



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA JOÃO MATOS ROCHA

***Fatores preditivos de ureteroscopia branca em doentes
com litíase urinária do CHUC***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ARNALDO FIGUEIREDO
DR. MIGUEL ELISEU

ABRIL/2019

FATORES PREDITIVOS DE URETEROSCOPIA BRANCA EM DOENTES COM LITÍASE URINÁRIA DO CHUC

Maria João Matos Rocha ^a, Miguel Eliseu, MD ^b, Arnaldo Figueiredo, MD PhD ^{a,b}

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

^b Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Maria João Matos Rocha
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra, Portugal
mjoaorocha18@gmail.com

A ti avô Eugénio,
tu que previste,
ainda nem eu o sonhava...

Índice

Índice de tabelas.....	4
Lista de abreviaturas.....	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução.....	9
Material e Métodos.....	11
Procedimento e amostra.....	11
Instrumentos.....	11
Análise coorte.....	12
Análise estatística.....	13
Resultados.....	14
Análise descritiva.....	14
Características do doente.....	14
Características do cálculo.....	15
Exames complementares de diagnóstico.....	17
Caracterização do episódio agudo.....	18
Terapêutica médica expulsiva.....	20
Análise inferencial.....	20
Discussão.....	24
Conclusão.....	27
Agradecimentos.....	28
Referências bibliográficas.....	29

Índice de tabelas

Tabela I - Lista de variáveis introduzidas na base de dados elaborada para o presente estudo.	12
Tabela II - Distribuição das idades na amostra, em anos.	14
Tabela IV - Distribuição de idades entre indivíduos com menos de 65 anos e com ou mais de 65 anos.....	14
Tabela III - Distribuição das idades por grupo etário.	14
Tabela V - Distribuição do sexo da amostra.	14
Tabela VI - Distribuição do diagnóstico de DM na amostra.	15
Tabela VII - Distribuição do número de URB na amostra.	15
Tabela VIII - Distribuição do número de URB de acordo com o sexo do indivíduo da amostra.	15
Tabela IX - Distribuição do tamanho aproximado dos cálculos urinários.	16
Tabela X - Distribuição da localização do cálculo em relação à posição nº1.	16
Tabela XI - Distribuição da localização do cálculo em relação à posição nº2.	16
Tabela XII - Distribuição da localização do cálculo em relação à posição nº3.	16
Tabela XIII - Distribuição do número de episódios primários versus recidivas na amostra...	17
Tabela XIV - Distribuição relativa à constituição do cálculo na amostra.....	17
Tabela XV - Distribuição das características de opacidade em radiografia dos cálculos analisados.	17
Tabela XVI - Distribuição do número de indivíduos que realizaram ecografia renal.	17
Tabela XVII - Distribuição do número de indivíduos que realizaram radiografia renal.	18
Tabela XVIII - Distribuição do número de indivíduos que realizaram TC renal.	18
Tabela XIX - Parâmetros analíticos avaliados nos doentes em contexto agudo, no serviço de urgência.....	18
Tabela XX - Distribuição dos indivíduos com derivação urinária através de NPC ou JJ.	19
Tabela XXI - Distribuição dos doentes que realizaram exame de imagem após derivação urinária.	19
Tabela XXII - Tempo decorrido entre o episódio agudo ou colocação da derivação urinária e a realização da UR.....	19
Tabela XXIII - Distribuição dos indivíduos submetidos previamente a uma intervenção urológica.....	19
Tabela XXIV - Distribuição dos doentes que iniciaram terapêutica com alfa bloqueante no episódio agudo.....	20
Tabela XXV - Distribuição dos doentes que iniciaram corticoterapia no episódio agudo.....	20

Tabela XXVI - Percentagens de URB para cada variável inerente ao indivíduo, com respetivos p value para os testes U de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.	21
Tabela XXVII - Percentagens de URB relativas a algumas variáveis, com respetivos p value para os testes U de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.	22
Tabela XXVIII - Percentagens de URB e respetivo p value para teste U de Mann-Whitney na associação de corticoesteróide e alfa bloqueante.	23
Tabela XXIX - Percentagens de URB e respetivo p value para teste U de Mann-Whitney, em doentes com cálculos inferiores a 1cm e prescrição de TME.	23
Tabela XXX - Regressão logística para as variáveis do sexo e primário ou recidiva, com respetivos p value e odds ratio.	23

Lista de abreviaturas

AINES – anti-inflamatórios não esteróides

CHUC – centro hospitalar e universitário de Coimbra

cm – centímetro

dL – decilitro

DM – *diabetes mellitus*

ECD – exames complementares de diagnóstico

JJ – duplo J

JUP – junção ureteropélvica

JUV – junção ureterovesical

L – litro

LEOC – litotricia extracorpórea por ondas choque

mg – miligrama

mm – milímetros

NLPC – nefrolitotomia percutânea

NPC – nefrostomia percutânea

PCR – proteína C reativa

TC – tomografia computadorizada

TME – terapêutica médica expulsiva

UR – ureterorenoscopia

URB – ureteroscopia branca

URP – ureteroscopia positiva

Resumo

Introdução: A doença litiásica é uma doença comum um pouco por todo mundo e estima-se que afete mais de 10% da população mundial. Os cálculos urinários podem ocorrer em qualquer local do trato urinário e são frequentemente, assintomáticos quando localizados na pélvis renal e/ou na bexiga. No entanto, são causa frequente de obstrução ureteral sintomática parcial ou completa. Atualmente, o tratamento *standard* para a remoção/fragmentação de cálculos uretéricos é a ureterorenoscopia – UR. Contudo, nem todas as UR resultam na identificação de cálculo passível de ser removido, por este já não se encontrar no sistema coletor. Esta situação é referenciada na literatura como ureterosopia branca – URB, do inglês *negative ureteroscopy*. O objetivo deste trabalho é identificar a prevalência de URB no CHUC, bem como possíveis fatores preditivos desta situação, de modo a definir medidas que possam contribuir para a expulsão espontânea do cálculo. Pretende-se contribuir para uma redução de custos inerentes à intervenção cirúrgica, otimizar os cuidados de saúde e reduzir o impacto de tratamentos desnecessários.

Material e métodos: Realizámos um estudo retrospectivo tipo coorte, no qual analisámos informações clínicas de 262 doentes que foram sujeitos a ureterosopia por doença litiásica no CHUC entre 1 de julho de 2016 e 30 de junho de 2018.

Resultados: Foram incluídos 262 doentes no estudo, 50,8% do sexo feminino e 49,2% do sexo masculino, com média de idades de 56,89 anos. A ureterosopia foi considerada branca em 29,8% dos casos. Das variáveis estudadas, as que se relacionaram com URB foram o facto de ser um cálculo primário ($p=0,001$), ser do sexo feminino ($p=0,023$), a relação de proporcionalidade indireta entre o tamanho do cálculo e a probabilidade de ser branca ($p=0,010$) e a radiotransparência do cálculo ($p=0,035$).

Conclusão: A ureterosopia foi considerada branca numa taxa muito elevada. Indivíduos do sexo feminino, cálculos primários, de tamanho inferior a 1 cm e radiotransparentes são fatores que contribuem para a maior ocorrência de URB. A idade do doente e a localização do cálculo, bem como o tempo decorrido entre o episódio agudo/derivação e a data da UR, não se revelaram preditivos para URB.

Palavras-chave: Ureterosopia, litíase urinária, cálculos uretéricos, ureterosopia branca, doença litiásica.

Abstract

Introduction: Lithiasis is a common disease worldwide, it affects an estimated 10% of the world population. Urinary calculi can occur at any site of the urinary tract and are often asymptomatic when located in the renal pelvis and/or bladder. However, they are a frequent cause of partial or complete symptomatic ureteral obstruction. Currently, the standard treatment for removal/fragmentation of ureteric stones is ureteroscopy. However, not all ureteroscopies result in the identification of a treatable stone, since it may no longer be found in the collecting system. This situation is referred to in the literature as negative ureteroscopy. The objective of this study is to identify the prevalence of negative ureteroscopy in CHUC, as well as possible predictive factors of this situation, in order to define measures that may contribute to the spontaneous expulsion of the stone. It is intended to contribute to a reduction of costs inherent to surgical intervention, to optimize health care and to reduce the impact of unnecessary treatments.

Patient and methods: We performed a retrospective cohort study in which we analysed clinical information from 262 patients who underwent ureteroscopy due to urolithiasis at CHUC from July 1, 2016 until June 30, 2018.

Results: A total of 262 patients were included in the study, 50.8% female and 49.2% male, with a mean age of 56.89 years. Ureteroscopy was considered negative in 29.8% of cases. Of the variables studied, those that were related to a negative UR included that it was a primary stone ($p=0.001$), being female ($p=0.023$), the ratio of indirect proportionality between the size of the stone and the probability of being negative ($p=0.010$) and radiolucency of the stone ($p=0.035$).

Conclusions: Ureteroscopy was considered negative at a very high rate. Female individuals, primary calculi, less than 1 cm in size and radiolucent are factors that contribute to the higher occurrence of a negative ureteroscopy. The age of the patient and the location of the calculi, as well as the time elapsed between the acute episode/derivation and the date of UR, were not predictive of a negative ureteroscopy.

Keywords: Ureteroscopy, urolithiasis, ureteric stone disease, negative ureteroscopy, lithiasis disease.

Introdução

A doença litíásica é uma doença comum um pouco por todo mundo, tendo uma prevalência estimada de 7 a 13% na América do Norte, 5 a 9% na Europa e 1 a 5% na Ásia.¹ Em suma, estima-se que afete mais de 10% da população mundial, no decorrer da vida.² A sua incidência depende de fatores geográficos, climáticos, étnicos, dietéticos e genéticos. O risco de recorrência está intimamente relacionado com o mecanismo que está na base da formação do cálculo.³ Relativamente a Portugal, nos últimos 50 anos, a sua prevalência tem vindo a aumentar. Estima-se que entre 6 a 7% da população portuguesa teve ou terá um cálculo renal.³⁻⁵ A identificação de fatores de risco para a formação de cálculos renais adquire principal importância, uma vez que ajuda a prever o risco de recorrência ou de formação “de novo”, o que define quais os doentes que beneficiarão de tratamento farmacológico.³ Fatores como a idade no primeiro episódio de urolitíase, história familiar de litíase renal, cálculos renais constituídos por ácido úrico ou urato e cálculos infecciosos, contribuem muito para uma maior taxa de recorrência.^{3,6,7} Por outro lado, existem algumas doenças que são frequentemente associadas à litíase urinária, como o hiperparatiroidismo, síndrome metabólica, nefrocalcinose, doença poliquística renal, sarcoidose e bexiga neurogénica.^{2,3,6} A ectasia tubular, a estenose do ureter, o divertículo calicial e a obstrução da junção ureteropélvica – JUP são algumas das malformações anatómicas que podem contribuir para uma maior propensão à formação de cálculos urinários.⁶

Os cálculos urinários podem ocorrer em qualquer local do trato urinário, sendo frequentemente assintomáticos quando localizados na pélvis renal e/ou na bexiga. No entanto, são causa frequente de obstrução ureteral sintomática parcial ou completa.² Em contexto agudo, a manifestação mais frequente da doença litíásica é a cólica renal, que se traduz por dor forte no flanco, desencadeada por uma obstrução aguda do sistema excretor renal.^{2,8} Esta obstrução faz com que a pressão intraluminal aumente, provocando distensão da parede ureteral e ativação dos recetores nervosos da lâmina própria.⁵ Em consequência existe um aumento do peristaltismo do músculo liso do ureter, com o objetivo de ultrapassar o obstáculo. Este fenómeno conduz à libertação de ácido láctico que irrita as fibras nervosas e contribui para a dor somática referida, característica da cólica renal. As alterações da motilidade ureteral originam um estado de hiperexcitabilidade que facilita a transmissão de estímulos, sendo responsável pela hiperalgesia sobretudo ao nível da musculatura lombar homolateral.^{3,5} Poderá ser necessário recorrer a exames de imagem, nomeadamente ecografia renal e vesical, radiografia abdominopélvica simples ou mesmo tomografia computadorizada – TC para uma melhor avaliação de possível obstrução do sistema urinário.^{2,3} O tratamento é, maioritariamente, sintomático, analgesia com recurso a anti-inflamatórios não

esteroides – AINES e paracetamol.^{3,5} Pode, ainda, ser prescrito um alfa bloqueante que relaxa o ureter distal e ajuda na resolução da cólica renal.² Os cálculos de tamanho inferior a 6 mm, originam sintomas compatíveis com cólica renal, embora, na maioria das situações, necessitem apenas de tratamento sintomático, sem intervenção. Por outro lado, os cálculos de tamanho superior a 7 mm ficam frequentemente impactados no ureter, ou o seu trajeto pelo ureter é mais longo e moroso.^{2,3,8} Neste caso, pode optar-se pela derivação urinária, com intervenção da equipa urológica, para evitar múltiplas vindas aos cuidados de saúde, agravamento do estado geral do doente, e complicações mais graves como, afeção da função renal ou infeção.^{2,9} A derivação urinária poderá ser externa com recurso à técnica de nefrostomia percutânea – NPC, com orientação por ecografia ou derivação urinária interna através da colocação transureteral de um cateter endoureteral do tipo duplo J – JJ.⁵ Qualquer uma das derivações é mantida até à resolução completa do quadro de obstrução.

Nos últimos 35 anos, a abordagem aos cálculos que se localizam no sistema coletor e/ou no rim tem sido realizada com recurso a três tratamentos distintos, nomeadamente litotricia extracorpórea por ondas de choque – LEOC, ureterorenoscopia – UR e nefrolitotomia percutânea – NLPC.¹⁰ Atualmente, o tratamento *standard* para a remoção de cálculos do ureter é a UR, que tem vindo a ultrapassar o tratamento com recurso à LEOC.⁴ A UR foi o tratamento que mais beneficiou do avanço tecnológico, tendo se tornando a escolha mais efetiva para remoção de cálculos, tendo em conta as características do próprio cálculo, como a localização e o tamanho.^{3,10} Apesar disso, nem todas as UR resultam na identificação do cálculo, passível de ser removido, por este já não se encontrar no sistema coletor. Esta situação é referenciada na literatura como ureterosopia branca – URB, do inglês *negative ureteroscopy*.⁴

Lamberts *et al.* em 2017, publicaram um estudo no qual tinham como objetivo definir a taxa de URB na população em geral, com diagnóstico de doença litiásica. O estudo teve como amostra 20236 doentes submetidos ao tratamento por UR entre 2010 e 2012, na Califórnia.⁴ A principal conclusão do estudo foi que 1 em cada 16 procedimentos do tipo UR para remoção de cálculos, seriam classificadas como URB.

O objetivo do presente trabalho é identificar a prevalência de URB, bem como possíveis fatores preditivos desta situação, de modo a definir medidas que possam contribuir para a expulsão espontânea do cálculo. Com esta investigação, pretende-se ainda identificar padrões de doentes com maior probabilidade de URB, que poderão ser submetidos a investigação adicional antes da cirurgia para evitar procedimentos desnecessários. Pretende-se contribuir para uma redução de custos inerentes à intervenção cirúrgica, otimizar os cuidados de saúde e reduzir o impacto de tratamentos desnecessários.

Material e Métodos

Procedimento e amostra

O presente trabalho consiste num estudo observacional, de tipo coorte e retrospectivo. Foram analisadas informações demográficas, clínicas e patológicas de todos os doentes submetidos a UR, no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra – CHUC, no período compreendido entre 1 de julho de 2016 e 30 de junho de 2018. Todas as informações analisadas foram obtidas através da consulta dos processos clínicos dos doentes.

Foram incluídos no estudo, todos os doentes que realizaram UR, com o objetivo de tratar cálculos urinários, localizados no trajeto do ureter unilateralmente e/ou bilateralmente. Os doentes que realizaram UR por outras razões, que não o tratamento de cálculos uretéricos, foram excluídos, assim como os doentes que realizaram UR para o diagnóstico de outras patologias.

De acordo com o caráter retrospectivo do estudo, não foi requerida uma aprovação formal do Comité de Ética do CHUC para a elaboração do presente trabalho.

Instrumentos

Foi elaborada uma base de dados cujas variáveis incluíram características inerentes ao doente, características do cálculo, caracterização da situação clínica que originou a necessidade da intervenção, exames complementares de diagnóstico – ECD e terapêutica médica expulsiva – TME realizada. Todas as variáveis estudadas encontram-se na Tabela I.

Tabela I - Lista de variáveis introduzidas na base de dados elaborada para o presente estudo.

VARIÁVEIS
Características do doente: <ul style="list-style-type: none">• Idade• Sexo• Diagnóstico prévio de <i>diabetes mellitus</i>
Características do cálculo: <ul style="list-style-type: none">• UR positiva ou branca• Tamanho em milímetros• Localização:<ul style="list-style-type: none">- Alta, média ou baixa- Lombar ou pélvica- JUP, lombar, pélvica ou JUV• Primário ou recidiva• Constituição• Opacidade
Exames complementares de diagnóstico: <ul style="list-style-type: none">• Ecografia renal• Radiografia renal• TC renal
Caracterização do episódio agudo: <ul style="list-style-type: none">• Parâmetros analíticos: creatinina, leucócitos e PCR• Colocação de derivação urinária: JJ ou NPC• Exame de imagem após derivação urinária• Tempo decorrido entre o episódio agudo e a intervenção cirúrgica• Tempo decorrido entre a colocação de derivação urinária e a intervenção cirúrgica• Pós LEOC, pós UR ou pós NLPC
Terapêutica médica expulsiva: <ul style="list-style-type: none">• Alfa bloqueante• Corticoesteróide

Análise coorte

Após a identificação dos doentes submetidos a UR por doença litiásica, foi possível definir a ureteroscopia positiva – URP como o procedimento cirúrgico em que se obteve conseguiu a localização e abordagem do cálculo urinário previamente identificado que motivou a intervenção em causa, independentemente do método de tratamento utilizado (extração com cesto “basket” ou fragmentação com LASER). Paralelamente, a URB foi definida como a intervenção em que, após a UR não se localizou qualquer cálculo urinário ao longo de todo o

trajeto do ureter. A taxa de URB foi obtida pelo quociente entre o número de indivíduos em que se verificou uma URB e o número total de indivíduos intervencionados.

Análise estatística

Toda a análise foi realizada com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences – IBM® SPSS® Statistics para macOS Mojave*, versão 23.¹¹

Foi realizada análise estatística descritiva e univariada para todas as variáveis nominais, ordinais e quantitativas da base de dados. Foram usados os testes U de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis para relacionar variáveis independentes sem distribuição normal. Por sua vez, para relacionar variáveis independentes quantitativas foi utilizada uma regressão logística. A significância estatística foi determinada para um *p value* <0,05.

Resultados

Análise descritiva

Características do doente

A **idade** média da amostra foi de 56,89 anos, com idade mínima registada de 20 anos e máxima de 92 anos, com desvio padrão de 15,705 (Tabela II).

Tabela II - Distribuição das idades na amostra, em anos.

Idade	<i>n</i>	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
	262	20	92	56,89	15,705

Agrupando os doentes em 5 grupos etários, é possível observar que a maior percentagem (37%) se enquadra no grupo com idades compreendidas entre os 50 e os 64 anos (Tabela III). Cerca de um terço dos doentes tinha mais de 65 anos à data de intervenção (Tabela IV).

Tabela III - Distribuição de idades entre indivíduos com menos de 65 anos e com ou mais de 65 anos.

Idade	Nº de doentes (%)
20-34	19 (7,3%)
35-49	60 (22,9%)
50-64	97 (37%)
65-79	64 (24,4%)
≥80	22 (8,4%)

Tabela IV - Distribuição das idades por grupo etário.

Idade	Nº de doentes (%)
<65	176 (67,2%)
≥ 65	86 (32,8%)

Relativamente ao **sexo** dos 262 doentes incluídos na amostra, 133 são do sexo feminino (50,8%), enquanto que 129 são do sexo masculino (49,2%), como é evidenciado na Tabela V.

Tabela V - Distribuição do sexo da amostra.

Sexo	Nº de doentes (%)
Feminino	133 (50,8%)
Masculino	129 (49,2%)
<i>n</i>	262

No que diz respeito ao diagnóstico de **diabetes mellitus** - DM, 48 dos doentes (18,3%) tinham o diagnóstico à data da intervenção cirúrgica, sendo que os restantes (214 – 81,7%) eram saudáveis (Tabela VI).

Tabela VI - Distribuição do diagnóstico de DM na amostra.

DM	Nº de doentes (%)
Sim	48 (18,3%)
Não	214 (81,7%)
n	262

Características do cálculo

Tendo em conta o objetivo do presente trabalho, o número absoluto de intervenções consideradas como **URB** foi de 78, nas quais não se encontrou qualquer cálculo no ureter, o que corresponde a uma percentagem de 29,8% das intervenções analisadas (Tabela VII).

Tabela VII - Distribuição do número de URB na amostra.

URB	Nº de doentes (%)
Sim	78 (29,8%)
Não	184 (70,2%)
n	262

Após análise mais cuidada da tabela anterior (Tabela VII), é possível definir que 1 em cada 3,4 destas intervenções é classificada como URB no final do procedimento.

Numa segunda análise, os mesmos resultados foram agrupados de acordo com o sexo do doente, o que permitiu aferir que existe uma superioridade no número de URB em indivíduos do sexo feminino, quando comparados com o sexo masculino (Tabela VIII).

Tabela VIII - Distribuição do número de URB de acordo com o sexo do indivíduo da amostra.

Feminino (n=133)		Masculino (n=129)	
URB	URP	URB	URP
48 (36,1%)	85 (63,9%)	30 (23,3%)	99 (76,7%)

Analisando a tabela anterior, é possível definir que 1 em cada 2,8 intervenções realizadas em indivíduos do sexo feminino é classificada como URB, enquanto que no sexo masculino apenas 1 em cada 4,3 intervenções não encontraram qualquer cálculo.

Em relação ao **tamanho** do cálculo urinário, os indivíduos foram agrupados em vários grupos, de acordo com a medição do tamanho aproximado do cálculo com recurso a exames de imagem. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela IX.

Tabela IX - Distribuição do tamanho aproximado dos cálculos urinários.

Tamanho (mm)	Nº de doentes (%)
0-4,9	16 (7,8%)
5-9,9	98 (47,8%)
10-14,9	63 (30,7%)
15-19,9	21 (10,2%)
≥20	7 (3,5%)
n	205

Foram encontrados com maior frequência cálculos com tamanho aproximado entre 5 a 9,9 milímetros, correspondendo a 47,8% do total da amostra.

No que diz respeito à **localização** do cálculo urinário no sistema urinário, numa primeira fase foram definidas a posição alta, média e baixa no ureter (posição nº1). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela X.

Tabela X - Distribuição da localização do cálculo em relação à posição nº1.

Posição nº1	Nº de doentes (%)
Alta	52 (22%)
Média	56 (23,7%)
Baixa	128 (54,2%)
n	236

A posição nº2 foi definida tendo em conta a posição a nível lombar ou pélvico (Tabela XI).

Tabela XI - Distribuição da localização do cálculo em relação à posição nº2.

Posição nº2	Nº de doentes (%)
Lombar	98 (42,8%)
Pélvica	131 (57,2%)
n	229

Por fim, a posição nº3 foi definida tendo em conta a localização do cálculo a nível da JUP, lombar, pélvica ou junção ureterovesical – JUV (Tabela XII).

Tabela XII - Distribuição da localização do cálculo em relação à posição nº3.

Posição nº3	Nº de doentes (%)
JUP	7 (3%)
Lombar	98 (41,5%)
Pélvica	109 (46,2%)
JUV	22 (9,3%)
n	236

Analisando, em conjunto, as três tabelas anteriores (Tabelas X, XI e XII) a localização mais frequente é a pélvica, quer comparando com a posição lombar, quer quando incluídas posições como a JUP e JUV.

Relativamente ao facto de ser um **primeiro episódio** de cálculo impactado no sistema coletor ou tratar-se de uma recidiva, o mais frequentemente encontrado foram situações primárias, numa percentagem de 81,5% dos indivíduos em que se obteve essa informação. Os resultados estão expostos na Tabela XIII.

Tabela XIII - Distribuição do número de episódios primários versus recidivas na amostra.

Episódio	Nº de doentes (%)
Primário	203 (81,5%)
Recidiva	46 (18,5%)
<i>n</i>	249

No que diz respeito à **constituição** do cálculo urinário de cada doente, os resultados obtidos estão apresentados na Tabela XIV.

Tabela XIV - Distribuição relativa à constituição do cálculo na amostra.

Constituição	Nº de doentes (%)
Oxalato de cálcio	24 (40%)
Fosfato de cálcio	9 (15%)
Oxalato + Fosfato	10 (16,7%)
Ácido Úrico	10 (16,7%)
Cistina	7 (11,7%)
<i>n</i>	60

Relativamente à **opacidade** do cálculo na radiografia, 86,3% dos cálculos analisados eram radiopacos, ou seja, passíveis de visualização em radiografia simples (Tabela XV).

Tabela XV - Distribuição das características de opacidade em radiografia dos cálculos analisados.

Cálculo	Nº de doentes (%)
Radiopaco	101 (86,3%)
Radiotransparente	16 (13,7%)
<i>n</i>	117

Exames complementares de diagnóstico

A **ecografia renal** (Tabela XVI) é um exame de primeira linha, sendo que 99,2% dos doentes foram submetidos a uma ecografia renal para esclarecimento da sua situação clínica.

Tabela XVI - Distribuição do número de indivíduos que realizaram ecografia renal.

Ecografia	Nº de doentes (%)
Sim	250 (99,2%)
Não	2 (0,8%)
<i>n</i>	252

Por outro lado, 222 doentes (90,6%) foram, ainda, submetidos a **radiografia renovesical** sem contraste (Tabela XVII).

Tabela XVII - Distribuição do número de indivíduos que realizaram radiografia renal.

Radiografia	Nº de doentes (%)
Sim	222 (90,6%)
Não	23 (9,4%)
<i>n</i>	245

No que diz respeito à realização de **TC renal** (Tabela XVIII) foi realizada a uma percentagem muito mais reduzida de doentes (total de 52 doentes correspondendo a 21,4%).

Tabela XVIII - Distribuição do número de indivíduos que realizaram TC renal.

TC	Nº de doentes (%)
Sim	52 (21,4%)
Não	191 (78,6%)
<i>n</i>	243

Dos 250 doentes que fizeram ecografia, 220 (88%) fizeram ainda radiografia, enquanto que 52 (20,8%) fizeram TC. Apenas 49 (18,7%) de todos os doentes da amostra fizeram os três exames de imagem.

Caracterização do episódio agudo

No contexto de serviço de urgência, em algumas situações em particular, são requeridas análises sanguíneas para avaliação de determinados parâmetros analíticos, nomeadamente, o valor de creatinina sérica, proteína C reativa – PCR e o número de leucócitos na corrente sanguínea. Os valores obtidos estão apresentados na Tabela XIX.

Tabela XIX - Parâmetros analíticos avaliados nos doentes em contexto agudo, no serviço de urgência.

Parâmetros analíticos	<i>n</i>	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Creatinina sérica (mg/dL)	224	0,5	8,3	1,44	1,148
PCR (mg/L)	194	0	43,6	6,89	9,391
Leucócitos (mil/mm³)	218	2,6	36	10,77	4,823

Em 189 (72,1%) dos doentes foram avaliados os três parâmetros analíticos acima analisados.

Na tabela abaixo estão apresentados os dados referentes à realização de derivação urinária, em contexto agudo, seja através da NPC ou por colocação de JJ (Tabela XX).

Tabela XX - Distribuição dos indivíduos com derivação urinária através de NPC ou JJ.

Derivação	Nº de doentes (%)
NPC	30 (11,8%)
JJ	146 (57,5%)
Sem derivação	78 (30,7%)
<i>n</i>	254

Relativamente à realização de **exame de imagem após derivação**, os valores obtidos foram agrupados na Tabela XXI.

Tabela XXI - Distribuição dos doentes que realizaram exame de imagem após derivação urinária.

Derivação	Nº de doentes (%)	
	Sim	Não
Radiografia	148 (58,3%)	106 (41,7%)
TC	4 (1,6%)	250 (98,4%)
<i>n</i>	254	

Outro parâmetro avaliado, foi o **tempo decorrido** entre o episódio agudo ou a colocação da derivação urinária e a data da UR analisada. Os tempos obtidos encontram-se agrupados na Tabela XXII.

Tabela XXII - Tempo decorrido entre o episódio agudo ou colocação da derivação urinária e a realização da UR.

Tempo decorrido desde	<i>n</i>	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Episódio agudo	200	0	175	61,80	37,076
Derivação	146	0	180	65,30	38,278

O tempo médio de espera pela intervenção cirúrgica para remoção do cálculo no CHUC é de cerca de 2 meses.

Por fim, relativamente aos indivíduos da amostra que tinham sido previamente submetidos a uma **intervenção urológica**, nomeadamente UR, LEOC ou NLPC, os dados obtidos encontram-se apresentados na Tabela XXIII.

Tabela XXIII - Distribuição dos indivíduos submetidos previamente a uma intervenção urológica.

Intervenção	Nº de doentes (%)	
	Sim	Não
UR	11 (4,3%)	246 (95,7%)
LEOC	36 (14%)	221 (86%)
NLPC	2 (0,8%)	255 (99,2%)
<i>n</i>	257	

Terapêutica médica expulsiva

Relativamente à prescrição de TME como adjuvante do tratamento médico da cólica renal, 46,2% foram medicados com **alfa bloqueante** (Tabela XXIV) e apenas 11,5% foram medicados com **corticoesteróide** (Tabela XXV).

Tabela XXIV - Distribuição dos doentes que iniciaram terapêutica com alfa bloqueante no episódio agudo.

Alfa bloqueante	Nº de doentes (%)
Sim	121 (46,2%)
Não	141 (53,8%)
<i>n</i>	262

Tabela XXV - Distribuição dos doentes que iniciaram corticoterapia no episódio agudo.

Corticoesteróide	Nº de doentes (%)
Sim	30 (11,5%)
Não	232 (88,5%)
<i>n</i>	262

Vinte (7,6%) indivíduos foram medicados com alfa bloqueante em associação com corticoesteróide.

Análise inferencial

Após a análise descritiva da amostra, o número obtido de URB foi de 78 casos dos 262 analisados inicialmente (29,8%). Este grupo foi correlacionado com outras variáveis, nomeadamente, características do doente, algumas características do cálculo (como o tamanho, opacidade, etc.) a prescrição de tratamento médico expulsivo, o tempo decorrido desde o diagnóstico e a intervenção, e o estudo imagiológico efetuado no período pré operatório.

Relativamente, às características inerentes ao indivíduo, como é possível observar na Tabela XXVI, o facto de ser do sexo **feminino** correlacionou-se com maior probabilidade com URB com *p value* de **0,023** para o teste U de Mann-Whitney. Por outro lado, no que diz respeito à idade e ao diagnóstico de diabetes, os resultados obtidos não são estatisticamente significativos.

Tabela XXVI - Percentagens de URB para cada variável inerente ao indivíduo, com respectivos *p value* para os testes U de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.

Variável	URB	<i>p value</i>
Idade	20-34	47,4%
	35-49	26,7%
	50-64	30,9%
	65-79	28,1%
	≥80	22,7%
Sexo	Feminino	36,1%
	Masculino	23,3%
Diabetes mellitus	Sim	20,8%
	Não	31,8%

Abordando agora as características do cálculo, a variável do **tamanho** foi estatisticamente significativa ($p=0,010$, para o teste U de Kruskal-Wallis), podendo afirmar-se que quanto menor é o cálculo, maior a probabilidade de ocorrer uma URB. Quanto aos cálculos **primários** ou casos recidivantes, verificou-se um resultado estatisticamente significativo, com $p=0,001$ para o teste U de Mann-Whitney, sendo mais provável a URB nos casos primários. Relativamente à opacidade, a característica de **radiotransparência** mostrou-se ser estatisticamente significativa com $p=0,035$, para o teste U de Mann-Whitney. Por outro lado, em relação à posição do cálculo no aparelho coletor, esta não se demonstrou estatisticamente significativa em nenhuma das posições avaliadas. A realização de exames de imagem aquando do estudo do cálculo, não se revelou significativa, não existindo diferenças consideráveis entre doentes que realizaram ou não ecografia, radiografia ou TC. No que diz respeito aos tempos, em dias, de espera até à data da intervenção cirúrgica, não se mostraram reveladores, quer em relação à data do episódio agudo, quer em relação à colocação da derivação urinária. Por fim, comparativamente à prescrição de TME, os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos, como pode ser comprovado pelo *p value* obtido. Todos os resultados acima descritos encontram-se apresentados na Tabela XXVII.

^a *p value* para o teste U de Kruskal-Wallis

^b *p value* para o teste U de Mann-Whitney

Tabela XXVII - Percentagens de URB relativas a algumas variáveis, com respectivos *p value* para os testes U de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.

		Variável	URB	<i>p value</i>
Características do cálculo	Tamanho (mm)	0-4,9	56,3%	<i>p</i>=0,010^a
		5-9,9	33,7%	
		10-14,9	17,5%	
		15-19,9	9,5%	
		≥20	28,6%	
	Primário ou Recidiva	Primário	32,5%	<i>p</i>=0,001^a
		Recidiva	8,7%	
	Opacidade	Radiotransparência	43,8%	<i>p</i>=0,035^b
		Radiopaco	19,8%	
	Posição nº1	Alta	25%	<i>p</i> =0,914 ^a
		Média	28,6%	
		Baixa	27,3%	
	Posição nº2	Lombar	25,5%	<i>p</i> =0,646 ^b
		Pélvica	28,2%	
Posição nº3	JUP	28,6%	<i>p</i> =0,778 ^b	
	Lombar	25,5%		
	Pélvica	26,6%		
	JUV	36,4%		
ECD	Ecografia	Sim	29,6%	<i>p</i> =0,531 ^b
		Não	50%	
	Radiografia	Sim	29,3%	<i>p</i> =0,328 ^b
		Não	39,1%	
	TC	Sim	34,6%	<i>p</i> =0,375 ^b
		Não	28,3%	
Caracterização do episódio agudo	Tempo desde episódio agudo (dias)	0-5	13,3%	<i>p</i> =0,312 ^a
		6-15	37,5%	
		16-30	28,6%	
		31-45	41,2%	
		46-60	44,1%	
		61-75	22,2%	
		≥76	35,3%	
	Tempo desde derivação (dias)	0-5	14,3%	<i>p</i> =0,881 ^a
		6-15	0,0%	
		16-30	33,3%	
		31-45	32,1%	
		46-60	34,6%	
		61-75	26,1%	
		≥76	33,3%	
TME	Alfa bloqueante	Sim	33,1%	<i>p</i> =0,282 ^b
		Não	27%	
	Corticoesteróide	Sim	40%	<i>p</i> =0,194 ^b
		Não	28,4%	

^a *p value* para o teste U de Kruskal-Wallis

^b *p value* para o teste U de Mann-Whitney

Relativamente aos doentes que fizeram tratamento alfa bloqueante, a **associação com corticoesteróide** não mostrou relevância estatística ($p=0,079$) na ocorrência de URB (Tabela XXVIII).

Tabela XXVIII - Percentagens de URB e respetivo p value para teste U de Mann-Whitney na associação de corticoesteróide e alfa bloqueante.

Tratamento com alfa bloqueante	Corticoesteróide	Sim	50%	$p=0,079$
		Não	29,7%	

Analisando agora apenas os doentes com **cálculos inferiores a 1 cm** (Tabela XXIX), a prescrição de terapêutica média expulsiva com recurso apenas a uma classe de fármacos não de mostrou estatisticamente significativa ($p=0,278$ para o alfa bloqueante e $p=0,120$ para o corticoesteróide). No entanto, a utilização das **duas classes em associação**, mostrou-se significativa com p value de **0,024**, sendo que em dois terços dos doentes tratados medicamente, as intervenções foram brancas.

Tabela XXIX - Percentagens de URB e respetivo p value para teste U de Mann-Whitney, em doentes com cálculos inferiores a 1cm e prescrição de TME.

Cálculos <1 cm	Alfa bloqueante	Sim	41,3%	$p=0,278$
		Não	31,4%	
Cálculos <1 cm	Corticoesteróide	Sim	52,6%	$p=0,120$
		Não	33,7%	
Cálculos <1 cm	TME em associação	Sim	66,7%	$p=0,024$
		Não	33,3%	

Para avaliar se o tempo decorrido entre o episódio em que foi detetado o cálculo ou a data de colocação da derivação urinária teve influência na variável em estudo de URB, utilizou-se uma regressão logística que mostrou não ser significativa em ambos os casos. Por outro lado, o indivíduo ser do sexo **feminino** ou ser um episódio **primário** foram variáveis que se mostraram estatisticamente significativas na regressão ($p=0,009$ e $p=0,004$, respetivamente) (Tabela XXX). Nesta regressão 71,9% dos casos foram bem classificados pelo modelo, sendo que o modelo explica 20% da variância.

Tabela XXX - Regressão logística para as variáveis do sexo e primário ou recidiva, com respetivos p value e odds ratio.

Variável	p value	Odds ratio	IC 95%
Sexo	0,009	0,41	0,21-0,80
Primário ou recidiva	0,004	0,15	0,04-0,55

Discussão

A amostra de doentes em estudo neste trabalho apresenta características epidemiológicas que correspondem às documentadas para esta patologia. Foram incluídos homens e mulheres em proporção semelhante e a média de idades obtida enquadra-se nos valores descritos na literatura existente.^{4,12}

A taxa de incidência de UR que após o procedimento foi considerada branca, pela ausência de cálculo(s) no ureter, foi de 29,8% ($n=262$), sendo possível afirmar que, no final do procedimento, 1 em cada 3,4 UR é classificada como URB, no CHUC. Esta taxa é considerada bastante elevada quando comparada com outros estudos semelhantes, como 3,8% de Katafigiotis *et al.* em 2018 ($n=448$), 6,3% de Lamberts *et al.* em 2017 ($n=20236$) ou 9,8% de Kreshover *et al.* em 2011 ($n=256$).^{4,12-14} No entanto, importa realçar que o tamanho da amostragem foi significativamente superior nos dois primeiros estudos acima referidos ($n=448$, $n=20236$, respetivamente). Uma elevada taxa de URB representa custos avultados para o sistema de saúde, bem como, sujeitar doentes a uma intervenção cirúrgica desnecessária, com todos os riscos associados e a própria frustração do doente submetido a uma cirurgia indeferida.^{4,12-14} É crucial, definir quais os doentes que beneficiam de uma TC com baixa dose de radiação, realizada próximo da intervenção cirúrgica, para confirmar a presença do cálculo previamente identificado e só depois avançar com o procedimento ou cancelá-lo em caso de ausência de cálculo uretérico.^{12,13} Esta indicação torna-se ainda mais relevante, quando se trata de um doente do sexo feminino, devido à maior incidência de URB neste grupo. Avaliando apenas a questão financeira, a realização de uma TC a cada doente nestas condições adquire custos muito mais reduzidos do que o próprio procedimento cirúrgico, para além de se relevar muito menos invasivo para o próprio doente. No entanto, é importante realçar que a quantidade de radiação utilizada em cada TC, deverá ser reduzida à dose mínima necessária para a obtenção de resultados satisfatórios e deverá ser quantificada.

Na amostra em análise, verificou-se a existência de uma maior incidência de URB em indivíduos do sexo feminino ($p=0,023$), o que vai ao encontro do esperado, de acordo com bibliografia de referência.^{4,12,13} Neste estudo, 36,1% das UR realizadas em doentes do sexo feminino foram consideradas brancas, o que permite aferir que 1 em cada 2,8 intervenções realizadas em indivíduos do sexo feminino é URB. Deste modo, através da análise anteriormente apresentada, é possível afirmar que existe uma relação entre o sexo feminino e a maior probabilidade de ocorrência de URB. Referenciando a bibliografia existente, uma das causas que parece justificar a maior incidência de URB no sexo feminino é o comprimento da uretra, que é menor, comparativamente ao sexo masculino, o que poderá facilitar a

eliminação do cálculo por via descendente, sem causar grande sintomatologia como disúria. Outra causa apontada, é o facto da mulher urinar na posição sentada, permitindo a saída do cálculo sem que esta se dê conta.⁴

À semelhança do descrito na bibliografia, o tamanho relaciona-se com a ocorrência de URB, uma vez que cálculos de menor tamanho têm uma maior probabilidade de originar uma URB. Analisando os resultados obtidos, mais de metade dos cálculos de tamanho inferior a 5 mm dão origem a uma URB, assim como um terço dos cálculos de tamanho entre os 5 e os 10 mm. Estes resultados são corroborados pelos obtidos por Kreshover *et al.*¹⁴

Em relação à opacidade do cálculo, os resultados obtidos sugerem que a radiotransparência do cálculo contribui para uma maior probabilidade de URB. É de esperar que se o cálculo não for radiopaco, não é visível na radiografia renal simples e devido ao número reduzido de TC realizadas, a sua não visualização contribua para a maior incidência de URB na população em estudo. Este facto já tinha sido anteriormente reportado por Katafigiotis *et al.*, no ano de 2018. Este dado possui uma grande importância, uma vez que reporta a necessidade da realização de uma TC com baixa dose de radiação, para garantir a visualização de todos os tipos de cálculos, conseguindo assim avaliar com uma maior acuidade a necessidade da realização da UR. Já que está descrito na literatura, que cálculos radiotransparentes estão associados a uma maior taxa de URB.¹³

Outro dado relevante obtido nesta amostra, e não reportado na bibliografia consultada, é o facto de quando se trata de um episódio primário, existir uma maior taxa de URB, quando comparado com casos recidivantes de cálculos obstrutivos.

Relativamente, à TME, esta apenas se revelou eficaz de uma forma estatisticamente significativa quando se associaram dois fármacos de classes diferentes, um alfa bloqueante e um corticoesteróide, em doentes com cálculos identificados de tamanho inferior a 1 cm, dois terços destes doentes tiveram uma URB. Vários estudos reportaram o importante papel da TME na gestão de doentes com obstrução por cálculos de tamanho reduzido (<1 cm). Estudos recentes demonstraram que aproximadamente 68% dos cálculos menores que 5 mm podem ser eliminados de forma espontânea sem qualquer intervenção médica e que cálculos maiores que 5 mm podem beneficiar da TME até um mês de tratamento.^{13,15,16}

Kreshover e os seus colaboradores, em 2011, no estudo que realizaram, concluíram que uma localização do cálculo mais distal se relacionava positivamente com a ocorrência de URB.¹⁴ No entanto no presente estudo, a análise realizada tendo em conta a variável da localização não se mostrou estatisticamente significativa. Por outro lado, no estudo realizado por Lamberts e a sua equipa, em 2017, foi avaliada uma variável diferente, relacionada com o tipo

de seguro de saúde que cada indivíduo possuía, e aferiram que a percentagem de URB foi menor nos indivíduos que não tinham seguro, isto é, aqueles que tinham de custear na totalidade o procedimento cirúrgico. As hipóteses apontadas para o sucedido foram o acesso mais limitado à UR ou a preferência pelo tratamento conservador, sendo que os procedimentos só foram realizados após confirmação da obstrução pelo cálculo ou após longos períodos de TME.⁴

Existem algumas limitações neste estudo, muito embora os resultados obtidos sejam satisfatórios. A limitação mais relevante consiste no facto de se tratar de um estudo retrospectivo, em que não foi possível recolher toda a informação necessária em alguns doentes, por ausência da mesma, o que tem elevado impacto no elevado número de *missings* nalgumas variáveis, bem como num menor significado estatístico da amostra. Por outro lado, o tratamento estatístico de algumas variáveis mostrou-se inconclusivo pela ausência de informação concreta sobre determinados aspetos. Toda a informação recolhida através da consulta dos processos clínicos de cada doente, das cartas de altas, das cartas de proposta cirúrgica, bem como dos relatórios do serviço de urgência, revelou-se, nalguns casos, insuficiente para a recolha de toda a informação pretendida para a elaboração da base de dados construída para o estudo.

Em futuras abordagens deste tema, parece ser imperativo a elaboração de estudos estatísticos idênticos com a inclusão de um maior número de doentes na amostra, bem como a análise de mais variáveis. Poderá ser útil incluir variáveis como o índice de massa corporal de cada indivíduo, o diagnóstico concomitante de doenças gastrointestinais, hiperparatiroidismo ou síndrome metabólico que surgem na bibliografia como fatores de alto risco para a formação de cálculos renais.³

A diminuição da taxa de ocorrência de URB deverá ser um objetivo de qualquer serviço de Urologia, uma vez que para além do *stress* causado ao próprio doente por ser submetido a uma intervenção cirúrgica desnecessária, os custos inerentes à intervenção são bastante elevados, representando uma importante fatia no orçamento e na gestão hospitalar. Este facto evidencia o interesse e a relevância de estudos nesta área da urologia.

Conclusão

A taxa, das UR realizadas para remoção de cálculos no ureter que foram consideradas brancas, foi de 29,8%. Consiste numa percentagem muito elevada, o que acarreta elevados prejuízos para o doente, que é inadvertidamente submetido a uma intervenção cirúrgica para remoção de um cálculo previamente diagnosticado, que já não se encontra no ureter, seja por ter migrado para o rim, seja por ter sido eliminado espontaneamente, seja por ter sido um falso positivo dos ECD realizados. Para além dos inconvenientes para o doente, os custos associados ao procedimento são muito elevados, constituindo uma importante fração da gestão financeira hospitalar.

Sexo feminino, episódios primários e radiotransparência do cálculo são variáveis que se mostraram ser preditores de maior probabilidade de ocorrência de URB. A estas variáveis, junta-se o tamanho do cálculo, que quanto mais pequeno for (<1 cm), maior probabilidade existe de ocorrer uma URB. De realçar, que doentes com cálculos de tamanho inferior a 1 cm em que seja prescrita TME combinada têm maior probabilidade de ter uma URB.

Embora a realização de exames de imagem não tenham relevado significância estatística, a realização de uma TC de baixa dose de radiação pouco antes da intervenção cirúrgica, poderá contribuir para uma diminuição da taxa de URB.

Concluiu-se, por fim, que a idade do doente, o diagnóstico de *diabetes mellitus*, a localização e constituição dos cálculos e o tempo decorrido desde o episódio agudo/derivação até à data da UR não revelaram ser fatores preditivos para URB.

A UR continua a ser o *gold standard* para o tratamento e remoção de cálculos localizados no ureter. No entanto, devem ser realizados mais estudos no sentido de compreender melhor os fatores que contribuem para uma maior percentagem de URB, tendo em conta tratar-se de um procedimento amplamente utilizado para o tratamento desta complicação da doença litiásica.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Miguel Eliseu, por toda a disponibilidade e ajuda que me proporcionou ao longo deste trabalho, bem como ao Professor Doutor Arnaldo Figueiredo por todo o apoio prestado.

À minha Mãe pelo apoio incondicional que sempre me demonstrou, sempre presente nos bons e nos maus momentos, obrigada pelo pilar que és na minha vida, sem dúvida que sem ti não seria possível.

Ao meu pai, obrigada pelos momentos mais difíceis, em que duvidaste, provo te hoje que é possível, quando queremos muito algo, só temos uma coisa a fazer, lutar!

À minha irmã Carolina, à Gena, à Milú e à vovó por todo o carinho e apoio prestado ao longo de todo o meu percurso académico.

À Carolina Nobre, que ao longo destes anos tornou tudo mais fácil, as noitadas de estudo, as orais, os exames, sem ti seria possível, mas sem dúvida que seria ainda mais difícil.

E por fim, ao meu Pedro, que lutou sempre a meu lado para a concretização deste meu sonho, apoiando me sempre, de forma incondicional, mesmo nas alturas em que tudo parecia ruir.

Referências bibliográficas

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;35(9):1301–20.
2. Brunicardi FC, Schwartz SI. Schwartz's Principles of Surgery. In: McGraw-Hill Education, editor. 10th ed. McGraw-Hill Education; 2014. p. 1664–9.
3. Turk, Knoll, Petrik, Sarica, Skolarikos, Straub S, Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, *et al.* EAU Guidelines on Urolithiasis. Vol. 69, European Association of Urology. 2018. p. 475–82.
4. Lamberts RW, Conti SL, Leppert JT, Elliott CS. Defining the Rate of Negative Ureterscopy in the General Population Treated for Upper Tract Urinary Stone Disease. *J Endourol.* 2017;31(3):end.2016.0751.
5. Gomes J, Vendeira P, Ribau U, Reis M. Urolitíase e cólica renal: Perspectiva terapêutica em urologia. *Acta Med Port.* 2002;15(5):369–80.
6. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, *et al.* Diagnosis and metaphylaxis of stone disease: Consensus concept of the National Working Committee on Stone disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005;23(5):309–23.
7. Keoghane S, Walmsley B, Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. *Bjui Int.* 2010;105:1627–9.
8. Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison's Manual of Medicine. In: McGraw-Hill Education, editor. Harrison Manual of Medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2016. p. 779–84.
9. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz G. Cecil Essentials of Medicine. In: Elsevier, editor. 9th ed. Elsevier Saunders; 2016. p. 360–2, 909–11.
10. Torricelli FCM, Marchini GS, Pedro RN, Monga M. Ureterscopy for management of stone disease: An up to date on surgical technique and disposable devices. *Minerva Urol e Nefrol.* 2016;68(6):516–26.
11. IBM SPSS Statistics for MacOS version 23. 2015.

12. Rice P, Prattley S, Somani BK. "Negative Ureteroscopy" for Stone Disease: Evidence from a Systematic Review. *Curr Urol Rep.* 2019;20(3):13.
13. Gofrit ON, Landau EH, Katafigiotis I, Duvdevani M, Hidas G, Yutkin V, *et al.* "Stoneless" or Negative Ureteroscopy: A Reality in the Endourologic Routine or Avoidable Source of Frustration? Estimating the Risk Factors for a Negative Ureteroscopy. *J Endourol.* 2018;32(9):825–30.
14. Kreshover JE, Dickstein RJ, Rowe C, Babayan RK, Wang DS. Predictors for negative ureteroscopy in the management of upper urinary tract stone disease. *Urology.* 2011;78(4):748–52.
15. Sáenz Medina J, Alarcón Parra RO, Redondo González E, Llanes González L, Crespo Martínez L, Fernández Montarroso L, *et al.* Prognostic factors of spontaneous expulsion in ureteral lithiasis. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.)* 2011;34(10):882–7.
16. Türk C, Knoll T, Seitz C, Skolarikos A, Chapple C, McClinton S. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. *Eur Urol.* 2017;71(4):504–7.