GIOVANNI SCALA MARCHINI

**Influência do cálculo ureteral silencioso sobre a
função renal antes e após o tratamento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mazzucchi

Co-orientador: Dr. Fábio Carvalho Vicentini

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marchini, Giovanni Scala

Influência do cálculo ureteral silencioso sobre a função renal antes e após o
tratamento / Giovanni Scala Marchini. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: Eduardo Mazzucchi.

Coorientador: Fábio Carvalho Vicentini.

Descritores: 1.Cálculo ureteral silencioso 2.Assintomático 3.Função renal
4.Tratamento 5.Litíase

USP/FM/DBD-447/15

Dedicatória

Aos meus pais, **Cibele e Evaldo**, pelo incentivo constante para que me dedicasse à Medicina em todas as suas esferas, buscando incansavelmente a excelência, sem perder na essência a humildade e o humanismo. Os maiores exemplos de sabedoria e bondade que um filho poderia ter.

Ao meu irmão, **Ernani**, pela presença marcante nos momentos mais importantes de minha vida. Meu modelo de caráter e perseverança. Junto à sua esposa **Mariana**, fontes de amizade e confiança inesgotáveis.

À minha futura esposa, **Tatiane**, pelo apoio incondicional em todo nosso percurso juntos. Modelo de paciência, carinho, amor e afeto. A pessoa que dá sentido ao presente e inspira o futuro.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. **Miguel Srougi**, Professor Titular de Urologia da FMUSP, pelo constante incentivo acadêmico, intelectual, financeiro e moral, e por ser um modelo de médico.

Ao Prof. Dr. **William Carlos Nahas**, Professor Titular de Urologia da FMUSP, pelo aprimoramento acadêmico e pelas lições de vida.

Ao Prof. Dr. **Eduardo Mazzucchi**, Chefe do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pelas oportunidades profissionais oferecidas, pela atuação como verdadeiro mentor, por sua orientação com extraordinária excelência, e por sua postura ética e honrosa.

Ao Prof. Dr. **Alberto A. Antunes**, Chefe da Pós-graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela aprovação da realização deste trabalho e pelo apoio acadêmico integral.

Ao Prof. Dr. **Homero Bruschini**, Professor Associado, Chefe da Clínica Urológica do HC-FMUSP e ex-Chefe da Pós-graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pelos valiosos conselhos de vida e por aprovar a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. **Manoj Monga**, Chefe do Setor de Endourologia da Cleveland Clinic Foundation, por sua contribuição em minha formação ética, profissional e pessoal, por me guiar em momentos difíceis, por aparar arestas de minha vida acadêmica, e por me tornar uma pessoa melhor.

Ao Dr. **Fábio César Miranda Torricelli**, escudeiro fiel, companheiro de trabalho incansável, por sua ajuda nesta tese, pelos conselhos de vida, e pela oportunidade de aprendizado e crescimento ao lado de um amigo de confiança.

Aos Drs. **Alexandre Danilovic, Fábio Carvalho Vicentini, Artur Henrique Brito, César Câmara, Nídia Pinheiro e Sabrina Reis**, colegas do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela amizade, apoio e troca de conhecimentos.

À Sra. **Elaine Brasil** e Sr. **Renato Santos**, enfermeiros da litotripsia e colegas do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pelo auxílio técnico e operacional.

À Sra. **Elisa de Arruda Cruz da Silva**, secretária da Pós-Graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela ajuda, orientação e apoio durante a realização desta tese.

Aos funcionários do ambulatório e da enfermaria da Divisão de Urologia do HC-FMUSP pela atenção e apoio logístico, representados pela Sra. **Maria Madalena Quintino** e Sra. **Maria de Lourdes Possari**.

A todos os pacientes do HC-FMUSP, que humildemente depositaram sua confiança em nós durante seu tratamento no período do estudo.

A todos que direta e indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

“Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância.”

Sócrates

Esta tese segue:

As recomendações do Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, segundo o Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias, elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^aed. – São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação - SBD/FMUSP, 2011.

As normas de referências bibliográficas adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Indexed in Index Medicus*.

O Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 2009.

Sumário

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Litíase urinária – contexto epidemiológico	2
1.2	Litíase ureteral e renal – tendências distintas	10
1.3	Litíase urinária – apresentação clínica	14
2	OBJETIVOS	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	Cálculo ureteral silencioso	19
3.2	Impacto do cálculo ureteral silencioso na função renal	21
3.3	Papel da cintilografia renal na avaliação da cólica nefrética	30
4	MATERIAL E MÉTODO	37
4.1	Pacientes	38
4.2	Método	39
4.3	Análise estatística	44
4.4	Ética	47
5	RESULTADOS.....	48
5.1	População do estudo	49
5.2	Dados demográficos	51
5.3	Diagnóstico do cálculo ureteral silencioso	54
5.4	Dados do cálculo ureteral, da anatomia e função renal	56
5.5	Tratamento do cálculo ureteral silencioso.....	58
5.6	Fatores impactantes na função renal inicial	60
5.7	Evolução da anatomia e da função renal	63
5.8	Fatores impactantes na evolução da função renal ao ^{99m} Tc-DMSA	68
6	DISCUSSÃO	71
7	CONCLUSÕES	84
8	REFERÊNCIAS	86
9	ANEXOS	97

Listas

Siglas e Abreviaturas

ASA	Risco Anestésico - Sociedade Americana de Anestesiologia
AUA	Sociedade Americana de Urologia
Cr	Creatinina sérica
DataSUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DM	Diabetes Melitus
DP	Desvio Padrão
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corpórea
LECO	Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque
NHANES	<i>“National Health and Nutrition Examination Survey”</i>
IC	Intervalo de Confiança
IRC	Insuficiência Renal Crônica
NIS	<i>“Nationwide Inpatient Sample”</i>
NR	Não Relatado
OR	<i>“Odds Ratio”</i>
RFG	Ritmo de Filtração Glomerular
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada de Abdome e Pelve
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UH	Unidades Hounsfield

USG	Ultrassonografia
US\$	Dólares Americanos
VLP	Vídeo-Laparoscópica
^{99m}Tc -DMSA	Cintilografia Renal Estática com Ácido Dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável
^{99m}Tc -DTPA	Cintilografia Renal Dinâmica com Ácido Dietileno-Triamino-Pentacético marcado com tecnécio 99 metaestável
^{99m}Tc -MAG ₃	Cintilografia Renal com Mercaptoacetiltriglicina marcada com tecnécio 99 metaestável

Símbolos

>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
-	menos
+	mais
%	porcentagem
m	metro
mm	milímetro
mg/dL	miligrama por decilitro
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
±	mais ou menos
X	versus

Figuras

	página
Figura 1 - Tendência mundial de aumento na prevalência de litíase urinária, acompanhada de uma diminuição na proporção homem:mulher.	3
Figura 2 - Impacto da obesidade na prevalência de litíase, com diferente magnitude em indivíduos do sexo masculino e feminino.	5
Figura 3 - Evolução do número absoluto (amarelo) e da prevalência (azul) de internação por litíase no Brasil (SUS) entre 1998 e 2012.	7
Figura 4 - Evolução do número absoluto (escala da esquerda - linhas) e relativo (direita - barras) de internações por litíase no Brasil (SUS) entre 1998 e 2012 para o sexo masculino (azul) e feminino (roxo).	9
Figura 5 - Tendência de aumento de internações por litíase nos EUA, considerando a localização do cálculo (A) e o gênero (B).	11
Figura 6 - Tendências no número absoluto (A) e relativo (B) dos diversos tipos de procedimentos para tratamento de cálculo urinário realizados no Brasil pelo SUS em regime de internação entre 1998 e 2012.	13
Figura 7 - Diagrama esquemático do desenho do estudo em suas diversas fases.	41
Figura 8 - Diagrama demonstrando a entrada e saída de pacientes do estudo.	50
Figura 9 - “Box-plot” dos principais dados demográficos dos pacientes.	52
Figura 10 - Influência dos fatores pré-operatórios na função renal à cintilografia renal inicial evidenciou correlação significativa com a espessura do parênquima renal (A) e hidronefroze (B) ...	62
Figura 11 - Evolução média da creatinina sérica, ritmo de filtração glomerular e função renal dos 26 pacientes do estudo.	66
Figura 12 - Evolução da hidronefroze dos 26 pacientes do estudo.	67
Figura 13 - Impacto das variáveis contínuas (A) e categóricas (B) na manutenção da função renal obtida na cintilografia com ^{99m} Tc-DMSA com 12 meses de pós-operatório.	70

Tabelas

	página
Tabela 1 - Estudos mais relevantes tratando do tema cálculo ureteral silencioso.....	20
Tabela 2 - Dados demográficos da população do estudo.....	53
Tabela 3 - Dados do diagnóstico do cálculo ureteral silencioso.....	55
Tabela 4 - Dados do cálculo ureteral, da anatomia e função renal da população do estudo.....	57
Tabela 5 - Dados do tratamento do cálculo ureteral silencioso.....	59
Tabela 6 - Análise da influência dos fatores pré-operatórios na função renal à cintilografia renal inicial com testes de Pearson, ANOVA e Regressão Múltipla.....	61
Tabela 7 - Evolução da anatomia e da função renal da população global do estudo.....	65
Tabela 8 - Impacto das variáveis contínuas (análise de Regressão Logística) e categóricas (teste Exato de Fisher) na manutenção do ^{99m} Tc-DMSA com 12 meses de pós-operatório.....	69

Resumo

Marchini GS. *Influência do cálculo ureteral silencioso sobre a função renal antes e após o tratamento* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O cálculo ureteral pode ser silencioso em até 5,3% dos casos. Sua história natural e o real risco à função renal foram pouco estudados.

Objetivo: Avaliar o impacto do cálculo ureteral silencioso sobre a função renal antes e após o tratamento, procurando por fatores preditivos de uma melhor evolução. **Material e Método:** O cálculo ureteral silencioso foi definido como aquele em que o paciente não apresentava nenhum sintoma subjetivo ou objetivo a ele relacionado. Os pacientes com cálculo ureteral silencioso foram prospectivamente incluídos no estudo, sendo avaliados com ^{99m}Tc -DMSA, creatinina sérica (Cr), ritmo de filtração glomerular (RFG) e ultrassonografia (USG) no pré-tratamento, três e 12 meses após o mesmo. Pacientes que receberam tratamento fora de nossa instituição e aqueles com avaliação peri-operatória incompleta foram excluídos. A análise estatística incluiu os testes de ANOVA, Qui-quadrado/Fisher, e regressão logística/múltipla. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. **Resultados:** Entre jan/2006 e jan/2014, 26 pacientes com cálculo ureteral silencioso, correspondendo a 2,1% de todos os cálculos ureterais tratados, preencheram os critérios de inclusão do estudo. Treze pacientes eram do sexo feminino, com idade média de $59,3 \pm 11,3$ anos. O diagnóstico do cálculo foi relacionado a uma causa urológica em 14 (53,8%) casos. O diâmetro e densidade média dos cálculos era de $11,8 \pm 2,8$ mm e 1201 ± 272 UH, respectivamente. Apenas dois pacientes não apresentavam hidronefrose ao USG inicial e a espessura média do parênquima renal era $10,7 \pm 4,1$ mm. Os valores médios pré-operatórios de Cr, RFG e ^{99m}Tc -DMSA foram $1,24 \pm 0,87$ mg/dl, $72,5 \pm 25,2$ mL/min e $33,4 \pm 16,7\%$, respectivamente. Vinte (77%) pacientes apresentavam ^{99m}Tc -DMSA $< 45\%$ no exame inicial. Regressão múltipla revelou que idade ($p = 0,041$) e espessura do parênquima renal ($p = 0,001$) predizem o valor do ^{99m}Tc -DMSA inicial. Quando comparados com os valores pré-operatórios, a Cr ($p = 0,89$), o RFG ($p = 0,48$) e a função renal ao ^{99m}Tc -DMSA ($p = 0,19$) permaneceram inalterados com três e 12 meses após o tratamento. A hidronefrose apresentou melhora três meses após o tratamento ($p < 0,01$), mas manteve-se inalterada no período entre três e 12 meses ($p = 0,06$). Nenhuma variável pré-operatória foi capaz de prever uma variação $> 5\%$ do ^{99m}Tc -DMSA entre pré e pós-operatório, sendo que o tamanho do cálculo ($p = 0,12$) e tempo para tratamento ($p = 0,15$) tiveram influência marginal. **Conclusão:** O cálculo ureteral silencioso está associado à diminuição da função renal e algum grau de hidronefrose já ao diagnóstico. Idade, espessura do parênquima renal e grau de hidronefrose predizem o valor inicial do ^{99m}Tc -DMSA. Enquanto a hidronefrose regride após a remoção do cálculo, a função renal se mantém inalterada. Nenhum fator conseguiu prever significativamente a evolução da função renal ao ^{99m}Tc -DMSA doze meses após o tratamento.

Descritores: cálculo ureteral silencioso; assintomático; função renal; tratamento; litíase

Summary

Marchini GS. *The burden of silent ureteral stones on renal function before and after treatment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Introduction: Ureteral stones may be asymptomatic in 0.3-5.3% of patients. The natural history and the disease influence on renal function have been poorly studied. **Objective:** to evaluate the impact of silent ureteral stone on renal function before and after treatment, searching for predictive factor of better outcomes. **Material and Method:** A ureteral stone was defined as silent if the patient had no subjective/objective symptoms related to the calculus. Patients with a silent ureteral stone were prospectively enrolled in the study. Patients were evaluated with ^{99m}Tc -DMSA scintigraphy, serum creatinine (Cr), Cr clearance (CrCl) and ultrasound (USG) pre and post-operatively on months three and 12. Patients treated outside our institution or with incomplete perioperative evaluation were excluded. ANOVA, Chi-square/Fisher test, and regression analysis were used. Significance was set at $p < 0.05$. **Results:** Between Jan/06-Jan/14, 26 patients with silent ureteral stones met our inclusion criteria, comprising 2.1% of all ureteral stones treated at our institution. Half of patients were female, mean age was 59.3 ± 11.3 years-old. Stone diagnosis was related to a urological cause in 14 (53.8%) cases. Mean stone diameter and density were 11.8 ± 2.8 mm and 1201 ± 272 HU, respectively. Only two patients had no hydronephrosis at initial USG evaluation and mean renal parenchyma thickness was 10.7 ± 4.1 mm. Mean preoperative Cr, CrCl and ^{99m}Tc -DMSA were 1.24 ± 0.87 mg/dL, 72.5 ± 25.2 mL/min and $33.4 \pm 16.7\%$, respectively. Twenty (77%) patients had ^{99m}Tc -DMSA $< 45\%$ at initial examination. Multiple regression revealed age ($p = 0.041$) and renal parenchyma thickness ($p = 0.001$) to predict initial ^{99m}Tc -DMSA. When compared to preoperative values, Cr ($p = 0.89$), CrCl ($p = 0.48$) and ^{99m}Tc -DMSA ($p = 0.19$) remained unaltered three and 12 months postoperatively. Hydronephrosis improved from before to three months after treatment ($p < 0.01$), but remained unchanged from three to 12 months ($p = 0.06$). No preoperative variable was able to predict a $> 5\%$ variation on ^{99m}Tc -DMSA from pre to postoperative periods, though stone size ($p = 0.12$) and time to treatment ($p = 0.15$) had a marginal influence. **Conclusion:** Silent ureteral stones are associated with decreased renal function and hydronephrosis already at diagnosis. Age, renal parenchyma thickness and degree of hydronephrosis predict initial ^{99m}Tc -DMSA. Hydronephrosis tends to diminish after stone removal, while renal function remains stable. No preoperative factor significantly predicted renal function progression twelve months postoperatively.

Descriptors: silent ureteral stone, asymptomatic, renal function, treatment, lithiasis.

1 Introdução

1.1 Litíase urinária – contexto epidemiológico

A litíase urinária é patologia com prevalência elevada e crescente na população mundial^[1,2]. A pesquisa Norte-Americana denominada NHANES, “*National Health and Nutrition Examination Survey*”, mantém-se como a principal fonte de informações referenciadas globalmente. Dados do NHANES evidenciaram que a prevalência de cálculo urinário aumentou de 3,8% entre 1976-1980 para 8,8% entre 2007-2010^[1,2]. Além disso, o estudo revelou uma diminuição na proporção homem:mulher de 1,75:1,0 para 1,47:1,0 (Figura 1).

Figura 1 - Tendência mundial de aumento na prevalência de litíase urinária, acompanhada de uma diminuição na proporção homem:mulher^[1,2]

A explicação para esses achados é motivo de debate. O uso mais liberal de exames de imagem, em especial a tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia (USG), poderia contribuir para o aumento da prevalência ao se diagnosticar mais casos assintomáticos. Entretanto, não explicaria um aumento de respostas positivas à segunda pergunta do questionário do NHANES: “Quantas vezes você já eliminou um cálculo urinário?” - nem a tendência de maior aumento nas mulheres. Após análise de regressão dos dados, os mesmos autores identificaram fatores associados a uma maior prevalência de litíase: sexo masculino, raça branca, idade avançada, obesidade, menor poder aquisitivo, diabetes, e gota^[1,2]. Entretanto, pelos estudos do NHANES serem desenhados como cortes transversais, os fatores acima possuem apenas uma associação com a litíase, não sendo possível estabelecer uma relação de causa-efeito. Como esses cortes transversais foram realizados em diversos períodos ao longo do tempo, observou-se ainda que, apesar da prevalência de litíase ser maior na raça branca e em homens, o aumento mais acentuado ocorreu em negros e nas mulheres.

O aumento da prevalência de litíase tem, provavelmente, origem multifatorial. Um dos fatores associados ao seu aumento é a obesidade, definida como índice de massa corpórea (IMC) $>30\text{Kg/m}^2$. Em 2010, enquanto indivíduos com IMC normal tinham 6,1% de prevalência de litíase, os obesos apresentavam 11,2%^[1]. Outro fato notório é que a obesidade impacta mais o sexo feminino do que o masculino no tocante à prevalência de litíase, sendo a relação homem:mulher de 1,77:1,0 em indivíduos com IMC normal e 1,34:1,0 em obesos (Figura 2).

Figura 2 - Impacto da obesidade na prevalência de litíase, com diferente magnitude em indivíduos do sexo masculino e feminino^[1]

Um panorama sobre a prevalência da litíase urinária no Brasil é mais difícil de ser traçado, pois não dispomos de dados populacionais confiáveis sobre a doença. Pesquisas periódicas a exemplo das realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)^[3] não abrangem o tema cálculo renal em nenhuma de suas esferas. No tocante às internações por litíase, dados sobre o sistema de saúde suplementar são de acesso restrito. Por outro lado, fontes como o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS)^[4] e o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)^[5] do Ministério da Saúde fornecem dados referentes às internações hospitalares em leitos públicos do SUS. Em 2012, o SUS contava com 326 mil leitos^[5] e aproximadamente 70% da população brasileira utilizava de alguma forma o sistema público como meio de acesso à saúde^[6]. O número total de internações por litíase urinária entre 1998 e 2012 ultrapassou um milhão de casos. Houve uma elevação de 15,7% no período, com aproximadamente 58 mil internações em 1998 e mais de 67 mil hospitalizações em 2012^[4,5]. Apesar do aumento no número absoluto, ao ajustá-lo para a população, a prevalência de internações por litíase manteve-se estável em torno de 0,035% ao longo dos quinze anos analisados^[7] (Figura 3).

Figura 3 - Evolução do número absoluto (amarelo) e da prevalência (azul) de internação por litíase no Brasil (SUS) entre 1998 e 2012^[7]

Esse achado difere dos dados mundiais, em parte pelo fato da estatística brasileira não fazer referência aos números ambulatoriais nem aos de saúde suplementar, utilizado por significativa parcela da população. Desde 1998, o número de internações pelo sexo feminino é maior que no sexo masculino. Ao se ajustar tais números para a população no período estudado, observamos que enquanto no sexo masculino houve redução no número de internações, no feminino ela se apresenta estável^[7]. Portanto, a tendência mundial de igualdade na proporção homem:mulher parece se confirmar no Brasil, com participação crescente do sexo feminino nas internações por litíase urinária (Figura 4).

Figura 4 - Evolução do número absoluto (escala da esquerda - linhas) e relativo (direita - barras) de internações por litíase no Brasil (SUS) entre 1998 e 2012 para o sexo masculino (azul) e feminino (roxo)^[7]

1.2 Litíase ureteral e renal – tendências distintas

A ureterolitotripsia desempenha papel fundamental no tratamento dos cálculos ureterais. O banco de dados norte-americano “*Nationwide Inpatient Sample*” (NIS) do “*Healthcare Cost and Utilization Project*”, o qual amostra 20% de todos os serviços médicos do país, evidenciou mais de um milhão de internações por litíase^[8] no período entre 1997 e 2002, sendo 69% por cálculo ureteral. O número de internações por cálculos ureterais permaneceu estável no período, com variação menor que 1%. Já o número de internações por cálculos renais aumentou 18,9%, graças ao aumento no número de nefrolitotripsias percutâneas e principalmente de ureterorrenolitotripsias utilizando ureteroscópio flexível. Observou-se maior aumento de internações em mulheres, tanto por cálculos renais (+21% vs. -10% nos homens) como ureterais (+19% vs. +12%, respectivamente)^[9]. Finalmente, o estudo mais recente do NIS publicado em 2013 mostra que desde 2006 as mulheres são as maiores responsáveis pelo aumento do número de internações por litíase urinária, com proporção homem:mulher de 0,9:1 em 2009 (Figura 5)^[10].

Figura 5 - Tendência de aumento de internações por litíase nos EUA, considerando a localização do cálculo (A) e o gênero (B)^[9]

Além dos estudos realizados através de pesquisas populacionais – NHANES - e por meio de registros hospitalares - NIS, os EUA ainda possuem dados sobre procedimentos ambulatoriais. Estudo compreendendo 107 mil registros da Flórida por meio do “*State Ambulatory Surgery Database*” e do “*State Inpatient Database*” evidenciou um crescimento de 31% no tratamento ambulatorial da litíase entre 1998 e 2004^[11]. Este número reflete o aumento no número de ureteroscopias em regime de hospital-dia e é sensivelmente maior do que o crescimento previamente mencionado para o tratamento em regime de internação (+12%)^[10]. As tendências norte-americanas se confirmam em estudos europeus^[12,13].

No Brasil, o número de internações para tratamento da litíase urinária pelo SUS aumentou 145% entre 1998 e 2012^[7]. A ureterolitotripsia apresentou aumento de 607% no período, sendo o procedimento mais realizado desde 2007 (Figura 6). A nefrectomia total ainda era o terceiro tipo de procedimento mais realizado em 2012, evidenciando a falha no sistema de saúde nacional em prevenir a doença litiásica e seus potenciais danos permanentes à função renal.

Figura 6 - Tendências no número absoluto (A) e relativo (B) dos diversos tipos de procedimentos para tratamento de cálculo urinário realizados no Brasil pelo SUS em regime de internação entre 1998 e 2012^[7].

1.3 Litíase urinária – apresentação clínica

O uso liberal de exames de imagem como a TC e a USG na prática clínica culminou com maior número de diagnósticos incidentais e contribuiu para a crescente incidência de diversas doenças, entre elas os tumores sólidos e a litíase urinária^[1]. Esse fato ajuda a explicar em parte o aumento na prevalência mundial de nefrolitíase^[1,2,13,14].

Do ponto de vista clínico, a litíase urinária pode ser oligossintomática ou pode se apresentar, já ao diagnóstico, como insuficiência renal crônica (IRC), dialítica ou não^[15-17]. Dados norte-americanos revelam que a insuficiência renal crônica está relacionada à nefrolitíase em 0,2% a 4,7% dos pacientes em diálise^[18,19].

Diferentemente da litíase renal, a calculose ureteral cursa usualmente com dor em cólica devido à obstrução aguda causada pelo cálculo durante sua passagem pelo ureter^[20]. A dor lombar pode ser irradiada para a fossa ilíaca, para o testículo no homem e vagina na mulher, e é geralmente acompanhada de náuseas, vômitos, hematúria, e/ou polaciúria^[21]. Sintomas menos frequentes são a disúria, febre, que, quando presente, denota infecção do trato urinário concomitante, letargia, fraqueza, cefaléia, hipertensão, e anúria^[22]. A fisiopatologia da cólica ureteral tem origem na obstrução da via urinária pelo cálculo, seja ela completa ou parcial, gerando aumento da pressão intraluminal, estiramento e espasmo da musculatura lisa da parede ureteral, além de distensão da cápsula renal com ativação de receptores de pressão^[21]. Com isso, ocorre estímulo das terminações nervosas responsáveis pela percepção

dolorosa e ativação de uma cascata sistêmica de liberação de prostaglandinas e hormônios responsáveis pelos sintomas típicos da cólica nefrética^[23,24].

Apesar de menos frequentes, os cálculos ureterais de apresentação silenciosa são uma realidade crescente na prática clínica, graças, sobretudo, ao uso mais liberal de exames de imagem. O cálculo ureteral silencioso é definido como litíase ureteral cujo diagnóstico foi realizado na ausência de qualquer sinal ou sintoma específico a ele relacionado, como dor lombar aguda ou crônica, disúria, hematúria macroscópica, anúria ou infecção do trato urinário^[25]. Pacientes assintomáticos que apresentem apenas hematúria microscópica podem ser considerados como portadores de cálculo ureteral silencioso desde que os demais critérios citados acima sejam respeitados. Já pacientes com cálculo ureteral que refiram dor prévia que se assemelhe a cólica ureteral, dor lombar atípica, ou sintomas do trato urinário inferior não preenchem critérios para o diagnóstico de cálculo ureteral silencioso.

A evolução clínica de pacientes portadores de cálculo ureteral silencioso, antes e após o tratamento, foi pouco estudada na literatura médica e é motivo desta tese.

2 Objetivos

- Avaliar a influência do cálculo ureteral silencioso na função renal do paciente antes e após o tratamento.
- Avaliar a influência do cálculo ureteral silencioso na dilatação da via excretora ao diagnóstico e sua evolução após o tratamento.
- Identificar fatores preditivos da função renal da unidade acometida antes e após a remoção do cálculo ureteral silencioso.

3 Revisão da Literatura

3.1 Cálculo ureteral silencioso

A primeira descrição formal do cálculo ureteral silencioso como uma entidade particular foi realizada por Florian Wimpissinger em 2007^[25]. Previamente, haviam sido realizadas apenas menções a casos de cálculo ureteral silencioso diagnosticados no seguimento pós ureterolitotripsia e litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO)^[26-28].

A história natural da litíase renal mostra que 20% dos pacientes tornam-se sintomáticos a cada ano, e que metade deles necessita de algum tipo de intervenção cirúrgica em algum momento^[26-28]. O manejo de pacientes com cálculos ureterais sintomáticos possui algoritmo validado^[29]. No que tange ao tratamento de cálculos assintomáticos, apenas a litíase renal tem protocolos bem estabelecidos^[30].

O cálculo ureteral silencioso é diagnóstico cada vez mais frequente tanto na rotina urológica como na não urológica. Até o presente momento, nenhum estudo avaliou de maneira prospectiva a evolução da função renal de pacientes com cálculo ureteral silencioso antes e após o tratamento. Portanto, apesar do tratamento do cálculo ureteral assintomático parecer mandatório, à semelhança do sintomático, não existem dados de literatura que permitam o adequado aconselhamento dos pacientes a respeito do tratamento e prognóstico, principalmente em relação ao comportamento futuro da função renal.

A prevalência do cálculo ureteral silencioso na literatura varia de 0,3% a 5,3%^[31,32]. A maior parte dos trabalhos que discute a entidade são retrospectivos, de seguimento pós-tratamento intervencionista, ou de investigação da história natural da litíase renal. A tabela 1 resume os principais estudos sobre o tema.

Tabela 1 - Estudos mais relevantes tratando do tema cálculo ureteral silencioso

Autor	Ano	N	Incidência	Tipo de Estudo	Avaliação da Função Renal
Hardy et al ^[33]	1987	2	NR	Retrospectivo	Urografia pós-operatória
Mahmoud et al ^[34]	1991	1	NR	Retrospectivo	Urografia pós-operatória
Fedullo et al ^[35]	1988	16	1,6%	Retrospectivo	Urografia pós-operatória
Weiser et al ^[39]	2002	7	2,9%	Retrospectivo	Urografia pós-operatória
Karadag et al ^[31]	2008	1	0,3%	Retrospectivo	TC / Urografia pós-operatória
Beiko et al ^[42]	2003	3	4,4%	Retrospectivo	USG / Urografia pós-operatória
Wimpissinger et al ^[25]	2007	40	1,1%	Prospectivo	Não realizada
Marchini et al ^[32]	2012	27	5,3%	Retrospectivo	^{99m} Tc-DMSA pós-operatória
Wimpissinger et al ^[44]	2014	14	0,7%	Prospectivo	^{99m} Tc-MAG ₃ pré-operatória

N = Número; NR = Não Relatado; TC = Tomografia computadorizada de abdome e pelve; USG = Ultrassonografia; ^{99m}Tc-MAG₃ = Cintilografia Renal com Mercaptoacetiltriglicina marcada com tecnécio 99 metaestável; ^{99m}Tc-DMSA = Cintilografia Renal Estática com Ácido Dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável.

3.2 Impacto do cálculo ureteral silencioso na função renal

Apesar de deduzirmos intuitivamente que pacientes portadores de cálculo ureteral silencioso teriam o mesmo potencial de recuperação da função renal dos sintomáticos, não existem trabalhos na literatura que suportem essa teoria. Da mesma forma que a litíase ureteral sintomática configura-se como potencial risco à função renal ipsilateral, o cálculo silencioso pode ter os mesmos efeitos prejudiciais.

Os primeiros relatos de cálculo ureteral silencioso surgiram no seguimento de pacientes com litíase renal tratados com LECO. Em 1987, Hardy e McLeod foram os primeiros autores a reportar dois casos de obstrução ureteral silenciosa pós LECO^[33]. A incidência de cálculo ureteral silencioso, considerando a casuística global dos autores, não foi mencionada. Durante o seguimento ambulatorial, enquanto um paciente tinha apenas 11% de função no rim ipsilateral à LECO, o outro evoluiu com perda completa da função renal. Mahmoud e colaboradores relataram caso semelhante de obstrução ureteral silenciosa pós LECO, diagnosticada por urografia excretora seis semanas após a aplicação inicial^[34]. Novamente, a importância relativa do caso dentro do número total de doentes submetidos à LECO na instituição não foi mencionada. A função renal ipsilateral ao cálculo era diminuída e não se alterou após o tratamento. Apesar de meros relatos de caso, a gravidade do cálculo silencioso no tocante à perda da função renal já se fazia clara desde suas primeiras descrições^[33,34]. Tais achados evidenciavam que, em oposição aos cálculos sintomáticos, a função renal perdida poderia não ser recuperada após resolução do quadro obstrutivo.

Em 1988, Fedullo e colaboradores analisaram as 1000 primeiras LECOs realizadas em instituição Norte-Americana em busca da real incidência de “rua de cálculo”, definida como a presença de fragmentos de cálculo de qualquer tamanho no trajeto ureteral em exame de imagem realizado após o procedimento, independente da ocorrência de sintomas^[35]. Em 201 pacientes - 20% da casuística total - foi confirmado o diagnóstico de “rua de cálculos”. Dos 160 pacientes (79,6%) com seguimento completo, 51 (32%) foram operados e 16 eram assintomáticos. Portanto, obstrução silenciosa por fragmentos residuais pós LECO ocorreu em 1,6% dos pacientes, os quais correspondiam a 31% dos casos operados e a 10% das “ruas de cálculo”. Os autores defenderam reavaliação com exames de imagem em pacientes submetidos à LECO a fim de evitar uma potencial perda silenciosa de função renal, especialmente nos casos de cálculos maiores que 20mm.

A história natural de fragmentos residuais pós LECO vem sendo estudada desde então. Streem e colaboradores analisaram prospectivamente 160 pacientes com cálculos residuais de até 4mm pós LECO, chamados fragmentos clinicamente insignificantes^[26]. Os autores demonstraram que 43,1% dos pacientes necessitaram de algum tipo de intervenção ou apresentaram pelo menos um episódio sintomático relacionado ao cálculo residual num seguimento de cinco anos. Apesar de não abordar os casos em que houve obstrução silenciosa, os autores sugeriram que o nome clinicamente insignificante deveria ser revisto. A modalidade de exame de imagem utilizada na reavaliação desses pacientes também gera discussão na literatura. Idealmente, o seguimento pós LECO não deve ser realizado apenas com

radiografia simples de abdome, pois esta deixa de diagnosticar até um terço dos casos de litíase ureteral residual^[36,37]. A TC e a urografia excretora são os exames que além de identificar hidronefrose permitem localizar o cálculo com acurácia. A associação de radiografia simples com ultrassom é aconselhada e tem sido a mais utilizada no seguimento de pacientes submetidos à LECO. Em casos de cálculos radiotransparentes, na indisponibilidade de USG, ou na dúvida diagnóstica após avaliação com radiografia e USG, deve-se prosseguir com TC^[38].

A ausência de dor na presença de cálculo ureteral pós litotripsia extracorpórea tem fisiopatologia ainda não bem elucidada. Acredita-se que a LECO curse com diminuição do fluxo sanguíneo renal, resultando em menor produção de urina pelo rim tratado^[26-28]. Esse menor volume urinário, em um sistema excretor obstruído, poderia cursar com menor distensão ureteral e, consequentemente, com menor estímulo doloroso. A mesma fisiopatologia poderia ser extrapolada para a ureterolitotripsia se considerarmos que o procedimento endoscópico com irrigação contínua sob pressão poderia diminuir o fluxo sanguíneo renal. Outro fator seria a ocorrência de obstrução parcial e/ou intermitente do sistema urinário, com dilatação gradual e lenta, a qual não resultaria em distensão abrupta do ureter e assim explicaria a ausência de sintomas em pacientes com cálculo ureteral que não possuem antecedente de LECO ou ureterolitotripsia^[39].

Cálculos ureterais silenciosos após ureterolitotripsia endoscópica foram relatados apenas de maneira pontual na literatura urológica. Em série retrospectiva, Weiser e colaboradores avaliaram com exames de imagem 241

pacientes submetidos à ureterolitotripsia endoscópica^[39]. Em 73,4% dos casos o cálculo foi retirado totalmente e em 16,6% os fragmentos residuais eram menores que 4mm. Os autores demonstraram que em 30 (12%) pacientes ainda havia sinais de obstrução da via urinária no pós-operatório, sendo causada por cálculo residual em 25 casos e por estenose ureteral em três pacientes. Nenhum fator pré ou intra-operatório conseguiu prever com acurácia a ocorrência de obstrução silenciosa. Em sete pacientes, correspondendo a 2,9% da população global do estudo e 12,3% de todas as obstruções pós-operatórias, a obstrução ureteral por cálculo era silenciosa. Um paciente perdeu o seguimento e outro com cálculo ureteral bilateral se manteve em insuficiência renal mesmo após a resolução do cálculo residual. Os cinco pacientes restantes foram tratados com sucesso, mas mantiveram discreta dilatação da via excretora mesmo estando comprovadamente sem fragmentos residuais ou estenose ureteral. Apesar da baixa taxa de obstrução silenciosa, um paciente evoluiu para IRC dialítica. Os autores enfatizaram a importância do seguimento com exame de imagem em pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos a fim de excluir obstrução urinária silenciosa com potencial dano à função renal ipsilateral. Contestaram ainda a economia obtida com políticas de diminuição dos exames de imagem pós-operatórios, pois o risco de perda da função renal é considerável e não pode ser predito, não devendo assim ser ignorado.

A necessidade de seguimento com exame de imagem após procedimentos endoscópicos gera debates à semelhança da LECO. Ressalta-se que a realização ou não desses exames influencia a incidência de cálculos

ureterais silenciosos diagnosticados nos diferentes estudos. Nesse sentido, Karadag e colegas estudaram retrospectivamente 268 pacientes submetidos à ureterolitotripsia entre 2001 e 2005^[31]. A avaliação pré-operatória consistiu de urografia excretora, radiografia de abdome e/ou USG. Apenas pacientes com exames iniciais não elucidativos foram submetidos à TC. A litotripsia foi realizada com litotritador balístico em todos os casos e os fragmentos residuais removidos sempre que possível. Os pacientes foram reavaliados com radiografia simples de abdome no 1º. e 10º. pós-operatório, além de USG e/ou TC após 12 semanas. No seguimento de três meses, 40 (15%) pacientes apresentavam-se sintomáticos, sendo que apenas dois casos foram diagnosticados com obstrução – totalizando 0,7% do total. Um paciente com fragmento residual foi submetido à ureterolitotripsia complementar com resolução do quadro, enquanto o outro paciente com estenose ureteral distal foi tratado por meio de dilatação endoscópica com balão com sucesso. Entre os 228 pacientes assintomáticos (85% do total), apenas um (0,3%) apresentou obstrução silenciosa à urografia excretora. Após ureterosopia complementar, o paciente evoluiu com estenose de ureter e necessitou de nefrectomia por exclusão renal. Por esse motivo, os autores defenderam a realização de exames de imagem no seguimento pós-operatório de todos os pacientes.

Com achados distintos, Karoud et al. já haviam avaliado de maneira retrospectiva 183 pacientes submetidos a ureterosopia entre 1989 e 1993^[40]. Cento e trinta e um (71,6%) pacientes tinham exame de imagem pós-operatório e nenhum dos 110 pacientes assintomáticos foram diagnosticados com obstrução ureteral no seguimento. Dos 21 pacientes sintomáticos no pós-

operatório, 13 (62%) foram evidenciados com fragmento residual obstrutivo. Dessa maneira, os investigadores concluíram que o parâmetro dor seria confiável para triar casos de obstrução ou falha do tratamento inicial. Outros autores partilham do mesmo raciocínio^[41,42]. Beiko e colaboradores analisaram retrospectivamente 89 pacientes submetidos à ureterolitotripsia com laser entre 1998 e 2000^[42]. Seguimento adequado com exame de imagem foi obtido em 68 (75%) casos e a taxa de pacientes livre de cálculo no seguimento médio de 24 meses foi de 97%. Em seis pacientes foi realizado o diagnóstico de obstrução ureteral no pós-operatório, sendo que em três (4,4%) casos era silenciosa por estenose de ureter. Como estes três pacientes com estenose de ureter assintomática apresentavam fatores de risco pré e/ou intra-operatórios para o seu desenvolvimento, os autores recomendaram seguimento com exame de imagem apenas em casos de alto risco ou ureterosopia complicada, sendo eles casos de cálculo ureteral impactado, trauma ureteral significativo, função renal diminuída, evidência endoscópica de estenose ureteral, e/ou dor pós-operatória. Entretanto, tais achados devem ser vistos com cautela, pois a não realização de exames de imagem na totalidade dos pacientes inicialmente tratados nessas séries pode ocultar casos de obstrução silenciosa.

O termo ureterosopia complicada é subjetivo e não obedece a uma padronização internacional, sendo interpretado de maneira distinta por diferentes cirurgiões. Até 2012, a comunidade urológica tinha como regra que pacientes com cálculo ureteral único removido endoscopicamente sem fragmentação, cujo procedimento ocorreu sem intercorrências, e que evoluíram assintomáticos no pós-operatório poderiam ser seguidos sem exame de

imagem. Entretanto, partindo do princípio de que há a necessidade de se assegurar resolução completa do cálculo e da hidronefrose, e pelo fato de não ser possível prever com acurácia a obstrução ureteral por litíase residual ou estenose ureteral, o último consenso da Associação Americana de Urologia (AUA) publicado em 2012, determinou que pelo menos um exame de USG deve ser realizado no seguimento de todas as ureteroscopias, independente da dificuldade intra-operatória ou da ocorrência de sintomas subsequentes^[38]. A AUA reconhece que, apesar da incidência de obstrução silenciosa ser baixa e do custo econômico para rastrear todos os casos não ser desprezível, esta política é justificável pelo fato do USG ser exame rápido, não invasivo, acessível financeiramente e isento de radiação ionizante. Assim, o USG auxilia a excluir obstruções que culminariam com a perda completa da função renal. Idealmente, o USG deve ser associado à radiografia simples de abdome em casos de cálculos radiopacos^[29,38]. Já para pacientes que desenvolvem sintomas no pós-operatório, a TC com contraste é recomendada desde que não existam contraindicações. Conforme já exposto, o seguimento pós LECO segue os mesmos princípios^[30].

Sutherland e colaboradores compararam a orientação da AUA com a realização seletiva de exames de imagem após ureterolitotripsia^[43]. Os autores identificaram um ganho econômico de US\$ 130 por paciente, assumindo uma taxa de obstrução silenciosa pós-operatória de 1,9%. Entretanto, à medida que a taxa de obstrução silenciosa cresce, o benefício se reduz. No contexto da política economicamente conservadora, ao admitir-se uma taxa de obstrução silenciosa de 1%, poupa-se US\$ 17.000,00 por rim perdido^[43]. Apesar da

significativa quantia financeira salva, os autores discutem que nenhum benefício econômico justificaria a perda de um órgão saudável e concordam com a política da AUA de realização de exames de imagem no seguimento de todos os indivíduos submetidos a tratamento endoscópico de cálculo ureteral.

Wimpissinger e colaboradores foram os pioneiros em estudar a história natural do cálculo ureteral silencioso como patologia única^[25]. Ao analisar 3711 pacientes com cálculo ureteral em um período de 12 anos, os autores encontraram 40 casos assintomáticos, correspondendo a 1,1% do total. Destes, nove (22,5%) tinham história prévia de litíase urinária. No restante, o diagnóstico foi realizado após a identificação de hidronefrose em 10 pacientes (25%), hematúria microscópica em oito (20%), e através de radiografia simples por motivos não-urológicos em 13 casos (32,5%). Um paciente eliminou o cálculo espontaneamente. Nos demais, 34 foram tratados por LECO (87,5%) e quatro por ureterolitotripsia (10%). Entre os casos tratados com LECO, houve necessidade de ureterolitotripsia complementar em 12 pacientes (30%). Com seguimento médio de 299 dias, a taxa final de pacientes livres de cálculo foi de 90%. Os autores não avaliaram a evolução da função renal da unidade acometida, impedindo conclusões a respeito de seu prognóstico.

Em estudo similar, Marchini e colaboradores analisaram retrospectivamente 27 pacientes com litíase ureteral silenciosa entre 2005 e 2010, correspondendo a 5,3% de todos os cálculos ureterais tratados cirurgicamente em instituição brasileira^[32]. A maior incidência de cálculos ureterais assintomáticos em relação à literatura foi atribuída ao baixo nível socioeconômico da população atendida, dificuldade de acesso a um serviço de

saúde especializado, e pelo fato da instituição ser referência para casos cirúrgicos após falha do tratamento clínico. O diagnóstico da litíase ureteral silenciosa foi realizado por motivos não urológicos em 40,7% dos casos, sendo por USG de exame periódico em cinco pacientes. Em 59,3% dos casos, o diagnóstico ocorreu em acompanhamento de doença urológica, sendo em nove no seguimento de litíase renal prévia. O tratamento consistiu de ureterolitotripsia endoscópica em 24 (88%) casos. Todos os pacientes foram submetidos a exames de imagem no pós-operatório e com seguimento médio de 23 meses a taxa livre de cálculos foi de 96%. Um caso necessitou de nova ureterolitotripsia a qual foi realizada com sucesso. Dois casos de estenose ureteral foram relatados, um já no procedimento inicial e outro diagnosticado durante o seguimento. Ambos foram tratados com sucesso através de incisão endoscópica com Holmium laser. Em todos os pacientes, havia algum grau de dilatação da via excretora ipsilateral ao cálculo silencioso no pré-operatório. Após três meses do tratamento intervencionista, o padrão de hidronefrose melhorou em 70% dos pacientes e persistiu inalterado em 26% dos casos. Em contrapartida, a cintilografia renal pós-operatória com ^{99m}Tc -DMSA revelou comprometimento da função renal ipsilateral em 63% dos indivíduos. Não ocorreu melhora da função renal global, medida através de creatinina e do ritmo de filtração glomerular (RFG).

Seguindo linha de estudo semelhante, o grupo de Wimpissinger e colaboradores avaliou com cintilografia renal com ^{99m}Tc -MAG₃ pré-operatória 14 pacientes portadores de cálculo ureteral silencioso entre 2004 e 2013, correspondendo a 0,7% dos pacientes tratados por litíase ureteral na

instituição^[44]. Enquanto 78,6% dos pacientes apresentavam algum grau de hidronefrose, apenas 14,3% tinham redução da espessura do parênquima renal. Os autores encontraram correlação significativa entre o grau de obstrução na cintilografia e o tamanho do cálculo. No entanto, obstrução ao exame de $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ não apresentou associação com a localização do cálculo, o grau de hidronefrose, ou o nível sérico da creatinina. Fica evidente que a ausência de sintomas ou de hidronefrose não significa que a função renal esteja preservada.

Portanto, os achados dos estudos com pacientes sintomáticos diferem daqueles com cálculo silencioso. Além disso, nota-se que nenhum estudo da literatura avaliou de maneira sistemática e prospectiva pacientes com cálculo ureteral silencioso com exame de cintilografia pré e pós-operatória a fim de estabelecer o real papel do tratamento nesse grupo singular de indivíduos. É nesse contexto clínico que este estudo se insere.

3.3 Papel da cintilografia renal na avaliação da cólica nefrética

A maior parte dos estudos que avaliaram a influência de cálculo ureteral e de seu tratamento na evolução da função renal ipsilateral interessou apenas casos de litíase ureteral sintomática ou de obstrução ureteral iatrogênica. O mesmo não é verdade para os cálculos ureterais silenciosos. Cabe, portanto, breve revisão sobre os principais exames que evidenciam a obstrução da via urinária e que quantificam a função renal, independente da coexistência de sintomas.

Inicialmente, a obstrução do ureter cursa com aumento na frequência e amplitude das ondas peristálticas ureterais, principalmente em sua porção proximal. A seguir, as ondas diminuem, sendo esse efeito amplificado na concomitância de infecção do trato urinário. Nesse momento, a pressão intraluminal basal é reduzida por diminuição do fluxo sanguíneo renal, do ritmo de filtração glomerular, e finalmente da pressão intratubular, culminando com redução da função renal ipsilateral^[45]. No ser humano, o tempo que o nefron tolera uma obstrução sem prejuízo permanente à sua função é controverso^[46]. Estudos em animais evidenciaram que a melhora da função renal após resolução da obstrução inicial é proporcional ao grau e a duração da mesma^[47-49]. As mesmas pesquisas apontam que não há qualquer recuperação da função renal após seis semanas do quadro agudo. O motivo seria a persistência de pressão ureteral elevada associada a baixo fluxo sanguíneo renal, resultando em necrose e atrofia celular. A recuperação da função renal em humanos segue caminho semelhante, porém não idêntico. Existem casos relatados na literatura com melhora da função renal após alívio da obstrução urinária por cálculo ou ligadura iatrogênica com duração de 28 a 348 dias^[46,47,50-53]. A diferença dos resultados encontrados em estudos clínicos e experimentais pode ser devido ao grau distinto de obstrução ureteral, sendo ele completo nos estudos com animais e parcial nas investigações com seres humanos.

Examinando especificamente pacientes com litíase urinária, Andrén-Sanderberg e colaboradores seguiram prospectivamente 358 doentes com cálculo ureteral até que o mesmo fosse espontaneamente eliminado^[54]. Em 91

pacientes, havia prejuízo da função renal relativa ipsilateral à obstrução já em exame de urografia excretora inicial. Apesar da função renal ipsilateral melhorar na maioria dos pacientes, em 24 casos (7%) o exame contrastado tardio evidenciou déficit de excreção renal, sugerindo algum grau de nefropatia persistente. Pacientes com cálculos mais volumosos, com maior tempo de permanência no ureter, idosos e/ou do sexo feminino eram mais frequentes neste grupo com pior evolução.

Kelleher et al estudaram 76 pacientes com calculose ureteral obstrutiva aguda diagnosticada em exame contrastado^[55]. Após avaliação subsequente com cintilografia renal dinâmica com ácido dietileno-triamino-pentacético marcado com tecnécio 99 metaestável (^{99m}Tc-DTPA), observaram que pacientes com cálculos maiores que 5mm de diâmetro apresentavam importante grau de obstrução da via urinária e maior prejuízo à função renal ipsilateral. Por esse motivo, os autores defenderam intervenção cirúrgica imediata nesse grupo de pacientes. Uma diminuição na função renal relativa, definida como uma diferença maior que 10% entre as unidades renais, foi encontrada em 18% dos pacientes no mesmo estudo. Apesar disso, em apenas dois pacientes com função renal menor que 25% o déficit se mostrou persistente, evidenciando que em casos sintomáticos a função renal pode se recuperar significativamente.

Apesar de não ser prática atual no Brasil e no mundo, a realização de radiografia simples de abdome associada à cintilografia renal era defendida por alguns autores europeus na investigação de cólica renal em serviços de pronto-atendimento, visto que a combinação dos exames poderia ser tão elucidativa

quanto a urografia excretora na localização de cálculos ureterais, com vantagem de melhor avaliação da função renal, do grau de obstrução, menor radiação e reduzido risco de reação alérgica^[56-58]. Irving e colaboradores analisaram prospectivamente 54 pacientes com cálculo ureteral de diâmetro superior a 4mm utilizando cintilografia renal com mercaptoacetiltriglicina marcada com tecnécio 99 metaestável (^{99m}Tc-MAG₃), e evidenciaram que em 28% dos casos já havia perda da função renal ipsilateral^[45]. Os autores observaram que a recuperação da função renal em indivíduos tratados com menos de sete dias do diagnóstico foi superior à dos pacientes em que a remoção do cálculo foi mais tardia, independente dos sintomas. Entretanto, na concomitância de pielonefrite, o fator tempo não influenciava a recuperação da função renal, sugerindo que a infecção atua de maneira independente na instalação de nefropatia persistente.

A logística para disponibilizar exames radioisotópicos em serviços de emergência, no entanto, é complexa. Além disso, muitos países a exemplo do Brasil não dispõem de exame com ^{99m}Tc-MAG₃, o qual condensa os exames de cintilografia renal com ácido dimercaptosuccínico (^{99m}Tc-DMSA) e ^{99m}Tc-DTPA numa única análise e apresenta melhor qualidade de imagem mesmo em rins com função renal comprometida^[48,49]. Enquanto o agente ^{99m}Tc-DTPA tem taxa de extração renal de 20%, este mesmo índice chega a 40-60% com o ^{99m}Tc-MAG₃, com até 70% de excreção urinária após 30 minutos de sua injeção sérica^[59,60]. O uso de agente diurético furosemida auxilia no diagnóstico de quadros obstrutivos. Ao ser administrado por via intravenosa, a furosemida inicia seu efeito diurético após sete minutos, com 90% do pico de ação em 10

minutos. Em sistemas urinários não obstruídos, a drenagem completa deve ocorrer em até 20 minutos da administração^[60,61].

Sfakianakis et al avaliaram prospectivamente com $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 80 pacientes com diagnóstico confirmado de cálculo ureteral em TC sem contraste^[61]. Em 35 casos, a cintilografia renal excluiu um padrão obstrutivo, sendo o valor preditivo positivo para obstrução de apenas 56% com a TC. Os autores concluíram que apesar da TC sem contraste possuir uma sensibilidade superior à da radiografia de abdome e urografia excretora no diagnóstico de cálculos ureterais, ela não oferece informação acurada no tocante à função renal ipsilateral. Não foram encontrados fatores na TC que pudessem prever a existência e/ou o grau de obstrução. Da mesma forma, a avaliação isolada do sintoma dor pode levar a uma decisão equivocada, já que o alívio da cólica ureteral não significa necessariamente que a obstrução foi solucionada. Ainda, persistência da dor antecipa o tratamento intervencionista, mas não se traduz necessariamente em persistência da obstrução da via excretora^[62]. Os autores defendem o uso da cintilografia renal associada à TC para melhor definição da conduta em casos de cólica nefrética. No cenário de dor lombar com TC negativa para cálculo ureteral, advogam o uso da cintilografia a fim de comprovar que não existe obstrução da via urinária.

Em estudo semelhante, German e colaboradores avaliaram 46 pacientes com cólica nefrética e cálculo ureteral confirmados por TC^[63]. A TC não evidenciou sinais indiretos de obstrução ureteral em 11 pacientes (24%). Destes, um apresentava obstrução parcial na cintilografia renal. No outro extremo, todos os sete pacientes com hidronefrose severa apresentavam

obstrução completa no exame de cintilografia. Já nos pacientes com hidronefrose moderada (n=28), a cintilografia renal foi normal em sete (25%), evidenciou obstrução parcial em 16 (57%), e obstrução completa em cinco (18%). Portanto, apenas nos casos extremos de hidronefrose a TC conseguiu prever o resultado da cintilografia renal. Os autores consideraram a cintilografia renal como exame complementar valioso a fim de evitar a adoção equivocada de tratamento clínico em pacientes com pouca hidronefrose cuja obstrução ureteral poderia culminar com a perda de função renal ipsilateral.

Gandolpho e colaboradores foram pioneiros em avaliar comparativamente a função renal de pacientes com cálculo ureteral sintomático através de exame cintilográfico antes e após o tratamento^[64]. Foram estudados 47 pacientes com cálculo ureteral obstrutivo e hidronefrose em urografia excretora. Pacientes sem hidronefrose foram excluídos da análise. O tempo de obstrução variou de um a 41 meses, com média de seis meses. Os autores não encontraram associação de fatores pré-operatórios - grau de hidronefrose, tamanho do cálculo, tempo de obstrução - com diminuição da função renal na cintilografia inicial com ^{99m}Tc -DTPA ou ^{99m}Tc -DMSA. Em 66% dos pacientes, o ^{99m}Tc -DMSA inicial já demonstrava algum grau de déficit de função renal. Ao considerar apenas os pacientes com comprometimento da função renal no ^{99m}Tc -DMSA inicial, os autores evidenciaram uma melhora média significativa de 2%, variando individualmente de 2 a 9% ($p<0,05$).

Apesar de não haver consenso a respeito do percentual de aumento da função renal após desobstrução que seria considerado clinicamente relevante, Lupton e colaboradores definiram em pelo menos 5% o valor almejado de

melhora^[65]. Na série de Gandolpho et al, apenas cinco de 19 pacientes com déficit no ^{99m}Tc-DMSA inicial apresentaram melhora superior a 5%^[64]. Nenhum paciente com exclusão renal funcional ao ^{99m}Tc-DMSA apresentou melhora significativa. Estudos prévios já demonstravam a variabilidade da recuperação da função renal. Enquanto alguns pacientes não apresentam nenhuma recuperação da função renal, outros evoluem com melhora de até 40% ao ^{99m}Tc-DMSA^[66-68].

4 Material e Método

4.1 Pacientes

Este trabalho foi realizado na Divisão de Clínica Urológica do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Foram incluídos pacientes provenientes do ambulatório e do pronto-socorro de Urologia no período compreendido entre janeiro de 2006 e janeiro de 2014. O grupo de pacientes foi avaliado de maneira isolada, sendo um paciente o controle dele mesmo ao longo do tempo. Devido à ausência de grupo comparativo, não houve necessidade de cálculo amostral no estudo. Os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo 1) após serem instruídos pelo pesquisador, concordando com o detalhamento do mesmo. Os pacientes foram prospectivamente selecionados de acordo com os seguintes critérios:

4.1.1 Definição de cálculo ureteral silencioso

Litíase ureteral cujo diagnóstico foi realizado através de exame de imagem na ausência de qualquer sinal ou sintoma específico ou subjetivo relacionado a ele, tal como dor lombar aguda ou crônica, disúria, hematúria macroscópica, anúria ou infecção do trato urinário.

4.1.2 Critérios de inclusão

- Paciente maiores de 18 anos com cálculo ureteral silencioso;
- Tratamento do cálculo no HC-FMUSP;
- Entendimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.1.3 Critérios de exclusão

- Gravidez;
- Rim único - congênito, pós-cirúrgico, ou funcional;
- Qualquer dúvida quanto à existência de sintomas;
- Presença de cateter duplo J no rim ipsilateral ao cálculo em estudo;
- Tratamento do cálculo em outro local que não o HC-FMUSP;
- Avaliação pré e/ou pós-operatória incompleta;
- Seguimento inadequado ou incompleto;
- Recusa em participar do estudo.

4.2 Método

4.2.1 Exames de rotina assistencial

Todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames:

- Exames séricos (pré e pós-tratamento): sódio, potássio, ureia, creatinina, hemograma, coagulograma, glicemia de jejum.
- Exames de imagem (pré e pós-tratamento): USG, urografia excretora e/ou TC.
- Exames de Medicina Nuclear: a cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA foi realizada no pré e pós-tratamento. A cintilografia renal com ^{99m}Tc -DTPA foi realizada apenas na última avaliação pós-operatória, adicionalmente aos demais exames descritos.

4.2.2 Tratamento

O urologista expôs ao paciente os potenciais riscos e taxa de sucesso de cada modalidade de tratamento após analisar as particularidades do paciente, do cálculo, da anatomia e da função renal. As principais modalidades terapêuticas oferecidas para o tratamento dos cálculos ureterais foram a ureterolitotripsia endoscópica, litoripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO), ureterolitotomia (aberta ou laparoscópica), e a nefrolitotripsia percutânea. Em casos de exclusão renal funcional, a nefrectomia foi apresentada como opção terapêutica, não tendo indicação obrigatória devido à inexistência de sintomas.

4.2.3 Variáveis estudadas

A fim de avaliar o percentual de pacientes com cálculo ureteral silencioso dentre todos aqueles tratados em nossa instituição, os pacientes tratados cirurgicamente no serviço foram considerados na análise amostral por meio de avaliação de prontuário eletrônico prospectivamente coletado no mesmo período do estudo. O desenho do estudo, em suas diversas fases com os respectivos exames complementares, está exposto no diagrama da Figura 7.

Figura 7 - Diagrama esquemático do desenho do estudo em suas diversas fases

As variáveis estudadas foram:

4.2.3.1 Dados clínicos e exames pré-tratamento

a. Dados demográficos: idade (anos), sexo (masculino, feminino), raça (branco, negro, pardo, outra), peso (Kg), altura (m), IMC (Kg/m^2), comorbidades (hipertensão – HAS, diabetes – DM, outras), classificação de risco anestésico por “status” físico (ASA - Anexo 2)^[69].

b. História Prévia de Litíase.

c. História da Moléstia Atual: motivo do exame que gerou o diagnóstico, data do diagnóstico, tempo transcorrido entre o diagnóstico e o tratamento - considerando o exame de imagem inicial e a data do tratamento cirúrgico no HC-FMUSP após o paciente ser referenciado ao serviço;

d. Exames de Imagem iniciais

- i. Tipo de exame ao diagnóstico (USG, TC, urografia, radiografia);
- ii. Aspectos do rim: grau de hidronefrose (ausente, leve, moderada, severa); espessura do parênquima renal (mm), avaliada em corte sagital no terço médio do rim, considerando da borda externa do córtex renal à margem externa do eco sinusal.
- iii. Dados do cálculo: lateralidade (direito, esquerdo), tamanho (mm), localização (ureter proximal - superior aos vasos ilíacos, e distal aos mesmos), opacidade (sim, não), densidade

(adquirido na disponibilidade de TC, em Unidades Hounsfield - UH). A densidade do cálculo foi medida na TC em janela óssea em UH, sendo usada a média de três aferições consecutivas com uma região de interesse com área de 0,005 cm²[70].

e. Função Renal Pré-tratamento:

i. Global:

1. Creatinina;
2. RFG – calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault:
foram considerados normais os valores:
 - a. Homens: 90 a 120mL/min.
 - b. Mulheres: 80 a 110mL/min.

$$\text{Depuracao da creatinina} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Massa (em quilogramas)}}{72 \times \text{Creatinina plasmatica (em mg/dl)}} \times 0,85 \text{ se for mulher}$$

ii. Ipsilateral ao cálculo:

1. .^{99m}Tc-DMSA; função renal relativa.

4.2.3.2 Tratamento: modalidade terapêutica; data do tratamento; tempo entre a descoberta do cálculo e o tratamento; aspectos intra-operatórios da impactação do cálculo, necessidade de drenagem da via urinária acometida com catéter duplo J, tempo de permanência do duplo J, complicações peri-operatórias imediatas e tardias (índice de Clavien-Dindo – anexo 3)^[71], sucesso do tratamento.

4.2.3.3 Evolução pós-operatória

a. Clínico-Cirúrgica:

- Tempo de seguimento final;
- Taxa de Pacientes Livres de Cálculo: apesar dos pacientes serem assintomáticos no pré-operatório, os mesmos foram considerados como livres de cálculo se no seguimento se mantivessem assintomáticos e sem fragmentos residuais nos exames de imagem.
- Complicações: classificação de Clavien-Dindo (Anexo 3)^[71].

b. Função Renal e Anatomia da Via Excretora Pós-Tratamento:

- 3º. mês: Cr, RFG, ultrassom, ^{99m}Tc-DMSA.
- 12º. mês: Cr, RFG, ultrassom, ^{99m}Tc-DMSA, ^{99m}Tc-DTPA.

4.3 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS (Chicago, Illinois). Devido à ausência de grupo comparativo, não houve necessidade de cálculo amostral no estudo. Realizou-se análise descritiva dos dados demográficos. As variáveis numéricas foram expressas em valor médio, mediana, desvio padrão, e variação. As variáveis categóricas foram descritas em número absoluto e percentagem. Para as variáveis contínuas, criou-se “*box-plots*”, construídos a partir da distribuição dos valores em quatro grupos (quartis) com o mesmo número de amostras. Nos gráficos de “*box-plot*”, a caixa desenhada inicia-se no primeiro quartil e termina no terceiro quartil, contendo

50% dos dados mais centrais. A linha no meio da caixa caracteriza a mediana. Pontos marcados com asterisco são valores considerados como extremos.

O impacto das variáveis pré-operatórias na função renal inicial à cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA foi estudado. Inicialmente, um análise de correlação com teste de Pearson foi realizada buscando associação entre o valor inicial ao ^{99m}Tc -DMSA e as variáveis contínuas pré-operatórias. Correlações positivas denotam associação diretamente proporcional, enquanto as negativas evidenciam relação inversamente proporcional. Uma correlação foi considerada como muito fraca se entre 0 e 0,2, fraca se entre 0,2 e 0,4, moderada se entre 0,4 e 0,6, forte se entre 0,6 e 0,8, e muito forte se entre 0,8 e 1. Para variáveis categóricas, utilizou-se o teste de Análise de Variância (ANOVA) para comparação dos grupos, aplicando-se então o teste de Tukey para comparações internas no caso de ANOVA significativo para determinada variável. Após essa investigação do impacto isolado de cada parâmetro na função renal, prosseguiu-se com uma Análise de Regressão Múltipla com objetivo de avaliar o impacto conjunto das variáveis na mesma, considerando no modelo inicial todas as características. Com a seleção das características com impacto mais significativo, criou-se o modelo final e calculou-se o Coeficiente de Explicação da regressão. Este mede a qualidade do ajuste entre as variáveis, ou seja, o quanto as variáveis independentes conseguem explicar a variável estudada, no caso a função renal. Este valor varia de 0% a 100% e, quanto maior, melhor é a explicação do modelo.

A fim de avaliar os mesmos indivíduos ao longo do tempo, uma análise comparativa dos dados referentes à função renal foi realizada por meio do teste

de ANOVA de medidas repetidas com modelo misto (“*mixed model*”) para a creatinina, o ritmo de filtração glomerular e o percentual da função renal relativa obtida com exame de cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA. Para avaliar se a melhora da hidronefrose foi significativa ou não, foi utilizado um teste de homogeneidade marginal, o qual verifica se o percentual de indivíduos em cada grupo - ausente, leve, moderada, severa - foi semelhante ou não, considerando que o mesmo paciente foi avaliado três vezes ao longo do tempo. Comparou-se o pré-operatório com três e 12 meses de pós-operatório, e então três com 12 meses de pós-operatório. Para todas as comparações previamente descritas, considerou-se inicialmente a população global do estudo. Em etapa subsequente, estudou-se separadamente os pacientes com função renal ao ^{99m}Tc -DMSA inicial inferior a 45% a fim de avaliar se tais indivíduos com comprometimento estabelecido da função renal teriam evolução distinta.

Considerando como significativa uma variação $\geq 5\%$ no valor da cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA^[65], classificou-se os indivíduos em três grupos: melhora (aumento $\geq 5\%$), manutenção (variação positiva ou negativa $< 5\%$) ou piora da função renal (decréscimo $\geq 5\%$). Realizou-se, então, análise a fim de avaliar o impacto dos parâmetros iniciais na evolução da função renal. Para as medidas contínuas, foi realizada uma Análise de Regressão Logística que considerou a variável resposta como atributo - manter ou não manter a função renal, gerando uma razão de chances (“*Odds Ratio*”) com respectivo intervalo de confiança. Como a faixa de valores de cada variável é diferente, os gráficos foram desenhados com padronização das escalas de cada medida de 0% (mínimo da variável) a 100% (máximo da variável) a fim de ilustrar os

impactos individuais em manter a função renal. Dessa maneira, quanto mais a linha do parâmetro varia no gráfico, maior o impacto dele na função renal. Já para análise das variáveis categóricas, foi utilizado o teste Exato de Fisher para comparar os percentuais de cada parâmetro entre os grupos com estabilidade e não manutenção da função renal à cintilografia. Para todos os testes, foi utilizado índice de confiança de 95%, o qual equivale a um erro alfa de 0,05.

4.4 Ética

Todos os pacientes foram informados sobre a natureza do estudo, dos exames pré e pós-operatórios necessários, e dos diferentes tipos de tratamento aos quais seriam submetidos, ratificando suas participações através de decisões compartilhadas e da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HC-FMUSP sob protocolo número 9015/12.

O estudo também encontra-se registrado no Clinical Trials (<http://www.clinicaltrials.gov>) sob número NCT01884870.

5 Resultados

5.1 População do estudo

Entre janeiro de 2006 e janeiro de 2014, 1256 pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico por cálculo ureteral em nossa Instituição. Do total de cálculos, 52 (4,1%) eram silenciosos. Treze pacientes não conseguiram realizar a cintilografia renal antes da data do tratamento cirúrgico e foram excluídos. Dos 39 pacientes com cintilografia renal pré-operatória, treze pacientes foram excluídos: três pacientes eliminaram o cálculo espontaneamente; três pacientes apresentavam exclusão renal e cálculo no rim contralateral que demandava tratamento prioritário; dois pacientes não puderam ser tratados por falta de condições clínicas; e cinco indivíduos não concluíram os exames de seguimento de acordo com o protocolo do estudo por motivos pessoais. A análise final considerou 26 pacientes, correspondendo a 2,1% de todos os casos de cálculo ureteral tratados cirurgicamente em nossa Instituição. A **figura 8** demonstra o fluxo de entrada e saída de pacientes do estudo.

Figura 8 - Diagrama demonstrando a entrada e saída de pacientes do estudo

5.2 Dados demográficos

Dos 26 pacientes estudados, 13 (50%) eram do sexo feminino. Vinte e três indivíduos (88,5%) eram da raça branca e dezenove (73,1%) tinham história prévia de litíase urinária. A idade variou de 28 a 83 anos, com média de $59,6 \pm 11,3$ anos. O IMC médio foi de $27,4 \pm 5,2 \text{ Kg/m}^2$ e 80,8% dos indivíduos eram considerados ASA 2. **A figura 9** ilustra as características dos indivíduos do estudo em “*box-plot*”. A **tabela 2** resume as principais características demográficas da população estudada.

A análise da população global de 52 pacientes inicialmente candidata à inclusão no estudo revelou que 25 (48%) eram do sexo feminino. A idade e IMC médios eram $57,6 \pm 12,55$ anos e $27,5 \pm 4,9 \text{ Kg/m}^2$, respectivamente. Os dados eram semelhantes aos dos 26 pacientes incluídos na análise final, a qual foi representativa da população global inicial.

Figura 9 - “Box-plot” dos principais dados demográficos dos pacientes

Tabela 2 - Dados demográficos da população do estudo

Dados Demográficos	Média / n	DP / %	Mínimo	Máximo
Total de Pacientes	26	100%	-	-
Masculino / Feminino	13 / 13	50% / 50%	-	-
Branco / Mulato	23 / 3	88,5% / 11,5%	-	-
História Prévia de Litíase (sim)	19	73,1%	-	-
Idade (anos)	59,58	11,31	38	83
Peso (Kg)	74,46	16,15	54	124
Altura (m)	1,65	0,07	1,55	1,85
IMC (Kg/m ²)	27,37	5,18	20,20	39,58
ASA (1/2/3)	3 / 21 / 2	11,5% / 80,8% / 7,7%	-	-

N = Número; DP = Desvio Padrão; IMC = Índice de Massa Corpórea; ASA = Classificação de Risco Anestésico da Sociedade Americana de Anestesiologia

5.3 Diagnóstico do cálculo ureteral silencioso

Conforme exposto na **tabela 3**, quatorze cálculos silenciosos (53,8%) foram descobertos através de exame de tomografia computadorizada.

Em 14 casos (53,8%), o exame radiológico que identificou o cálculo foi relacionado a uma causa urológica. Entre as mais frequentes: três casos em exame de reavaliação de pequenos cálculos renais assintomáticos; investigação de hematúria microscópica em dois pacientes; avaliação de câncer de próstata em dois casos; e avaliação de hiperplasia prostática benigna em outros dois pacientes.

Já entre os doze cálculos (46,2%) diagnosticados em exames realizados por causas não urológicas, quatro foram descobertos em USG de exame periódico ocupacional, dois na avaliação de doença hepática e dois de aneurisma de aorta.

Tabela 3 - Dados do diagnóstico do cálculo ureteral silencioso

Dados do Diagnóstico	n	%
Exame Radiológico (TC/USG/Urografia)	14 / 7 / 5	53,8% / 27% / 19,2%
<u>Causa Urológica</u>	14	53,8%
Seguimento de cálculo renal assintomático	3	11,5%
Hematúria microscópica	2	7,7%
Avaliação/Seguimento câncer de próstata	2	7,7%
USG por Hiperplasia Prostática Benigna	2	7,7%
Avaliação/Seguimento câncer de rim	1	3,8%
Avaliação/Seguimento câncer de bexiga	1	3,8%
Pós-NLP / LECO / Ureteroscopia	1 / 1 / 1	3,8% / 3,8% / 3,8%
<u>Causa Não Urológica</u>	12	46,2%
USG de exame periódico ocupacional	4	15,4%
Avaliação de doença hepática	2	7,7%
Aneurisma aorta/trombose arterial	2	7,7%
Avaliação/Seguimento câncer de intestino	1	3,8%
Investigação de Hipertensão	1	3,8%
Investigação de emagrecimento	1	3,8%
Avaliação de glomerulonefrite	1	3,8%

N = Número; TC = Tomografia computadorizada de abdome e pelve; USG = Ultrassonografia; NLP = Nefrolitotripsia Percutânea; LECO = Litotripsia extracorpórea por ondas de choque.

5.4 Dados do cálculo ureteral, da anatomia e função renal

O cálculo ureteral se localizava no lado direito em 15 casos (57,7%), e o tamanho médio dos cálculos era de $11,8 \pm 2,8$ (6 a 18) mm. Enquanto 15 (57,7%) cálculos ureterais eram proximais, 11 (42,3%) encontravam-se no ureter distal. A maioria dos cálculos era radiopaco (96,2%), com densidade média de 1201 ± 272 (600 a 1650) UH. Os dados relativos ao cálculo, anatomia e função renal dos pacientes estudados encontram-se na **tabela 4**.

Em relação ao grau de hidronefrose, dois pacientes não apresentavam dilatação da via excretora no exame de imagem inicial, seis apresentavam hidronefrose leve, 12 moderada, e seis severa. A espessura média do parênquima renal do rim afetado era de $10,7 \pm 4,1$ (3 a 17) mm.

A creatinina pré-operatória dos pacientes variou de 0,6 a 5,2mg/dL, com média de $1,24 \pm 0,87$ mg/dL e mediana de 0,98mg/dL. O ritmo de filtração glomerular médio foi de $72,5 \pm 25,2$ (18,5 a 124,6) mL/min. Na avaliação cintilográfica inicial, 77% dos pacientes (n=20) já apresentava função renal ipsilateral ao cálculo reduzida ($^{99m}\text{Tc-DMSA} < 45\%$). A média global foi de $33,4 \pm 16,75\%$, variando de 5 a 78%.

Tabela 4 - Dados do cálculo ureteral, da anatomia e função renal da população do estudo

Dados do Cálculo	Média / n	DP / %	Mínimo	Máximo
Lateralidade (Direito/Esquerdo)	15 / 11	57,7% / 42,3%	-	-
Local (Proximal/Distal)	15 / 11	57,7% / 42,3%	-	-
Tamanho (mm)	11,8	2,8	6	18
Densidade (UH)	1201	272	600	1650
Radiopaco (sim)	25	96,2%	-	-
Dados da Anatomia Renal	Média / n	DP / %	Mínimo	Máximo
Hidronefrose (leve/moderada/severa)	6 / 12 / 6	25% / 50% / 25%	-	-
Espessura do parênquima (mm)	10,74	4,10	3	17
Dados da Função Renal	Média / n	DP / %	Mínimo	Máximo
Creatinina (mg/dL)	1,24	0,87	0,6	5,2
RFG (mL/min)	72,5	25,2	18,5	124,6
^{99m} Tc-DMSA (%)	33,4	16,75	5	78
Pacientes com ^{99m} Tc-DMSA < 45%	20	77%	-	-

N = Número; DP = Desvio Padrão; UH = Unidades Hounsfield; RFG = Ritmo de Filtração Glomerular; ^{99m}Tc-DMSA = Cintilografia Renal Estática com Ácido Dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável.

5.5 Tratamento do cálculo ureteral silencioso

O tempo médio entre o diagnóstico e o tratamento do cálculo ureteral silencioso foi de $8,1 \pm 6,7$ (0,6 a 24,2) meses, com mediana de 5,8 meses. A **tabela 5** resume os dados referentes ao tratamento do cálculo ureteral. Em 22 casos (84,6%), o tratamento realizado foi ureterolitotripsia com Holmium-YAG laser. Em dois casos (7,7%), o cálculo foi removido por abordagem endoscópica anterógrada percutânea após falha de acesso ao cálculo por via retrógrada. Em um caso do início da casuística, o cálculo foi tratado por ureterolitotripsia com uso do litotridor balístico. Finalmente, um paciente com cálculo ureteral proximal volumoso foi submetido a ureterolitotomia vídeo laparoscópica (VLP) com sucesso.

No intra-operatório, o cálculo foi considerado impactado em 21 casos (80,8%). Cateter ureteral duplo J foi utilizado em todos os pacientes. O tempo médio de permanência do cateter de foi de $37,5 \pm 19,2$ (7 a 90) dias, com mediana de 40 dias. Nenhum paciente apresentou complicações peri operatórias. Com seguimento médio de 30,3 meses, todos os pacientes estavam livres de cálculo residual nos exames de controle. Entretanto, dois pacientes (7,7%) evoluíram com estenose de ureter no local prévio do cálculo impactado. Doze meses após a cirurgia, apenas esses dois pacientes com hidronefrose leve apresentavam padrão obstrutivo à cintilografia renal com ^{99m}Tc -DTPA. Um paciente com padrão obstrutivo e com 25% de função renal ao ^{99m}Tc -DMSA foi submetido com sucesso a reimplante ureteral pela técnica de Boari. O outro paciente evoluiu com exclusão renal completa e optou por seguimento por estar assintomático e sem outras complicações relacionadas ao rim excluído.

Tabela 5 - Dados do tratamento do cálculo ureteral silencioso

Dados do Tratamento	Média / n	DP / %	Mínimo	Máximo
Tempo até tratamento (meses)	8,1	6,7	0,6	24,2
<u>Técnica Operatória</u>				
Ureterolitotripsia com laser	22	84,6%	-	-
Ureterolitotripsia com litotritador balístico	1	3,75%	-	-
NLP	2	7,7%	-	-
Ureterolitotomia VLP	1	3,75%	-	-
<u>Intra-Operatório</u>				
Cálculo impactado	21	80,8%	-	-
Necessidade de Duplo J	26	100%	-	-
<u>Pós-Operatório</u>				
Tempo de Duplo J (dias)	37,54	19,24	7	90
Tempo de seguimento (meses)	30,27	23,75	12,1	79,9
Pacientes livres de cálculo	26	100%	-	-
Complicação Precoce	0	0%	-	-
Complicação Tardia: Estenose de Ureter	2	7,7%	-	-

N = Número; DP = Desvio Padrão; NLP = Nefrolitotripsia Percutânea; VLP = Vídeio-Laparoscópica.

5.6 Fatores impactantes na função renal inicial

A análise individual dos fatores que poderiam impactar na função renal pré-tratamento evidenciou fraca correlação entre os parâmetros analisados e a função renal quantificada na cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA (**tabela 6**). Entre as variáveis contínuas, apenas a espessura do parênquima renal apresentou correlação significativa com a função renal ($R=0,568$; $p=0,0073$) (**figura 10A**). Entre as variáveis categóricas, apenas o grau de hidronefrose pré-operatória apresentou diferença significativa ($p=0,045$) em relação à função renal (**tabela 6**; **figura 10B**): pacientes com ausência de hidronefrose apresentavam função renal média de 63%, significativamente superior a pacientes com hidronefrose moderada (28,2%; $p=0,02$) ou severa (32,2%; $p=0,049$); não houve diferença nas demais comparações.

A análise conjunta dos fatores através de regressão múltipla, entretanto, evidenciou que as variáveis mais impactantes na função renal inicial foram a idade ($p=0,041$) e a espessura do parênquima renal ($p=0,0019$). O Coeficiente de Explicação da Regressão Final foi de 46,6%. Apesar de o valor encontrado ser considerado baixo, significa que a equação encontrada explica com segurança a função renal em 46,6% dos casos, sendo ela:

$$^{99m}\text{Tc-DMSA pré-operatório (\%)} = 41,741 - [0,671 * \text{Idade (anos)}] + [(2,918 * \text{Espessura (mm)})]$$

Temos pela equação que, a cada ano a mais de idade, ocorre redução média de 0,67% na função renal ao ^{99m}Tc -DMSA pré-operatório; e a cada milímetro a mais de espessura do parênquima renal, há elevação média de 2,92% na função renal relativa.

Tabela 6 - Análise da influência dos fatores pré-operatórios na função renal à cintilografia renal inicial com testes de Pearson, ANOVA e Regressão Múltipla

Parâmetros Pré-Operatórios X ^{99m} Tc-DMSA inicial (%)				
Variáveis Contínuas (Pearson)		R	p	
	Idade (anos)	-0,118	0,5735	
	IMC (Kg/m ²)	-0,100	0,6345	
	Tamanho do cálculo (mm)	-0,077	0,7154	
	Densidade do cálculo (UH)	0,239	0,3399	
	Espessura do parênquima renal (mm)	0,568	0,0073	
	Tempo entre diagnóstico e tratamento (meses)	-0,114	0,5867	
Variáveis Categóricas (ANOVA)		Média	DP	p
Sexo	Feminino	32,8	16,8	0,8567
	Masculino	34,0	17,3	
Local	Distal	34,8	18,6	0,8012
	Proximal	32,2	18,9	
Hidronefrose	Ausente	63,0	21,2	0,045
	Leve	35,0	22,7	
	Moderada	28,2	10,6	
	Severa	32,2	9,7	
Regressão Múltipla		Soma Quadrados	F	p
Idade (anos)		870,44	4,847	0,041
Espessura do parênquima renal (mm)		2384,43	13,278	0,0019

UH = Unidades Hounsfield; DP = Desvio Padrão; ^{99m}Tc-DMSA = Cintilografia Renal Estática com Ácido Dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável.

^{99m}Tc-DMSA = Cintilografia Renal Estática com Ácido Dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável;

Figura 10 - Influência dos fatores pré-operatórios na função renal à cintilografia renal inicial evidenciou correlação significativa com a espessura do parênquima renal (A) e hidronefrose (B)

5.7 Evolução da anatomia e da função renal

A análise dos 26 pacientes do estudo evidenciou que não houve diferença significativa na evolução dos parâmetros de creatinina sérica ($p=0,89$), ritmo de filtração glomerular ($p=0,48$) e função renal à cintilografia ($p=0,19$) entre o pré-operatório, três meses e 12 meses de pós-operatório (**tabela 7; figura 11**).

Considerando como significativa uma variação $\geq 5\%$ no valor da cintilografia renal com ^{99m}Tc -DMSA, observamos que 80,8% dos pacientes não apresentou mudança significativa da função renal do pré-operatório para três meses de pós-operatório (**tabela 7**). O mesmo foi evidenciado entre zero e 12 meses, com 81,8% dos pacientes não apresentando mudança da função renal ao final do seguimento. Observou-se que o percentual de pacientes sem alteração na função renal foi significativamente maior do que os com redução da mesma, tanto entre os períodos zero e três meses ($p=0,010$), como entre zero e 12 meses de pós-operatório ($p<0,001$).

Em relação à hidronefrose (**tabela 7; figura 12**), houve melhora significativa entre o pré-operatório e três meses de pós-operatório ($p<0,0001$): pacientes sem hidronefrose passaram de 7,7% para 53,8%; com hidronefrose moderada de 46,2% para 11,5%; e com hidronefrose severa de 23,1% para 7,7%. A comparação entre o pré-operatório e 12 meses de pós-operatório também mostrou diferença significativa ($p<0,0001$). Entretanto, ao se comparar os momentos três e 12 meses de pós-operatório, ocorreu melhora na hidronefrose, mas não de forma significativa ($p=0,065$).

Ao se analisar os 20 pacientes com função renal inferior a 45% à cintilografia renal inicial, foi observada evolução semelhante à população global do estudo. A comparação entre os períodos pré-operatório com três e 12 meses de pós-operatório não evidenciou diferença significativa na evolução da creatinina sérica ($p=0,87$), do ritmo de filtração glomerular ($p=0,57$) e da função renal à cintilografia ($p=0,50$). Já a hidronefroze apresentou melhora significativa do período pré-operatório para três e 12 meses de pós-operatório ($p<0,0001$ para ambos), porém não entre três meses e 12 meses de pós-operatório ($p=0,11$).

Tabela 7 - Evolução da anatomia e da função renal da população global do estudo

Anatomia e Função Renal (Global - n=26)	Pré-Operatório		3 meses		12 meses		<i>p</i>
	Média / n	DP / %	Média / n	DP / %	Média / n	DP / %	
Creatinina (mg/dL)	1,24	0,87	1,26	0,99	1,22	0,63	0,89
RFG (mL/min)	72,52	25,25	76,25	32,76	72,46	29,74	0,48
^{99m} Tc-DMSA (%)	33,40	16,75	31,55	16,53	30,86	15,67	0,19
Evolução do ^{99m} Tc-DMSA							0-3m = 0,01
Redução	-	-	5	19,2%	4	18,2%	0-12m = <0,001
Manutenção	-	-	21	80,8%	22	81,8%	
Aumento	-	-	0	0%	0	0%	
Hidronefrose							0-3m = <0,0001
Ausente	2	7,7%	14	53,8%	17	65,4%	0-12m = <0,0001
Leve	6	23,1%	7	26,9%	7	26,9%	3-12m = 0,065
Moderada	12	46,2%	3	11,5%	2	7,7%	
Severa	6	23,1%	2	7,7%	0	0%	

N = Número; DP = Desvio Padrão; RFG = Ritmo de Filtração Glomerular; ^{99m}Tc-DMSA = Cintilografia Renal Estática com Ácido Dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável

Figura 11 - Evolução média da creatinina sérica, ritmo de filtração glomerular e função renal dos 26 pacientes do estudo

Figura 12 - Evolução da hidronefrose dos 26 pacientes do estudo

5.8 Fatores impactantes na evolução da função renal ao ^{99m}Tc -DMSA

Como nenhum paciente apresentou melhora significativa da função renal à cintilografia comparou-se os pacientes com função renal inalterada com aqueles que evoluíram com piora significativa da mesma - redução $\geq 5\%$ ($n=4$).

Considerando 12 meses de pós-operatório, nenhuma variável contínua pré-operatória apresentou diferença significativa entre os grupos com manutenção e piora da função renal: as variáveis com maior impacto seriam o tamanho do cálculo ($\text{OR} = 0,615$; $p=0,12$) e o tempo até o tratamento ($\text{OR} = 0,881$; $p=0,15$) (**tabela 8; figura 13A**). Entre as variáveis categóricas, o gênero foi a que apresentou maior diferença entre os grupos, mas também de forma não significativa: enquanto 100% das mulheres mantiveram a função renal com 12 meses de pós-operatório, apenas 70% dos homens evoluíram da mesma forma ($p=0,079$) (**tabela 8; figura 13B**).

Tabela 8 - Impacto das variáveis contínuas (análise de Regressão Logística) e categóricas (teste Exato de Fisher) na manutenção do ^{99m}Tc -DMSA com 12 meses de pós-operatório

Impacto dos Fatores na Manutenção do ^{99m} Tc-DMSA com 12 meses de pós-operatório				
Variáveis Contínuas (Pearson)		OR	p	IC (95%)
	Idade (anos)	1,050	0,4784	(0,933 ; 1,243)
	IMC (Kg/m²)	1,038	0,7631	(0,830 ; 1,396)
	Tamanho do cálculo (mm)	0,615	0,1274	(0,263 ; 1,033)
	Densidade do cálculo (UH)	1,001	0,7640	(0,996 ; 1,005)
	Espessura do parênquima renal (mm)	0,831	0,3120	(0,534 ; 1,158)
	Tempo entre diagnostico e tratamento (meses)	0,881	0,1569	(0,714 ; 1,042)
Variáveis Categóricas (Fisher)		%	p	
Sexo	Feminino	100	0,0799	
	Masculino	70		
Local	Distal	100	0,1565	
	Proximal	72,5		
Hidronefrose	Ausente	100,0	1,0000	
	Leve	80,0		
	Moderada	83,3		
	Severa	100,0		

UH = Unidades Hounsfield; OR = "Odds Ratio"; IC = Intervalo de Confiança; ^{99m}Tc -DMSA = Cintilografia Renal Estática com Ácido Dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável.

Figura 13 - Impacto das variáveis contínuas (A) e categóricas (B) na manutenção da função renal obtida na cintilografia com ^{99m}Tc -DMSA com 12 meses de pós-operatório

6 Discussão

O estudo de pacientes com cálculo ureteral silencioso como patologia singular, distinta do cálculo ureteral sintomático, foi iniciado apenas recentemente. Wimpissinger et al.^[25] foram os pioneiros nessa investigação, com a primeira publicação sobre o tema em 2007. Desde então, outros autores se interessaram pelo assunto, o qual torna-se mais relevante a cada dia devido ao crescente uso de exames de imagem na prática médica e aumento de achados incidentais.

Nosso estudo evidenciou que o total de indivíduos com cálculo ureteral silencioso pode corresponder a até 4,1% dos pacientes tratados cirurgicamente por cálculo ureteral em hospital com atendimento voltado a casos de alta complexidade. Apesar desta incidência ser superior à da maioria das séries anteriores, encontra-se na faixa esperada compreendida entre 0,3 e 5,3%^[25,31,32,35,39,42,44]. A alta incidência encontrada deve-se, em parte, ao fato da instituição na qual o trabalho foi realizado ser uma referência para casos não solucionados em outros serviços de atenção primária ou secundária à saúde. Pacientes portadores de cálculos ureterais no qual o tratamento clínico falhou são rotineiramente encaminhados ao nosso serviço. Além disso, o imenso volume atendido na instituição como um todo e o intercâmbio de pacientes com especialidades, a exemplo da radiologia, oncologia, e demais clínicas cirúrgicas, aumenta o acesso a um serviço cirúrgico especializado. Por fim, o fato dos pacientes com cálculo ureteral silencioso apresentarem, em sua maioria, algum grau de dilatação da via excretora e sinais diretos e/ou indiretos de comprometimento da função renal ipsilateral, leva o urologista a ser mais

liberal na indicação do tratamento cirúrgico. Assim, esses indivíduos se destacam proporcionalmente em relação aos com cálculo ureteral sem sinais de sofrimento renal que se tornam candidatos à terapia medicamentosa expulsiva. Ressalta-se, entretanto, que apesar da tendência intervencionista nos casos de cálculo ureteral silencioso, a real influência do tratamento na função renal e no grau de dilatação da via excretora desse grupo particular de indivíduos foi pouco estudada até hoje^[32,44]. A inclusão de menos pacientes nesta investigação em relação à série anterior de nossa instituição deve-se ao recrutamento prospectivo e à necessidade de realização de cintilografia renal no pré-operatório para inclusão do indivíduo no estudo, exame de difícil disponibilidade em caráter de urgência em nosso país.

Neste estudo, houve equilíbrio na proporção homem:mulher, e a maior parte dos indivíduos encontrava-se na faixa de sobrepeso, confirmando tendências notadas mundialmente^[1-3]. A idade média da população do estudo, em torno de 60 anos, é superior à faixa etária mais comumente afetada pela litíase urinária. Uma possível explicação para esse fato estaria no próprio motivo que culminou com o diagnóstico da calculose ureteral silenciosa, pois tratam-se de situações de maior incidência numa fase mais avançada da vida: em cinco pacientes o achado ocorreu no estudo de patologias oncológicas; em dois pacientes na avaliação de doenças vasculares; em dois na investigação de hiperplasia prostática benigna; em quatro em USG por motivo de exame periódico ocupacional; e em seis na reavaliação de litíase tratada previamente há anos. Dessa maneira, o fato do cálculo ureteral ser silencioso pode atrasar o diagnóstico e o tratamento em semanas, meses ou anos.

As características dos cálculos tratados no estudo eram muito similares às dos pacientes com cálculo impactado em série histórica de nossa instituição^[72]. Os cálculos eram em geral volumosos e radiopacos. Além disso, o achado de hidronefrose foi muito comum, sendo que apenas dois pacientes não apresentavam nenhum grau de dilatação da via excretora ao diagnóstico. Destaca-se que pacientes com hidronefrose moderada e severa apresentavam função renal significativamente inferior à dos indivíduos sem hidronefrose. Portanto, a hidronefrose acentuada parece funcionar como marcador de disfunção renal já ao diagnóstico. Entretanto, ausência de dilatação das vias urinárias ou hidronefrose leve não são sinônimas de função renal preservada. No estudo mais recente de Wimpissinger e colaboradores, o grau de hidronefrose não foi significativamente associado à presença de obstrução ao exame de $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ^[44] e achado semelhante já havia sido demonstrado previamente em pacientes sintomáticos^[57,63]. Ao avaliar pacientes com cólica ureteral, German e colaboradores demonstraram que havia obstrução completa ao exame de cintilografia em todos os pacientes com hidronefrose severa^[63]. Entretanto, em um quarto dos pacientes com hidronefrose moderada a cintilografia renal era normal e em 57% havia apenas obstrução parcial das vias urinárias. Destaca-se que em nossa análise de regressão contemplando todos os fatores pré-operatórios, o parâmetro hidronefrose perdeu força. Apenas a idade e a espessura do parênquima renal impactaram significativamente a função renal ao diagnóstico avaliada por meio da cintilografia com $^{99m}\text{Tc-DMSA}$.

Apesar de preservada na maior parte dos indivíduos de nosso estudo, com média de creatinina de 1,24mg/dL e ritmo de filtração glomerular de 72,5mL/min, 77% dos pacientes já apresentava algum grau de déficit na função renal ao diagnóstico, denotando o impacto deletério da obstrução ureteral sobre a mesma. Ao estudar pacientes sintomáticos com ^{99m}Tc -DTPA, Kelleher e colaboradores, demonstraram que 18% dos 76 indivíduos tinha diminuição da função renal relativa, com diferença superior a 10% entre as unidades renais^[55]. Utilizando o ^{99m}Tc -MAG₃, Irving e colaboradores analisaram 54 pacientes com cólica ureteral e evidenciaram que 28% dos pacientes já tinha perda parcial de função renal ipsilateral^[45]. Ainda no contexto de pacientes sintomáticos, Gandolpho e colaboradores avaliaram 47 pacientes com cálculo urinário obstrutivo e hidronefrose à urografia e ^{99m}Tc -DMSA^[64]. Os autores encontraram algum déficit de função renal em 66% dos pacientes. Marchini e colaboradores foram os pioneiros a avaliar com cintilografia renal os pacientes com cálculo ureteral silencioso^[32]. Os autores demonstraram algum grau de comprometimento renal em 63% dos pacientes através de exame de ^{99m}Tc -DMSA realizado no pós-operatório. Em um subgrupo de nove pacientes com exame de cintilografia pré-operatória, todos apresentavam função renal reduzida. Wimpissinger et al avaliaram 14 pacientes portadores de cálculo ureteral silencioso com ^{99m}Tc -MAG₃ e notaram déficit na função renal relativa em 57% dos indivíduos do estudo^[44]. Pelo exposto, temos que o percentual de indivíduos com déficit na função renal ao diagnóstico é maior no cenário de cálculo ureteral silencioso do que em pacientes sintomáticos. A cronicidade do cálculo impactado no ureter com obstrução por longo período de tempo da

unidade renal ipsilateral seria a explicação mais provável. A função média percentual encontrada à cintilografia com ^{99m}Tc -DMSA em nosso estudo foi de 33,4%. Enquanto Marchini et al.^[32] encontraram média de 22% ao ^{99m}Tc -DMSA pré-operatório de nove dos seus indivíduos estudados, Wimpissinger et al.^[44] obtiveram média de 40,5% ao ^{99m}Tc -MAG₃ pré-operatório de seus 14 pacientes. Novamente, fica demonstrado o impacto negativo do cálculo ureteral silencioso na função renal ipsilateral.

A avaliação da espessura do parênquima renal e sua correlação com a cintilografia com ^{99m}Tc -DMSA de nosso estudo é inédita. Evidenciou-se que muitos pacientes já se apresentam com espessura reduzida do parênquima renal ipsilateral ao cálculo na avaliação inicial. Além disso, foi demonstrada importante correlação entre o parâmetro espessura do parênquima renal e a porcentagem de função renal à cintilografia. Essa medida, aliada ao fator idade, ajuda a prever o valor do ^{99m}Tc -DMSA no momento do diagnóstico do cálculo ureteral silencioso e esses dois fatores devem ser considerados na avaliação pré-operatória desses indivíduos. No momento do diagnóstico do cálculo ureteral assintomático, indivíduos mais idosos, com menor espessura do parênquima renal, e com maior grau de hidronefrose tendem a apresentar menor função renal à cintilografia. A fórmula encontrada na regressão múltipla para calcular o valor do ^{99m}Tc -DMSA é factível, mas deve ser testada e validada em estudo subsequente. Em teoria, como a mesma só é capaz de explicar metade dos achados ao ^{99m}Tc -DMSA, a cintilografia ainda não pode ser substituída integralmente pelas medidas indiretas. De qualquer forma, o conhecimento da idade do paciente, do grau de hidronefrose, e da espessura

do parênquima renal auxilia na definição de conduta caso a caso. No estudo de Wimpissinger et al., enquanto 78% dos pacientes tinha hidronefrose, apenas 14,3% apresentava redução do parênquima renal^[44]. Infelizmente, os autores não correlacionaram os dois parâmetros entre si ou com o resultado do ^{99m}Tc-MAG₃.

A ureterolitotripsia com auxílio do Holmium laser foi empregada com sucesso no tratamento da maioria de nossos pacientes. Nos casos em que a ureteroscopia não foi bem sucedida, o tratamento compreendeu técnicas minimamente invasivas. Assim, nenhum paciente necessitou de cirurgia aberta. Em dois casos houve falha de acesso ao cálculo por via retrógrada com necessidade de abordagem percutânea anterógrada para resolução do quadro. Não houve complicações peri-operatórias. Diferentemente, em sua casuística inicial de 40 cálculos ureterais silenciosos, Wimpissinger et al.^[25] empregaram a litotripsia extracorpórea como modalidade terapêutica primária em 87,5% dos casos. Houve necessidade de procedimentos complementares em 30% dos indivíduos, com taxa final livre de cálculo de 90%. Já no estudo retrospectivo prévio de nossa instituição, a ureterolitotripsia consistiu na modalidade de tratamento inicial na maioria dos casos, com taxa final de sucesso após um e dois procedimentos de 96% e 100%, respectivamente^[32]. Apesar de assintomático, o cálculo ureteral silencioso deve ser tratado com os mesmos princípios do sintomático. O achado frequente de cálculo impactado com edema de mucosa ao exame endoscópico ajuda a compreender os resultados insatisfatórios da litotripsia extracorpórea nesse grupo singular de indivíduos, nos quais o tratamento auxiliar com ureterolitotripsia pode ser necessário em

30% dos casos para sua resolução completa^[25]. Apesar da alta resolutividade da ureterolitotripsia em decorrência do uso do Holmium laser como fonte de energia para fragmentação, com 100% dos pacientes ficando livres de cálculo, dois indivíduos com cálculo impactado evoluíram com estenose ureteral no seguimento. A incidência de estenose foi de 7,7%, superior à relatada na literatura de 0,3 a 4,4% para cálculos sintomáticos^[31,38-40]. Isso pode decorrer da impactação ureteral pelo cálculo identificada nesses indivíduos, com consequente inflamação crônica e reação cicatricial segmentar do ureter^[73]. Enquanto um paciente foi tratado com sucesso por meio de técnica de reimplante ureteral, o outro evoluiu com perda completa da função renal. O fato de esses indivíduos serem assintomáticos desde o início e permanecerem assintomáticos mesmo com a estenose é motivo de preocupação. Ainda como agravante, temos que esses pacientes já se apresentam com função renal reduzida ao diagnóstico, possuindo menor janela para atingirem o “*status*” de exclusão renal. Pelo maior risco de estenose e pela maior dificuldade de realizar seu diagnóstico, um monitoramento especial deve ser instituído no pós-operatório desses pacientes. Em nosso estudo, os dois pacientes com obstrução ao exame de cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc-DTPA de seguimento apresentavam hidronefrose severa no pré-operatório e apenas leve com três e 12 meses de pós-operatório. Assim, temos que mesmo com uma melhora da hidronefrose pode haver obstrução por estenose ureteral. Portanto, advogamos o emprego da cintilografia renal dinâmica com três meses de pós-operatório nesses pacientes caso haja qualquer grau de dilatação da via

urinária, seguindo o raciocínio de vigilância pós-operatória de cálculos ureterais impactados com alto risco de estreitamento ureteral.

Em nossa investigação, ficou comprovado que a função renal global, medida pela creatinina sérica e o ritmo de filtração glomerular, e a relativa, obtida à cintilografia renal estática, não se modificam significativamente com o tratamento do cálculo ureteral silencioso. Essa tendência de estabilidade foi identificada tanto para a população global do estudo como para pacientes com função renal diminuída, sendo pela primeira vez foi demonstrada em médio prazo. Nenhum paciente evoluiu com aumento percentual igual ou superior a 5% ao exame de cintilografia, valor definido previamente como sendo marcador de melhora clinicamente significativa^[65]. Considerando investigações com pacientes sintomáticos avaliados com exame de cintilografia para estudo da evolução da função renal relativa, nossos achados diferem dos da literatura. Kelleher et al demonstraram que a função renal em pacientes sintomáticos pode evoluir com melhora após o tratamento^[55]. Em sua série de 76 pacientes, apenas dois indivíduos com função renal relativa inicial < 25% mantiveram o déficit funcional após o tratamento. Irving e colaboradores demonstraram que quanto mais precoce for o tratamento do cálculo ureteral, idealmente em período menor que sete dias, melhor a recuperação da função renal^[45]. Gandolpho et al encontraram 66% de indivíduos com déficit de função renal em sua série de pacientes com cólica nefrética^[64]. Ao analisar a evolução desse subgrupo de indivíduos, evidenciaram melhora significativa de 2 a 9% na cintilografia renal com o tratamento, com 17% dos pacientes apresentando acréscimo superior a 5% ao ^{99m}Tc-DMSA. Fica evidente que pacientes com

cálculo ureteral silencioso têm evolução distinta dos sintomáticos em relação à recuperação da função renal, com menor chance de recuperação significativa da mesma. Apesar de nenhum indivíduo do estudo apresentar melhora superior a 5% à cintilografia neste estudo, o inverso ocorreu em dois indivíduos. Nenhum fator pré-operatório conseguiu prever significativamente a evolução da função renal relativa em médio prazo. Entretanto, houve tendência a uma pior evolução da função renal em indivíduos com cálculos maiores, com maior tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento, e naqueles do sexo masculino. A análise pode não ter alcançado significância estatística devido à pequena amostra do estudo, dada a natureza incomum do cálculo ureteral silencioso, ou pela baixa incidência do evento avaliado, no caso a piora da função renal que ocorreu apenas em dois indivíduos.

Ressalta-se que a presença de hidronefrose pode levar a um valor superestimado da função renal ao ^{99m}Tc -DMSA. Com a redução da dilatação da via excretora após o tratamento, um mesmo valor obtido à cintilografia poderia significar uma melhora da função renal já que o fator de confusão hidronefrose deixaria de existir. Entretanto, esse fenômeno não foi avaliado em nosso estudo. A hidronefrose, diferentemente da função renal, tende a diminuir com o tratamento do cálculo ureteral assintomático. Enquanto a ausência de hidronefrose foi evento raro ao diagnóstico, a maior parte dos pacientes não apresentou nenhum grau de dilatação das vias urinárias aos três meses após o tratamento. Apesar de a hidronefrose demorar alguns meses para regredir totalmente em determinados casos, a ultrassonografia de três meses de seguimento parece ser suficiente para prever a evolução da hidronefrose em

médio prazo, já que não houve diferença significativa entre as avaliações de três e doze meses de pós-operatório. Em estudo prévio de nossa instituição, já havia sido demonstrado que enquanto há melhora da hidronefrose a função renal tende a se estabilizar em pacientes tratados de cálculo ureteral silencioso^[32]. A investigação atual, conduzida de maneira prospectiva, evidencia o mesmo achado inclusive em médio prazo.

Cálculos ureterais maiores têm menor chance de serem expelidos espontaneamente, com conseqüente maior risco de impactação, obstrução ao fluxo urinário, e comprometimento da função renal ipsilateral. Da mesma forma, quanto mais tempo o cálculo permanece obstruindo a via urinária, maior a chance de dano irreversível à função renal. A influência desses dois fatores na evolução da função renal permanece controversa^[46-53]. Andrén-Sanderberg e colaboradores avaliaram 358 pacientes com cálculo ureteral sintomático até sua eliminação espontânea^[54]. Os autores demonstraram que, apesar da função renal ipsilateral melhorar na maioria dos casos, uma pequena parcela dos pacientes persistia com sinais de comprometimento da função ao exame de urografia excretora de seguimento. No mesmo estudo, cálculos mais volumosos, maior tempo de permanência do cálculo no ureter, e idade avançada conferiam maior risco de nefropatia persistente. Em investigação subsequente, Kelleher et al.^[55] evidenciaram que pacientes sintomáticos com cálculos ureterais maiores que 5 mm apresentavam maior grau de obstrução à cintilografia com ^{99m}Tc-DTPA, obrigando desobstrução imediata para preservação da função renal. O impacto do tamanho do cálculo na evolução da função renal à cintilografia não foi considerado. Apesar de Wimpissinger e

colaboradores encontrarem associação significativa entre o tamanho do cálculo ureteral silencioso e o grau de obstrução ao exame de cintilografia inicial com $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ^[44], os autores não correlacionaram o diâmetro do mesmo com a função renal relativa. Tanto em nosso estudo prévio^[32] como no atual, não foi evidenciada correlação significativa entre o tamanho do cálculo ureteral e a função renal ao $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ inicial.

Nosso estudo elucida diversos aspectos da natureza do cálculo ureteral silencioso e da influência de seu tratamento sobre a função renal do indivíduo em questão. O primeiro aspecto negativo de nossa investigação consiste no número restrito de indivíduos. Isso se deve à raridade da patologia estudada e aos rígidos critérios de inclusão e exclusão adotados. Como resumo de nossos achados, temos que os cálculos ureterais silenciosos costumam ser descobertos em indivíduos em faixa etária avançada, sendo uma causa não urológica o motivo do diagnóstico com certa frequência. Ao diagnóstico, a maioria dos indivíduos possui algum grau de hidronefrose e a já apresenta déficit relativo na função do rim ipsilateral. Esta função renal relativa pode, em parte, ser predita pelos fatores idade, espessura do parênquima renal e grau de hidronefrose. O tratamento endoscópico é eficiente no sentido de tornar o paciente livre de cálculo, porém não o isenta do risco de estenose ureteral, complicação mais frequente nestes indivíduos do que em pacientes sintomáticos tratados de cálculo ureteral. Surge então a necessidade de seguimento diferenciado com ultrassonografia e cintilografia renal dinâmica precoce a fim de se assegurar desobstrução completa da via urinária. Mesmo na ausência de complicações, o tratamento do cálculo ureteral silencioso não

culmina com um ganho clinicamente significativo de função renal. Por outro lado, promove melhora significativa no grau de hidronefrose. Supõe-se que a função renal estabilize por resolução da obstrução da via urinária, piorando nos casos em que ela persiste. Aqui reside uma segunda imperfeição do estudo, a ausência de um grupo controle. Entretanto, seria eticamente injustificável deixar de tratar uma parcela dos pacientes com cálculo ureteral silencioso apenas para constituir um grupo de comparação, pois nossos achados indicam que todos esses indivíduos evoluíram com perda irreversível da função renal. Por fim, nosso estudo traz achados úteis à prática clínica e gera embasamento científico para melhor aconselhamento dos pacientes portadores de cálculo ureteral silencioso.

7 Conclusões

- Pacientes com cálculo ureteral silencioso possuem significativo comprometimento da função renal relativa ipsilateral ao cálculo ao diagnóstico. A função renal da unidade acometida permanece inalterada após a remoção do cálculo.

- A maior parte dos pacientes com cálculo ureteral silencioso apresenta ao diagnóstico moderada dilatação da via excretora. A hidronefrose melhora significativamente após a remoção cirúrgica do cálculo.

- Idade avançada, hidronefrose acentuada, e menor espessura do parênquima renal ipsilateral são fatores associados a uma menor função renal relativa no momento do diagnóstico. Nenhum fator conseguiu predizer significativamente a evolução da função renal no período do estudo.

8 Referências

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(1):160-5.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the USA: 1976-1994. *Kidney Int*. 2003;63(5):1817-1823.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2014). Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01.07.2014. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2014/>.
4. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>.
5. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIHSUS. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS (2012); Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>.
6. Porto SM, Ugá MA, Moreira Rda S. An analysis of use of the health services by financing system: Brazil 1998-2008. *Cien Saude Colet*. 2011; 16(9):3795-806.
7. Marchini GS, Mello MF, Levy R, Vicentini FC, Torricelli FC, Eluf Neto J, Mazzucchi E, Srougi M. Contemporary trends of inpatient surgical management of stone disease: national analysis in an economic growth scenario. *J Endourol*. 2015;29(8):956-962.
8. Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, Preminger GM. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol*. 2007;177(3):979-82.

-
9. Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology*. 2011;78(5):1029-33.
 10. Ghani KR, Sammon JD, Karakiewicz PI, Sun M, Bhojani N, Sukumar S, Peabody JO, Menon M, Trinh QD. Trends in surgery for upper urinary tract calculi in the USA using the Nationwide Inpatient Sample: 1999–2009. *BJU Int*. 2013;112(2):224-30.
 11. Strobe SA, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology*. 2010;75(3):543-6.
 12. Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int*. 2012;109(7):1082-7.
 13. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol*. 2000;37(1):23-25.
 14. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*. 2003;44(6):709-713.
 15. Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol*. 2004;14(3):222-8.
 16. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):804-11.

-
17. Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, Krambeck AE, Weaver AL, Bergstralh EJ, Li X, Rule AD, Lieske JC. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):61-8.
 18. Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5):799-805.
 19. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al.; United States Renal Data System. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1Suppl1):A5-7,S1-280.
 20. Menon M, Resnick MI. *Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management.* In: *Campbell's Urology.* 8th ed. St. Louis: WB Saunders; 2002.
 21. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Urol.* 2001;39(3):241-9.
 22. Argyropoulos A, Farmakis A, Doumas K, Lykourinas M. The presence of microscopic hematuria detected by urine dipstick test in the evaluation of patients with renal colic. *Urol Res.* 2004;32(4):294-7.
 23. Lanzzone JA, Gulmi FA, Chou SY, Mooppan UM, Kim H. Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: contribution of endothelium-derived relaxing factor. *J Urol.* 1995;153(6):2055-9.
 24. Zabihi N, Teichman JM. Dealing with the pain of renal colic. *Lancet.* 2001;358(9280):437-8.

-
25. Wimpissinger F, Türk C, Kheyfets O, Stackl W. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1341-4; discussion 1344.
 26. Streem SB, Yost A, Mascha E. Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 1996;155(4):1186-90.
 27. Keeley FX Jr, Tilling K, Elves A, Menezes P, Wills M, Rao N, Feneley R. Preliminary results of a randomized controlled trial of prophylactic shock wave lithotripsy for small asymptomatic renal calyceal stones. *BJU Int.* 2001;87(1):1-8.
 28. Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, Pahl D, Churchill DN. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol.* 1992;147(2):319-21.
 29. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DA, Alken P, Colin Buck A, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Turk C, Wolf Jr S. Management of ureteral calculi: EAU / AUA nephrolithiasis panel. 2007. Disponível em: <https://www.auanet.org/education/guidelines/ureteral-calculi.cfm>.
 30. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, Monga M, Penniston KL, Preminger GM, Turk TMT, White JR. Medical management of kidney stones: AUA guideline. 2014. Disponível em: <https://www.auanet.org/education/guidelines/management-kidney-stones.cfm>.
 31. Karadag MA, Tefekli A, Altunrende F, Tepeler A, Baykal M, Muslumanoglu AY. Is routine radiological surveillance mandatory after uncomplicated ureteroscopic stone removal? *J Endourol.* 2008;22(2):261-6.

-
32. Marchini GS, Vicentini FC, Mazzucchi E, Brito A, Ebaid G, Srougi M. Silent ureteral stones: impact on kidney function—can treatment of silent ureteral stones preserve kidney function? *Urology*. 2012;79(2):304-308.
 33. Hardy MR, McLeod DG. Silent renal obstruction with severe functional loss after extracorporeal shock wave lithotripsy: a report of 2 cases. *J Urol*. 1987;137(1):91-2.
 34. Mahmoud AH, Elgazzar AH, Nilsson TE, Abdel-Dayem HM. Silent obstruction after extracorporeal piezoelectric lithotripsy. *Clin Nucl Med*. 1991;16(3):162-4.
 35. Fedullo LM, Pollack HM, Banner MP, Amendola MA, Van Arsdalen KN. The development of steinstrassen after ESWL: frequency, natural history, and radiologic management. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151(6):1145-7.
 36. Levine JA, Neitlich J, Verga M, Dalrymple N, Smith RC. Ureteral calculi in patients with flank pain; correlation of plain radiography with unenhanced helical CT. *Radiology*. 1997;204(1):27-31.
 37. Delvecchio FC, Auge BK, Weizer AZ, Brizuela RM, Silverstein AD, Pietrow PK, Heneghan JP, Preminger GM. Computed tomography urography, three-dimensional computed tomography and virtual endoscopy. *Curr Opin Urol*. 2002;12(2):137-42.
 38. Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. 2012. Disponível em: <http://www.auanet.org/education/imaging-for-ureteral-calculous-disease.cfm>.

-
39. Weizer AZ, Auge BK, Silverstein AD, Delvecchio FC, Brizuela RM, Dahm P, Pietrow PK, Lewis BR, Albala DM, Preminger GM. Routine postoperative imaging is important after ureteroscopic stone manipulation. *J Urol.* 2002;168(1):46-50.
 40. Karod JW, Danella J, Mowad JJ. Routine radiologic surveillance for obstruction is not required in asymptomatic patients after ureteroscopy. *J Endourol.* 1999;13(6):433-436.
 41. Bugg CE Jr, El-Galley R, Kenney PJ, Burns JR. Follow-up functional radiographic studies are not mandatory for all patients after ureteroscopy. *Urology.* 2002;59(5):662-667.
 42. Beiko DT, Beasley KA, Koka PK, Watterson JD, Nott L, Denstedt JD, Razvi H. Upper tract imaging after ureteroscopic holmium:YAG laser lithotripsy: When is it necessary? *Can J Urol.* 2003;10(6):2062-2067.
 43. Sutherland TN, Pearle MS, Lotan Y. How much is a kidney worth? Cost-effectiveness of routine imaging after ureteroscopy to prevent silent obstruction. *J Urol.* 2013;189(6):2136-41.
 44. Wimpissinger F, Springer C, Kurtaran A, Stackl W, Türk C. Functional aspects of silent ureteral stones investigated with MAG-3 renal scintigraphy. *BMC Urol.* 2014;14:3.
 45. Irving SO, Calleja R, Lee F, Bullock KN, Wraight P, Doble A. Is the conservative management of ureteric calculi of >4 mm safe? *BJU Int.* 2000;85(6):637-40.
 46. Graham JB, Buffalo MD. Recovery of kidney after ureteral obstruction. *JAMA.* 1962;181:993-994.

-
47. Better OS, Arieff AI, Massry SG, Kleeman CR, Maxwell MH. Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months duration in man. *Am J Med.* 1973;54(2):234-40.
 48. Gillenwater JY, Westervelt Jr FB, Vaughan Jr ED, Howards SS. Renal function after release of chronic unilateral hydronephrosis in man. *Kidney Int.* 1975;7(3):179-86.
 49. Gillenwater JY. *The pathophysiology of urinary obstruction.* In: *Campbell's Urology.* 5th ed. St. Louis: WB Saunders; 1986.
 50. Lewis HY, Pierce JM. Return of function after relief of complete ureteral obstruction of 69 days' duration. *J Urol.* 1962;88:377-9.
 51. Shapiro SR, Bennett A. Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *J Urol.* 1976;115(2):136-40.
 52. Okubo K, Susuki Y, Ishitoya S, Arai Y. Recovery of renal function after 153 days of complete unilateral ureteral obstruction. *J Urol.* 1998;160(4):1422-3.
 53. Earlan RI. Recovery of renal function after prolonged ureteric obstruction. *Br J Urol.* 1967;39(1):58-62.
 54. Andren-Sandberg A. Permanent impairment of renal function demonstrated by renographic follow-up in ureterolithiasis. *Scand J Urol Nephrol.* 1983;17(1):81-4.
 55. Kelleher JP, Plail RO, Dave SM, Cunningham DA, Snell ME, Witherow RO. Sequential renography in acute urinary tract obstruction due to stone disease. *Br J Urol.* 1991;67(2):125-8.

-
56. Andrén Sandberg A, Isacson S, Silfverskiöld I. Intravenous pyelography versus radioisotope renography combined with plain roentgenography of the urinary tract in the follow up of patients with ureteral calculi. *Scand J Urol Nephrol*.1980;14(1):57-9.
 57. Sfakianakis GN, Cohen DJ, Braunstein RH, Leveillee RJ, Lerner I, Bird VG, Sfakianakis E, Georgiou MF, Block NL, Lynne CM. MAG3-F0 scintigraphy in decision making for emergency intervention in renal colic after helical CT positive for a urolith. *J Nucl Med*. 2000;41(11):1813-22.
 58. Itoh K. 99mTc-MAG3: review of pharmacokinetics, clinical application to renal diseases and quantification of renal function. *Ann Nucl Med*. 2001; 15(3):179-190.
 59. Przybyl L, Lemanska Z, Bartkowiak Z, Klewenhagen S. Evaluation of renal function in ureterolithiasis and nephrolithiasis on the basis of radioactive renography. *Pol Med J*. 1966;5(4):760-7.
 60. O'Reilly P, Aurell M, Britton K, Kletter K, Rosenthal L, Testa T. Consensus for diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. *J Nucl Med*. 1996;37(11):1872-1876.
 61. Sfakianakis GN, Georgiou M, Cavagnaro F, Strauss J, Bourgoignie J. Fast protocols for obstruction (diuretic renography) and for renovascular hypertension (ACE inhibitor). *J Nucl Med Technol*. 1992;20(4):193-206.
 62. Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Usefulness of history-taking, physical examination and diagnostic scoring in acute renal colic. *Eur Urol*. 1998;34(6):467-473.

-
63. German I, Lantsberg S, Crystal P, Assali M, Rachinsky I, Kaneti J, Neulander E. Non contrast computerized tomography and dynamic renal scintigraphy in the evaluation of patients with renal colic: are both necessary? *Eur Urol.* 2002;42(2):188-191.
 64. Gandolpho L, Sevillano M, Barbieri A, Ajzen S, Schor N, Ortiz V, Heilberg IP. Scintigraphy and Doppler ultrasonography for the evaluation of obstructive urinary calculi. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(6):745-51.
 65. Lupton EW, Testa HJ. The obstructive diuresis renogram: an appraisal of the significance. *J Urol.* 1992;147(4):981-3.
 66. Stage KH, Lewis S. Pre and postoperative evaluation of renal function in patients with staghorn calculi utilizing quantitative renal scanning. *Urology.* 1981;17(1):29-32.
 67. Chisholm GD, Chibber PJ, Wallace DMA, Hargreave TB, Merrick MV. DMSA scan and the prediction of recovery in obstructive uropathy. *Eur Urol.* 1982;8(4):227-30.
 68. Balbay MD, Varoglu E, Devrim H, Sahin A, Atan A, Ergen A, Remzi D. Quantitative evaluation of renal parenchymal mass with 99mtechnetium dimercapto-succinic acid scintigraphy after nephrolithotomy. *J Urol.* 1997;157(4):1226-8.
 69. ASA Physical Status Classification System. Disponível em: <http://www.asahq.org/>.
 70. Perks AE, Schuler TD, Lee J, Ghiculete D, Chung DG, D'A Honey RJ, Pace KT. Stone attenuation and skin-to-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology.* 2008;72(4):765-9.

-
71. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
 72. Brito AH, Mitre AI, Srougi M. Ureteroscopic pneumatic lithotripsy of impacted ureteral calculi. *Int Braz J Urol.* 2006;32(3):295-9.
 73. Dretler SP, Young RH. Stone granuloma: a cause of ureteral stricture. *J Urol.* 1993;150(6):1800-2.

9 Anexos

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Influência do Tratamento do Cálculo Ureteral Silencioso na Função Renal: Estudo Prospectivo"

PESQUISADOR : Dr. Giovanni Scala Marchini

CARGO/FUNÇÃO: Médico Colaborador – HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 124.952

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Urologia - HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O cálculo de rim é muito comum na população. Quando o cálculo sai do rim e migra para o ureter, canal que une o rim à bexiga, ele pode causar dor, náuseas e vômitos. Entretanto, em alguns casos o paciente pode não sentir nada, o que chamamos de cálculo ureteral silencioso. O rim pode sofrer pela presença do cálculo no ureter, já que não consegue drenar a urina produzida. Este estudo pretende avaliar a influência do tratamento do cálculo ureteral silencioso na função renal.

Neste estudo, pacientes com cálculo ureteral silencioso como o senhor realizarão exames de sangue (ex: creatinina), e exames de imagem (ex: cintilografia renal). Isso permite a avaliação de sua função renal antes do tratamento do cálculo. O senhor discutirá com o médico as opções de tratamento para o cálculo. A escolha final ficará a cargo do senhor em conjunto com seu médico. Após o tratamento, você será reavaliado com 1, 3 e 12 meses. Nessas datas, serão realizados os mesmos exames de sangue e de imagem do pré-operatório.

Os exames de sangue serão realizados no laboratório central do HCFMUSP de forma rotineira, sendo a coleta de sangue realizada em veia do antebraço; os riscos associados aos exames de sangue são baixos e iguais aos de qualquer exame com este tipo de coleta (dor no local da punção, hematoma, dor local – tratamento com curativo, cuidados locais, medicações para dor e infecção se necessários).

Os exames de urina serão realizados no mesmo local do exame de sangue, e serão coletados pelo senhor após orientação da equipe do laboratório; os riscos relacionados a este exame são mínimos (infecção – tratamento com medicações se necessário).

Os exames de imagem serão realizados no Instituto de Radiologia e de Medicina Nuclear do HCFMUSP que se localiza em prédio anexo ao Instituto Central do HCFMUSP; esses exames serão realizados de forma rotineira, oferecendo riscos mínimos à sua saúde: ultrassonografia: sem riscos significativos; tomografia de abdome (sem contraste: risco mínimo pela baixa dose de radiação; com contraste: risco mínimo pela baixa dose de radiação, risco baixo de alergia a contraste); cintilografia renal (risco mínimo pela baixa dose de radiação; risco mínimo de reação alérgica aos radiofármacos); todos os riscos serão novamente ressaltados pela equipe da radiologia, serão prevenidos da melhor maneira possível, e tem tratamento específico definido e estabelecido pelo Departamento de Radiologia.

O risco de complicação por causa dos exames acima é muito baixo. Além disso, esse baixo risco é o mesmo de um paciente que não está participando do estudo. O estudo não traz riscos adicionais ao senhor por estar participando do protocolo de pesquisa. Independente de aceitar ou não fazer parte do estudo, o senhor terá seu cálculo tratado. Caso aceite participar do estudo, permitirá definir o papel do tratamento na melhora da função renal, com potencial benefício a outros pacientes e a você mesmo no futuro. Caso o senhor não queira participar do protocolo de pesquisa, saiba que seu tratamento será igual ao de quem participa, pois o protocolo não altera o tipo de tratamento. Não existem procedimentos alternativos que possam ser mais vantajosos ao senhor.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Giovanni Scala Marchini, que pode ser encontrado no endereço Cerqueira César, CEP 05403-000; São Paulo – SP, Brasil, Departamento de Urologia; Telefone (11) 2661-8080 (horário comercial). Em caso de qualquer urgência, relacionada ao protocolo ou não, deverá procurar o Pronto-Socorro de Urologia do Hospital das Clínicas localizado no HCFMUSP, local onde será atendido por médico especialista que entrará em contato com o Dr. Giovanni Scala Marchini. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 (horário comercial); Email: cappesq@hcnet.usp.br

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador

Anexo 2 – Classificação Anestésica da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA)

CLASSIFICAÇÃO ASA

ASA	Descrição
I	Paciente saudável
II	Doença sistêmica moderada, sem limitação das funções vitais
III	Doença sistêmica severa, com funções vitais comprometidas
IV	Doença sistêmica severa com ameaça à vida
V	Paciente moribundo, morte esperada nas próximas 24h com ou sem intervenção cirúrgica
E	Em cirurgias de emergência acrescentar o E ao número ***As cirurgias de emergência triplicam o risco anestésico

Anexo 3 – Classificação de Clavien para complicações pós-operatórias.

Grau	Definição
I	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal sem necessidade de intervenção para além da administração de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia *
II	Complicação requerendo tratamento farmacológico com outros medicamentos além dos que são permitidos para as complicações de grau I.
III	Complicação requerendo intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica
III-a	Intervenção sem ser sob anestesia geral
III-b	Intervenção sob anestesia geral
IV	Complicação com perigo de vida requerendo admissão em unidade de terapia intensiva
IV-a	Disfunção de órgão único (incluindo diálise)
IV-b	Disfunção multi-órgão
V	Morte do paciente

**Este grau também inclui infecções cutâneas drenadas sem anestesia geral.*