing bladder stones by open surgery) was the only treatment for bladder stones. However, it is an invasive surgery with long post-operative recovery period and high surgical wound infection rates.[6,7] With the invention of extracorporeal shockwave therapy, a less invasive alternative became available, although with modest efficacy in big stones.

More recently, with the improvement of endourologic instruments and expertise, the transurethral approach, being minimally invasive and effective, became the gold standard technique for bladder stones removal.[7] The transurethral cystolithotomy consists on fragmenting the stone and removing the debris through the urethra with a rigid operative cystoscope. The percutaneous suprapubic technique is also a first line therapy and approaches the stone via a suprapubic puncture and dilation of the puncture tract. Both these techniques have shorter hospital stay and complication rates than open surgery.[3,6]

There is still not enough information regarding the best minimally invasive approach for bladder stones since studies comparing these two techniques are scarce. The main objective of this study is to compare the efficacy of the transurethral cystolithotomy (TUC) and the percutaneous suprapubic cystolithotomy (PSC).

As secondary objectives, we aim to compare both procedures regarding surgery time, length of hospital stay and peri-operative complications. We also used a small questionnaire to assess the surgeons' preferences in our department and their reasons for their preference.

## Methods

All patients who underwent surgical treatment for bladder stones between January 2012 and December 2017 were enrolled in this study. Data was collected retrospectively from the hospital's electronic archives. The minimum follow-up time was 12 months. All patients had a follow-up ultrasound performed 3-6 months after the procedure. Patients with bladder lithiasis originating from foreign bodies and patients with no electronic data were excluded. Various surgeons performed the surgeries and the technique was chosen by each surgeon based on their preference.

The patients were divided in two groups according to the technique used for treatment of the bladder stones. The variables that were collected were: age, gender, previous diagnosis of BPH or prostate carcinoma, prostate size, calculi size (< 3 cm; 3-5 cm and > 5 cm or multiple stones), duration of procedure (from the start of the surgery to the final clearance of stones, excluding other simultaneous procedures), performance of transurethral resection of the prostate (TURP) or other procedure at the same surgical time, hospital stay after surgery, peri-operative complications (pain, hematuria infection), evaluated through the Clavien Dindo Scale[8] and long term necessity of treatment for urethral stenosis.

The statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. A descriptive analysis was performed on all variables. To compare TUC and PSC, Shapiro-Wilk test was used to assess data's normal distribution. Normality assumption could not be assumed, therefore to compare the two procedures a non-parametric test, Mann-Whitney U-test was used to compare hospital stay, surgical time, peri-operative complications and number of urethral stricture surgeries. A Pearson's Chi-squared test and Fisher's Exact test were used to compare the categorical variables' distribution across groups of surgical procedure. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant and the confidence interval used was 95%.

Parallel to this evaluation, we made a simple and anonymous questionnaire that was applied the urologists and residents of the department. This questionnaire inquired about the preferred technique and the reasons for that preference (Annex I).

## Results

A total of 120 patients that met the inclusion and exclusion criteria were included in this study (n= 120). The mean follow-up time was 13 months (12-17 months range). TUC was performed in 100 of them (83.3%), while PSC was performed in the remaining 20 (16.7%). The majority of the patients were males (n=109; 90.8%), and the ages were comprised between 25 and 92 with a mean of 67.4 ± 13.4 years. Seventy two of the 109 male patients had a previous diagnosis of BPH with obstructive symptoms and nine were previously diagnosed with prostatic carcinoma. In the male population, the average prostatic size was 52.9 ± 26.6 g. In 65 of the male patients (59.6%), all of them with BPH, TURP was performed simultaneously. The remaining 7 patients with BPH declined a TURP, because of the risk of retrograde ejaculation or fear or erectile dysfunction, even after being assured of the negligible risk of the latter. The nine patients with prostatic carcinoma had no clinical symptoms of obstruction and had a normal fluxometry, thus not being eligible for TURP.

Regarding calculi size, 36 patients had calculi ≤ 3 cm

**Table 1:** Distribution of gender, calculi size, co-existence of prostate disease, other procedures and TURP at the time of treatment across the two groups

| | | PSC (n= 20) | TUC (n= 100) | *p* value |
|---|---|---|---|---|
| Gender | Male | 19 (95%) | 90 (90%) | 0.689 |
| | Female | 1 (5%) | 10 (10%) | |
| Calculi Size | ≤ 3 cm | 3 (15%) | 33 (33%) | 0.117 |
| | 3-5 cm | 8 (40%) | 21 (21%) | |
| | ≥ 5 cm or multiple | 9 (45%) | 46 (46%) | |
| Prostate disease (n= 109) | None | 7 (40%) | 21 (21%) | 0.390 |
| | BPH | 10 (50%) | 62 (62%) | |
| | Carcinoma | 2 (10%) | 7 (7%) | |
| Other procedures | No | 16 (80%) | 82 (82%) | 0.761 |
| | Yes | 4 (20%) | 18 (18%) | |
| TURP | No | 12 (60%) | 43 (43%) | 0.164 |
| | Yes | 8 (40%) | 57 (57%) | |

(30%), 29 had calculi between 3-5 cm (24.2%) and 55 had calculi over 5 cm or multiple stones (45.8%). Complete stone clearance, confirmed on the follow-up ultrasound, was achieved in all patients (*p*= 0.897). The mean length of hospital stay was 1.6 ± 0.7 days. No major peri-operative complications occurred in any patient and only five (4.2%) presented a deviation from the normal post-operative course. All these were cases of hematuria and were classified as category 1 in the Clavien Dindo Scale. These patients were managed conservatively but there was an increase in hospitalization time to an average of 4.0 ± 1.1 days.

### OUTCOME ANALYSIS OF THE COMPARISON BETWEEN TRANSURETHRAL CYSTOLITHOTOMY AND PERCUTANEOUS SUPRAPUBIC CYSTOLITHOTOMY

Gender, stone size, previous diagnosis of BPH and other procedures and TURP performed simultaneously were similarly distributed across both groups (Table 1).

The median age, length of hospital stay and surgery time distribution across groups are reported in Table 2. There were no differences regarding age and hospital stay between both groups. However, the median surgery time was significantly superior in the PSC group than in the TUC group (65 and 58 minutes, respectively) (p= 0.043).

Regarding peri-operative complications (excluding stricture) there were no differences between both groups (10% in PSC group and 3% in TUC group; *p*= 0,890).

In the TUC group, three of the patients developed symptomatic urethral stricture. Two of them needed one visual internal urethrotomy (VIU) during the long term follow-up and one of the three patients required two VIU. No patient was submitted to urethroplasty. In the PSC group, there were no reported cases of urethral stricture. However, there was no significant statistical difference between necessity of VIU across procedures (*p*= 0.435).

### SURGEONS' PREFERENCE

The questionnaire was applied to 15 doctors of our department, 10 urologists and five residents. Four doctors (27%) preferred the TUC while six (40%) preferred the PSC and five (33%) stated no preference.

When questioned about the advantages of the TU, the absence of scars and the greater ease of the procedure were the most chosen factors (47% each). Only one doctor (7%) pointed

**Table 2:** Medians and ranges of age, length of hospital stay and surgery time across both groups

| | PSC (n= 20) | TUC (n= 100) | *p* |
|---|---|---|---|
| Age (years) | 67 (38-87) | 70 (25-92) | 0.903 |
| Length of hospital stay (days) | 2 (1-4) | 2 (1-6) | 0.218 |
| Surgery time (minutes) | 65 (28-180) | 58 (16-128) (n= 88) | 0.043 |

out the quickness as the greatest advantage and none of the inquired doctors favored the price of this procedure. The most chosen disadvantage of this technique was the instrumentation of the urethra (80%).

As for the PSC, 11 (73%) doctors thought that the lower operative time was one of the advantages. A large number of the inquirees (eight doctors – 53% each) also pointed out the absence of urethral instrumentation and the large caliber sheath as advantages of the PSC. The difficulty of the extraction of stones against gravity was the most chosen disadvantage (67%).

## Discussion

There is actually no consensus on which is the best approach for minimally invasive treatment for bladder stones. The choice usually depends on the available equipment, surgeons' expertise, size and number of stones, patients' comorbidities and need for concomitant treatment of BPH. TUC is still the most commonly used procedure to manage bladder lithiasis.[9] This is most probably explained by the fact that most patients have concomitant BPH and, if the patient needs TURP for BPH, the transurethral access will have to be used anyway in the surgical procedure.

The TUC is perceptibly associated with a risk of urethral injury, which is more probable the longer the procedure lasts.[10,11] As this study shows, three patients in the TUC group had urethral stenosis that required VIU, which is in accordance with the available literature on TUC.[4] Further studies should compare different diameter cystoscopes and its relationship with urethral stenosis.[12] Regarding this complication, PSC poses no threat since there is no instrumentation of the urethra. However, in this study there was no statistically significant difference between both groups regarding urethral stenosis, which may be explained by the small number of patients in the PSC group.

There is very limited availability of literature regarding PSC. In a recent review by Cicione *et al*,[13] only four studies were retrieved, with only half of them comparing PSC with TUC. All of these studies agree that the percutaneous road is faster and non-inferior to the transurethral route in terms of safety and stone free rate.[4,14-16] This study provides further evidence of the non-inferiority of the percutaneous access in the treatment of bladder lithiasis regarding stone-free rate, surgical length of the procedure of the PSC was significantly superior than in the TUC. This may be due to the lower experience of the surgeons with this technique, as well as the fact that this technique demands an extraction of fragments against gravity, which may take longer. However, the absolute difference in the means of time is not very significant (7 minutes).

There may be a selection bias in our study since each surgeon chose his preferred technique, which led to a big difference in sample size of both procedures. Furthermore, PSC has only been introduced recently in our department, and so the surgeons´ expertise in this technique may be lower than in TUC. Also, due to the retrospective nature of this study, there was missing data in the surgical time of the older cases. Because of these limitations some results may be exacerbated or attenuated which can explain the differences between this study and the available literature. A prospective randomized trial to compare both procedures could shed some light on the advantages or disadvantages of each.

Additionally, with this study, we could assess that there is not an obvious preferred technique in our department. Roughly one third of the inquired doctors preferred the TUC, one third preferred the PSC and one third stated no preference. The advantages of the TUC (absence of scar and ease of procedure) and the PSC (lower operative time, large caliber sheath and absence of instrumentation) were well known by the surgeons. Also, the greatest disadvantages were easily identified (urethral instrumentation in the TUC and difficulty of the procedure in the PSC).

For now, this study highlights the idea that PSC is a safe procedure and that it is non-inferior to TUC in the management of bladder stone disease. With this in mind, surgeons have one more option in the surgical armamentarium for treatment of bladder stones, especially when the transurethral route is not the best choice (e.g. history of urethral stenosis) or the patient does not wish to be submitted to a TUC.

## Conclusion

PSC and TUC are both minimally invasive procedures that appear to be safe and efficient. PSC's major advantage over

TUC may be the decrease in urethral trauma and subsequent urethral stricture. Additional prospective studies, with greater sample size and random distribution between groups, are warranted to acquire new robust evidence and allow the medical community to define the best approach for cystolithiasis. ●

**Ethical Disclosures**

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

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

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

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

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

**Responsabilidades Éticas**

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

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

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

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

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

*Autor Correspondente/Corresponding Author:
João Pimentel Torres
– Urology Department
Hospital de Braga - Rua das Sete Fontes, São Victor, Braga
– PORTUGAL
E-mail: joaonunobpt@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-9394-788X

Recebido/Received: 2019-04-07
Aceite/Accepted: 2019-07-09

**REFERENCES:**

1. Schwartz DO, Stoller MD. The Vesical Calculus. Urol Clin North Am. 2000; 27: 333-46.
2. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. BJU Int. 2003; 91:758-67. doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04208.x.
3. Tzortzis V, Aravantinos E, Karatzas A, Mitsogiannis IC, Moutzouris G, Melekos MD. Percutaneous suprapubic cystolithotripsy under local anesthesia. Urology. 2009; 68:38-41. doi: 10.1016/j.urology.2006.01.073.
4. Aron M, Agarwal MS, Goel A. Comparison of percutaneous with transurethral cystolithotripsy in patients with large prostates and large vesical calculi undergoing simultaneous transurethral prostatectomy. BJU Int. 2003; 91:293-5. doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04065.x.
5. Douenias R, Rich M, Badlani G, Mazor D, Smith A. Predisposing factors in bladder calculi: Review of 100 cases. Urology. 1991; 37:240-3.
6. Papatsoris AG, Varkarakis I, Dellis A, Deliveliotis C . Bladder lithiasis: from open surgery to lithotripsy. Urol Res. 2006; 34:163-7. doi: 10.1007/s00240-006-0045-5.
7. Bhatvia, V, Biyani, CS. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Vesical Lithiasis: Initial Experience. Br J Urol. 1993; 37:695-699.
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. 2009; 250:187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
9. Sofer M, Kaver I, Greenstein A, Bar Yosef Y, Mabjeesh NJ, Chen J, et al. Refinements in treatment of large bladder calculi: simultaneous percutaneous suprapubic and transurethral cystolithotripsy. Urology. 2004; 64:651-4. doi: 10.1159/000437213.
10. Philippou P, Moraitis K, Masood J, Junaid I, Buchholz N. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. Urology. 2012; 79:980-6. doi: 10.1016/j.urology.2011.09.014.
11. Wollin TA, Singal RK, Whelan T, Dicecco R, Razvi HA, Denstedt JD. Percutaneous suprapubic cystolithotripsy for treatment of large bladder calculi. J Endourol. 1999; 13:739-44.
12. Torricelli FC, Mazzucchi E, Danilovic A, Coelho RF, Srougi M. Surgical management of bladder stones: literature review. Rev Col Bras Cir. 2013; 40:227-33. doi: 10.1590/S0100-69912013000300011.
13. Cicione A, De Nunzio C, Manno S, Damiano R, Posti A, Lima E, et al. Bladder stone management: an update. Minerva Urol Nefrol. 2018; 70:53-65. doi: 10.23736/S0393-2249.17.02972-1.
14. Tugcu V, Polat H, Ozbay B, Gurbuz N, Eren GA, Tasci AI. Percutaneous versus transurethral cystolithotripsy. J Endourol. 2009; 23:237-41. doi: 10.1089/end.2008.0455.
15. Deliktas H, Sahin H, Cullu N, Erdogan O. A modified technique for performing transurethral resection of the prostate combined with percutaneous cystolithotripsy. Urol Int. 2015; 95:276-80. doi: 10.1159/000437213.
16. Demirel F, Cakan M, Yalcinkaya F, Demirel AC, Aygun A, Altug UU. Percutaneous suprapubic cystolithotripsy approach: for whom? Why? J Endourol. 2006; 20:429-31. doi: 10.1089/end.2006.20.429.

**Annex I**

The following questionnaire aims to evaluate the surgeons' preference on endoscopic options for the treatment of bladder stones.

**Select the option that best adapts your current status:**

□ Resident

□ Assistant / Graduate Assistant

□ Consultant / Director

**Regardless of the need of TURP, which is your current favourite procedure for bladder stones?**

□ Transurethral

□ Percutaneous

□ Either

**Which of these do you value most in the transurethal route? (you may choose more than one option)**

□ Quickness

□ Technical ease

□ Price

□ No scar

□ Gravity favouring the drainage of fragments

**Which of these do you value most in the percutaneous route? (you may choose more than one option)**

□ Quickness

□ Technical ease

□ Price

□ No urethral instrumentation

□ Larger caliber of the sheath and instruments

# Doação de Rins Após Paragem Cardiocirculatória: O Papel da Oxigenação por Membrana Extracorporal

# *Kidney Donation After Cardiocirculatory Death: The Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation*

**Ana Rita Correia[1], Margarida Manso[2], Roberto Roncon-Albuquerque Jr.[3,1], Gerardo Oliveira[4,1], Carlos Silva[2,1], Francisco Cruz[2,1], Tiago Antunes-Lopes[2,1]**

## Resumo

**Introdução:** A doença renal crónica é uma patologia prevalente, sendo significativo o número de doentes em estádio terminal cujas alternativas se resumem à terapêutica de substituição da função renal e ao transplante, sendo o último associado a maior qualidade de vida e a menor mortalidade. A procura crescente de rins para transplante tem aumentado o desfasamento relativamente aos rins disponíveis. Esse desfasamento impulsionou a pesquisa e desenvolvimento de alternativas aos dadores cadáver em morte cerebral, sendo os dadores após paragem cardiocirculatória uma alternativa viável. Estes obrigam a técnicas de preservação de órgão distintas, de forma a poder oferecer resultados funcionais sobreponíveis. O objetivo deste artigo foi rever a evidência recente sobre o papel da utilização da oxigenação por membrana extracorporal como técnica de preservação, na colheita de rins de dadores após paragem cardiocirculatória.

**Material e Métodos:** Foi efectuada uma pesquisa na base *PubMed/MEDLINE*, utilizando as expressões: "kidney transplantation"; "non-heart-beating donor"; "donation after cardiac death"; "extracorporeal membrane oxygenation"; "abdominal normothermic perfusion". Com os artigos selecionados, realizou-se uma revisão não sistemática, sumarizando a evidência recente sobre a utilização da oxigenação por membrana extracorporal na colheita de rins de dadores após paragem cardiocirculatória.

**Resultados:** Verificou-se que os estudos sugerem com unanimidade que a oxigenação por membrana extracorporal é superior às outras técnicas de preservação utilizadas em dadores após paragem cardiocirculatória, uma vez que está associada a melhores resultados a curto prazo do aloenxerto renal. Relativamente aos dadores convencionais, em morte cerebral, a técnica permite resultado semelhantes, quando comparada com os dadores de morte cerebral de critérios expandidos.

## *Abstract*

***Introduction:*** *Chronic kidney disease is a prevalent disorder, with a significant number of late stage patients, which only options are renal replacement therapy and transplantation. Kidney transplantation is associated with higher quality of life and lower mortality. The increasing gap between the demand for kidneys and its availability for transplantation has prompted the research and development of an alternative source to the conventional brain dead donors, the donors after cardiac death. The latter need preservation techniques in order to offer similar functional results. In the present article, we proposed to review the recent evidence about the role of extracorporeal membrane oxygenation as preservation technique in the harvesting of kidneys from donors after circulatory death.*

***Material and Methods:*** *A literature research was conducted in PubMed/MEDLINE, using the following expressions: "kidney transplantation"; "non-heart-beating donor"; "donation after cardiac death"; "extracorporeal membrane oxygenation"; "abdominal normothermic perfusion".*

*Based on the selected articles, it was performed a non-systematic review, summarizing the recent evidence about the role of extracorporeal membrane oxygenation as preservation technique in the harvesting of kidneys from donors after circulatory death.*

***Results:*** *The evidence suggests that extracorporeal membrane oxygenation is better than the other preservation techniques used in donors after cardiac death, as it has been associated to improved renal allograft outcomes. Regarding the conventional deceased donors, the brain dead, this technique allows similar results, particularly when compared with expanded criteria donors.*

***Discussion:*** *Organ preservation through extracorporeal membrane oxygenation in cardiac death donors has favorable functional results and, for this reason, may contribute to increase the pool of donors. The logistical challenges of the*

[1]Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

[2]Serviço de Urologia, Centro Hospitalar de São Joao, Porto, Portugal

[3]Serviço de Cuidados Intensivos, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

[4]Unidade de Transplantação, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

**Discussão:** A preservação de órgãos através da oxigenação por membrana extracorporal nos dadores após paragem cardiocirculatória permite resultados funcionais favoráveis e, por esse motivo, poderá contribuir para o aumento do *pool* de dadores. As dificuldades logísticas associadas à implementação da técnica restringem a sua utilização.
**Conclusão:** A longo prazo, deverão ser criadas condições para a implementação em mais centros da oxigenação por membrana extracorporal nos dadores após paragem cardiocirculatória, aumentando o *pool* de rins disponíveis para transplante.

**Palavras-chave:** Circulação Coronária; Oxigenação por Membrana Extracorpórea; Morte; Preservação de Orgão; Seleção do Doador; Sobrevivência de Enxerto; Transplante de Rim

*technique restrict its implementation.*
***Conclusion:*** *In the long-term, should be created conditions so that extracorporeal membrane oxygenation in donors after cardiac death may be widely implemented, increasing the number of kidneys obtained for transplantation.*

***Keywords:*** *Coronary Circulation; Death; Donor Selection; Extracorporeal Membrane Oxygenation; Graft Survival; Kidney Transplantation; Organ Preservation*

## Introdução

A doença renal crónica (DRC) tem um impacto significativo na saúde pública à escala mundial. Recentemente, uma meta-análise, que incluiu 6 milhões de doentes, estimou que a prevalência global de DRC é de 13,4%, sendo que 0,1% dos doentes renais crónicos se encontram num estadio terminal (estádio V).[1]

Na fase avançada da doença o tratamento disponível resume-se à terapêutica de substituição da função renal (TSFR) ou ao transplante renal. Este último tem como principais vantagens o aumento da sobrevida e a melhoria da qualidade de vida, constituindo, por esse motivo, o tratamento de eleição. Contudo, tem-se verificado um desfasamento crescente entre a procura e a disponibilidade de órgãos,[2] limitando o acesso ao transplante.

Segundo dados estatísticos referentes a 2016, 6% dos inscritos em lista de espera para transplante faleceram antes de serem transplantados,[3] estimando-se que muitos doentes falecerão enquanto aguardam um transplante renal.

De modo a aumentar o número de órgãos disponíveis para transplante, surgiu a necessidade de procurar alternativas ao *pool* convencional de dadores cadáver, os dadores em morte cerebral (MC).[4] Por esse motivo, muitos países recuperaram o conceito da doação após morte por paragem cardiocirculatória (PCC), uma modalidade que tinha perdido importância desde a introdução do conceito de MC em 1968.[5]

A colheita de órgãos após PCC consiste na sua obtenção através de cadáveres declarados mortos pela cessação permanente das atividades cardiocirculatória e respiratória.[6] A expressão inicialmente utilizada para designar dador de órgãos após morte por PCC era dador de "coração parado". Esta expressão foi descrita pela primeira vez, em 1995, na classificação de Maastricht,[7] que em 2013, sofreu uma modificação da classificação original. A categoria I inclui dadores vítimas de paragem cardiorrespiratória (PCR) inesperada, sem tentativa de ressuscitação cardiopulmonar (RCP) por equipa médica, fora (Ia) ou dentro (Ib) do hospital; a categoria II inclui dadores que sofreram PCR, em que a RCP foi mal sucedida, fora (IIa) ou dentro (IIb) do hospital; a categoria III refere-se a dadores que sofreram PCR expectável, pela interrupção ponderada da terapia de suporte avançado de vida (SAV); a categoria IV refere-se a dadores que se declararam em MC e sofreram PCR inesperada. Nesta classificação, os dadores das categorias I e II designam-se "não controlados", os dadores da categoria III designam-se "controlados" e os dadores da categoria IV são designados "controlados não controlados".[6] Esta classificação permite definir categorias de dadores após PCC, tendo em conta o tempo de isquemia quente (WIT, do inglês *warm ischaemia time*), período de tempo desde a PCR até ao momento em que o processo de preservação de órgãos se inicia, e fator de risco conhecido para a gravidade da lesão de isquemia reperfusão, dano orgânico e, por conseguinte, para a disfunção do aloenxerto.

Ao contrário do que se verifica com os dadores após MC, em que não há interrupção da perfusão dos órgãos, nos dadores após PCC essa interrupção condiciona um período variável de WIT, em que não há oxigenação dos tecidos.

No caso dos dadores não controlados, compreende o WIT absoluto, que consiste na fase de assistolia (ausência de fluxo) e o WIT funcional, que equivale à fase de ressuscitação (baixo fluxo). No caso dos controlados, existe um período de tempo desde a interrupção do tratamento até à assistolia designado de fase agónica (do inglês, *agonal phase*). Em ambos, o WIT compreende ainda um período expectante (do inglês, *no-touch*), durante o qual, não são permitidas intervenções.[6]

Não obstante, vários estudos revelam de forma consistente que não há diferenças significativas no que diz respeito à sobrevida dos recetores e do aloenxerto a longo prazo, quando

se comparam dadores cadáver convencionais com os dadores após PCC. Os dados referentes aos dadores após PCC são encorajadores, mostrando uma sobrevida do aloenxerto a 1 ano de 73% - 91% e a 5 anos de 54% - 80%.[8-11]

Também a função renal é comparável a longo prazo, apesar de ser evidente uma maior taxa de função tardia do aloenxerto (DGF, do inglês *delayed graft function*), definida como a necessidade de TSFR durante a primeira semana após o transplante,[12] com recuperação funcional subsequente. A disfunção precoce (PNF, do inglês *primary non-function*) refere-se à disfunção do aloenxerto desde o momento do transplante,[6] ausência de declínio da creatinina sérica e subsequente necessidade de transplantectomia, sendo também superior nesta população.[13] As taxas de DGF e de PNF dos transplantes de dadores após PCC variam de 67 a 100%, e de 6% a 14%, respetivamente.[8,9,11]

Com o intuito de diminuir as taxas de DGF e PNF dos aloenxertos de dadores após PCC, surgiu a necessidade de criar técnicas de preservação, minimizando os efeitos deletérios do WIT, particularmente importante nestes dadores.[14]

As técnicas inicialmente criadas para preservar os órgãos até à sua colheita incluíam o arrefecimento *in situ* (CIS, do inglês *cold in situ*) ou arrefecimento direto intraaórtico (IDC, do inglês *intraaortic direct cooling*). O CIS consiste na inserção de um cateter aórtico com duplo balão através da artéria femoral (o balão abdominal é insuflado e traccionado até ficar encravado na bifurcação da aorta e o balão torácico fica posicionado acima das artérias renais) e de um cateter de Fogarty na veia femoral para descompressão venosa. Posteriormente, inicia-se a perfusão de solução fria, limitada ao segmento da aorta que inclui as artérias renais. O IDC consiste na realização de laparotomia mediana emergente com célere canulação da aorta para início de perfusão fria.

Como alternativa às técnicas anteriormente abordadas, pensou-se na utilização de um sistema de oxigenação por membrana extracorporal (ECMO, do inglês *extracorporeal membrane oxygenation*). O presente trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão da literatura sobre o impacto da utilização do ECMO na colheita de rins de dadores após PCC, dando ênfase ao seu posicionamento em Portugal.

## Material e Métodos

Foi efectuada uma pesquisa na base *PubMed/MEDLINE*, utilizando as expressões: "kidney transplantation"; "non-heart-beating donor"; "donation after cardiac death"; "extracorporeal membrane oxygenation"; "abdominal normothermic perfusion". Foi consultada a legislação portuguesa sobre o tema. Com os artigos selecionados, realizou-se uma revisão não sistemática da evidência recente sobre a utilização do ECMO na colheita de rins de dadores após PCC.

## Resultados

O ECMO foi desenvolvido como suporte avançado da função cardiorrespiratória em doentes com disfunção cardíaca e/ou pulmonar, e como método de ressuscitação em casos de PCR refratária, permitindo a perfusão sanguínea aos órgãos em falência.[15]

A sua aplicação à colheita de órgãos foi, inicialmente, descrita em 1963,[16] no modelo canino, para colheita de fígado. Só mais tarde, em 1989, foi publicada a primeira aplicação clínica do ECMO hipotérmico em transplante renal de dadores após PCC.[17] Até 1997, a sua utilização foi sempre na versão hipotérmica e sem limitação à região abdominal, o chamado arrefecimento corporal total (TBC, do inglês *total body cooling*). O conceito de ECMO normotérmico surgiu em 1997 com a publicação dos benefícios da utilização de sangue do dador para restabelecer os níveis de energia celulares num modelo suíno de transplantação hepática.[18-20] A primeira utilização do ECMO normotérmico foi em 1998, num transplante renal de dador após PCC não controlada.[21]

O ECMO pode ser usado com fins distintos em doentes em PCR: por um lado, constitui um tratamento de suporte em doentes com potencial de reversão do estado crítico em que se encontram; por outro lado, permite a preservação otimizada dos órgãos em doentes que após declaração de morte possam ser dadores. Com base nesta dicotomia, e tendo em conta que esta técnica envolve o isolamento da circulação subdiafragmática da restante circulação sistémica, foi sugerido que se alterasse a designação de ECMO para recirculação oxigenada normotérmica abdominal (ANOR, do inglês *abdominal normothermic oxygenated recirculation*).[22]

De modo geral, a implementação da técnica de ECMO depende de vários fatores: linhas de orientação nacionais e internacionais, experiência do centro, capacidade de decisão imediata das equipas das unidades de cuidados intensivos (UCI) e protocolos locais.[23]

A colheita de órgãos nestes dadores é complexa e deve seguir normas protocoladas. No entanto, existem diferenças no que diz respeito às definições de PCR refratária, declaração de morte, tempos de isquemia limite e questões ético-legais. Desde logo, o facto de não existirem orientações padronizadas contribui para a heterogeneidade e difícil comparação de resultados entre centros.

A PCR considera-se refratária quando não se consegue a sua reversão com a realização de RCP. Apesar de em Portugal se estabelecer que a RCP deve ter a duração mínima de 30 minutos,[24] a maioria dos protocolos não é tão específica. Após constatação da irreversibilidade da PCR, as manobras são interrompidas e, durante um período designado de expectante (*no-touch*) que em Portugal dura 10 minutos,[24] verifica-se que não há recuperação espontânea da atividade cardiocirculatória. O período expectante foi imposto devido

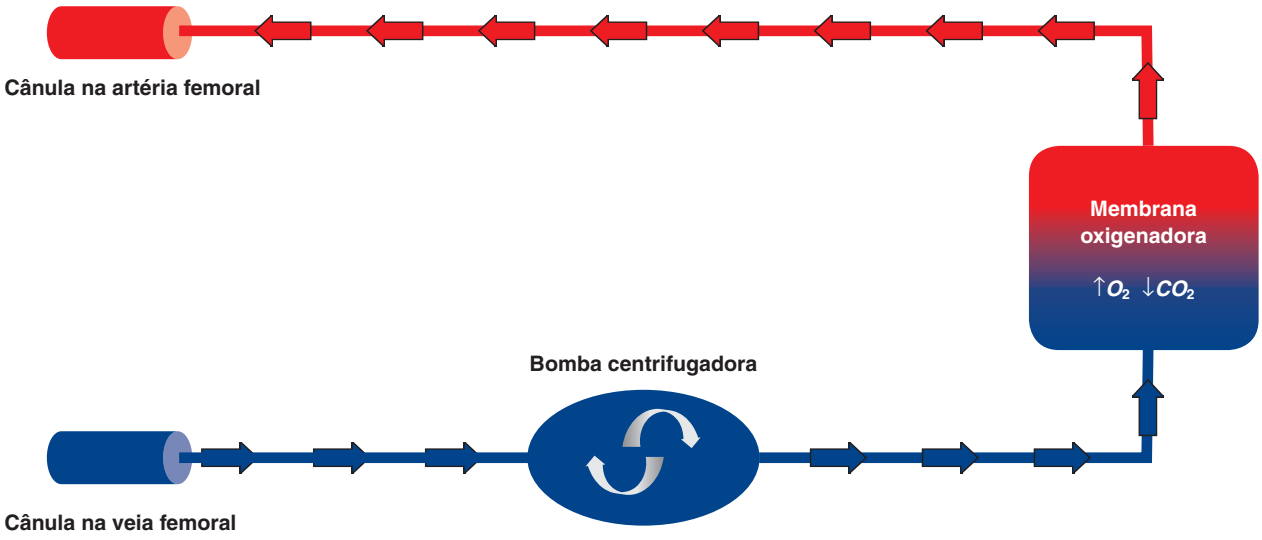


**Figura 1:** Circuito de oxigenação por membrana extracorporal.

ao fenómeno de Lazarus, situação rara em que mesmo após o período expectante ocorre ressuscitação espontânea com recuperação das funções neurológicas.[25]

Para a verificação do óbito recorre-se a critérios cardiocirculatórios, com práticas variam muito entre países. Em Portugal, faz-se o diagnóstico pela verificação da interrupção da atividade cardiocirculatória e respiratória traduzida pela ausência de pulso central, atividade eletrocardiográfica e movimentos respiratórios e existência de midríase fixa.[24]

Relativamente aos tempos limite preconizados pelos diferentes protocolos existe também uma ampla variação: o período de tempo desde a PCR até ao início da RCP pode variar entre 10 e 30 minutos, o período desde a RCP até à canulação varia entre 90 e 150 minutos e o intervalo desde a canulação até à colheita de órgãos varia entre 130 e 270 minutos.[26] Em Portugal, está preconizado que o período de tempo desde a PCR até ao início do SAV não deverá exceder os 15-30 minutos, dependendo da realização prévia ou não de suporte básico de vida, o WIT total (período desde a PCR até ao início da preservação) não deverá exceder os 150 minutos e o tempo de preservação com ECMO deverá ser no mínimo 60 minutos e no máximo 240 minutos.[24]

Considera-se relevante que a decisão de interrupção do SAV e a verificação do óbito sejam realizadas por entidades independentes da comissão de transplantação de órgãos para evitar conflitos de interesse.[27]

Existem duas legislações para obtenção de consentimento para doação de órgãos: o consentimento presumido (todas as pessoas que não tenham manifestado em vida a sua qualidade de não dadores são consideradas potenciais dadores *post mortem*) e o consentimento informado (em que o indivíduo declara em vida a sua vontade de ser dador *post mortem*). De facto, a evidência mostra que a primeira modalidade está associada a taxas mais elevadas de doação de órgãos.[28] Em Portugal, este regime é o vigente, sendo colhidos os rins a dadores após PCC, classificados como II de acordo com a classificação de Maastricht.[29]

Com o objetivo de manter os rins doados nas melhores condições possíveis, poder-se-iam realizar algumas intervenções *pre mortem*, tais como a canulação femoral e a administração de anticoagulantes. Por exemplo, a legislação espanhola[30] prevê essa prática sem a necessidade de obtenção de consentimento informado ou autorização jurídica específicos, permitindo a instituição precoce das técnicas de preservação. Pelo contrário, no Reino Unido[31] à semelhança do que acontece em Portugal, nenhuma intervenção pre mortem é legalmente permitida. Não obstante, apesar de se ter difundido a ideia de que as intervenções *pre mortem* poderiam ser benéficas para os resultados dos transplantes,[32] um estudo multicêntrico realizado no Reino Unido, mostrou que o sistema ECMO pode ser instituído com sucesso até 5 minutos após a declaração de morte.[33]

Para serem considerados potenciais dadores, estes devem preencher os seguintes critérios de inclusão: 1) PCR presenciada dentro ou fora do hospital; 2) período de tempo até se iniciar RCP inferior a 15-30 minutos, dependendo dos protocolos; 3) ausência de antecedentes de hipertensão, diabetes, neoplasias, abuso de drogas, trauma violento, implicações médico-legais.[22] As contraindicações absolutas para ser dador após PCC são: 1) idade superior a 80 anos; 2) neoplasia ativa nos últimos 3 anos (exceto cancro de pele que não o melanoma, cancro da próstata localizado, cancro da tiroide, cancro do colo do útero *in situ*); 3) neoplasia hematológica; 4) coriocarcinoma; 5) variante da doença Creutzfeldt-Jakob; 6) síndrome da imunodeficiência adquirida; 7) tuberculose ativa, não tratada ou nos primeiros 6 meses de tratamento; 8) malá-

ria; 9) meningoencefalite (sem infeção identificada).[32]

A execução desta técnica obriga à presença de um circuito extracorporal que inclua uma membrana de oxigenação, uma bomba de centrifugação, um permutador de calor e um reservatório. A bomba centrifugadora (*in-line pump*) recupera o sangue venoso do dador, transfere-o para uma membrana de oxigenação, e de seguida, o sangue oxigenado do dador cadáver retorna à aorta subdiafragmática e perfunde a região abdominal (FIG. 1).[34]

As cânulas são introduzidas através dos vasos femorais, enquanto se mantêm as compressões externas com um compressor mecânico, nomeadamente o dispositivo LUCAS II. Para impedir a circulação cardíaca e cerebral, introduz-se um cateter de Fogarty na artéria femoral contralateral e insufla-se o balão na aorta torácica com uma mistura de solução salina isotónica e um corante radiopaco. As cânulas femorais são conectadas com o circuito extracorporal e a perfusão é iniciada com o objetivo de atingir um fluxo médio de 2-3 L/min. Confirma-se a posição adequada do balão do cateter de Fogarty por radiografia torácica.[23]

O aquecimento do circuito até 37-38ºC é recomendado em alguns países, enquanto outros preconizam a descida da temperatura até 32-33ºC ou até mesmo 4ºC, 15ºC e 22ºC, utilizando a técnica de ECMO hipotérmico.[22] Amostras de sangue são obtidas para testes imunológicos, avaliação da função renal e de parâmetros bioquímicos (equilíbrio ácido-base). O equilíbrio ácido-base é reavaliado a cada 60 minutos, sendo o pH alvo de 7,0-7,4.[23]

Não havendo impedimento para a doação, o dador é transportado para a sala de operações, mantendo-se a perfusão de ECMO. O procedimento cirúrgico pode ser efetuado sem a limitação de tempo, uma vez que a necessidade de iniciar o arrefecimento do órgão não é emergente.[23] Na exploração intraoperatória abdominal, o aspeto macroscópico dos rins deve ser normal para que possam ser removidos. Após a interrupção do suporte com ECMO, inicia-se a perfusão com uma solução de preservação fria, utilizando o mesmo circuito. Posteriormente à colheita, a técnica clássica utilizada é a preservação estática fria (do inglês *cold storage*).[22]

O ECMO apresenta vantagens práticas, destacando-se a possibilidade de interromper o SAV na UCI e de realizar a colheita parcialmente eletiva dos rins, em vez de emergente.[13] Além disso, a evidência sugere que a utilização de ECMO poderá reduzir a incidência de lesões iatrogénicas, ao permitir que a técnica cirúrgica seja realizada sem limitações de tempo, tal como nos dadores após MC.[12]

Adicionalmente, o ECMO normotérmico restabelece a perfusão orgânica e minimiza os efeitos deletérios do WIT, característica da fase agónica, ainda na fase de pré colheita.[35] Foi ainda demonstrado que com esta técnica se consegue normalizar os parâmetros bioquímicos do dador, à custa da regeneração dos níveis de adenosina trifosfato (ATP) e da prevenção da acumulação de metabolitos tóxicos.[36,37] Uma possível explicação assenta no pressuposto de que a ressuscitação do choque hipovolémico com perfusão sanguínea em normotermia pode ser a causa, mas também o tratamento das lesões de isquemia reperfusão. De facto, vários autores têm sugerido que o ECMO normotérmico converte o WIT inicial num período de precondicionamento isquémico com o restabelecimento dos níveis celulares de ATP e antioxidantes, minimizando os efeitos da isquemia inerente ao processo.[35]

Na verdade, estudos que comparam dadores após MC com dadores após PCC sugerem que o ECMO, ao restabelecer as reservas energéticas celulares, aumentaria ainda a tolerância à preservação estática fria que se sucede e permitiria o aumento da taxa de utilização de órgãos colhidos.[33,38]

Não há consenso relativamente à associação da DGF com a diminuição da sobrevida do aloenxerto e o aumento do risco de rejeição.[4,13] Contudo, independentemente dos seus efeitos a longo prazo, a DGF implica consumo de recursos financeiros associados à necessidade temporária de retorno à diálise, ao prolongamento do internamento e ao aumento da morbilidade do transplantado.[13]

Neste contexto, estudos mostram de forma consistente que a DGF e a PNF são inferiores com o ECMO do que com outras técnicas de preservação. Nos estudos analisados, verificou-se que com a utilização de ECMO normotérmico em dadores controlados, a DGF variou de 11% a 40% e a PNF variou de 3,5% a 12,5%.[12,33,36,39] Um estudo retrospetivo comparativo que analisou as diferenças entre a preservação com CIS e ECMO hipotérmico mostrou que a perfusão renal com ECMO resultou numa melhor recuperação funcional, com menor incidência de DGF, de cerca de 21%, e com a taxa de filtração glomerular superior, ao fim de um mês. Sugeriu ainda que, ao utilizar o ECMO e selecionando adequadamente o recetor, poderá ser possível a expansão do *pool* de dadores à custa do alargamento dos critérios de inclusão, à semelhança do que acontece com os dadores em MC.[13] Outro estudo que comparou a utilização do ECMO normotérmico, com TBC e com CIS verificou que com a primeira técnica a DGF e a PNF são significativamente menores.[21]

Mais significativa é a premissa de que os resultados funcionais dos transplantes renais de dadores de PCC submetidos a ECMO são equiparáveis aos dos dadores em MC, ainda que de critérios expandidos, como demonstrado por um estudo unicêntrico conduzido em França.[40] Desta forma, a evidência sugere que esta técnica permite melhorar os resultados do transplante renal com estes dadores a curto e a longo prazo.

Relativamente à sobrevida, a evidência disponível mostra que a sobrevida do aloenxerto e dos recetores de rins de dadores após PCC submetidos a ECMO é idêntica à de dadores após MC.[12,30]

Em Portugal, a primeira colheita de rins de dador após PCC com a utilização de ECMO aconteceu no dia 1 de janeiro 2016 no Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE (CHUSJ). Em outubro de 2016, implementou-se um projeto-piloto que se destinava à otimização da colheita de órgãos nestes dadores utilizando-se o ECMO, através da integração com a emergência intra e extra-hospitalar. Os resultados obtidos superaram as previsões iniciais, verificando-se uma taxa global de crescimento de transplantes de cerca de 5% relativamente a 2015. Por este motivo, após um ano, propôs-se o alargamento da implementação desta técnica a outras instituições de saúde e, no CHSUJ, concluída a fase piloto, integrou-se esta técnica de preservação de órgãos na atividade de transplantação renal.[29]

## Discussão

A utilização do ECMO normotérmico poderá tornar-se a técnica de preservação de primeira linha a nível global pelos resultados promissores que têm sido apresentados. Contudo, a sua implementação envolve uma extensa organização logística e financeira, não só associadas ao transporte do dispositivo, mas também à necessidade de técnicos especializados na monitorização dos parâmetros do ECMO.[41] Por este motivo, a existência de dispositivos portáteis não é suficiente para que, atualmente, possa ser implementada em centros mais pequenos.[12]

Apesar das limitações metodológicos que não permitem valorizar adequadamente as interpretações dos estudos disponíveis, até à data, todos sugerem que a utilização do ECMO normotérmico é superior às outras técnicas de preservação. No entanto, essa demonstração formal ainda não foi realizada, porque os estudos disponíveis apresentam erros metodológicos que limitam as interpretações. Para tal, são necessários estudos prospetivos, randomizados, com amostra maiores, idealmente multicêntricos, com um tempo de seguimento superior, que corroborem a evidência atual. Desta forma, poder-se-ão conhecer melhor várias especificidades desta técnica, nomeadamente o tempo de duração ideal, o impacto na idade do dador, o impacto nos WIT superiores ao limite, o impacto na modulação do dano isquémico e ainda os custos associados. Esse conhecimento poderá incrementar o *pool* de dadores à custa da inclusão de dadores considerados marginais, sem comprometer os resultados do transplante.

## Conclusão

O desfasamento entre oferta e procura de rins para transplantação renal pode diminuir à custa de alternativas como os dadores de órgãos em PCC. Estes dadores apresentam como desafio a preservação de órgão após PCC, sendo o ECMO uma ferramenta que permite optimizar os seus resultados funcionais, tornando-os comparáveis, a longo prazo aos dos dadores em MC, sobretudo de critérios expandidos.

Como tal, deverão ser criadas condições para a implementação em mais centros desta técnica promissora, aumentando a quantidade de órgãos disponíveis para transplante.

**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.

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

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

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

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

*Autor Correspondente/Corresponding Author:
Ana Rita Correia
+351915274888
Avenida Bombeiros Voluntários, 181, 4C
4585-359 Rebordosa – Paredes
E-mail: ritasncorreia@gmail.com

Recebido/Received: 2018-04-13
Aceite/Accepted: 2019-07-21

**REFERÊNCIAS**

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11:e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
2. Dobson R. Number of UK patients awaiting a transplant reaches record high. BMJ. 2007; 334:920-921.
3. Eurotransplant. Waiting list mortality in 2016, by country, by organ 2016. [consultado em 13-09-2017] Disponível em: http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list.
4. Smith D. Donation after cardiac death in the intensive care unit: The role of extracorporeal membrane oxygenation. Curr Anesth Crit Care. 2010; 21:220-223.
5. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968; 205:337-340.
6. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. Transpl Int. 2016; 29:749-59. doi: 10.1111/tri.12776.
7. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. Transplant Proc. 1995; 27:2893-.
8. Metcalfe MS, Butterworth PC, White SA, Saunders RN, Murphy GJ, Taub N, et al. A case-control comparison of the results of renal transplantation from heart-beating and non-heart-beating donors. Transplantation. 2001; 71:1556-9.
9. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. Kidney Int. 2000; 58:2585-91.
10. British Transplantation Society and Intensive Care Unit. Donation after circulatory death 2013 [consultado em 19-10-2017] Disponível em: http://www.bts.org.uk/MBK/Clinical/Guideline/Current/Member/Clinica_guidelines.aspx?hkey=a1eb37c5-3824-4836-bOb2-ad118479e53c; 2013.
11. Wijnen RM, Booster MH, Stubenitsky BM, de Boer J, Heineman E, Kootstra G. Outcome of transplantation of non-heart-beating donor kidneys. Lancet. 1995; 345:1067-70.

12. Minambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodriguez-San Juan JC, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. Am J Transplant. 2017; 17:2165-72. doi: 10.1111/ajt.14214.
13. Farney AC, Hines MH, al-Geizawi S, Rogers J, Stratta RJ. Lessons learned from a single center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants. J Am Coll Surg. 2011; 212:440-51; discussion 451-3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.033.
14. Wind J, Hoogland ER, van Heurn LW. Preservation techniques for donors after cardiac death kidneys. Curr Opin Organ Transplant. 2011; 16:157-61. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283446a43.
15. Lazzeri C, Bernardo P, Sori A, Innocenti L, Stefano P, Peris A, et al. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiac arrest: a clinical challenge. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013; 2:118-26. doi: 10.1177/2048872613484687.
16. Marchioro TL, Huntley RT, Waddell WR, Starzl TE. Extracorporeal Perfusion for Obtaining Postmortem Homografts. Surgery. 1963; 54:900-11.
17. Koyama I, Hoshino T, Nagashima N, Adachi H, Ueda K, Omoto R. A new approach to kidney procurement from non-heart-beating donors: core cooling on cardiopulmonary bypass. Transplant Proc. 1989; 21:1203-5.
18. Arias-Diaz J, Alvarez J, Gomez M, del Barrio R, Garcia-Carreras C, Gonzalez P, et al. Changes in adenine nucleotides and lipid hydroperoxides during normothermic cardiopulmonary bypass in a porcine model of type II non-heart-beating donor. Transplant Proc. 1997; 29:3486-7.
19. Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Lopez-Boado MA, Tabet J, Net M, Grande L, et al. Adenine nucleotide liver tissue concentrations from non-heart-beating donor pigs and organ viability after liver transplantation. Transplant Proc. 1997; 29:3480-1.
20. Tabet J, Garcia-Valdecasas JC, Net M, Cifuentes A, Gonzalez FX, Valero R, et al. Evaluation of ischemic liver injury during graft procurement from non-heart-beating donor pigs. Transplant Proc. 1997; 29:3482-3.
21. Valero R, Garcia-Valdecasas JC, Tabet J, Taura P, Rull R, Beltran J, et al. Hepatic blood flow and oxygen extraction ratio during normothermic recirculation and total body cooling as viability predictors in non-heart-beating donor pigs. Transplantation. 1998; 66:170-6.
22. Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. Curr Opin Organ Transplant. 2013; 18:148-53. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835e29f5.
23. Lazzeri C, Bonizzoli M, Valente S, Cianchi G, Migliaccio ML, Gensini GF, et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in donation after circulatory death. Minerva Anestesiol. 2014; 80:1217-27.
24. Instituto Português do Sangue e da Transplantação IP. 01-10-2014. Operacionalização do programa de colheita de órgãos em dadores em paragem cardiocirculatória. Lisboa: IPST; 2014.
25. Maleck WH, Piper SN, Triem J, Boldt J, Zittel FU. Unexpected return of spontaneous circulation after cessation of resuscitation (Lazarus phenomenon). Resuscitation. 1998; 39:125-8.
26. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD. Protocols for uncontrolled donation after circulatory death: a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. Crit Care. 2015; 19:268. doi: 10.1186/s13054-015-0985-7.
27. Squifflet JP. Why did it take so long to start a non-heart-beating donor program in Belgium? Acta Chir Belg. 2006; 106:485-488.
28. Ugur ZB. Does presumed consent save lives? evidence from Europe. Health Econ. 2015; 24:1560-72.
29. Ministério da Saúde. DESPACHO conjunto nº 9063/2017 D.R. Série nº198 (17-10-13)
30. Shapey IM, Muiesan P. Regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation of abdominal organs from donors after circulatory death: a systematic review. Liver Transpl. 2013; 19:1292-303. doi: 10.1002/lt.23771.
31. Department of health. Legal issues relevant to non-heart beating organ donation 2009 [consultado em 08-12-2017] Disponível em: http://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/Legal-issues-relevant-to-non-heartbeating-organ-donation.pdf.
32. Blackstock MJ, Ray DC. Organ donation after circulatory death: an update. Eur J Emerg Med. 2014; 21:324-9. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000082.
33. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. Am J Transplant. 2014; 14:2846-54. doi: 10.1111/ajt.12927.
34. Magliocca JF MJ, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, Merion RM, et al. . Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. J Trauma. 2005; 58:1095-1101.
35. Rojas-Pena A, Reoma JL, Krause E, Boothman EL, Padiyar NP, Cook KE, et al. Extracorporeal support: improves donor renal graft function after cardiac death. Am J Transplant. 2010; 10:1365-74. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03063.x.
36. Rojas-Pena A, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, et al. Donation after circulatory determination of death: the university of Michigan experience with extracorporeal support. Transplantation. 2014; 98:328-34. doi: 10.1097/TP.0000000000000070.
37. Vogel T, Brockmann JG, Friend PJ. Ex-vivo normothermic liver perfusion: an update. Curr Opin Organ Transplant. 2010; 15:167-72. doi: 10.1097/MOT.0b013e328337349d.
38. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. Transpl Int. 2011; 24:676-86. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x.
39. Gravel MT, Arenas JD, Chenault R, 2nd, Magee JC, Rudich S, Maraschio M, et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support. Ann Transplant. 2004; 9:57-8.
40. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legeard E, Dube L, Templier F, et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. Transpl Int. 2016; 29:432-42. doi: 10.1111/tri.12722.
41. Tillou X, Thuret R, Doerfler A, CTAFU. Ischemia/reperfusion during normothermic perfusion. Prog Urol. 2014; 24:S51-5. doi: 10.1016/S1166-7087(14)70064-8

# *Renal Failure Due to Sulfadiazine Induced Calculi: Case Report and Literature Review*
# Insuficiência Renal Induzida por Calculo de Sulfadiazina: Relato de Caso e Revisão da Literatura

**Alexandre Augusto Monteiro Sato[1]*, Leda A Daud Lotaif[2], Mario Henrique Elias de Mattos[1], Antonio Corrêa Lopes Neto[1]**

## *Abstract*

***Introduction:*** *Renal calculi is a prevalent disease and has some causes described. The drug calculi origin are rare, accounting for around 1% to 2% of cases.*
*The crystals of sulfadiazine are formed in 20% to 45% of cases, but between 0.4% and 4.5% are associated with renal failure. We present a case report and a review of the literature on diagnosis and treatment of this entity, given its rarity and specificity.*
***Case Report:*** *A 48-year-old male, diabetic, during treatment for acute toxoplasmosis with sulfadiazine initiated renal colic associated with renal failure.*
*The hypothesis of drug calculation was considered, because during the diagnostic investigation of toxoplasmosis, imaging studies were performed and presented without renal calculi.*
*Initially he was treated conservatively with hyperhydration and alpha-blocker, but since he did not present improvement in the exams, he underwent ureterolithotripsy and double j stent.*
***Conclusion:*** *We present a report of urinary lithiasis of pharmacological origin associated with renal insufficiency and a review of the literature.*

**Keywords:** *Kidney Calculi/chemically induced; Renal Insufficiency/chemically induced; Sulfadiazine/adverse effects*

## Resumo

**Introdução:** A litiase renal é uma doença prevalente e têm algumas causas descritas, sendo os cálculos de origem medicamentosa são raros, atingindo em torno de 1% a 2% dos casos.
Os cristais de sulfadiazina são formados em 20% a 45% dos casos, mas entre 0,4% e 4,5% estão associados à insuficiência renal. Apresentamos um relato de caso e uma revisão da literatura sobre diagnóstico e tratamento desta entidade, dada a sua raridade e especificidade.
**Caso Clínico:** Homem de 48 anos, diabético, durante tratamento para toxoplasmose aguda com sulfadiazina iniciou um quadro de cólica renal associada à insuficiência renal.
A hipótese de cálculo medicamentoso foi considerada, pois durante a investigação diagnóstica da toxoplasmose, exames de imagem foram realizados e não apresentavam cálculos.
Inicialmente foi tratado conservadoramente com hiperidratação e alfa-bloqueador, mas como não apresentava melhora nos exames, foi submetido a ureterolitotripsia e duplo jota.
**Conclusão:** Apresentamos um relato de litíase urinária de origem farmacológica associado à insuficiência renal e uma revisão da literatura.

**Palavras-chave:** Cálculos Renais/induzidos quimicamente; Insuficiência Renal/induzida quimicamente; Sulfadiazina/efeitos adversos

## Introduction

Urolithiasis is a prevalent disease that affects approximately 10% of the population,[1] characterized by a recurrence rate of approximately 50% within 10 years.[2] The formation of calculi with pharmacologic etiology is rare, and occurs in about 1% - 2% of stone cases.[2]

These calculi may form by the action of the drug or its metabolites, which crystallize due to their low solubility or because of metabolic changes caused by these drugs.

We present the case of a patient with acute renal failure due to a sulfadiazineinduced calculus and a literature review of the topic.[3]

## Case Report

A 48-year-old, male, diabetic patient with no prior history of urolithiasis was admitted to hospital because of fever of unknown origin and cervical lymph node enlargement. The pathological examination of the cervical lymph node biopsy revealed the diagnosis of acute toxoplasmosis, and treatment was initiated with sulfadiazine and pyrimethamine.

Six days after hospital discharge, the patient returned to the Emergency Department presenting with malaise, prostration, nausea and vomiting associated with lumbar pain that was more intense on the right. Upon physical examination, the cervical lymph nodes persisted, along with tenderness on fist

[1]Department of Urology - Faculdade de Medicina do ABC, São Paulo, Brazil

[2]MSc and PhD in Nephrology from the EPM-UNIFESP; Assistant physician at Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia-SP; Nephrology Manager and Head of the Dialysis Service at HCOR-SP, São Paulo, Brazil

**Figure 1:** Dense material in the distal ureter.

percussion over the right lumbar region. Laboratory test results showed anemia, increased CRP, and elevated urea and creatinine levels (82 and 5.4 mg/dL, respectively). Computed tomography revealed slight dilation of the right collecting system up to distal ureter, where dense material was observed moving along the ureteral orifice with 170-210 Hounsfield Unit. (Fig.s 1 and 2)

During the investigation of the febrile condition of the previous week, an imaging test was performed and did not show any renal or ureteral calculi. Analyzing this information, the presumptive diagnosis was acute renal failure due to sulfadiazine, since urinary calcium stone does not form in a week and the medication was immediately withdrawn to avoid his crystallization in the renal tubules.

Besides withdrawal of the drug, conservative treatment was initially chosen with hyperhydration and an alpha-blocker. After starting treatment, pain relief and better general clinical condition were observed; however, 48 hours later, new laboratory tests showed worsening of creatinine levels.

A new computed tomography diagnosed persistence of the hypodense material in the distal ureter, maintaining the same dilation of the ipsilateral excretory system. Therefore, it was decided to perform ureterolithotripsy with a semirigid ureteroscope and place a double-J stent. The intraoperative aspect was that of apparently non-obstructive multiple small crystals, which were removed with a basket, and no need for lithotripsy.

During the first 24 postoperative hours creatinine levels dropped by 50% (3.0 mg/dL), and four days later returned to normal levels (0.98 mg/dL). The double J stent was removed after seven days.

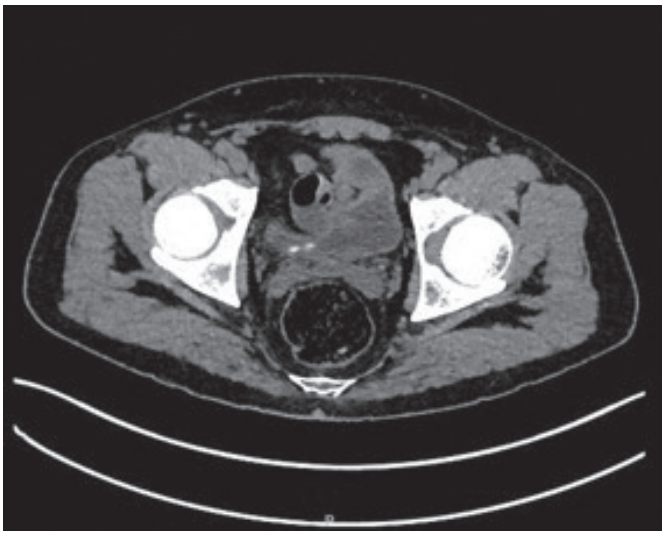

**Figure 2:** Dense material in the uretero-vesical junction.

## Discussion

Despite their low incidence, drug-induced calculi have been reported throughout the years. At the beginning of the 1970´s, triamterene was responsible for most of the cases. In the 1990´s, with the treatments for HIV, sulfadiazine and indinavir became the main drugs involved in the genesis of drug-related lithiasis.[3]

The mechanisms of drug-induced calculus formation derive from the medication itself, which crystallizes due to its low solubility or because of metabolic actions.[2] In the first group, there are inotropic agents (ephedrine), diuretics (triamterene), antacids, antiretroviral agents (indinavir and atazanavir), and antibiotics (sulfonamides, cephalosporins, and quinolones). In the second group, there are loop diuretics (furosemide), carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide), calcium supplements, vitamin D, anticonvulsants (topiramate), glucocorticoids, and laxatives. Not all patients who are on lithogenic medications will form stones, since calculi are related to high doses of these drugs, prolonged use, deficient hydration, great renal excretion, and characteristics and solubility of the crystals.[2]

The formation of drug-induced stones is also influenced by family or past medical history of lithiasis, urinary stasis, prior lithogenic metabolic changes, variations in pH, environmental factors and low intake of fluids.[4]

The symptoms of patients with drug-induced calculi are similar to that of habitual renal colic, and it is impossible to determine the etiology.

The diagnosis is generally made by imaging tests (ultrasound, computed tomography or magnetic resonance) and not all drug-induced stones are radio-opaque. Indinavir, triamterene, ephedrine, ciprofloxacin and sulfadiazine-related calculi are radiolucent. Those originating from thiazide diuretics, acetazolamide and topiramate are radio-opaque.

Treatment of these stones consists in withdrawing medication, increasing hydration and urine alkalization for some drugs, such as sulfadiazine. In patients with significant ureteral obstructions, double-J stent or nephrostomy can be used.

Allinson *et al*, and Kabha *et al*, reported cases of patients in whom bilateral nephrostomy and double J stent were used, respectively, for treating ureteral obstructions secondary to sulfadiazine-induced stones.[5,6]

The present report demonstrates the case of a patient who under sulfadiazine, treatment for toxoplasmosis developed ureteral calculi and renal insufficiency, due to deposits of sulfa crystals in the renal tubules probably causing an acute interstitial nephritis (NIA). That is a cause of acute renal failure which can be initiated by medications, infections, neoplasms among others. The NIA in the case of medications is not dose dependent and anti-inflammatory drugs are their main cause these days, but antibiotics such as sulfa, quinolones, penicillin among others are also related. The treatment consists of suspension of the drug, hydration and correction of hydroelectrolytic disorders. The role of corticoid and renal biopsy will depend on the evolution after removal of the aggressor factor.7Although there is no analysis of the calculi, some characteristics make us believe in the sulfa induced etiology:

1 - Patient developed ureteral calculus certainly after the introduction of sulfa, since in the week before the introduction of the medication the tomography did not show renal or ureteral calculi.

2 - The Hounsfield Unit coefficient between 170-210 is not expected for calcium stone.

3 - Light unilateral ureteral obstruction with normal contralateral unit reduces the possibility of renal failure. Previous reports have demonstrated renal tubule crystallization and development of renal insufficiency in patients under sulfa treatment.[5]

4 - The endoscopic aspect showed fragments of small and non-obstructive crystals.

## Conclusion

Sulfadiazine is a sulfonamide used to treat some diseases such as toxoplasmosis and its association with obstructive uropathy is known either by deposit of crystals in the renal tubules or by ureteral obstruction. The objective of this report is to call to mind this etiology of urolithiasis, demonstrate its severe effect on renal function, and give guidance on its management.

**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.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed

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

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

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

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

*Corresponding Author/*Autor Correspondente
Alexandre Augusto Monteiro Sato
Av.Lauro Gomes, 2000
Urology Departament
ABC Medical School, São Paulo, Brazil
E- mail: dralexandresato@hotmail.com

Received/ Recebido: 2018-06-14
Accepted/Aceite: 2019-03-10

**REFERENCES**

1. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. Eur Urol. 2012;62:160-5. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
2. Teichman JM. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. N Engl J Med. 2004;350:684-93.
3. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. Drugs. 2004;64:245-75.
4. Matlaga BR, Ojas DS, Dean GA. Drug-induced urinary calculi. Rev Urol.2003;5: 227.
5. Allinson J, Topping W, Edwards, Miller RF. Sulphadiazine- induced obstructive renal failure complicating treatment of HIV- associated toxoplasmosis. Int J STD AIDS. 2012;23:210–2. doi: 10.1258/ijsa.2009.009539.
6. Kabha M, Dekalo S, Barnes S, Mintz I, Matzkin H, Sofer M. Sulfadiazine-Induced Obstructive Nephropathy Presenting with Upper Urinary Tract Extravasation. J Endourol Case Rep. 2016;2:159-161.
7. Weinert, Letícia Schwerz. Nefrite intersticial aguda após exposição a Losartan. Rev HCPA. 2007;7:61-4.

# Prevenir Complicações: Linfadenectomia Inguinal Modificada Vídeo-Assistida no Estadiamento do Tumor do Pénis

## *Preventing Complications: Video Assisted Modified Inguinal Lymphadenectomy in Staging Penile Cancer*

**Mário Pereira-Lourenço*, Duarte Vieira-Brito, Ricardo Godinho, Pedro Peralta, Paulo Conceição, Carlos Rabaça, Mário Reis, Amílcar Sismeiro**

## Resumo

A linfadenectomia inguinal modificada permite um estadiamento correto na maioria dos casos de carcinoma do pénis sem gânglios inguinais palpáveis. Atualmente, é possível reproduzir a técnica cirúrgica clássica por via vídeo-assistida, com resultados oncológicos semelhantes e menor taxa de complicações.

O artigo reporta um caso de tumor do pénis, sujeito a penectomia total (pT3NxMx), sem gânglios inguinais palpáveis, onde se realizou uma linfadenectomia inguinal modificada vídeo-assistida (LIMVA) bilateral, sendo descrita a técnica cirúrgica da LIMVA direita.

Neste artigo são descritos todos os passos da técnica cirúrgica (posicionamento do doente, disseção romba profundamente à faixa de Scarpa, identificação dos limites anatómicos da disseção, identificação dos vasos femorais, identificação da veia safena até a fossa *ovalis*, excisão dos gânglios e encerramento).

A grande vantagem da LIMVA é a diminuição de complicações pós-operatórias, nomeadamente a baixa taxa de deiscência da ferida operatória e de edema dos membros inferiores.

**Palavras-Chave:** Complicações Pós-Operatórias; Excisão de Gânglio; Neoplasias Penianas; Procedimentos Cirúrgicos Robóticos; Procedimentos Cirúrgicos Urológicos Masculinos

## *Abstract*

*Modified inguinal lymphadenectomy allows for correct staging in most cases of penile cancer without palpable inguinal lymph nodes. Currently, it is possible to reproduce the classic surgical technique by video assisted surgery, with similar oncological results and smaller rate of complications. In this article, we report the case of a patient with penile cancer subjected to a total penectomy (pT3NxMx), where bilateral video assisted modified inguinal lymphadenectomy (VMIL) was conducted, being described surgical technique of right VMIL. In this article surgical steps are described (patient positioning, blunt dissection of deep Scarpa fascia, identification of anatomical boundaries, identification of femoral vessels, identification and isolation of saphenous vein until the fossa ovalis, excision of lymph nodes and closure). The great advantage of VMIL is the reduction of post-operatory complications, particularly the low rate of wound dehiscence and lower limb edema, allowing for a much quicker recovery when compared with the classical approach.*

***Keywords:*** *Lymph Node Excision; Penile Neoplasms; Postoperative Complications; Robotic Surgical Procedures; Urologic Surgical Procedures, Male*

## Introdução

O cancro do pénis (CP) com diferenciação escamosa (mais de 95% dos casos de CP) é uma doença rara, com uma incidência de 0,6-6,8/100 000 homens, representando 0,2% - 0,4% das doenças oncológicas masculinas.[1,2]

O tratamento da lesão primária depende da sua dimensão, localização e segurança oncológica na tentativa de preservar o máximo comprimento e funcionalidade do pénis.[3] O risco de metastização oculta ganglionar, em doentes sem gânglios inguinais palpáveis (cN0), varia de 9% em doentes de risco intermédio até 23% em doentes de alto risco.[4,5] Nestes doentes cN0, admitem-se duas formas de atuação: 1) vigilância (indicada em pTis/pTa ou pT1G1); 2) estadiamento inguinal invasivo com recurso a linfadenectomia inguinal modificada bilateral ou a biópsia dinâmica de gânglio sentinela (ambas indicadas em ≥pT1G2, pT2-pT4).[6-9]

A linfadenectomia inguinal por via aberta, procedimento clássico, associa-se a uma elevada taxa de complicações (>50%), nomeadamente infeção da ferida operatória, necrose da pele, edema dos membros inferiores e linfocelo.[7,9-12] Em casos de doentes cN0, a linfadenectomia modificada é uma opção mais segura, consistindo na remoção de gânglios superficiais e da zona central, com preservação da veia safena

Serviço de Urologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Coimbra, Portugal

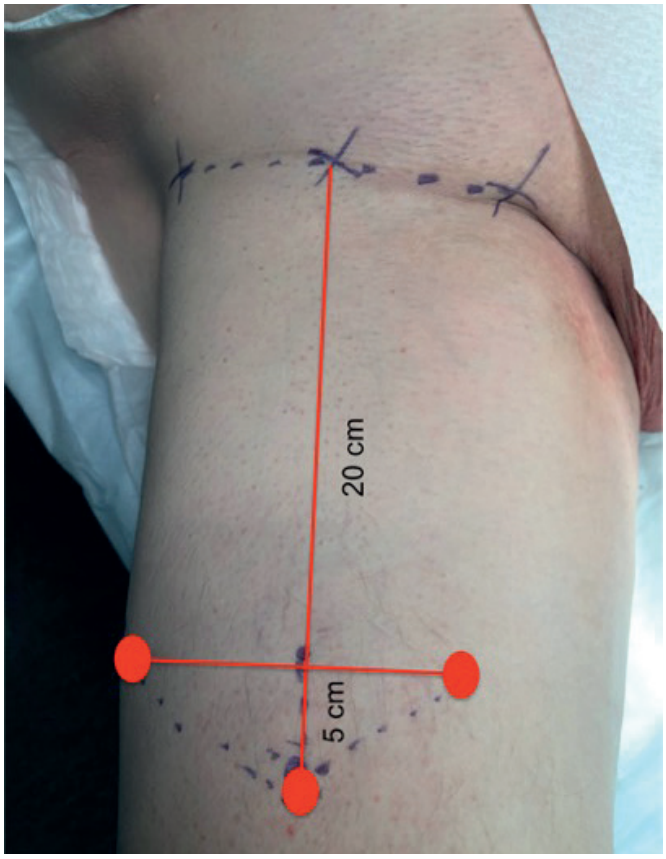


**Figura 1:** Marcação da pele.

magna.[9,13] Com o objetivo de diminuir cada vez mais a morbilidade do procedimento, foi desenvolvida a linfadenectomia inguinal modificada vídeo-assistida (LIMVA), respeitando os mesmos princípios oncológicos que a técnica clássica aberta.

O objetivo deste trabalho é descrever passo-a-passo a técnica de LIMVA (a partir da descrição de um caso clínico de CP) e rever a bibliografia internacional sobre os resultados cirúrgicos e oncológicos da técnica.

## Caso Clínico

Doente de 78 anos, com diagnóstico inicial de carcinoma do pénis com 6 meses de evolução, que apresentava ao exame objetivo uma massa dura e irregular que ocupava os 2/3 distais do pénis, sem massas inguinais palpáveis. Realizou ressonância magnética (RM) pélvica que objetivou uma lesão neoplásica com 10 cm de maior eixo, com sinais de infiltração da uretra, sem adenopatias inguinais ou pélvicas. Foi submetido a penectomia total e urostomia perineal, tendo a histologia revelado um carcinoma espinhocelular do pénis pT3NxMx.

Foi submetido a LIMVA à esquerda, sem intercorrências, tendo cumprido cinco dias de internamento, sem complicações pós-operatórias a reportar. Foram removidos 6 gânglios, todos sem doença oncológica.

Em segunda intervenção foi submetido a LIMVA direita, sem intercorrências, com uma duração cirúrgica de 134 minutos. Doente esteve internado quatro dias, com remoção do primeiro dreno ao segundo dia pós-operatório e do segundo dreno ao quarto dia pós-operatório. Foram removidos sete gânglios, todos sem doença oncológica.

**Figura 2:** Disseção romba com dedo previamente à colocação das portas.

Doze meses após a última cirurgia, não apresenta qualquer sinal de recidiva da doença nem complicações relacionadas com a LIMVA bilateral.

### DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

A primeira referência a linfadenectomia inguinal endoscópica foi feita em 2003 por Bishoff num estudo em cadáveres, tendo a técnica de LIMVA sido descrita por Tobias-Machado em 2006.[14,15] A LIMVA consegue replicar a técnica clássica, permitindo respeitar os mesmos limites anatómicos e o mesmo grau de disseção que a cirurgia aberta clássica mas com menor morbilidade.

Vários estudos posteriores descreveram a técnica de LIMVA, sendo estes semelhantes nos passos fundamentais.[7,15-17] A técnica descrita refere-se à LIMVA direita.

1) **Posicionamento do doente:** posicionamento semelhante à linfadenectomia inguinal aberta, com o doente em decúbito dorsal e com abdução e rotação externa da coxa, estando o joelho flectido em aproximadamente 100º. Posicionamento do cirurgião e do ajudante lateralmente ao membro inferior direito, com monitor no lado esquerdo do doente.
2) **Marcação da pele:** linha imaginária entre espinha ilíaca ântero-superior e tubérculo púbico (corresponde ao trajeto do ligamento inguinal). No ponto médio dessa linha, medir 25 cm em direção caudal, sendo esse o local para colocação de câmara. Marcar o local das portas para instrumentação, que ficam colocadas de forma simétrica, a aproximadamente 8 cm do ponto prévio em direção craniana, ficando a porta esquerda na linha imaginária da espinha ilíaca ântero-superior e a porta direita na linha imaginária do tubérculo púbico (Fig. 1).

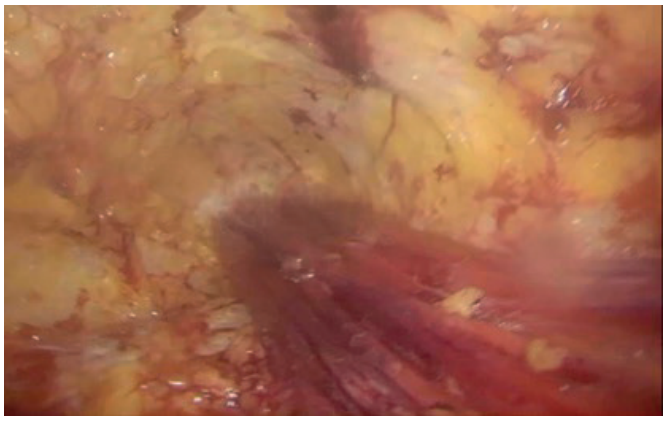

**Figura 3:** Disseção retrógada e identificação dos limites anatómicos.

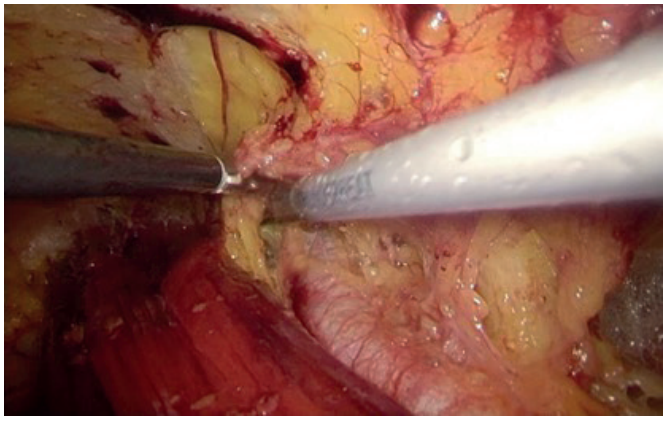

**Figura 4:** Identificação da artéria femoral.

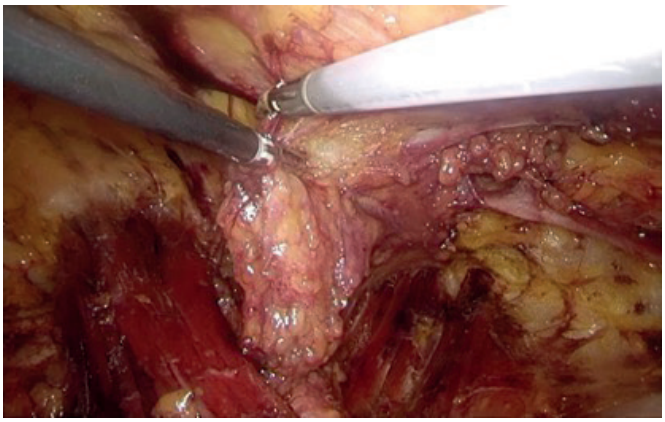

**Figura 5:** Disseção linfática superficial. Veia grande safena visível medialmente.

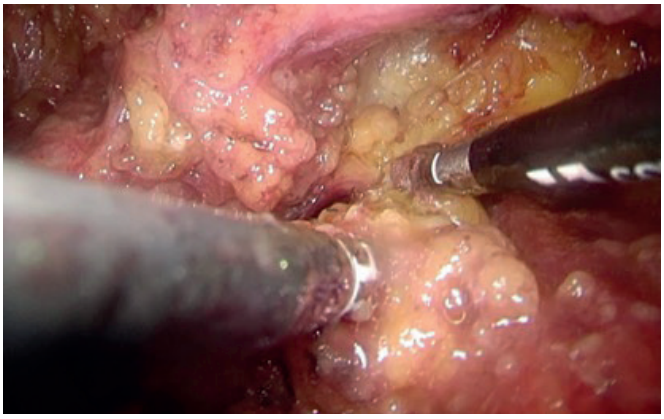

**Figura 6:** Disseção ganglionar na fossa *ovalis*.

3) **Colocação da porta de câmara e restantes portas de trabalho:** incisão de aproximadamente 15 mm na pele e tecido celular subcutâneo, com incisão da faixa de Scarpa e disseção romba com o dedo para criação de espaço abaixo da mesma (Fig. 2). Colocação de porta de 12 mm. Visualização com câmara 0º e insuflação com CO2 a 12 mmHg. Disseção suplementar com câmara sob visualização. Colocação de porta de 10 mm à direita e de 5 mm à esquerda.
4) **Disseção retrógrada e identificação dos limites anatómicos:** para que todos os gânglios superficiais sejam removidos, a disseção é feita retrogradamente (em direção craniana), abaixo da faixa de Scarpa e até à aponevrose do músculo oblíquo externo. Os principais limites anatómicos são o músculo longo adutor, medialmente, o músculo Sartorius lateralmente, a aponevrose do oblíquo externo superiormente e o ápex do triângulo femoral inferiormente (Fig. 3). A transiluminação permite um controlo eficaz dos limites de disseção.
5) **Identificação de estruturas anatómicas chave:** a artéria femoral é facilmente visível pela sua pulsação e serve de orientador para a disseção da veia femoral que se encontra em posição medial a esta (Fig. 4). A veia safena é identificada medialmente à veia femoral, em posição superior. O cordão espermático e o orifício inguinal externo são identificados supero-medialmente às estruturas prévias.
6) **Linfadenectomia:** disseção e laqueação dos gânglios superficiais com recurso a sistema bipolar mecânico de selagem e respeitando os limites referidos previamente (Fig. 5). Posterior disseção e laqueação de tecido ganglionar localizado na fossa *ovalis*, correspondente ao grupo ganglionar médio (Fig. 6).
7) **Preservação da veia safena magna**, assim como de outros ramos venosos de menor calibre, nomeadamente a veia circunflexa superficial e epigástrica superficial. Lateralmente à artéria femoral, a disseção é mínima, de forma a evitar a lesão de ramos do nervo femoral.
8) **Remoção da peça:** tecido ganglionar removido dentro de saco pela porta de 12 mm (porta da câmara).
9) **Colocação de dois drenos aspirativos 16 Ch**, cada um colocado nas portas laterais e encerramento do tecido celular subcutâneo e da pele.
10) **Compressão elástica** de todo o membro inferior.

## Discussão

A LIMVA é uma técnica que surgiu com o objetivo de reduzir a elevada morbilidade da linfadenectomia inguinal por via clássica, em particular as complicações associadas com a ferida operatória. Publicações prévias, apontam para taxas de complicações associadas com a ferida operatória na técnica clássica de 15% - 79%.[7,12,18,19] Mesmo em centros com elevado número de linfadenectomias inguinais abertas (LIA), as complicações *minor* (deiscência superficial da ferida, seroma, edema ligeiro do membro inferior) ocorrem em mais de dois terços dos casos, enquanto as complicações *major* (necrose do retalho cutâneo, trombose venosa profunda, linfocelo que necessita de drenagem) ocorrem em cerca de um terço dos casos.[12,16,18,20] A técnica aberta foi sofrendo modificações de forma a reduzir a taxa de complicações, com destaque para o uso de retalhos cutâneos mais espessos e com respeito pela vascularização superficial da faixa de Scarpa, disseção medial até ao nervo femoral, incisões cutâneas mais pequenas, preservação da veia safena ou transposição do músculo Sartorius.[16,21] Mesmo com estas modificações, a LIA associa-se a complicações em mais de um terço dos casos.[12,18]

Desde a descrição pormenorizada da técnica de LIMVA por Tobias-Machado em 2006,[14] surgiram alguns estudos prospetivos, permitindo alguns deles comparar a técnica vídeo-assistida com a técnica aberta clássica. Kumar *et al*[7] realizaram 35 LIA e 33 LIMVA (num total de 42 doentes), tendo menos complicações com a técnica vídeo-assistida (complicações da ferida operatória em 6% na LIMVA *vs* 68% na LIA; drenagem prolongada em 0% na LIMVA *vs* 2% na LIA; necessidade de drenar coleções de 0% na LIMVA *vs* 37% na LIA; necessidade de desbridamento cirúrgico de 3% na LIMVA *vs* 23% na LIA; linfedema da perna de 3% na LIMVA *vs* 37% na LIA; linfocelos > 30 dias de 27% na LIMVA *vs* 20% na LIA; readmissão aos 90 dias de 9% na LIMVA *vs* 23% na LIA). Os resultados oncológicos foram semelhantes entre as duas técnicas, nomeadamente no que se refere ao número médio de gânglios excisados (9,4 na LIMVA *vs* 7,1 na LIA) e ao número médio de gânglios positivos (1,2 na LIMVA *vs* 0,57 na LIA). Os tempos cirúrgicos médios também foram semelhantes (97 minutos na LIMVA *vs* 94 minutos na LIA). Outro trabalho prospetivo, com um método muito interessante, foi realizado por Yadav *et al*,[15] tendo os autores realizado em 27 doentes uma LIMVA num dos membros inferiores e uma LIA no membro contralateral do mesmo doente. A taxa de complicações foi menor com a técnica videoassistida (10,3% na LIMVA *vs* 34,5% na LIA), embora neste trabalho a LIMVA fosse consideravelmente mais demorada que a LIA (162,8 minutos *vs* 92,3 minutos). O número médio de gânglios removidos foi semelhante entre as duas técnicas (7,6 na LIMVA *vs* 8,2 na LIA). Tobias-Machado *et al*[11] apresentaram em 2008 um estudo prospetivo com método muito semelhante (realização de LMVA e LIA no mesmo doente, total de 10 doentes), tendo descrito uma taxa de complicações de 20% para a LIMVA e de 70% para LIA. Neste mesmo trabalho, os autores referem que realizaram 5 LIMVA bilaterais, tendo esses doentes tido alta hospitalar após um tempo médio de 24 horas, em comparação com um tempo médio de 6,4 dias para os doentes que realizaram LIA num dos membros inferiores. Os estudos apresentados mostram que a LIMVA consegue respeitar os mesmos princípios oncológicos que a LIA, com considerável menor morbilidade. O tempo curto de *follow-up* dos doentes apresentados nos trabalhos de Tobias-Machado *et al* (média de 32 meses) e de Yadav *et al* (média de 14 meses) não permitem avaliar resultados oncológicos a médio e longo prazo. Contudo, em ambas as séries, nenhum dos doentes sujeitos a LIMVA apresentou recidiva tumoral.[11,15] De referir que embora alguns autores considerem a remoção de ≥ 7 gânglios como garantia de qualidade oncológica,[7] Daseler *et al* objetivou num estudo realizado em 450 regiões inguinais de cadáveres, que o número médio de gânglios inguinais superficiais varia de 4 a 25, com um número médio de 8,25.[22]

Sendo o cancro do pénis uma doença rara, as séries de LIMVA neste contexto apresentam poucos doentes. No entanto, existem estudos de LIMVA que agregam doentes com carcinoma do pénis, outros carcinomas genitourinários e melanoma. Num trabalho prospetivo randomizado, 137 doentes foram submetidos a LIMVA (a maioria por melanoma), com uma taxa de infeção da ferida de 47% e com uma taxa de deiscência de 9,5% (aproximadamente 90% das complicações classificadas como Clavien-Dindo ≤ 2). Uma revisão sistemática relativamente recente, que incluiu 10 estudos e 236 LIMVA (sendo a maioria no contexto de carcinoma do pénis), reportou uma taxa de conversão para cirurgia aberta de 0% - 7,7%, um tempo operatório de 60-245 minutos, uma taxa de complicações relacionadas com a ferida de 0% - 13,3% e uma taxa de linfocelo/seroma de 4% - 38,4%.[23] Outra forma de diminuir a morbilidade é a realização da LIMVA bilateral em simultâneo por duas equipas cirúrgicas distintas, variante técnica descrita por Pompeo *et al* em 2013.[10]

Apesar do potencial mostrado pela LIMVA, outras técnicas minimamente invasivas têm surgido, nomeadamente a LIMVA robótica[24] e a abordagem por via abdominal/hipogástrica,[25] com resultados comparáveis à LIMVA.

Alguns autores, influenciados pelos bons resultados da LIMVA, têm apresentado resultados de linfadenectomia vídeo-assistidas em doentes com gânglios palpáveis, referindo segurança oncológica da técnica.[16,26] No entanto, os

dados existentes são ainda insuficientes para uma recomendação nesse sentido.

Os autores deste trabalho consideram a LIMVA uma técnica que exige destreza técnica, sendo que o passo cirúrgico mais difícil e crucial corresponde à correta disseção romba com o dedo logo abaixo da faixa de Scarpa. Esta manobra realizada de forma errada, pode provocar várias complicações, nomeadamente a incapacidade de prosseguir com a cirurgia (videoassistida) por criação de um plano subcutâneo com consequente enfisema, ou pela possibilidade de "deixar escapar" gânglios superficiais se a disseção for muito profunda e estes forem "empurrados" superiormente. Outro problema da técnica consiste na curva de aprendizagem demorada no tempo, dada a raridade do carcinoma do pénis.

## Conclusão

A LIMVA é uma técnica cirúrgica comparável á técnica clássica do ponto de vista oncológico, apresentando um menor taxa de complicações. ●

## Prémios e Apresentações / *Awards and Presentations*:

O presente trabalho foi apresentado na forma de vídeo no Simpósio da Associação Portuguesa de Urologia 2018, tendo sido distinguido com o prémio de 3º melhor vídeo.

**Responsabilidades Éticas**

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

**Ethical Disclosures**

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

*Autor Correspondente/Corresponding Author:
Mário Pereira-Lourenço
Rua Maria Bourbon Bobone, n57, RE/esq, 3030-481, Coimbra
E-mail: mariolourenco88@gmail.com

Recebido/Received: 2019-03-11
Aceite/Accepted: 2019-07-17

**REFERÊNCIAS**

1. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR, Guiliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. Urol Oncol. 2007;25:361-7.
2. Christodoulidou M, Sahdev V, Houssein S, Muneer A. Epidemiology of penile cancer. Curr Probl Cancer. 2015;39:126-36.
3. Cindolo L, Spiess PE, Bada M, Chipollini JJ, Nyirády P, Chiodini P, et al. Adherence to EAU guidelines on penile cancer translates into better outcomes: a multicenter international study. World J Urol. 2018 (in press). doi: 10.1007/s00345-018-2549-3.
4. Hughes BE, Leijte JA, Kroon BK, Shabbir MA, Swallow TW, Heenan SD, et al. Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer: a two-centre experience. Eur Urol. 2010;57:688-92.
5. Graafland NM, Lam W, Leijte JA, Yap T, Gallee MP, Corbishley C, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. Eur Urol. 2010;58:742-7.
6. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol. 2008;97:487-95.
7. Kumar V, Sethia KK. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. BJU Int. 2017;119:530-4. doi: 10.1111/bju.13660.
8. Jacobellis U. Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results. J Urol. 2003;169:1349-52.
9. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol. 2015;67:142-50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.017
10. Pompeo A, Tobias-Machado M, Molina WR, Lucio J, Sehrt D, Pompeo AC, et al. Extending boundaries in minimally invasive procedures with simultaneous bilateral video endoscopic inguinal lymphadenectomy (veil) for penile cancer: initial Denver health medical center and ABC school of medicine experience and surgical considerations. Int Braz J Urol. 2013;39:587-92.
11. Tobias-Machado M, Tavares A, Silva MN, Molina WR, Forseto PH, Juliano RV, et al. Can video endoscopic inguinal lymphadenectomy achieve a lower morbidity than open lymph node dissection in penile cancer patients? J Endourol. 2008;22:1687-91. doi: 10.1089/end.2007.0386.
12. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. J Urol. 2002;167:1638-42.
13. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol. 2008;54:161-8. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.016.
14. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina WR, Forseto PH, Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): minimally invasive resection of inguinal lymph nodes. Int Braz J Urol. 2006;32:316-21.
15. Yadav SS, Tomar V, Bhattar R, Jha AK, Priyadarshi S. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy vs Open Inguinal Lymphadenectomy for Carcinoma Penis: Expanding Role and Comparison of Outcomes. Urology. 2018;113:79-84. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.007.
16. Chaudhari R, Khant SR, Patel D. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. Urol Ann. 2016;8:281-5. doi: 10.4103/0974-7796.184883.
17. Pahwa HS, Misra S, Kumar A, Kumar V, Agarwal A, Srivastava R. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL)--a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. World J Surg Oncol. 2013;11:42. doi: 10.1186/1477-7819-11-42.
18. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of in-

guinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. Eur Urol. 2004;45:761-5; discussion 5-6.
19. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA, Chang SS. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. J Urol. 2004;172:494-7.
20. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. Eur Urol. 2009;55:1075-88.
21. Catalona WJ. Re: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. J Urol. 1988;140:836.
22. Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. Surg Gynecol Obstet. 1948;87:679-94.
23. Sommariva A, Pasquali S, Rossi CR. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy for lymph node metastasis from solid tumors. Eur J Surg Oncol. 2015;41:274-81. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.064.
24. Matin SF, Cormier JN, Ward JF, Pisters LL, Wood CG, Dinney CP, et al. Phase 1 prospective evaluation of the oncological adequacy of robotic assisted video-endoscopic inguinal lymphadenectomy in patients with penile carcinoma. BJU Int. 2013;111:1068-74. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11729.x.
25. Yuan P, Zhao C, Liu Z, Ou Z, He W, Cai Y, et al. Comparative study of video endoscopic inguinal lymphadenectomy through a hypogastric vs leg subcutaneous approach for penile cancer. J Endourol. 2018;32:66-72. doi: 10.1089/end.2017.0455.
26. Carlos AS, Romanelli P, Nishimoto R, Montoya LM, Juliano CA, Costa RM, et al. Expanded criteria for video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL) in penile cancer: palpable lymph nodes. Int Braz J Urol. 2013;39:893; discussion 4.

# Instruções aos Autores

## Língua

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

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

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

## Copyright

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

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

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

## Auto-Arquivo

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

## Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

## Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (http:// www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki), do ICMJE (www.icmje.org) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (http://publicationethics. org/resources/guidelines). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

## Privacidade e Consentimento Informado

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

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não 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 Ensaios 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 Ensaios 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

## 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 referencias 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 (seleção 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-**

**tecção 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 seções: 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))<br><br>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 tecntroduction; 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). 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 gentalia. 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 parenteses. 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 (ºC) 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 registada, 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/30publications/10policies/b3/index.html; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm;

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

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

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

## Privacy

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

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

## Informed Consent and Patient Details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals. Written consents must be retained by the author and copies of the consents or evidence that such consents have been obtained must be provided. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included

in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

## Permissions

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

## Conflict of Interest

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

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

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

## Clinical Trial Results

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

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

## Registration of Clinical Trials

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

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

## Registration of Systematic Reviews

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

## Availability of Data

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

Options for formatting the statement are suggested here:

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

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

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

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

## Submission

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

All manuscripts must be accompanied by a cover letter. Assurance should be given in the cover letter that the manuscript is not under simultaneous consideration by any other publication. In the cover letter, the authors should declare their potential conflicts of interest and provide a statement on authorship.

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

## Submit your Article

Please submit your article via
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

## 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 cor--responding 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 terminolo¬gy 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 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))<br><br>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. Please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors.

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

**II. FORMAT.**

A detailed description of the formats of different reference types can be found in the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Selected examples are given below.

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

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

#### III. REFERENCE STYLE

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

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

***Examples:***

***Reference to a journal publication:***

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

***Reference to a book:***

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

***Reference to a book chapter:***

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

***Web reference:***

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

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

## Footnotes

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

## Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

## Abbreviations

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

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

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

## Units of Measurement

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

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

## Drug Names

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

## Tables and Illustrations

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

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

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

Color illustrations are reproduced free of charge.

#### GENERAL POINTS:

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial,

Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

**FORMATS:**

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

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/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 Style1 (10th ed) in matters of editorial style and usage. All accepted manuscripts are subject to copyediting for conciseness, clarity, grammar, spelling. The corresponding author will receive page proofs to review before publication. If requests for changes are made after the authors have returned corrected proofs. Care should be exercised in this stage of review so as to avoid publication of errata or retractions.

Last revision April 2017

# Políticas Editoriais

## Objetivo e Âmbito

**A Acta 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 eselecção, 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 submitidos 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.

## Critérios 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 Editor-Chefe envia o manuscrito para dois revisores. (já referi atrás a questão dos dois revisores).

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

Quando alterações são propostas os autores têm 30 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários dos revisores e do conselho editorial. Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

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

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

Nos autores revisão de prova não serão aceitas 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 Commitee of Medical Journal Editors), disponível em http://www.ICMJE.org

Última revisão: Maio 2017

# Editorial Policies

## Aims and Scope

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

It has been published continuously since 2001.

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

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

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

The online version can be accessed at http://www.actaurologicaportuguesa.com/

## Reasons for Publishing with APU

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

## Editorial Freedom

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

## General Overview

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

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

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

## Standards of Reporting

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

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

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

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer reviewed by two anonymous reviewers and the Editor. Final acceptance or rejection rests with the Editor, who

reserves the right to refuse any material for publication.

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

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

## Authorship

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

The Journal defines an author as a person who has made substantive intellectual contributions to a published study to take public responsibility for it.

We recommend that the authors adhere to the authorship criteria of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE guidelines, to qualify as an author one should have:

1) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
3) Final approval of the version to be published; AND
4) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not usually justify authorship.

Any person who does not meet all four of the listed criteria does not qualify as an author and should not be designated as such. The final author line up and order should be determined by all authors before submission and may not be changed without a written explanation and signed permission of all authors.

Each manuscript must have a corresponding author, who assumes full responsibility for the integrity of the submission as a whole, from inception to published article. The Journal reserves the right to clarify each author's role, based on information collected from authors in connection with their submission.

**Acknowledgements:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed (with their written permission) 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