

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamento de Litíase Renal com Ureterorenoscopia Flexível: Preditores de Energia e Impulsos utilizados na Litotricia com LASER Holmium

Catarina Filipa dos Santos Reis

M

2020



Tratamento de Litíase Renal com Ureterorenoscopia Flexível: Preditores de Energia e Impulsos utilizados na Litotricia com LASER Holmium

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autora: Catarina Filipa dos Santos Reis

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201404477@icbas.up.pt

Orientador: Doutor Vítor Manuel Moreira Guerra dos Santos Cavadas

Assistente Hospitalar de Urologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Assistente Convidado de Urologia no Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: vcavadas@chporto.minsaude.pt

Coorientador: Professor Doutor Miguel António Costa de Araújo da Silva Ramos

Assistente Hospitalar Graduado de Urologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Auxiliar de Urologia no Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: miguelsilvaramos@gmail.com

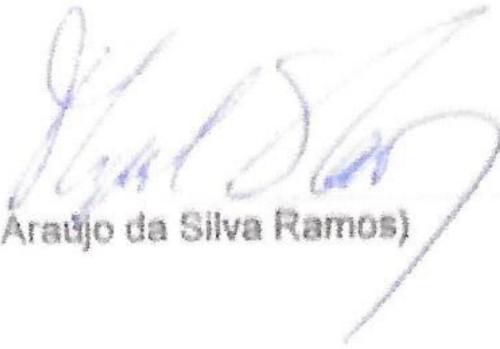
Data e Assinatura

O Orientador:



(Vitor Manuel Moreira Guerra dos Santos Cavadas)

O Coorientador:



(Miguel António Costa de Araújo da Silva Ramos)

A Estudante:

Catarina Filipa dos Santos Reis

(Catarina Filipa dos Santos Reis)

Agradecimentos

Ao Dr. Vítor Cavadas, o meu agradecimento pela inspiração, pela competência, pelo espírito de partilha de conhecimento, por toda a dedicação e pelo auxílio imprescindível na realização da tese, pelo espírito crítico e construtivo e pelo acompanhamento constante.

Ao Dr. Miguel Ramos, por ter aceitado fazer parte deste projeto e por todo o incentivo à sua realização e auxílio prestado.

Ao Dr. André Pinto pela ajuda incondicional na análise estatística deste estudo, pelo espírito crítico e pela paciência.

Ao Dr. Diogo Carneiro pela ajuda incansável no ensino do manuseamento do *software* de processamento de imagem, pelo tempo despendido e pela paciência.

À minha família pelo apoio incondicional ao longo deste percurso, incentivo constante e paciência, pelo apoio à minha formação académica.

A todos aqueles que se cruzaram neste percurso e que de alguma forma o tornaram mais enriquecedor, proveitoso e passível de consolidação progressiva de conhecimentos teóricos e práticas, certamente refletidos posteriormente na minha conduta clínica futura.

Tratamento de Litíase Renal com Ureterorenoscopia Flexível: Preditores de Energia e Impulsos utilizados na Litotrícia com LASER Holmium

Resumo

Introdução: Nesta nova “Stone Age”, estudos *in vitro* sugerem que a eficácia da ureterorenoscopia flexível com utilização de LASER Holmium poderá ser dependente quer de características populacionais quer de características pré-operatórias dos cálculos renais. Advém, daí, a pertinência deste estudo, que visa avaliar quais os preditores da energia e impulsos de LASER e determinar a sua influência na taxa de eficácia desta técnica.

Materiais e Métodos: Analisaram-se retrospectivamente os processos clínicos e estudos imagiológicos de 100 doentes submetidos a ureterorenoscopia flexível para tratamento de cálculos renais entre Outubro de 2014 e Setembro de 2019, no Centro Hospitalar Universitário do Porto. As variáveis incluídas na análise remetem para características populacionais, características pré-operatórias e pós-operatórias dos cálculos renais e respeitantes a *outcomes* cirúrgicos.

Resultados: A mediana do volume total, da densidade média e seu desvio-padrão foram de 0,65 cm^3 (0,38-1,25), 395 UH (318-517) e de 218 (147-319), respetivamente. A mediana da energia LASER utilizada foi de 15,7 kJ e a de impulsos foi de $24,9 \times 10^3$. O *status* de *Stone-Free* foi alcançado em 41% dos doentes. O volume ($R=0,68; p<0,001$) e a densidade média ($R=0,31; p=0,001$) dos cálculos apresentaram uma correlação positiva significativa com a energia LASER utilizada. Procedendo-se à estratificação pela composição em cálcio e ácido úrico, esta correlação persistiu ($p<0,001$ e $p=0,002$, respetivamente). Somente os cálculos de fosfato de cálcio demonstraram necessitar menos energia para fragmentarem, quando comparado com outras composições. A presença de cálculo único é um preditor da taxa de *Stone-Free*. Os cálculos de fosfato de cálcio estão associados a taxa mais baixa de *Stone-Free*, enquanto que os cálculos de ácido úrico são os que estão associados a taxas mais elevadas. A taxa de *Stone-Free* está inversamente relacionada com o volume litásico. Verificou-se, ainda, uma redução estatisticamente significativa na taxa de filtração glomerular no período pós-operatório ($p=0,03$). Encontrou-se um modelo de regressão estatisticamente significativo capaz de prever a energia de LASER necessária, mediante o volume a fragmentar ($\chi^2 = 0,9508; p < 0,001$).

Discussão e Conclusão: O volume dos cálculos, nomeadamente dos que contém cálcio na sua constituição, constitui um preditor significativo da energia LASER Holmium utilizado para a sua

fragmentação. Os cálculos de fosfato de cálcio necessitam menos energia para fragmentarem. No entanto, a presença de múltiplos cálculos e a composição de fosfato de cálcio estão associados a menores taxas de *Stone-Free*.

Palavras-Chave: Cálculo renal, LASER Holmium, Litotricia, Ureterorenoscopia flexível, Urolitíase

Treatment of Renal Lithiasis with Flexible Ureterorenoscopy: Predictors of Energy and Impulses Used in Lithotripsy with Holmium Laser

Abstract

Introduction: In this new “Stone Age”, *in vitro* studies suggest that the effectiveness of flexible ureterorenoscopy using Holmium Laser may be dependent on both population characteristics and preoperative characteristics of kidney stones. Hence the relevance of this study, which aims to assess which are the predictors of laser energy and impulses and to determine their influence on the effectiveness rate of this technique.

Materials and Methods: The clinical processes and imaging studies of 100 patients undergoing a flexible ureterorenoscopy for treatment of kidney stones between October 2014 and September 2019 were retrospectively analyzed at the Centro Hospitalar Universitário do Porto. The variables included in the analysis include population characteristics, preoperative and postoperative characteristics of kidney stones and regarding surgical outcomes.

Results: The median of total volume, mean density and its standard deviation were 0.65cm³ (0.38-1.25), 395 HU (318-517) and 218 (147-319), respectively. The median laser energy used was 15.7 kJ and the pulse rate was 24.9 x10³. Stone-Free status was achieved in 41% of patients. The volume (R = 0.68; p <0.001) and the average density (R = 0.31; p = 0.001) of the stones showed a significant positive correlation with the laser energy used. Proceeding to stratification by composition in calcium and uric acid, this correlation persisted (p <0.001 and p = 0.002, respectively). Only the calcium phosphate stones demonstrated that they needed less energy to fragment, when compared to other compositions. The presence of a single stone is a predictor of the Stone-Free rate. Calcium phosphate stones are associated with a lower rate of Stone-Free, while uric acid stones are those which are associated with higher rates.

The Stone-Free rate is inversely related to the lithic volume. only univariate analysis (p=0.03). There was also a statistically significant reduction in the glomerular filtration rate in the postoperative period (p = 0.03). A statistically significant regression model was found capable of predicting the necessary laser energy, by means of the volume to fragment ($\chi^2 = 0.9508$; p <0.001).

Discussion and Conclusion: The volume of the stones, namely those that contain calcium in their constitution, constitutes a significant predictor of the Holmium laser energy used for its fragmentation. The calcium phosphate stones require less energy to fragment. However, the presence of multiple stones and the composition of calcium phosphate are associated with lower Stone-Free rates.

Key words: Kidney Stones, Holmium LASER, Lithotripsy, Flexible ureterorenoscopy, Urolithiasis

Lista de Abreviaturas

AIQ - Amplitude Interquartil
AU - Ácido Úrico
CaOMH - Oxalato de Cálcio Monohidratado
CaPH - Fosfato de Cálcio
CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto
EAU- Associação Europeia de Urologia
ESBLs - Beta-lactamases de espectro alargado
fURS – Ureterorenoscopia flexível
GCI – Grupo Calicial Inferior
GCM – Grupo Calicial Médio
GCS – Grupo Calicial Superior
Ho:YAG – Holmium: yttrium-aluminum-garnet
HU – Unidades de Hounsfield
IC – Intervalo de Confiança
IMC – Índice de massa corporal
ITU – Infecção do trato urinário
LEOC – Litotricia extracorporal por ondas de choque
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
NLPC – Nefrolitotomia percutânea
OR - Odds Ratio
SF- *Stone-Free*
TC – Tomografia computadorizada
TFG – Taxa de filtração glomerular

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Índice	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
Introdução	1
Epidemiologia, Fatores de Risco e Patogênese	1
Apresentação Clínica e Métodos de Diagnóstico	2
Abordagens Cirúrgicas ao Tratamento da Urolitíase	3
Papel da Ureterorenoscopia Flexível no Tratamento Cirúrgico de Cálculos Renais e sua Evolução ao Longo das Últimas Décadas	3
Pertinência do Estudo e Objetivos	5
Materiais e Métodos	6
Variáveis em Análise	6
Procedimento Cirúrgico	7
Análise Estatística	8
Resultados	9
Discussão	13
Conclusão	20
Referências bibliográficas	21
Anexos	24

Lista de Tabelas

Tabela I – Representação detalhada dos resultados clínicos e laboratoriais obtidos apenas no período que precedeu o procedimento.....	24
Tabela II - Comparação entre os dados laboratoriais e imagiológicos, de interesse, no período pré e pós-operatório.....	26
Tabela III - Representação detalhada dos dados, de interesse, obtidos para cada procedimento cirúrgico.....	27
Tabela IV – Modelo de regressão logística uni e multivariado do impacto do volume e/ou da densidade média dos cálculos na energia cumulativa do LASER.....	28
Tabela V – Modelo de regressão logística uni e multivariada do impacto da composição bioquímica dos cálculos na energia cumulativa do LASER.....	29
Tabela VI – Comparação entre a composição bioquímica dos cálculos e o status de Stone-Free.....	30
Tabela VII – Análise univariada e multivariada da associação entre a composição bioquímica dos cálculos e o status de Stone-Free.....	31
Tabela VIII – Análise uni e multivariada da associação entre as variáveis citadas e o status de Stone-Free.....	32
Tabela IX – Comparação entre o status de Stone-Free e a quantidade de cálculos abordados cirurgicamente (únicos/ múltiplos).....	33

Lista de Figuras

Figura 1 – Representação do método de reconstrução tridimensional dos cálculos renais em estudo, com demonstração da forma de aquisição automática das variáveis requisitadas para este estudo (volume, densidade média e desvio padrão da densidade) através da exposição do monitor de trabalho do OsiriX Lite v.10. Destaque, para o canto inferior direito da imagem que ilustra o modo de delimitação dos cálculos, efetuada nos cortes transversais da tomografia computadorizada, em intervalos de 2,5 mm.....	34
Figura 2 – Representação esquemática da metodologia adotada na realização deste estudo, bem como, enumeração das variáveis de interesse.....	35
Figura 3 – Discriminação dos microrganismos isolados no estudo microbiológico urinário pré-operatório.....	36
Figura 4 – Distribuição dos cálculos renais, por localização e lateralidade, no período pré-operatório e pós-operatório.....	37
Figura 5 – Distribuição da energia cumulativa do laser ajustada ao volume tendo em conta a composição bioquímica dos cálculos.....	38
Figura 6 – Modelo preditivo de qual a energia LASER a utilizar mediante o volume previsível de cálculo a fragmentar.....	39

Introdução

Epidemiologia, Fatores de Risco e Patogênese

A urolitíase constitui uma das mais antigas patologias com afeção dos seres humanos, remontando os seus achados arqueológicos ao Antigo Egipto. ¹ Na era moderna, cerca de 1-20% da população dos países industrializados padece desta condição. A sua elevada taxa de prevalência, incidência e recorrência de episódios, revestem esta patologia de particular importância, não só pelo impacto na saúde dos seus detentores, pelo aumento do risco de doença cardiovascular, doença renal crónica e fraturas ósseas, bem como pelo crescente recurso a cuidados de saúde com impacto financeiro subjacente. ¹⁻⁴ O risco de desenvolvimento de cálculos do trato urinário apresenta-se variável consoante as características populacionais em análise e o período temporal em avaliação. Os fatores de risco subjacentes incluem um aumento do aporte calórico, aumento da ingestão de sal, de proteínas animais, cálcio e oxalatos na dieta, baixa ingestão hídrica, climas quentes e, ainda, patologias crónicas, tais como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, obesidade e dislipidemia. ^{1,2,5,6} Importa ainda considerar a idade, o género e causas genéticas como potenciadores desta condição. O risco de desenvolvimento de cálculos renais parece ocorrer com o envelhecimento da população, com o pico a ocorrer entre os 50 e os 60 anos, sendo a proporção entre homens e mulheres de 2:1, salientando o possível efeito protetor dos estrogénios. ^{6,7} No entanto, é de salientar o aumento da incidência crescente entre os mais jovens e no género feminino. ³ Doentes que apresentam história familiar de nefrolitíase parecem ser mais suscetíveis a esta condição, sendo que 70% dos que padecem de acidose tubular renal irão desenvolver a patologia. ²

O mecanismo fisiopatológico exato subjacente à formação de cálculos permanece obscuro, embora multifatorial. Estudos revelam que a supersaturação de urina parece estar na génese de todo o processo, sendo inúmeros os passos que vão desde a formação de placas de Randall até à formação propriamente dita do cálculo. A nefrolitíase e a sua associação às condições supracitadas ainda não foi completamente clarificada, sendo vários os estudos em curso nesta área. ^{1,2}

Encontram-se descritos na literatura diferentes composições químicas de cálculos renais, cujo conhecimento potencia a adoção de medidas de quimioprevenção. Na atualidade, a maioria corresponde a cálculos de cálcio (80%), dos quais a grande maioria corresponde a oxalato de cálcio (50-70%) sendo os restantes de fosfato de cálcio. Ainda, cálculos de ácido úrico (10-20%), estruvite (5-10%) e cistina (1-2%). Outras composições, como sílica, xantina ou 2,8 di-hidroxiadenina, são raramente documentadas. De salientar que nos últimos anos se assistiu a uma transição na composição dos cálculos, muito em parte pelo aumento da qualidade de vida

dos países (aumento dos cálculos de oxalato de cálcio), utilização de antibioterapia (com diminuição dos cálculos de estruvite) e pela identificação e mudança precoce de alterações metabólicas e adequação de regimes dietéticos (com diminuição dos cálculos de ácido úrico).^{2,6,7}

Um dos fatores mais desafiantes na gestão destes doentes é a taxa de recorrência entre episódios, da qual se depreende a necessidade de controlo de causas metabólicas e a aplicação de estratégias preventivas.²

Apresentação Clínica e Métodos de Diagnóstico

A deteção de cálculos renais ocorre de forma mais comum aquando da investigação etiológica de um quadro de obstrução ou infeção do trato urinário, não podendo ser desprezíveis aqueles que são diagnosticados como acidentalomas, aquando da realização de meios complementares de diagnóstico por outras causas.^{2,6} O quadro clínico, de forma frequente inclui sintomas como dor súbita, intensa, em cólica, localizada no ângulo costovertebral, que pode ou não apresentar irradiação, febre, vômito e/ou náuseas.^{4,5} Após a génese de cálculos renais, estes podem mover-se ao longo do trato urinário. Tanto a probabilidade de impactação como a de libertação espontânea vai ser dependente da sua localização e tamanho.^{2,8} O tamanho parece ser um fator de extrema importância, sendo que os cálculos que apresentem uma dimensão até 4 mm serão, quase sempre, expulsos de forma espontânea.²

Na avaliação da urolitíase, podem ser utilizados diversos meios complementares de diagnóstico. Neles incluem-se um hemograma completo, estudo analítico e cultural de urina, bem como os métodos imagiológicos. No entanto, quando o objetivo é avaliar a carga litiásica no planeamento pré-cirúrgico, podem-se colocar dúvidas de qual o melhor método de imagem a utilizar, pelas vantagens e desvantagens inerentes a cada um. Passíveis de serem utilizados temos a ecografia, a radiografia simples, a urografia intravenosa e a tomografia computadorizada (TC).^{4,6,8} Não obstante, a TC sem contraste representa o método imagiológico de eleição na avaliação dos doentes com urolitíase, fornecendo informações importantes na escolha da técnica terapêutica a adotar e auxiliando no planeamento cirúrgico. Este método fornece informações relativas à anatomia do trato urinário, localização, tamanho, volume e dureza dos cálculos, sendo esta última inferida pela densidade do cálculo (medida em unidades de Hounsfield (HU)).^{4,9} Mais recentemente, o papel da TC sem contraste tem sido vinculada, ainda, à estimativa da composição química dos cálculos.¹⁰ No entanto, é necessário dar destaque para a heterogeneidade dos métodos de cálculo do volume. Embora na maioria das vezes seja calculada tendo em conta uma fórmula elipsóide (largura x comprimento x profundidade x π x 0,167), mais recentemente os *softwares* de processamento de imagem capazes de fazer uso de modelos de reconstrução 3D, permitem essa aquisição demonstrando ser uma técnica muito promissora.

Quando comparadas estas duas modalidades, parece haver uma maior precisão e uma menor subestimativa de volume nos modelos de reconstrução 3D, tal como verificado por Canat *et al.*⁸

Abordagens Cirúrgicas ao Tratamento da Urolitíase

Fruto dos avanços tecnológicos inerentes às últimas décadas, o tratamento da urolitíase tem sofrido modificações no sentido de implementação de técnicas minimamente invasivas, garantindo a segurança do procedimento e visando os melhores *outcomes* cirúrgicos possíveis. Neste sentido, a litotricia extracorporal por ondas de choque (LEOC), a nefrolitotomia percutânea (NLPC) e a ureterorenoscopia flexível (fURS) adquirem relevância como técnicas *standard*. A opção entre as diferentes técnicas existentes prende-se com a localização, tamanho, composição (se disponível), anatomia do sistema urinário, bem como fatores como comorbilidades, previsibilidade de complicações, preferência do doente, equipamento técnico disponível e custo-eficácia.^{4,11,12} De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia (EAU), quando há indicação para a remoção de cálculos, o *gold standard* em cálculos com dimensão inferior a 10 mm é o uso de fURS ou de LEOC, sendo que com dimensão superior a 20 mm se recorre a NLPC. Nos cálculos com dimensões entre os 10mm e os 20 mm, as indicações variam consoante a distribuição topográfica dos mesmos. Nos cálculos situados no Grupo Calicial Superior (GCS) ou Grupo Calicial Médio (GCM) ou bacinete, há a possibilidade de realização de LEOC, fURS ou NLPC. No Grupo Calicial Inferior (GCI), apenas as técnicas endoscópicas fURS e NLPC se encontram recomendadas na presença de fatores preditores de maus *outcomes* para LEOC (cálculos resistentes às ondas de choque, ângulo infundíbulo-pélvico acentuado, a largura infundibular < 5mm e GCI > 10mm). Destaque ainda para a composição dos cálculos, visto que aqueles que sejam compostos por ácido úrico ou cistina não são indicação para o uso de LEOC, tendo em conta o facto de serem radiolucentes e, por conseguinte, não visíveis na fluoroscopia. Nesse sentido, o tratamento terá de ser ecoguiado, o que por si só pode constituir uma dificuldade acrescida ao ser tecnicamente mais laborioso.^{4,12}

Papel da Ureterorenoscopia Flexível no Tratamento Cirúrgico de Cálculos Renais e sua Evolução ao Longo das Últimas Décadas

Nesta “Stone Age”, após comparação dos *outcomes* face a outras técnicas, a ureterosopia flexível tem adquirido popularidade, sendo considerada o tratamento de eleição dos cálculos renais com < 2 cm e em tumores uroteliais. Para além das indicações supracitadas, pode ser utilizada em casos de falência de LEOC, em conjugação com NLPC, em casos de obesidade mórbida, anomalias musculoesqueléticas, diátese hemorrágica ou em anomalias do trato urinário (rim em ferradura/rim único/ divertículos).^{4,11-13} Existem vários aspetos cruciais para o sucesso desta técnica. Ao longo das décadas tem sido alvo de melhoria tecnológica que consistiu em

modificações na ergonomia dos ureteroscópios, bem como evolução nas ferramentas utilizadas para extração dos cálculos e das propriedades LASER utilizadas. A aquisição de ureteroscópios mais flexíveis e de calibre menor revelaram-se de extrema importância na eficácia, embora a sua durabilidade possa estar prejudicada e conseqüentemente uma associação a maiores custos financeiros.¹³⁻¹⁵ A flexibilidade até 270° bidirecional presente nos modelos mais recentes é um aspecto crucial visto facilitar o alcance aos diferentes grupos caliciais, inclusive o GCI, cuja abordagem se torna muitas vezes desafiante.¹⁴⁻¹⁶ Em primeira instância, é uma técnica realizada sob anestesia geral e entubação orotraqueal, o que leva a diminuição dos movimentos respiratórios, associando-se a uma maior precisão da sonda LASER que, conseqüentemente, leva à diminuição do número de lesões uroteliais infligidas e do tempo operatório.^{12,13} Por outro lado, o uso de bainha ureteral, cujo uso se encontra praticamente disseminado, salvo raras exceções, também possui um grande contributo para a eficácia da técnica.¹⁵ Estas apresentam diferentes diâmetros, de modo a que a sua introdução no sistema coletor seja o menos traumática possível, constituindo um acesso múltiplo, rápido e seguro ao trato urinário. Contrariam os efeitos de uma irrigação contínua de fluidos salinos, que apesar de extremamente necessária para aumentar o campo de trabalho do cirurgião, facilmente atinge pressões de 30-50 mmHg, facilitando a translocação de agentes bacterianos entre o trato urinário e o sistema linfático e venoso. Assim, permitem a diminuição da pressão intrarrenal, reduzindo o risco de bacteriemia conseqüente, permitem uma extração mais eficaz de pequenos fragmentos de cálculo pelo seu lúmen, auxiliando ainda na flexibilidade do ureteroscópio e encurtando os tempos cirúrgicos.^{12,14,15}

Nos últimos 10 a 15 anos, com o início da utilização de LASER Ho: YAG (Holmium: yttrium-aluminum-garnet) na litotrição intracorporal, assistiu-se a uma revolução no tratamento da nefrolitíase. Este atua com um comprimento de onda perto do espectro do infravermelho, de 2140nm, sendo que o seu funcionamento se rege por um mecanismo foto-térmico em que a energia LASER é convertida em energia térmica, atingindo milhares de graus Celsius na ponta da fibra.^{17,18} No entanto, verifica-se uma rápida absorção pela água, destacando-se a importância de uma irrigação ao redor da fibra.¹⁸ Desta forma pretende-se minimizar o dano na mucosa urotelial, permitindo ainda uma visão endoscópica preservada, desde que se cumpra uma distância de 2-3 mm entre a ponta da fibra e o endoscópio.^{13,18} Com o *upgrade* tecnológico, é possibilitado aos cirurgiões ajustarem os principais parâmetros do LASER, nomeadamente a energia e impulsos de LASER afetando de forma direta a taxa de fragmentação dos cálculos e o tempo do procedimento. No entanto, é de salientar que ainda não se documentou nenhuma vantagem de uma configuração em detrimento de outra.¹⁵ Outro dos aspetos que explica o sucesso desta técnica é a utilização de *basket*, que são instrumentos compostos por nitinol utilizados na captura dos cálculos após a sua fragmentação. A sua flexibilidade é uma das

características mais apreciadas, visto que minimiza a perda de deflexão do endoscópio, característica particularmente importante nos cálculos do GCI. ^{12,13}

É uma técnica custo-efetiva e que se associa a uma taxa de complicações baixa, sendo a sua maioria de grau I ou II na escala de Clavien-Dindo¹⁹, sendo a cólica, a febre, a hematúria, a pielonefrite e a urosépsis as complicações mais relatadas no período pós-operatório. ^{4,14,20,21} Para além da infeção do trato urinário (ITU) representar a complicação mais frequente após a fURS, devem também ser considerados os efeitos inerentes à técnica anestésica. ^{4,20} É de salientar ainda que a evidência científica alerta para o facto de que a profilaxia antibiótica amplamente utilizada parece ser insuficiente. ²¹ Neste sentido, várias são as medidas passíveis de serem adotadas pelo cirurgião no período pré-operatório com a realização de estudo analítico e cultural de urina, na cirurgia com a utilização de bainha ureteral e colocação de um *stent* ureteral, sendo que este último se mantém no período pós-operatório para drenagem do trato urinário superior. ²⁰⁻²²

Pertinência do Estudo e Objetivos

A pertinência deste estudo e os pressupostos do qual parte esta tese de mestrado, prende-se com avaliar a associação entre as características imagiológicas e composição química de cálculos renais com a energia e os impulsos de LASER Ho:YAG necessária nos doentes submetidos a fURS para tratamento de cálculos renais. Pretende-se avaliar ainda, a taxa de eficácia deste procedimento cirúrgico, tendo em conta as características populacionais encontradas, bem como as características imagiológicas e composição analítica dos cálculos renais.

Materiais e Métodos

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos e estudos analíticos e imagiológicos de 254 doentes submetidos a fURS com LASER Holmium para tratamento de litíase renal, no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), entre Outubro de 2014 e Setembro de 2019. Todos os procedimentos em estudo foram executados ou supervisionados de forma direta pelo mesmo cirurgião. Após seleção cuidadosa, foram excluídos do estudo todos os casos que não correspondiam ao procedimento cirúrgico supracitado de cálculos exclusivamente renais, nomeadamente ureterorenoscopia semirrígida (36 procedimentos), bem como os procedimentos que combinavam o uso simultâneo de fURS com outras técnicas no mesmo tempo cirúrgico, tais como litotricia endovesical e NLPC (16 procedimentos). Foram ainda excluídos os casos que não correspondiam exclusivamente a litíase renal, sendo detentores de cálculos ureterais ou vesicais (28 procedimentos), bem como aqueles que não possuíam estudo pré-operatório e/ou pós-operatório com TC, mas com outra modalidade de imagem como ecografia ou radiografia (66 procedimentos). Foram, por fim, excluídos aqueles cujas variáveis fulcrais neste estudo se encontravam ausentes, nomeadamente dados relativos ao LASER e composição dos cálculos (5 procedimentos), bem como casos de fURS “brancas” onde não se identificou a presença de cálculos (3 procedimentos).

Assim, aplicando esta seleção criteriosa, obtiveram-se para análise 100 doentes, correspondendo a 100 fURS com LASER Holmium e a 111 rins intervencionados.

Variáveis em Análise

Todas as informações recolhidas tiveram por base a consulta dos processos clínicos eletrónicos dos doentes do CHUP, utilizando o sistema informático “SClínico”. Para cada paciente foram recolhidos os seguintes dados para constituição de um perfil demográfico dos intervenientes: género, idade, índice de massa corporal (IMC), antecedentes médicos/cirúrgicos de relevo na tentativa de coleção de fatores de risco para a condição apresentada (comorbilidades, anomalias do trato urinário, episódios prévios de ITU, hematuria e/ou cólica renal, a sua idade de início, existência de eliminação espontânea de cálculos e a sua composição) de forma a classificar a intervenção como primária ou secundária, com nomeação do tipo.

De interesse no estudo peri-operatório de cada doente, a colheita de dados do estudo analítico sanguíneo e urinário, nomeadamente creatinina sérica, cálcio ionizado, ácido úrico, pH urinário e estudo microbiológico da urina. Para cada doente procedeu-se à aferição da sua taxa de filtração renal (TFG) através da aplicação da escala MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), na sua fórmula simplificada ($TFG = 186 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742$ (se mulher) $\times 1,212$ (se afro-americano)).

Efetuu-se a análise do estudo imagiológico por TC sem contraste avaliando a presença de anomalias do trato urinário, o número de cálculos e sua localização, a lateralidade dos mesmos. Para determinação do volume (mm³) e da densidade litiásica média (HU) e seu desvio – padrão, recorreu-se à utilização de um *software* de processamento de imagem *OsiriX Lite v.10*. Este fornece de forma automática os parâmetros supracitados, realizando de forma concomitante uma reconstrução tridimensional do cálculo, após a sua delimitação em cortes transversais da TC. A análise e as medições realizadas nos achados de TC foram realizadas pela investigadora principal, sob supervisão de um cirurgião experiente. A figura 1 ilustra o método de obtenção destas variáveis.

Na presença de mais do que um cálculo, a carga litiásica foi calculada, à *posteriori*, através da soma aritmética dos volumes obtidos. No que respeita à densidade e ao seu desvio padrão, a obtenção destas variáveis foi realizada através da sua média ponderada

$$\left(\frac{(\text{volume1} \times \delta/d 1) + (\text{volume2} \times \delta/d 2)}{\text{volume 1} + \text{volume2}} (\dots) \right).$$

No que diz respeito a cada intervenção, recolheram-se os dados relativos ao LASER Holmium (energia e impulsos de LASER), bem como a presença de cateteres ureterais prévios, a sua colocação no final da cirurgia e de que calibre, uso ou não de bainha ureteral e seu calibre, tempo operatório, tempo de internamento, complicações cirúrgicas imediatas ou nos 30 dias seguintes, quais os subtipos e a sua classificação de acordo com Clavien-Dindo.

No que respeita à composição bioquímica dos cálculos, estas foram aferidas e subdivididas considerando os cálculos de oxalato de cálcio (monohidratado e dihidratado), fosfatos, uratos, cistina e estruvite. Posteriormente, foram divididos em dois grupos, sendo considerados como cálculos simples os que apresentassem um componente em 70% ou mais da sua composição, sendo os restantes considerados como tendo uma composição mista de cálcio.

A avaliação do *status Stone Free (SF)* de cada doente foi definida como a ausência total de carga litiásica ou para volumes inferiores a 0,5 mm³, averiguado com a realização de TC no pós-operatório e não tendo em conta apenas a análise atenta do cirurgião *in situ* durante o procedimento. Foram, ainda, reavaliados os parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal e efetuada a análise da TC de *follow-up*. A análise efetuada para cada um destes parâmetros seguiu os mesmos pressupostos da análise pré-operatória supracitada.

A figura 2 representa de forma esquemática qual o procedimento adotado aquando da colheita de dados.

Procedimento Cirúrgico

Todos os pacientes com ITU ou exame cultural urinário positivo foram tratados previamente

ao procedimento com terapêutica antibiótica de acordo com o antibiograma, com início uma semana antes da cirurgia e manutenção até 5 dias após a cirurgia. Intraoperatoriamente, sob anestesia geral, o doente é colocado na posição de litotomia, iniciando um curso de antibioterapia endovenosa profilática, de toma única, nos 30-60 minutos que antecedem o início do procedimento caso apresentem um exame cultural prévio negativo. O ato cirúrgico inicia-se com a introdução de um cistoscópio rígido de 22 Fr que permite a introdução de um fio-guia hidrofílico de 0,035 polegadas até ao bacinete. Posteriormente, sobre o fio-guia, é introduzida a bainha ureteral sempre que o ureter permita a sua colocação. O uretero-renoscópio flexível utilizado foi de fibra óptica, *Olympus P5* ou *Karl Storz X2*. Foram sempre usadas fibras Laser de 270 micra para realizar a litotricia, acopladas ao gerador Holmium do sistema da *Lisa Lasers Revolix Duo*. Este sistema permite variar a energia de cada pulso entre 0,5 e 2,4 J e a frequência entre 5 e 15 Hz, com duração fixa de pulso. Foi empregue uma técnica de “dusting”, isto é, utilizando a mínima energia em cada pulso capaz de produzir fragmentos de reduzidas dimensões de forma a facilitar a eliminação espontânea posterior. O uso de *basket* para extração de fragmentos na fase final teve o intuito de remoção de alguns fragmentos para análise da sua composição por espectroscopia de infravermelhos. No entanto, a remoção de todos os fragmentos com *basket* não foi realizada de forma sistemática, mas sim a tentativa de redução dos fragmentos remanescentes por meio da litotricia LASER, até atingir tamanho compatível com a sua eliminação espontânea, conforme avaliado endoscopicamente pelo cirurgião. No final do procedimento, o endoscópio foi removido em bloco com a bainha ureteral (se usada) e uma inspeção do ureter foi realizada para excluir lesões ou cálculos no seu lúmen. A colocação de cateter ureteral no final da cirurgia foi decidida pelo cirurgião segundo os seguintes critérios: presença de cateter duplo J prévio + ausência de lesão do ureter + tempo de cirurgia < 60 minutos = sem cateter; presença de cateter duplo J prévio + ausência de lesão do ureter + tempo de cirurgia > 60 minutos = cateter mono J; ausência de cateter duplo J prévio + ausência de lesão do ureter + tempo de cirurgia < 60 minutos = cateter duplo J com fio; restantes casos = cateter duplo J.

Análise Estatística

Os dados obtidos foram analisados, com recurso ao *software* estatístico STATA®, versão 13.1. As medidas sumárias das variáveis foram apresentadas de acordo com o seu tipo e distribuição. O teste do qui quadrado de Pearson foi utilizado na comparação de variáveis categóricas nominais. Foram utilizados modelos de regressão linear (variáveis contínuas) e logística (variáveis dicotómicas) uni e multivariados. Os testes foram avaliados ao nível de significância de 5%.

Resultados

A amostra recolhida constou de uma totalidade de 100 doentes submetidos a fURS com LASER Holmium, entre os quais 62% do género feminino e 38% do género masculino. A média de idade de realização do procedimento foi de $58,5 \pm 13,4$ anos, sendo a idade mínima objetivada de 28 anos e a máxima de 86 anos. No que respeita às comorbilidades apresentadas, destaque para 64% dos doentes (n=64) com hipertensão arterial, 44% (n=44) com dislipidemia, 30% (n=30) sob terapêutica antiagregante/hipocoagulante, 30% (n=30) com hiperuricemia, 27% com obesidade (n=27) e 22 % (n=22) com diabetes *mellitus*. O IMC médio dos doentes intervencionados foi de $27,4 \pm 4,7$ kg/m², cujos valores categorizados encontram-se discriminados na tabela I.

Na maioria dos doentes não foram identificadas anomalias do trato urinário (74%), sendo as detetadas relatadas na tabela I. Em 77 doentes identificaram-se episódios de cólica renal prévios à avaliação, sendo a mediana da idade na altura da primeira cólica de 40,5 anos (Amplitude interquartil (AIQ) 30-54), com um mínimo de 19 anos e um máximo de 73 anos. Destes, 30 apresentavam eliminação espontânea de cálculos, cuja composição revelou tratar-se de 6 cálculos (20%) de composição simples, 8 (26,7%) mistos, desconhecendo-se a sua composição em 16 deles (53,3%). Foram objetivados 30 doentes (30%) que relataram episódios de hematúria prévios e 29 doentes (29%) com história de ITU prévia. Identificaram-se 65 doentes que haviam recebido previamente tratamento ativo, dos quais, 37 (56,9%) tinham sido submetidos a LEOC, 24 (36,9%) NLPC e 15 (23%) fURS.

No que respeita ao estudo pré-operatório, o valor médio de cálcio ionizado sérico foi de $1,22 \pm 0,07$ mmol/L, o de ácido úrico sérico foi de $5,02 \pm 1,51$ mg/dL e o do valor de pH urinário foi de $6,3 \pm 1,0$. Em 33 doentes (33%), o exame microbiológico foi positivo, cujos microrganismos detetados estão discriminados na figura 3. Em 19 doentes (58%) foram isolados microrganismos multissensíveis, sendo que os restantes 42% apresentavam resistência a pelo menos uma classe de antibióticos (29% destes eram produtores de beta-lactamases de espectro alargado (ESBLs)). A tabela I sintetiza as informações supracitados.

A tabela II, revela de forma comparativa, quais os parâmetros laboratoriais e imagiológicos avaliados no período pré-operatório, bem como o follow-up posterior. O valor de TFG média inicialmente detetado foi de $88,9 \pm 31,2$ mL/min/1,73m² enquanto que no pós-operatório foi de $84,9 \pm 28,3$ mL/min/1,73m² (cut-offs discriminados na tabela II). De facto, quando comparados os valores de TFG média pré e pós-operatório verifica-se uma redução estatisticamente significativa da mesma ($p = 0,03$).

Relativamente aos cálculos no período pré-operatório, 39,6% (n=44) eram únicos e 60,4% (n=67) múltiplos, sendo que 48% se localizavam no rim esquerdo, 41% no rim direito e 11%

eram bilaterais. Por outro lado, no período pós-operatório face a 62 rins intervencionados que ficaram com carga litiásica residual, verificou-se a mesma percentagem de únicos/múltiplos (50%), sendo que 30% se localizavam no rim esquerdo, 26% no rim direito e 3% eram bilaterais. A discriminação destas variáveis, por localização e lateralidade, encontram-se ilustradas na figura 4.

Da análise da carga litiásica a abordar, aferiu-se a mediana do volume total, da densidade média e seu desvio-padrão, sendo de 0,65 cm³ (0,38-1,25), 395 UH (318-517) e de 218 (147-319) respetivamente. Dados contrastantes com o período pós-operatório, onde se verificou um volume, densidade média e seu desvio-padrão de 0,07 cm³ (0,03-0,24), 253 UH (198-295) e 154 (112-187), respetivamente. A discriminação destas variáveis por lateralidade encontra-se representada na tabela II. Ainda, objetivou-se que dos 100 procedimentos efetuados, 41% atingiram o *status* de SF. Ressalva para o facto de em 9 doentes a carga litiásica residual ocorrer por impossibilidade de alcance cirúrgico nomeadamente por fatores anatómicos. A mediana desse volume foi de 0,08 (0,06-0,14). Ainda, no que respeita à composição bioquímica dos cálculos intervencionados, 33% eram constituídos por fosfato de cálcio (CaP), 24% por oxalato de cálcio monohidratado (CaOMH), 22% por ácido úrico (AU), 3% por oxalato de cálcio dihidratado (CaODH), 3% por cistina, 1% por estruvite, sendo que os restantes 14% apresentavam uma composição mista de cálcio.

A tabela III revela de forma mais detalhada, as variáveis obtidas relativamente a cada procedimento. A mediana do tempo operatório foi de 86 minutos, a da energia LASER utilizada foi de 15,7 kJ e a de impulsos foi de 24,9 x10³. Previamente à intervenção, 23% já possuíam cateter ureteral. Colocou-se cateter duplo J em 70% dos doentes, duplo J com fio em 16%, mono J em 11%, não tendo sido colocado qualquer cateter em 3% deles. Quanto ao uso de bainha ureteral, foi utilizada em 76% (n=76) dos procedimentos com um calibre de 12-14Fr e em 21% (n=21) o calibre 11-13Fr. A mediana do tempo de internamento foi de 3 dias. Através da aplicação da classificação de Clavien-Dindo, verificou-se que 77% dos doentes não apresentaram complicações. Dos restantes, 69,6% (n=16) apresentaram complicações grau I, 21,7% (n=5) de grau II, 8,7% (n=2) de grau III (laceração do ureter, hidro-ureteronefrose severa), discriminadas na tabela III. Não foram identificadas complicações grau IV ou grau V.

Da análise inferencial efetuada, com vista ao cumprimento dos objetivos primordiais a que esta dissertação se propõe, várias são as ilações a retirar. Desde logo, foi observada uma correlação positiva significativa entre o volume dos cálculos ($R = 0,68$; $p < 0,001$) e a sua densidade média ($R = 0,31$; $p = 0,001$) com a energia LASER utilizada em cada procedimento. Porém, tal não se verificou quando avaliada para a heterogeneidade do cálculo ($R = 0,17$; $p = 0,08$).

Ao realizar, a análise univariada da energia acumulada do LASER, optou-se pela estratificação dos

cálculos pela sua composição em cálcio e ácido úrico, tendo em conta que o estudo da generalidade dos componentes não foi estatisticamente significativo ($p = 0,1$). Deste modo, foi encontrada uma correlação positiva significativa para o volume e densidade média dos cálculos em estudo ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respetivamente). Por outro lado, quando realizada uma análise multivariada foi corroborada a correlação para o volume litiásico. Assim se conclui que, quanto maior o volume dos cálculos, mais energia é necessário utilizar, independentemente da sua composição. Sendo que, os cálculos que contêm cálcio na sua constituição requerem menos energia que os de ácido úrico, no tratamento do mesmo volume litiásico. Pelo modelo obtido, depreende-se que para cada centímetro cúbico de volume dos cálculos que contêm cálcio na sua constituição, irão ser requeridos 11,5 kJ de energia para a sua fragmentação, enquanto que os de ácido úrico irão requerer 18,34 kJ. Os dados anteriormente mencionados encontram-se representados na tabela IV. A distribuição da energia cumulativa do LASER ajustada ao volume (densidade de energia LASER) para cada composição bioquímica dos cálculos encontra-se representada na figura 5.

É de salientar que a análise da possível associação entre diferentes tipos de cálculos de cálcio e a energia utilizada mostrou diferença estatisticamente significativa (quer na análise univariada ($p = 0,03$), quer na multivariada ($p = 0,004$) apenas para os cálculos de fosfato, que necessitaram de menor energia para a sua desintegração. Daqui se depreende, que os cálculos de CaPH requerem menos 9,56 KJ na sua fragmentação, quando comparados com os constituídos por ácido úrico, tal como se observa pelos dados constantes na tabela V.

De facto, parece existir uma diferença estatisticamente significativa entre a composição em ácido úrico e a taxa de SF obtida ($p = 0,009$). Ao estratificar pela componente cálcica, esta diferença persistiu ($p = 0,036$). A tabela VI ilustra a obtenção do status SF pelas diferentes composições bioquímicas em estudo.

Neste sentido, procedeu-se à elaboração de um modelo de regressão logística capaz de estudar o impacto da associação entre as variáveis supracitadas, sendo que para isso, uma vez mais procedeu-se à estratificação dos cálculos segundo o seu conteúdo em cálcio ou ácido úrico. O modelo elaborado demonstrou-se estatisticamente significativo para todas as composições em estudo quando comparadas com as de ácido úrico, à excepção dos cálculos de CaP, quer na análise univariada ou multivariada efetuada (tabela VII).

Uma estratégia semelhante foi adotada na análise de algumas das variáveis em estudo referentes ao estudo pré-operatório (volume, densidade, heterogeneidade e presença de múltiplos cálculos) face ao status de SF. Pela análise univariada, verificou-se que o volume e a presença de cálculos múltiplos possuíam uma associação negativa significativa com o status SF ($p = 0,03$ e $p = 0,005$, respetivamente), quanto maior o volume e quanto mais cálculos, menor é a taxa de SF. No entanto, ao realizar uma análise multivariada, apenas a presença de múltiplos cálculos

mostrou-se estatisticamente significativa ($p=0,01$) (Tabela VIII).

Procedeu-se ao estudo de uma possível associação entre a presença de cálculos únicos/múltiplos e o status de *SF*, sendo que se observou uma correlação significativa para a presença de cálculos únicos. ($\chi^2 = 8,8$; $p=0.003$) (Tabela IX).

Por fim, procedeu-se ao estudo do volume fragmentado, tendo sido encontrado um modelo de regressão estatisticamente significativo ($\chi^2 = 0,9508$; $p < 0,001$), dado pela equação: Volume fragmentado preditivo = $- 0,11 + 0,95 \cdot (\text{volume em cm}^3) \text{ cm}^3$. Pela análise multivariada (incluiu a composição bioquímica dos cálculos, número, volume, densidade e heterogeneidade e a energia LASER utilizada na sua fragmentação), a análise univariada foi corroborada ($\chi^2 = 0,953$; $p < 0,001$), com obtenção da equação: Volume fragmentado preditivo = $0,92 \cdot (\text{volume em cm}^3) \text{ cm}^3$.

Assim, procedeu-se à criação gráfica deste modelo (Figura 6), capaz de prever a energia de LASER necessária, mediante o volume a fragmentar, de forma a alcançar o status de *SF*.

Discussão

Estudos sugerem que a eficácia da fURS, nomeadamente perceptível pela percentagem de doentes “Stone – Free” pós - cirurgia, varia com a composição bioquímica, volume e densidade do cálculo em questão.^{9,23,24} Torna-se, assim, essencial a identificação das características pré-operatórias do cálculo referidas como preditores da energia LASER total necessária para obter uma taxa de fragmentação ideal. No entanto, segundo a evidência atual, ainda não foram determinadas significativamente todas estas características, sendo necessária evidência científica mais robusta para a sua aplicação, pretendendo o presente estudo contribuir para tal.

Não se poderia iniciar esta reflexão sem salientar as vantagens inerentes à utilização de um modelo de reconstrução tridimensional do cálculo na aquisição das características de interesse ao planeamento cirúrgico, nomeadamente como preditores dos seus *outcomes*. A utilização crescente destes modelos em outras áreas cirúrgicas criou interesse em demonstrar quais seriam os benefícios da sua utilização na urolitíase. De facto, é sabido que os cálculos renais podem ter formas geométricas irregulares, capazes de ocupar mais do que um grupo calicial, o que, por si só, envia as dimensões reais do cálculo e condiciona a abordagem do procedimento.

8,25

Desde já, importa salientar a compatibilidade dos achados desta dissertação no que respeita aos aspetos populacionais típicos da nefrolitíase enunciados na seção *Introdução*. Os fatores de risco passíveis de serem identificados nos moldes deste estudo incluem os mais frequentemente vinculados a esta patologia (nomeadamente hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia, diabetes *mellitus*, obesidade). O pico de desenvolvimento da doença tende a ocorrer entre os 50 e os 60 anos⁷, compatível com a idade de realização do procedimento (média de 58,5 anos); no entanto, quando aferida a idade de primeira cólica renal esta é mais precoce (mediana 40,5 anos). Quando observamos a proporção entre homens e mulheres afetados não foi de 2:1, como teorizado⁷, assistindo-se praticamente a uma inversão desta proporção. Tal facto vai de encontro com a tendência atual da incidência de nefrolitíase, a ocorrer nos mais jovens e no género feminino.³ Adicionalmente, os cálculos tratados nesta série são essencialmente de pequeno e médio volume, podendo portanto não ser representativos da população geral. Quanto à composição dos cálculos, destaque para algumas nuances observadas. Seria esperado que a maioria dos cálculos fossem compostos por cálcio (80%), tendo sido este facto compatível com o observado neste estudo (74%). No entanto, destes, esperar-se-ia que a vasta maioria fosse de oxalato de cálcio (50-70%), sendo o obtido de 27%, verificando-se que os cálculos de CaP representam 33% da nossa amostra. De facto, parece que a incidência de cálculos de CaP tem vindo a aumentar, sendo sobretudo no género feminino.²⁶ As restantes composições (AU e

cistina) apresentam semelhanças percentuais na sua incidência, com uma diminuição face ao esperado para os cálculos de estruvite (1%). Possivelmente pelo facto de os cálculos de estruvite serem frequentemente coraliformes e volumosos, sendo portanto tratados com NLPC e não URS.

Como supracitado, a determinação dos fatores preditores da energia LASER constituíram o objetivo central da análise desta série institucional. Constatámos a existência de uma forte correlação positiva entre o volume e a energia LASER total necessária à sua fragmentação, sendo esta associação mais fraca quando estudada para a densidade. A título de exemplo, Molina *et al*⁹ e Ofude *et al*²³ comprovaram de igual forma esta associação de forma significativa. As semelhanças de resultados são notórias, embora sejam necessárias algumas ressalvas num processo comparativo ao nosso estudo. Por um lado, ambos obtiveram o volume dos cálculos intervencionados com recurso à fórmula elipsóide (sem recurso a *software* de imagem) e incluíram cálculos ureterais na sua amostra. Impreterivelmente, face à utilização de *softwares* tridimensionais para obtenção das variáveis estudadas como realizadas por nós, parece apresentar resultados inferiores e associados a um maior viés.^{8,25} Quanto à inclusão de cálculos ureterais em estudo, Molina *et al*⁹ demonstraram de forma eficaz uma das limitações que isto acarreta: a energia requerida para fragmentação de um cálculo renal é superior ao ureter. Uma das justificações dos autores passou pela maior mobilidade dos primeiros que consequentemente origina dificuldades na precisão dos impulsos.

O conhecimento da composição bioquímica dos cálculos constitui também um ponto-chave na determinação da eficácia das terapêuticas a instituir. Em 1998, Teichmann *et al*²⁷, realizaram um estudo *in vitro*, tendo verificado que a eficácia da fURS com LASER Holmium variava consoante a composição dos cálculos.

No nosso estudo, conclui-se ainda, que quanto maior o volume dos cálculos, mais energia é necessário utilizar, sendo que, os cálculos que contêm cálcio na sua constituição requerem menos 6,84 kJ de energia que os de ácido úrico, para o mesmo volume litiásico. Na verdade, esperaríamos que a diferença fosse superior à medida que o volume aumentasse, mas tendo em conta que a equação obtida parte de um modelo de regressão, o aumento da amostra torná-la-ia mais “perfeita”.

Com o objetivo de reiterar a importância do conhecimento da energia mínima necessária para a fragmentação de 1 mm³ de cálculo, recentemente Panthier *et al*²⁴, estudaram *in vitro* esses mesmos pressupostos. Concluíram que os cálculos puros de oxalato de cálcio monohidratado precisariam de uma energia LASER 10 vezes superior, quando comparadas com os de ácido úrico, o que vem contradizer os nossos achados. Uma possível explicação para tal facto, passa pelas condições muito díspares da realidade da prática clínica em cirurgia urológica em que decorreu o estudo desses investigadores. Foi realizado *in vitro*, com uma fibra nunca antes

utilizada e para volumes de cálculos muito pequenos.

Na nossa série, foi também possível concluir que os cálculos de CaP requerem menos energia quando comparados com todas as restantes composições; resultado este semelhante ao já documentado.⁹ Estes resultados tornam-se surpreendentes. À luz de estudos prévios que sugeriam que os cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, fruto da sua densidade mais elevada, são mais resistentes à fragmentação quando comparadas com os cálculos de ácido úrico.²⁸ Estudos de cálculos renais, *in vitro*, observaram a existência de uma variabilidade na suscetibilidade à fragmentação para os doentes submetidos a LEOC, independentemente da composição primordial dos cálculos, sendo que tal também parece estar a observar-se na nossa amostra.²⁹

Quando estudada a correlação entre as taxas de SF e a composição bioquímica dos cálculos, verificou-se que a probabilidade de atingir o *status* de SF era superior nos cálculos de ácido úrico quando comparados com os cálculos de cálcio. Através da categorização dos cálculos segundo a sua composição em cálcio em três grupos (CaOMH, CaPH e mista), os CaPH foram os que apresentaram uma maior probabilidade de SF (OR 0.34) e os mistos os que têm menor probabilidade (OR 0.13).

À semelhança da literatura atual, mais uma vez se comprova que a fURS é uma técnica segura, com uma taxa de complicações objetivada de 23%. Quando presentes a maioria (92,3%) foi de grau I e II, segundo a Classificação de Clavien-Dindo. Destaque para o descrito na literatura, onde a taxa de complicações do tratamento ureteroscópico varia entre 0-29,1%.^{14,30-34}

A sua eficácia, espelhada na taxa de SF, foi de 41% na nossa série, valor inferior ao reportado face à maioria dos estudos citados. Se não considerarmos os cálculos não operáveis, a nossa taxa de SF aumenta para um valor mais razoável, de 50%. No entanto, numa análise comparativa das taxas SF, é importante considerar a influência multifatorial de alguns aspetos: dimensão da amostra, inclusão de cálculos ureterais, método imagiológico de aferição e dimensões a partir da qual se considera este *status*, tempo de follow-up decorrente. Considerar as vantagens da TC sem contraste e a utilização de cortes axiais de 2,5 mm na delimitação dos cálculos para cálculo posterior do volume, parecem aspetos que não se podem descurar nesta reflexão pela alta sensibilidade subjacente. Esta realidade, ao invés do aferido em outros estudos^{9,23,30-32,34,35}, por estudo endoscópico ou fluoroscopia no final da intervenção e/ou outros meios imagiológicos como a radiografia simples ou ecografia num follow-up posterior, confere um aumento *per si* no poder de deteção dos fragmentos milimétricos residuais e parece associar-se a taxas de SF inferiores.³⁶ Macejko *et al*³⁶ vem sustentar esta hipótese, visto que ao utilizar como modalidade diagnóstica a TC, demonstrou que a taxa de SF era significativamente superior ($p=0,0001$) nos cálculos ureterais (80%) face aos cálculos renais (34,8%). O facto de termos adotado um *cut-off* mais restritivo (volumes < 0,5 mm³ | diâmetro < 1mm), ao invés de fragmentos de maiores

dimensões como observado em outros estudos, poderá ser uma das explicações. ^{31-33,36-38} Já foi anteriormente demonstrado que o volume dos cálculos seria um melhor preditor do sucesso de LEOC, face à medição do comprimento ou largura, daí as potencialidades de tais medições de volume em detrimento de uma ou duas dimensões na fURS. ²⁵ No estudo conduzido por Rippel *et al* ³⁹, com uma metodologia imagiológica (TC) semelhante à adotada nesta série e cujo cut-off foi < 2mm, a taxa de SF foi mais próxima da obtida (48%). No entanto salientar que nesse estudo, o facto do período decorrido entre o procedimento e o follow-up com TC não exceder os 90 dias, constitui um dos fatores limitantes a considerar num processo comparativo.

No que diz respeito ao tempo decorrido entre o procedimento cirúrgico e a aferição imagiológica do estadio de SF, surge um novo problema. Se for realizada no pós-operatório imediato, poderá mostrar pequenos resíduos que sairiam espontaneamente nos dias seguintes. Se for realizada muitos meses depois, novos cálculos poder-se-ão ter formado entretanto. A nossa série limitou em 6 meses o tempo de follow-up imagiológico, embora reconheça as limitações que lhe estão inerentes.

Uma outra explicação passa pela dificuldade na visibilidade de alguns desses cálculos intraoperatoriamente, quer pela presença de fatores anatómicos, fragmentos de cálculos, sedimento urinário ou sangue, impossibilitando a visualização de todos os grupos caliciais. ¹⁶

Referir ainda que a grande maioria dos nossos cálculos, quer no período pré e pós-operatório, se situam no GCI o que corrobora a histórica dificuldade de abordagem cirúrgica destes. Para além disso, a carga litiásica média foi de 0,77 cm³, sendo que ambas as condições constituem aparentes dificuldades de abordagem. Alguns estudos colocaram a hipótese de que o tipo de ureteroscópios flexíveis poderia comprometer a taxa de SF, nomeadamente porque os endoscópios de fibra óptica proporcionam uma imagem de pior qualidade se comparados com os digitais. Não obstante, estudos *in vitro* avaliaram a capacidade de deflexão dos ureteroscópios flexíveis ópticos face aos digitais, sendo que os primeiros se encontram associados a uma melhor deflexão e maior acessibilidade a todos os grupos caliciais.⁴⁰ O estudo posterior do comprimento e do ângulo infundíbulo-pélvico poderia ser útil, visto que estudos sugerem que poderá influenciar a clearance dos cálculos nomeadamente os do GCI, e consequentemente, as taxas de SF das diferentes modalidades. ^{25,33,38} Relativamente a esta temática, destacar ainda a controvérsia acerca de qual a melhor gestão dos fragmentos oriundos da fURS: “dusting” versus “basketing”. O estudo prospetivo multicêntrico da EDGE Research Consortium ⁴¹ veio sugerir que a taxa de SF seria superior no grupo de *basketing* (74,3% versus 58,2%), na análise univariada mas não multivariada, sem diferenças estatisticamente significativas na taxa de complicações ou reintervenções posteriores. Na nossa série foi utilizada a técnica de dusting, com basketing de apenas alguns fragmentos para análise laboratorial. Importa, no entanto, salientar que o volume litiásico tratado na nossa série foi superior e, se uma estratégia de basketing fosse adotada de

forma sistemática, os múltiplos fragmentos que teriam que ser removidos tornariam inviável a realização do procedimento em tempo considerado aceitável e seguro. No entanto, o estudo EDGE apresenta como limitações o método imagiológico utilizado (radiográfico ou ecográfico). Todos os dados que nos chegam da literatura mais recente têm de ser tidos em conta, visto que ainda não existem evidências sólidas que fortaleçam o uso de uma técnica face à outra. Por um lado, o “basketing” parece proporcionar uma eliminação mais completa dos fragmentos, enquanto que o “dusting” é uma técnica custo-efetiva, associada a menor tempo operatório e a menos dano ureteral, embora teoricamente coloque o doente em risco de recorrência caso os fragmentos não sejam depurados de forma eficaz do sistema coletor.⁴²

Poderíamos ainda refletir nas implicações de termos incluído nos nossos critérios de inclusão procedimentos unilaterais e bilaterais, quer na taxa de SF, quer na taxa de complicações. No entanto, como demonstrado por Yang *et al*³¹, parece que para o tratamento de litíase renal biliar, a fURS com LASER Holmium representa uma alternativa pouco invasiva, associada a altas taxas de eficácia e complicações aceitáveis.⁴³

Ainda, foi possível encontrar uma correlação entre a presença de cálculo único e o status de SF (se cálculo único, a taxa de SF foi 61%; se existiam múltiplos cálculos, a taxa de SF foi apenas de 33%). Tais achados poderão ser explicados por aspetos inerentes ao procedimento cirúrgico. Ao abordar apenas um cálculo, este vai sendo desgastado com o LASER, vai ficando com dimensões cada vez mais reduzidas, conseguindo a sua visualização até ao final do procedimento. Ao abordar vários cálculos, os pequenos fragmentos que se vão libertando ao longo do procedimento podem depositar-se e ocultar cálculos mais pequenos, que por não serem visualizados, acabam por não ser abordados. Macejko *et al*³⁶ confirmam os nossos achados, visto que verificaram que na presença de múltiplos cálculos as taxas de SF foram menores que as obtidas em cálculos únicos.

No que respeita à densidade média dos cálculos, à semelhança do que ocorre com o volume dos cálculos, estudos apontam para o facto de constituir um preditor de sucesso na LEOC, sendo que os com > 900-1000 HU se associam a falência da técnica.^{12,25} No que respeita à fURS, os estudos são contraditórios. Estudos retrospectivos prévios, nomeadamente o de Ito *et al*⁴⁴ demonstraram que os coeficientes de atenuação máximos e médios dos cálculos objetivados na TC relacionavam-se com a eficácia do procedimento. Recentemente, Xiao *et al*⁴⁵ chegou mesmo a estabelecer um modelo estatisticamente significativo capaz de prever a eficácia da fURS, no qual incluía a densidade.

Que seja do nosso conhecimento até à data, nenhum estudo com estes moldes adicionou às suas variáveis, o índice de heterogeneidade (desvio padrão da densidade média). Proposto como o novo preditor de sucesso de LEOC em doentes com cálculos ureterais, mostra-se capaz de demonstrar qual a variação estrutural e morfológica do cálculo, contrariamente à medição

aritmética dada pelos valores de densidade.²⁵ No entanto, o nosso estudo não conseguiu demonstrar nenhuma associação entre a avaliação deste parâmetro e a energia LASER a utilizar ou a taxa de SF.

Um outro ponto desta análise mereceu a nossa consideração. É sabido que a presença de cálculos renais, por obstrução ou complicações infecciosas, poderá condicionar um impacto negativo na função renal dos doentes afetados. No entanto, este mecanismo parece ser bidirecional, com a própria remoção dos cálculos a influenciar de forma negativa a função renal, quer por mecanismos diretos ou indiretos. Ressalva para a cirurgia ureteroscópica, em que o dano teórico no parênquima renal é mínimo e, portanto, este impacto não é esperado. No entanto, se comparada com a NLPC, a fURS não tem associado dano direto mecânico ao parênquima, podendo assim ter menos impacto sobre a função renal. Dados recentes apontam para uma estabilização ou melhoria após intervenções endourológicas, com a ressalva da inexistência de afetação prévia da função renal e de fatores que possam contribuir para o seu declínio no pós-operatório.^{7,46,47} Na nossa análise, foi observada uma redução estatisticamente significativa na TFG, quantificada em 5%, entre o período pré e pós-operatório. Em parte, este achado poderá ser explicado pelos conceitos teóricos de que o aumento de pressão intrarrenal aquando da irrigação e/ou a energia LASER poderão ser capazes de causar dano tecidual.⁴⁷ Tal poderá ser justificado, em parte, pela composição dos cálculos. Nassir *et al*⁷ demonstrou de forma significativa, que os cálculos compostos por ácido úrico se associam de forma significativa a TFG mais baixas, correspondendo estes na nossa análise a 22% de todos os cálculos analisados. O facto de 52% dos doentes em estudo também apresentarem história de procedimentos prévios e 26% apresentarem anomalias do trato urinário, podem ser fatores implicados, visto que apresentam um mecanismo de dano renal perpetuado no tempo. O facto de a DRC e a nefrolitíase partilharem fatores de risco permite-nos entender a concomitância de mecanismos fisiopatológicos que podem estar a concorrer para esta hipótese.⁴⁶ Não esquecer, ainda, as limitações inerentes à avaliação da função renal através de valores de creatinina sérica. A impossibilidade de aquisição dos valores de creatinina sérica no mesmo *timing* também poderá constituir um fator de viés, visto que o impacto na função renal é muitas vezes transitório. Reeves *et al*⁴⁷, partindo do pressuposto que a fURS é uma técnica segura e eficaz em pacientes com DRC, comprovou que a função renal permaneceu estável ou melhorou no prazo mínimo de 6 meses e valor médio de 2 anos. Tal facto poderá explicar os resultados observados, tendo em conta que 54% dos doentes da nossa amostra apresentavam algum grau de DRC.

Por último, importa refletir acerca das limitações subjacentes ao nosso estudo. Por um lado, trata-se de um estudo retrospectivo, não controlado, o que por si só está mais suscetível a viés e condicionantes na seleção dos casos. Para uma maior robustez nos *outcomes* obtidos, seria

necessário nomeadamente um aumento da amostra, tempos de follow-up laboratoriais e imagiológicos semelhantes. O facto de este ter sido realizado apenas no CHUP também constitui uma limitação a ter em conta. No que respeita aos pressupostos pelos quais este estudo se guiou, essencialmente de aspetos metodológicos e clínicos, vários são os dignos de atenção. Tendo em conta a inclusão neste estudo de cálculos múltiplos, cuja densidade e seu desvio-padrão considerados na análise estatística, foram os calculados através da média ponderada, esta poderia ter sido feita por cálculo e não por procedimento. Como já referido neste manuscrito, para além da energia LASER utilizada, o tempo de utilização do mesmo parece constituir um aspeto de alta importância nesta temática. No entanto, fruto da incapacidade técnica de aquisição desta variável no nosso Centro, consideramos que seria um aspeto merecedor de igual investigação.

Conclusão

A fURS com LASER Holmium corresponde a um procedimento pouco invasivo, seguro e associado a uma taxa de SF satisfatória no tratamento de cálculos renais. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa na TFG no período pós-operatório na nossa série que inclui 52% de doentes com algum grau de doença renal pré-existente.

O volume dos cálculos constitui um preditor significativo da energia LASER Holmium utilizado para a sua fragmentação. Os cálculos de CaP necessitam menos energia para fragmentarem. Foi ainda, detetada uma correlação fraca da densidade média dos cálculos com a energia LASER, não tendo sido encontrada nenhuma associação significativa com a heterogeneidade.

A composição bioquímica dos cálculos é um preditor da taxa de *Stone-Free*, sendo que esta é mais elevada nos cálculos de ácido úrico e mais baixa nos cálculos de fosfato de cálcio.

O volume dos cálculos está inversamente relacionado com a taxa de SF; já a densidade e heterogeneidade dos cálculos não foram preditores de SF no nosso estudo.

Este estudo foi capaz de construir um modelo preditivo de qual a energia LASER a utilizar mediante o volume previsível de cálculo a fragmentar, que se mostra uma ferramenta capaz de auxiliar no planeamento cirúrgico e preditor dos melhores *outcomes* a obter.

Até à data, a nossa série institucional parece ser a única existente, que procura relacionar as variáveis em análise e que utiliza, para tal, os dados adquiridos de um programa de reconstrução tridimensional. Desafia-se a comunidade científica a usar este estudo como ponto de partida para a realização de outros, tendo em conta os resultados inovadores aqui demonstrados.

Referências bibliográficas

1. Khan A. Prevalence, Pathophysiological Mechanisms and Factors Affecting Urolithiasis. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(5):799-806.
2. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, et al. Epidemiology and Risk Factors in Urolithiasis. *Urol Int.* 2007; 79 (Suppl) 1:3-7.
3. Kittanamongkolchai W, Vaughan LE, Enders FT, et al. The Changing Incidence and Presentation of Urinary Stones Over 3 Decades. *Mayo Clinic Proc.* 2018; 93(3):291-299.
4. Turk C, Skolarikos A, Neisius A, et al. European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis. 2019 [consultado a 17 de Março 2020]. Disponível em: <https://uroweb.org/>.
5. Rezaee ME, Ward CE, Pollock M, Shetty SD. Association Between Multiple Chronic Conditions and Urolithiasis. *Int Urol and Nephrol.* 2017; 49(8):1361-1367.
6. Gupta A, Li S, Ji G, Xiong H, Peng J, Huang J. The Role of Imaging in Diagnosis of Urolithiasis and Nephrolithiasis—A Literature Review Article. *Yangtze Medicine.* 2019; 3, 301-312.
7. Nassir A, Saada H, Alnajjar T, Nasser J, Jameel W, Elmorsy S, et al. The impact of stone composition on renal function. *Urol Ann.* 2018; 10(2): 215–218.
8. Canat L, Atalay HA, Değirmenentepe RB et al. Stone Volume Measuring Methods: Should the CT Based Three-Dimensional-Reconstructed Algorithm Be Proposed as the Gold Standard? What Did the Three-Dimensional Printed Models Show Us?. *Arch Esp Urol.* 2019; 72 (6):596-601.
9. Molina WR, Marchini GS, Pompeo A, Seht D, Kim FJ, Monga M. Determinants of holmium:yttrium-Aluminum-Garnet Laser Time and Energy During Ureteroscopic Laser Lithotripsy. *Urology.* 2014; 83(4):738-44.
10. Celik S, Sefik E, Basmacı I, et al. A Novel Method for Prediction of Stone Composition: The Average and Difference of Hounsfield Units and Their Cut-Off Values. *International Urology and Nephrology.* 2018; 50(8):1397–1405.
11. Lu P, Chen K, Wang Z, et al. Clinical Efficacy and Safety of Flexible Ureteroscopic Lithotripsy Using 365 µm Holmium Laser for Nephrolithiasis: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *World J Urol.* 2020; 38(2):481-487.
12. Doizi S, Traxer O. Flexible Ureteroscopy: Technique, Tips and Tricks. *Urolithiasis.* 2018; 46(1):47-58.
13. Busby JE, Low RK. Ureteroscopic Treatment of Renal Calculi. *Urol Clin North Am.* 2004; 31(1): 89–98.
14. Cocuzza M, Colombo Jr JR , Cocuzza AL, et al. Outcomes of Flexible Ureteroscopic Lithotripsy with Holmium Laser for Upper Urinary Tract Calculi. *International Braz J Urol.* 2008; 34(2):143-150.
15. Proietti S, Knoll T, Giusti G. Contemporary ureteroscopic management of renal stones. *Int J Surg.* 2016; 36 (Pt D): 681-687.
16. Kruck S, Anastasiadis AG, Gakis G, et al. Flow Matters: Irrigation Flow Differs in Flexible Ureteroscopes of the Newest Generation. *Urol Res.* 2011; 39(6):483-486.
17. Knudsen BE. Laser Fibers for Holmium:YAG Lithotripsy: What Is Important and What Is New. *Urol Clin North Am.* 2019; 46(2):185-191.
18. Secker A, Rassweiler J, Neisius A. Future Perspectives of Flexible Ureteroscopy. *Curr Opin Urol.* 2019; 29(2):113-117.
19. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg.* 2009; 250(2):187-96.
20. Baboudjian M, Gondran-Tellier B, Abdallah R, et al. Predictive Risk Factors of Urinary Tract Infection Following Flexible Ureteroscopy Despite Preoperative Precautions to Avoid Infectious Complications. *World J Urol.* 2020; 38(5):1253-1259.
21. Fan S, Gong B, Hao Z, et al. Risk Factors of Infectious Complications Following Flexible Ureteroscope With a Holmium Laser: A Retrospective Study. *Int J Clin Exp Med.*

- 2015;8(7):11252–9.
22. Cheung MC, Yip SK, Lee FC, Tam PC. Outpatient Ureteroscopic Lithotripsy: Selective Internal Stenting and Factors Enhancing Success. *J Endourol.* 2000;14(7):559-64.
 23. Ofude M, Shima T, Yotsuyanagi S, Ikeda D. Stone Attenuation Values Measured by Average Hounsfield Units and Stone Volume as Predictors of Total Laser Energy Required During Ureteroscopic Lithotripsy Using Holmium:Yttrium-Aluminum-Garnet Lasers. *Urology.* 2017;102:48-53.
 24. Panthier F, Ventimiglia E, Berthe L, et al. How Much Energy Do We Need to Ablate 1 Mm³ of Stone During Ho:YAG Laser Lithotripsy? An in Vitro Study. *World J Urol.* 2020.
 25. Yamashita S, Kohjimoto Y, Iwahashi Y, et al. Noncontrast Computed Tomography Parameters for Predicting Shock Wave Lithotripsy Outcome in Upper Urinary Tract Stone Cases. *BioMed Res Int.* 2018; 2018: 9253952.
 26. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical Implications of Abundant Calcium Phosphate in Routinely Analyzed Kidney Stones. *Kidney Int.* 2004;66(2): 777–85.
 27. Teichman JM, Vassar GJ, Glickman RD. Holmium:yttrium-aluminum-garnet Lithotripsy Efficiency Varies With Stone Composition. *Urology.* 1998;52(3):392-7.
 28. Nakasato T, Morita J, Ogawa Y. Evaluation of Hounsfield Units as a Predictive Factor for the Outcome of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Stone Composition. *Urolithiasis.* 2015; 43(1):69–75.
 29. Williams JC Jr, Saw KC, Paterson RF, Hatt EK, McAteer JA, Lingeman JE. Variability of Renal Stone Fragility in Shock Wave Lithotripsy. *Urology.* 2003; 61(6): 1092–6.
 30. Cho SY. Current Status of Flexible Ureteroscopy in Urology. *Korean J Urol.* 2015;56(10):680-8.
 31. Yang B, Ning H, Liu Z, et al. Safety and Efficacy of Flexible Ureteroscopy in Combination With Holmium Laser Lithotripsy for the Treatment of Bilateral Upper Urinary Tract Calculi. *Urol Int.* 2017;98(4):418-424.
 32. Berardinelli F, Proietti S, Cindolo L, et al. A prospective multicenter European study on flexible ureterorenoscopy for management of renal stones. *Int Braz J Urol.* 2016; 42(3):479–486.
 33. Giusti G, Proietti S, Villa L, et al. Current Standard Technique for Modern Flexible Ureteroscopy: Tips and Tricks. *Eur Urol.* 2016; 70(1):188-194.
 34. Xu C, Song R, Jianga M, Qin C, Wang X, Zhang W. Flexible Ureteroscopy with Holmium Laser Lithotripsy: A New Choice for Intrarenal Stone Patients. *Urol Int.* 2015;94(1):93-8.
 35. Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Ureteroscopic Treatment of Lower Pole Calculi: Comparison of Lithotripsy in Situ and After Displacement. *J Urol.* 2002;168(1): 43-5.
 36. Macejko A, Okotie OT, Zhao LC, Liu J, Perry K, Nadler RB. Computed Tomography-Determined Stone-Free Rates for Ureteroscopy of Upper-Tract Stones. *J Endourol.* 2009;23(3):379-82.
 37. Lim SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Han DH. Treatment Outcomes of Retrograde Intrarenal Surgery for Renal Stones and Predictive Factors of Stone-Free. *Korean J Urol.* 2010;51(11):77-82.
 38. Erbin A, Tepeler A, Buldu I, Ozdemir H, Tosun M, Binbay M. External Comparison of Recent Predictive Nomograms for Stone-Free Rate Using Retrograde Flexible Ureteroscopy With Laser Lithotripsy. *J Endourol.* 2016; 30(11):1180–1184.
 39. Rippel CA, Nikkel L, Lin YK, et al. Residual Fragments Following Ureteroscopic Lithotripsy: Incidence and Predictors on Postoperative Computerized Tomography. *J Urol.* 2012;188(6):2246-51.
 40. Dragos LB, Somani BK, Sener ET, et al. Which Flexible Ureteroscopes (Digital vs. Fiber-Optic) Can Easily Reach the Difficult Lower Pole Calices and Have Better End-Tip Deflection: In Vitro Study on K-Box. A PETRA Evaluation. *J Endourol.* 2017; 31(7):630-637.

41. Humphreys MR, Shah OD, Monga M, *et al.* Dusting versus Basketing during Ureteroscopy—Which Technique is More Efficacious? A Prospective Multicenter Trial from the EDGE Research Consortium. *J Urol.* 2018; 199(5):1272–1276.
42. Matlaga BR, Chew B, Eisner B, *et al.* Ureteroscopic Laser Lithotripsy: A Review of Dusting vs Fragmentation with Extraction. *J Endourol.* 2018; 32(1):1-6.
43. Huang Z, Fu F, Zhong Z, Zhang L, Xu R, Zhao X. Flexible Ureteroscopy and Laser Lithotripsy for Bilateral Multiple Intrarenal Stones: Is This a Valuable Choice?. *Urology.* 2012; 80(4):800–4.
44. Ito H, Kawahara T, Terao H, *et al.* Predictive Value of Attenuation Coefficients Measured as Hounsfield Units on Noncontrast Computed Tomography During Flexible Ureteroscopy With Holmium Laser Lithotripsy: A Single-Center Experience. *J Endourol.* 2012; 26(9):1125–30.
45. Xiao Y, Li D, Chen L, *et al.* The R.I.R.S. Scoring System: An Innovative Scoring System for Predicting Stone-Free Rate Following Retrograde Intrarenal Surgery. *BMC Urol.* 2017;17(1):105.
46. Reeves T, Pietropaolo A, Gadzhiev N, Seitz C, Somani BK. Role of Endourological Procedures (PCNL and URS) on Renal Function: A Systematic Review. *Curr Urol Rep.* 2020;21(5):21.
47. Reeves T, Pietropaolo A, Somani BK. Ureteroscopy and Laser Stone Fragmentation Is Safe and Tends to Improve Renal Function in Patients With Chronic Kidney Disease: Prospective Outcomes With a Minimum Follow-Up of 6 Months. *J Endourol.* 2020;34(4):423-428.

Anexos

I – Tabelas

Tabela I – Representação detalhada dos resultados clínicos e laboratoriais obtidos apenas no período que precedeu o procedimento.

Doentes (n)		100
Género (n,%)	Feminino	62 (62%)
	Masculino	38 (38%)
Idade de realização do procedimento (anos) (média, δ)		58,5 \pm 13,4
Comorbilidades (n,%)	Hipertensão	64 (64%)
	Dislipidemia	44 (44%)
	Antiagregação/Hipocoagulação	30 (30%)
	Hiperurecemia	30 (30%)
	Obesidade	27 (27%)
	Diabetes Mellitus	22 (22%)
	Corticoterapia	7 (7%)
	Patologia Autoimune	5 (5%)
	Uso de Quimioterápicos	3 (3%)
	Resseção Intestinal prévia	2 (2%)
	Hiperparatiroidismo	2 (2%)
	Síndrome Intestino Curto	1 (1%)
	Cirurgia Bariática prévia	1 (1%)
IMC (Kg/(média, δ)) (n,%)		27,4 \pm 4,7
	Baixo peso (<18,5)	0
	Peso normal (18,5-24,9)	26 (27,7%)
	Excesso de peso (25-29,9)	41 (43,6%)
	Obesidade Grau I (30-34,9)	20 (21,3%)
	Obesidade Grau II (35-39,9)	7 (7,4%)
	Obesidade Mórbida	0
Anomalias do Trato Urinário (n,%)	Rim Hipofuncionante	15 (57,7%)
	Alterações da Árvore Excretora	5 (19,3%)
	Divertículos	4 (15,4)
	Rim Esponjoso Medular	1 (3,8%)
	Rim em Ferradura	1 (3,8%)
Cólica Renal Prévia (n,%)		77 (77%)
Idade da primeira cólica renal (anos) (mediana, AIQ)		40,5 (30-54)
Eliminação Espontânea de Cálculos e sua composição (n,%)	Simplex	6 (20%)
	Mista	8 (26,7%)
	Desconhecida	16 (53,3%)
Hematúria Prévia (n,%)		30 (30%)

ITU Prévia (n,%)		29 (29%)
Intervenção Prévia e de que tipo (n,%)	LEOC	37 (56,9%)
	NLPC	24 (36,9%)
	fURS	15 (23%)
Cálcio Ionizado Sérico (Mmol/L) (média, δ)		1,22 \pm 0,07
Ácido Úrico Sérico (mg/dL) (média, δ)		5,02 \pm 1,51
pH Urinário (média, δ)		6,3 \pm 1,0
Exame microbiológico positivo (n,%)		33(33%)

δ - Desvio padrão

Tabela II - Comparação entre os dados laboratoriais e imagiológicos, de interesse, no período pré e pós-operatório

		Pré-operatório	Pós-operatório	
Taxa de Filtração (n,%)	>90 mL/min	46 (46%)	32 (36,4%)	
	60-89 mL/min	41 (41%)	39 (44,3%)	
	30-59 mL/min	12 (12%)	16 (18,2%)	
	15-29	1 (1%)	1 (1,1%)	
	<15	0	0	
Rim (n,%)	Esquerdo	48 (48%)	30 (50,8%)	
	Direito	41 (41%)	26 (44,1%)	
	Bilateral	11 (11%)	3 (5,1%)	
Número de cálculos (n,%)	Únicos	44 (39,6%)	31 (50%)	
	Múltiplos	67 (60,4%)	31 (50%)	
Localização (n,%)	Esquerda	GCS	11 (11,6%)	3 (8,3%)
		GCM	21 (22,1%)	3 (8,3%)
		GCI	39 (41,0%)	29 (80,6%)
		Bacinete	24 (25,3%)	1 (2,8%)
	Direita	GCS	14 (14,7%)	7 (16,7%)
		GCM	18 (19,0%)	5 (11,9%)
		GCI	34 (35,8%)	24 (57,1%)
		Bacinete	29 (30,5%)	6 (14,3%)
Carga Litiásica Total (mediana, AIQ)	Volume	0,77 (0,42-1,51)	0,07 (0,03-0,24)	
	Densidade (UH)	388 (308-493)	253 (198-295)	
	δ (Densidade)	218 (147-319)	154 (112-187)	
Carga Litiásica Esquerda (mediana, AIQ)	Volume (0,61(0,38-1,25)	0,06 (0,02-0,14)	
	Densidade (UH)	395 (318-517)	245 (162-308)	
	δ (Densidade)	217 (158-364)	155 (87-197)	
Carga Litiásica Direita (mediana, AIQ)	Volume	0,61 (0,38-1,19)	0,09 (0,04-0,27)	
	Densidade (UH)	350 (288-449)	265 (201-308)	
	δ (Densidade)	221 (149-309)	158 (87-197)	
Volume não operável (n) (média, δ)			9 0,08 (0,06-0,14)	
Stone - Free (n,%)			41 (41%)	
Composição Bioquímica dos cálculos (n,%)	Mista de Ca		14 (14%)	
	CaOMH		24 (24%)	
	CaODH		3 (3%)	
	CaPh		33 (33%)	
	UA		22 (22%)	
	Cistina		3 (3%)	
	Estruvite		1 (1%)	

δ - Desvio padrão

Tabela III - Representação detalhada dos dados, de interesse, obtidos para cada procedimento cirúrgico.

Tempo de cirurgia (minutos) (mediana, AIQ)		86 (61-107)
Energia Laser (kJ) (mediana, AIQ)		15,7 (7,7-28,4)
Impulsos x (mediana, AIQ)		24,9 (11,4-37,8)
Cateter prévio (n,%)		23 (23%)
Cateter colocado e de que tipo (n,%)	Não Colocado	3 (3%)
	Mono J	11 (11%)
	Duplo J com fio	16 (16%)
	Duplo J	70 (70%)
Bainha Ureteral colocada e de que tipo (n,%)	Não colocada	3 (3%)
	I 1-13	21 (21%)
	I 2-14	76 (76%)
Tempo de internamento (dias) (mediana, AIQ)		3 (2-5)
Complicações segundo Clavien-Dindo (n,%)	Sem complicações	77 (77%)
	I	16 (69,6%)
	II	5 (21,7%)
	III	2 (8,7%)
	IV	0
	V	0
Tipo de complicações (n,%)	Febre	8 (8%)
	Hematúria Prolongada	15 (15%)
	Descompensação Patologia Crónica	3 (3%)
	ITU	4 (4%)
	Infeção Ferida Operatória	1 (1%)
	Pneumonia Nosocomial	1 (1%)
	Laceração do Ureter	1 (1%)
	Hidro-ureteronefroze Severa	1 (1%)

Tabela IV – Modelo de regressão logística uni e multivariado do impacto do volume e/ou da densidade média dos cálculos na energia cumulativa do LASER.

Energia cumulativa do LASER (kJ)	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	Estimativa	p	R ²	Estimativa	p	R ²
<u>Volume (cm³)</u>	8,17+12,61 · (volume)	<0,001	0,4786	6,3+11,56 · (volume) *	<0,001	0,5222
<u>Densidade (HU)</u>	5,78+3,35 · (densidade · 100)	0,002	0,0986			

* -6,84 kJ nos cálculos cuja composição bioquímica contenha cálcio.

A análise multivariada foi realizada ajustando a densidade, heterogeneidade e número de cálculos.

A negrito encontram-se os valores p estatisticamente significativos (p<0,05). Os valores p obtidos, são os comparados entre os cálculos de composição cálcica e de ácido úrico.

Tabela V – Modelo de regressão logística uni e multivariada do impacto da composição bioquímica dos cálculos na energia cumulativa do LASER.

Energia cumulativa do LASER (kj)	Análise Univariada				Análise Multivariada			
	Estimativa	p	IC a 95%	R ²	Estimativa	p	IC a 95%	R ²
<u>Cálculos mistos de Cálcio</u>	-0,08	0,99	[-10.55, 10.39]	0,0675	-1,32	0,74	[-9.14, 6.50]	0,5232
<u>CaOMH</u>	-6,28	0,17	[-15.31, 10.39]		-6,51	0,08	[-13.73, 0.70]	
<u>CaPH</u>	-9,27	0,03	[-17.70, 0.84]		-9,56	0,004	[-15.99, -3.14]	

A análise multivariada foi realizada ajustando o volume, densidade, heterogeneidade e número de cálculos. A negrito encontram-se os valores p estatisticamente significativos ($p < 0,05$). Os valores p obtidos, são os resultantes da comparação entre a composição em cálcio dos cálculos com a de ácido úrico.

Tabela VI – Comparação entre a composição bioquímica dos cálculos e o status de Stone-Free.

Composição		AU	Mista	CaOMH	CaPH	Total
Stone-Free						
Não	Contagem	7	11	15	19	52
	Contagem Esperada	12,3	7,9	13,4	18,4	52,0
Sim	Contagem	15 *	3*	9*	14*	41
	Contagem Esperada	9,7	6,17	10,6	14,5	41,0
Total		22	14	24	33	93

* $\chi^2 = 6,79$; $p = 0,009$

* $\chi^2 = 8,56$; $p = 0,036$

Tabela VII – Análise univariada e multivariada da associação entre a composição bioquímica dos cálculos e o status de *Stone-Free*.

<i>Stone-Free</i>	Análise Univariada				Análise Multivariada			
	p	OR	IC a 95%	χ^2	p	OR	IC a 95%	χ^2
Cálculos mistos de Cálcio	0,01	0,13	[-10.55, 10.39]	8,81	0,019	0,12	[0,02-0,70]	24,65
CaOMH	0,04	0,28	[0,99-1,00]		0,03	0,19	[0,04-0,88]	
CaPH	0,07	0,34	[0,11-1,07]		0,05	0,25	[0,06-1,00]	

A análise multivariada foi realizada ajustando o volume, a densidade, heterogeneidade e número de cálculos.

A negrito encontram-se os valores p estatisticamente significativos ($p < 0,05$). Os valores p obtidos, são os resultantes da comparação entre a composição em cálcio dos cálculos com a de ácido úrico.

Tabela VIII – Análise uni e multivariada da associação entre as variáveis citadas e o status de Stone-Free.

Stone - Free	Análise Univariada				Análise Multivariada			
	p	OR	IC a 95%	χ^2	p	OR	IC a 95%	χ^2
<u>Volume (cm³)</u>	0,03	0,48	[0,25 - 0,92]	6,43	0,27	0,60	[0,25-1,49]	24,65
<u>Densidade (HU)</u>	0,1	1,00	[0,99-1,00]	3,13	0,59	1,00	[0,99-1,01]	
<u>Heterogeneidade</u>	0,09	1,00	[0,99-1,00]	3,02	0,42	1,00	[0,98-1,01]	
<u>Energia laser (KJ)</u>	0,1	1,00	[0,99-1,00]	4,09	0,33	1,00	[1,00-1,00]	
<u>Cálculos Múltiplos</u>	0,005	0,29	[0,12-0,68]	8,38	0,01	0,27	[0,10-0,74]	

A análise multivariada foi realizada ajustando todas as variáveis descritas na tabela.

A negrito encontram-se os valores p estatisticamente significativos ($p < 0,05$). Os valores p obtidos, são os resultantes da comparação entre a composição em cálcio dos cálculos com a de ácido úrico.

Tabela IX– Comparação entre o status de *Stone-Free* e a quantidade de cálculos abordados cirurgicamente (únicos/ múltiplos).

Número Cálculos		Cálculos Únicos	Cálculos Múltiplos	Total
<i>Stone-Free</i>				
Não	Contagem	17	45	62
	Contagem Esperada	24,6	37,4	62,0
Sim	Contagem	27 *	22	49
	Contagem Esperada	19,4	29,6	49,0
Total		44	67	111

* $\chi^2 = 8,8$; $p = 0,003$

2- Figuras

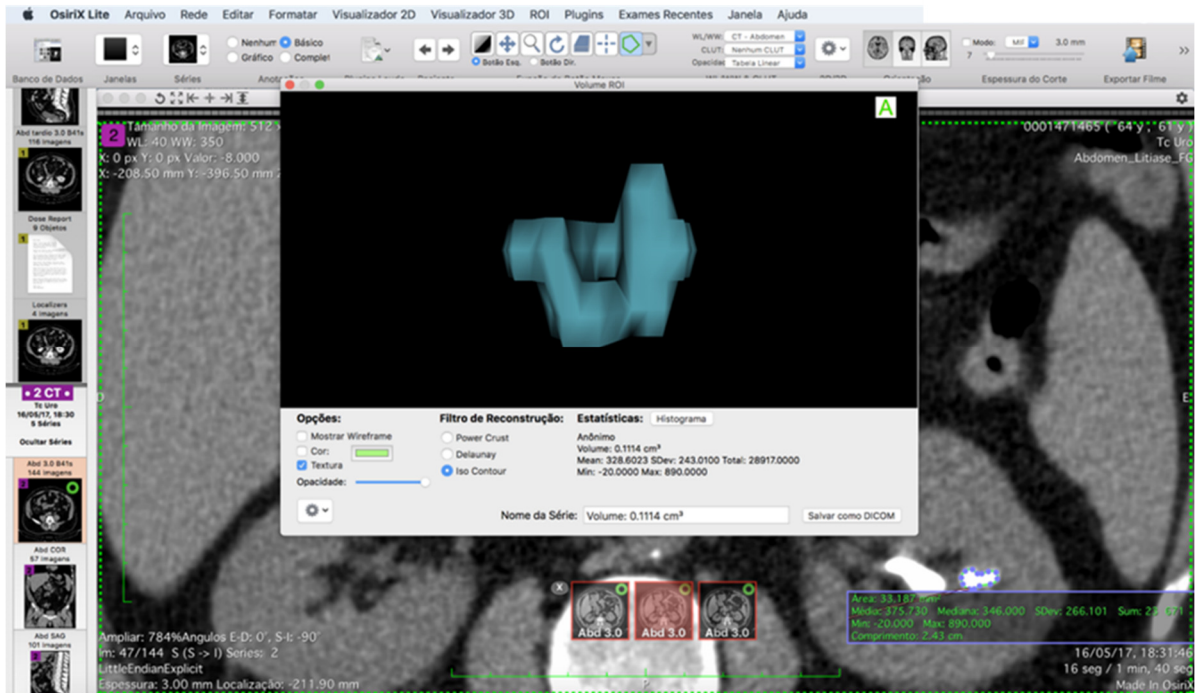


Figura 1 – Representação do método de reconstrução tridimensional dos cálculos renais em estudo, com demonstração da forma de aquisição automática das variáveis requisitadas para este estudo (volume, densidade média e desvio padrão da densidade) através da exposição do monitor de trabalho do OsiriX Lite v.10. Destaque, para o canto inferior direito da imagem que ilustra o modo de delimitação dos cálculos, efetuada nos cortes transversais da tomografia computadorizada, em intervalos de 2,5 mm.

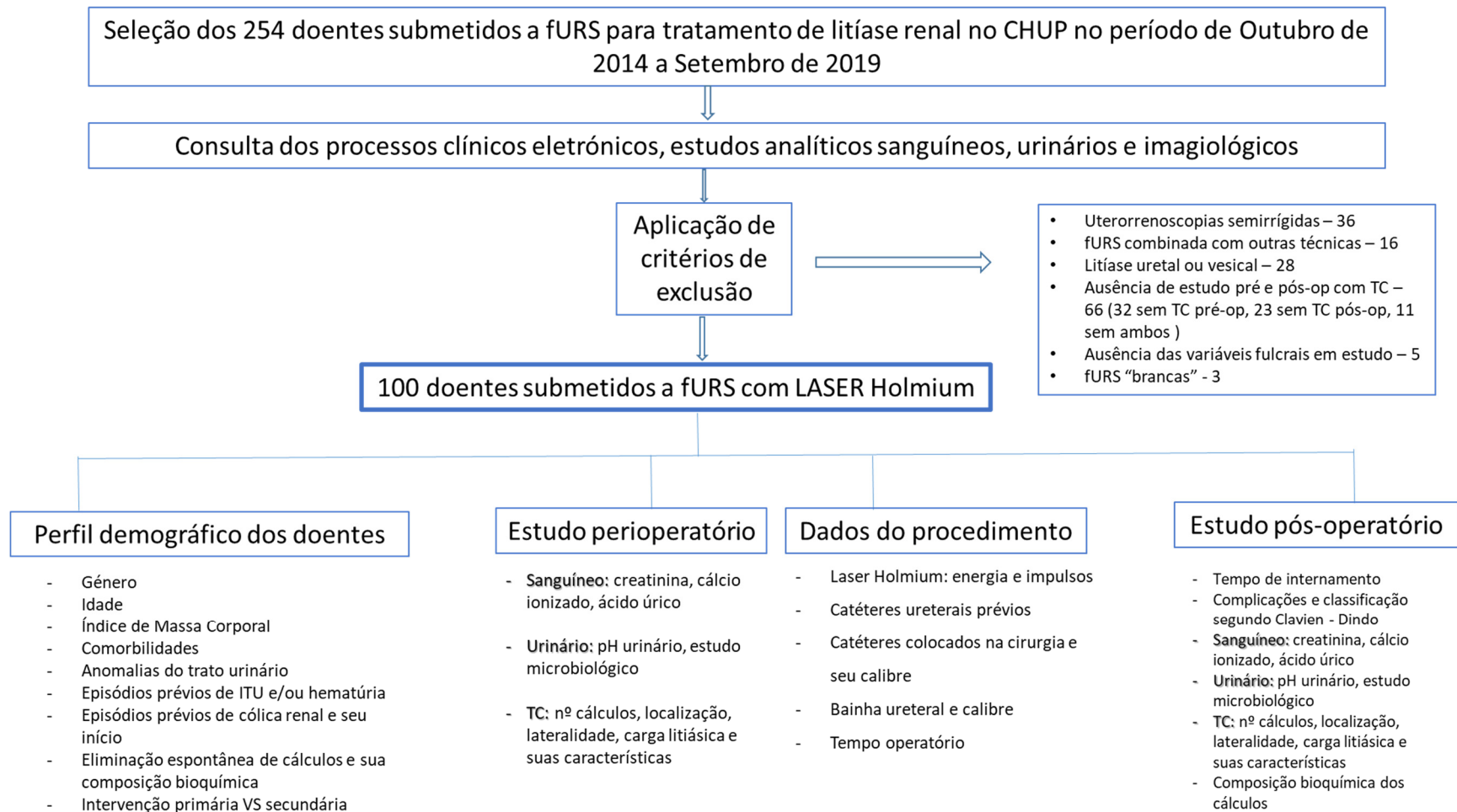


Figura 2 – Representação esquemática da metodologia adotada na realização deste estudo, bem como, enumeração das variáveis de interesse.

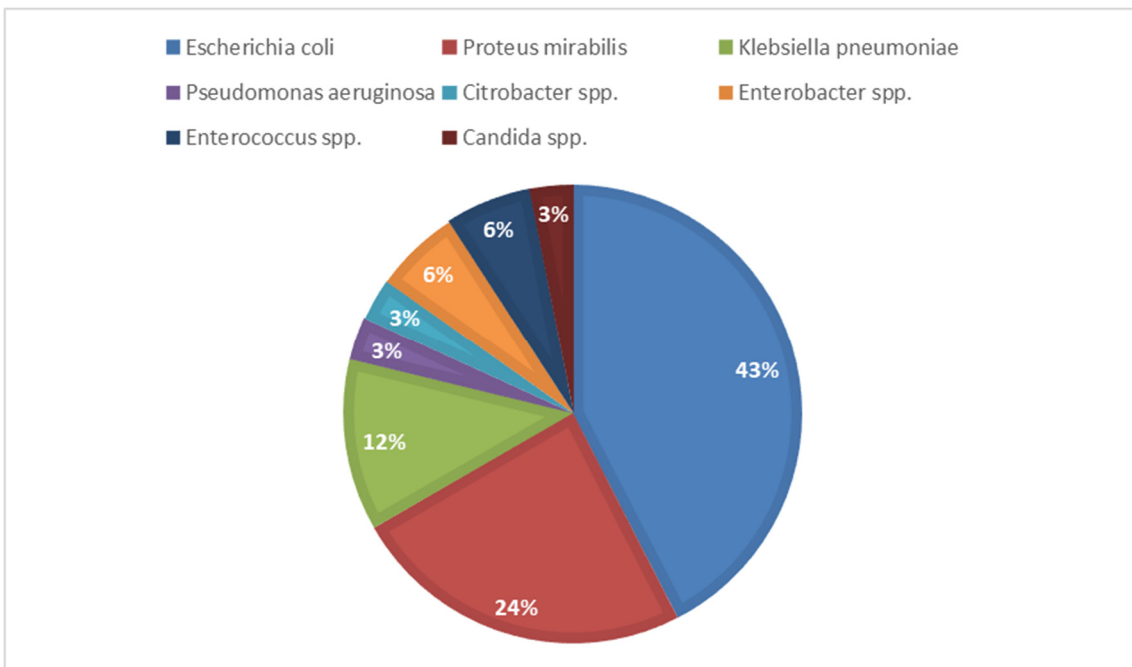


Figura 3 – Discriminação dos microrganismos isolados no estudo microbiológico urinário pré-operatório.

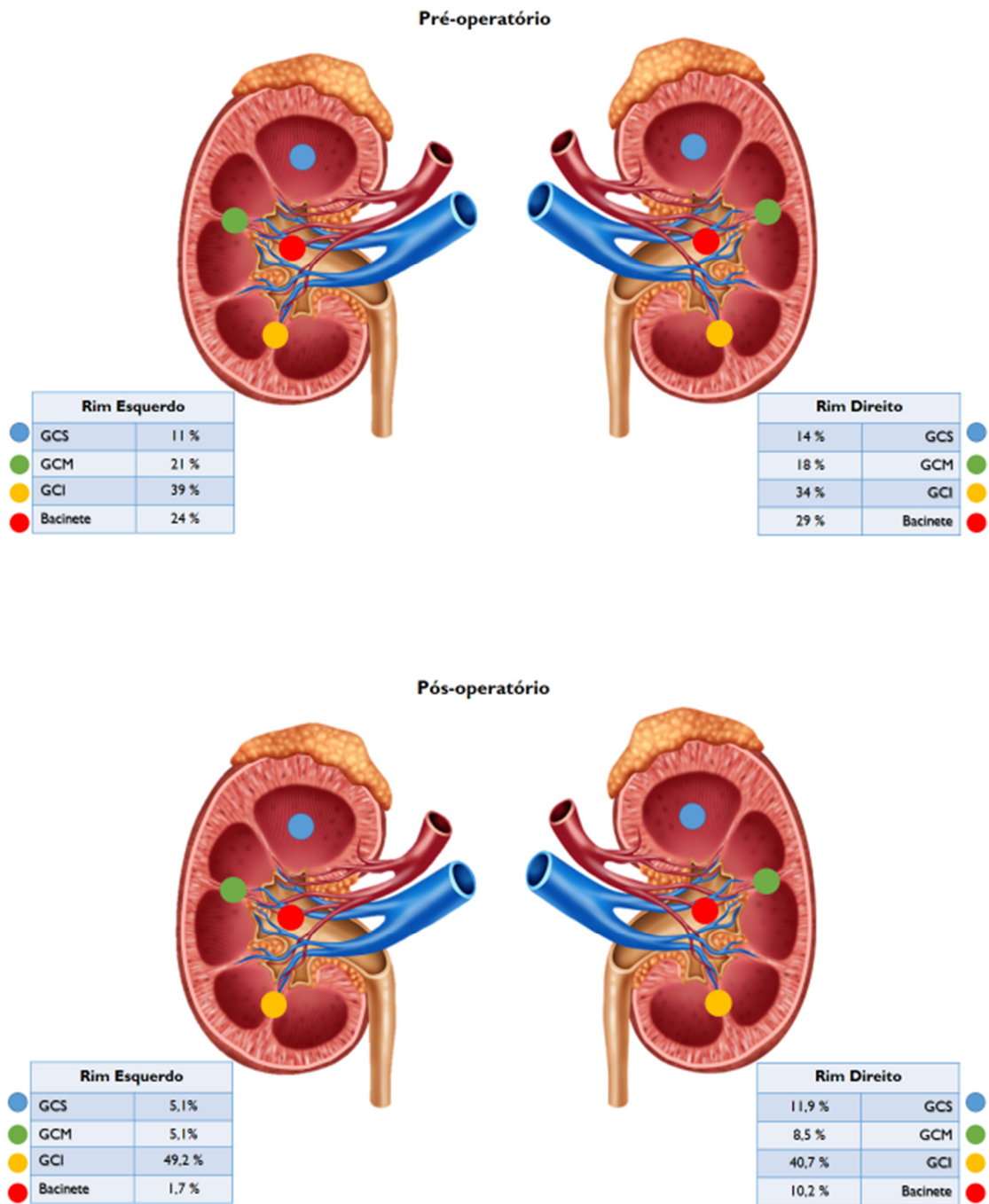


Figura 4 – Distribuição dos cálculos renais, por localização e lateralidade, no período pré-operatório e pós-operatório.

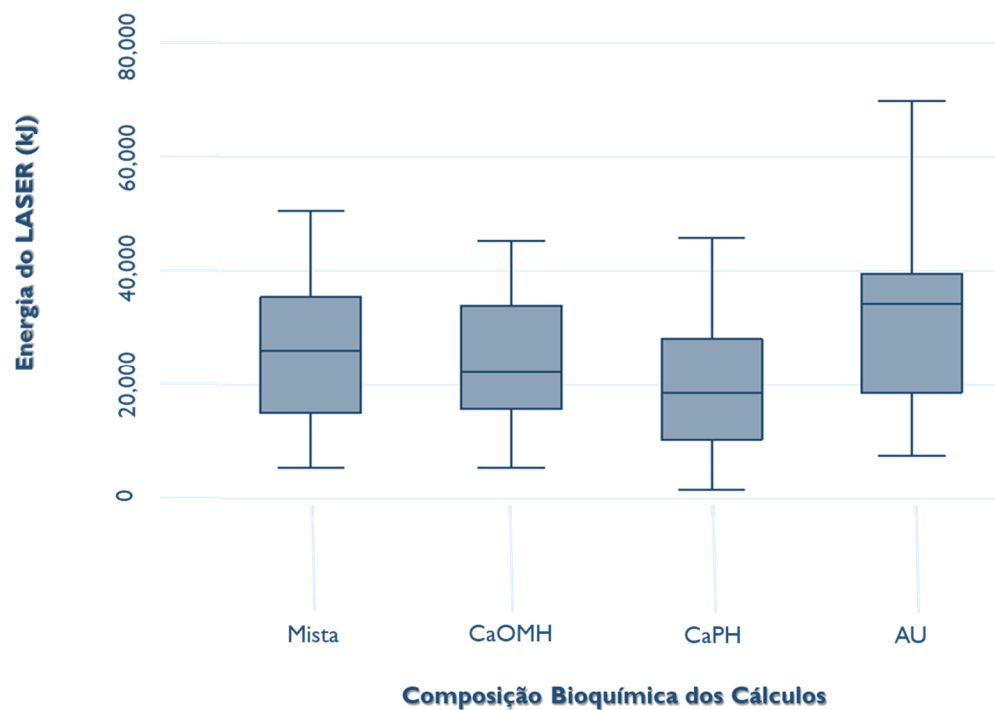


Figura 5 – Distribuição da energia cumulativa do laser ajustada ao volume tendo em conta a composição bioquímica dos cálculos.

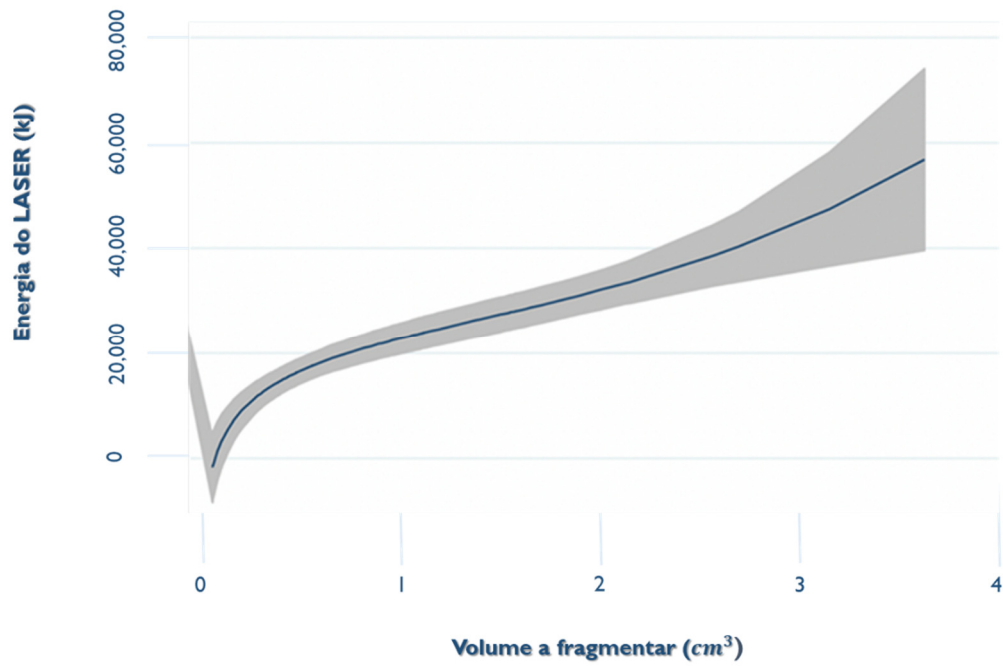


Figura 6 – Modelo preditivo de qual a energia LASER a utilizar mediante o volume previsível de cálculo a fragmentar.

Tratamento de Litíase Renal com Ureterorenoscopia Flexível: Preditores de Energia e Impulsos utilizados na Litotricia com LASER Holmium

Catarina Filipa dos Santos Reis

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

