

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RAFAEL CAVALHEIRO CAVALLI

**ESTUDO DE FATORES PREDITORES DE FRAGMENTAÇÃO DE
CÁLCULOS URINÁRIOS EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE
LITOTRIPSIA EXTRACORPÓREA *IN VITRO*.**

CURITIBA

2016

RAFAEL CAVALHEIRO CAVALLI

**ESTUDO DE FATORES PREDITORES DE FRAGMENTAÇÃO DE
CÁLCULOS URINÁRIOS EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE
LITOTRIPSIA EXTRACORPÓREA *IN VITRO*.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Maurício de Carvalho
Coorientador: Prof. Dr. Luiz Sérgio Santos

CURITIBA

2016

C377 Cavalli, Rafael Cavalheiro

Estudo de fatores preditores de fragmentação de cálculos urinários em um modelo experimental de litotripsia extracorpórea *in vitro* / Rafael Cavalheiro Cavalli. – Curitiba, 2016.
68 f. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Maurício de Carvalho

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Sérgio Santos

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Nefrolitíase. 2. Cálculos renais. 3. Litotripsia. I. Carvalho, Maurício de. II. Santos, Luiz Sérgio. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WJ 356



PARECER

Aos vinte e sete dias do mês de setembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Felype de Carvalho Barreto (PUC-Pr), Dr. Luiz Edison Slongo (Depto. de Cirurgia – Serviço de Urologia - UFPR) e Orientador Dr. Mauricio de Carvalho (Depto. DCM-UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por RAFAEL CAVALHEIRO CAVALLI, pós-graduando concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "ESTUDO DE FATORES PREDITORES DE FRAGMENTAÇÃO DE CALCULOS URINÁRIOS EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE LITOTRIPSIA EXTRACORPÓREA IN VITRO". A Banca examinadora considerou que o aluno apresentou trabalho adequado para dissertação, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, após publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Dr. Felype de Carvalho Barreto


Dr. Luiz Edison Slongo


Dr. Mauricio de Carvalho



Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna realizada nos termos da Resolução da UFPR - Resolução nº 65/09 - CEPE.

Aos vinte e sete dias do mês de setembro do ano de dois mil e dezesseis, às nove horas e trinta minutos no Auditório do Departamento de Clínica Médica do HC/UFPR, teve início a avaliação da dissertação de conclusão do mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, do aluno RAFAEL CAVALHEIRO CAVALLI, intitulada: "ESTUDO DE FATORES PREDITORES DE FRAGMENTAÇÃO DE CALCULOS URINÁRIOS EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE LITOTRIPSIA EXTRACORPÓREA IN VITRO". A sessão foi aberta pelo Professor Doutor Mauricio de Carvalho, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e do aluno concluinte. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores: Dr. Felype de Carvalho Barreto (PUC-Pr), Dr. Luiz Edison Slongo (Depto. de Cirurgia - Serviço de Urologia - UFPR) e Orientador Dr. Mauricio de Carvalho (Depto. DCM-UFPR). O candidato dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora em que cada membro dispôs de trinta minutos para argüir, com igual tempo concedido ao aluno para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos com lavratura do Parecer Conjunto que considerou o trabalho **aprovado**, sem modificações substanciais na forma e conteúdo, porem com as devidas inclusões sugeridas, o qual deve ter sua publicação nos meios de divulgação científica. No decurso das arguições e para que tudo constasse na forma do que se legalmente institui, foi a presente ata lavrada por mim Valeria Knapp secretaria, e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

Dr. Felype de Carvalho Barreto

Dr. Luiz Edison Slongo

Dr. Mauricio de Carvalho

Dedico esse trabalho aos pacientes, que foram e continuam sendo motivo dos meus estudos e aperfeiçoamentos. Para melhor atendê-los, ajudar na cura quando possível e dar conforto quando os ensinamentos da medicina atual já não trazem mais respostas para seus problemas.

AGRADECIMENTOS

À minha amada esposa, por toda ajuda e compreensão, apoio e principalmente paciência nas noites de sono perdidas durante meus plantões e pelas horas dedicadas a este trabalho.

Aos meus pais, pelos ensinamentos dados para minha vida, suporte emocional e financeiro durante toda minha formação e pelo amor incondicional.

Aos meus queridos irmãos Alexandre, Ricardo e José Eduardo pelos exemplos e companheirismo.

Ao orientador, Prof. Dr. Maurício de Carvalho, pelo acompanhamento, amizade, paciência e entusiasmo mesmo diante dos meus temores e, por vezes, falta de otimismo diante das dificuldades encontradas neste trabalho.

Ao coorientador, Prof. Dr. Luiz Sérgio Santos, por todos os ensinamentos na graduação e pós-graduação, pela amizade, pelo incentivo na busca de novos conhecimentos e pelo despertar do interesse no tratamento da litíase.

Ao meu companheiro de residência e amigo pessoal, Mateus Consentino Bellote, pelo ajuda no desenvolvimento desse trabalho.

Aos residentes de Urologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná que estiveram em formação durante o desenvolvimento desse trabalho: Bruno Neves, Eduardo Pereira Miranda, Christian Luiz Artner, Thiago Hota, Roberto Kincheski, Bruno Toniolo e Gino Pigato Filho, pela amizade e pelo auxílio na coleta do material utilizado nesse trabalho.

À toda equipe do Laboratório de Análises de Minerais e Rochas (LAMIR) da Universidade Federal do Paraná, em especial ao Prof. Dr. José Manoel dos Reis Neto, que já não se encontra entre nós, a Prof. Dra. Anelize Bahniuk Rumbelsperger, ao químico Leandro Keiji Maurer Ozahata, ao geólogo Rodrigo Secchi, ao pós-graduando Tiago Gomes da Silva e a bolsista da graduação Isis Armstrong Dias, pelo auxílio nas análises realizadas no LAMIR e pelo incentivo à pesquisa.

Ao Prof. Dr. Maurício Zapparoli, pelo tempo dispensado nas análises tomográficas e pelos ensinamentos teóricos.

À estatística Prof. Dra. Márcia Olandoski, pelas horas dedicadas com os números e pela objetividade nas explicações dos métodos estatísticos.

A todos os professores, médicos e colaboradores do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em especial ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha, Prof. Dr. Renato Tâmbara Filho e Prof. Dr. Luiz Edison Slongo, que foram exemplos de ética, profissionalismo e dedicação com os pacientes, enriquecendo minha formação.

A todos os professores da Pós-Graduação em Medicina Interna, que ministraram ótimas aulas, fornecendo o fundamento teórico à metodologia da minha pesquisa.

À Universidade Federal do Paraná, por proporcionar a estrutura adequada à pesquisa, como o Serviço de Urologia, Serviço de Radiologia e LAMIR.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram objetivamente ou subjetivamente no processo de pesquisa e elaboração da dissertação.

E por fim, mas não menos importante, à Deus, que me deu saúde e discernimento para trilhar os melhores caminhos, conforto diante dos meus temores e que me proporciona fé todos os dias para ser uma pessoa melhor.

Ser realista implica também reconhecer o inexplicável. O que surge. O de repente. É preciso saber se adaptar a isso.

Fernando Henrique Cardoso

RESUMO

Introdução: A nefrolitíase é uma doença comum e apesar dos progressos na medicina, sua prevalência tem aumentado nos últimos anos. Em alguns casos, o tratamento intervencionista é necessário e a litotripsia extracorpórea por ondas de choque é um dos procedimentos mais utilizados.

Objetivo: Avaliar os fatores preditores de fragmentação de cálculos urinários em um modelo experimental de litotripsia extracorpórea *in vitro*.

Métodos: Foram estudados fragmentos de cálculos obtidos de 48 pacientes submetidos a cirurgias urológicas. Todos os cálculos foram analisados por difração de raios-X, além de análise morfológica (pesagem, medidas de comprimento, largura e volume), microtomografia e tomografia convencional *in vitro*. Após avaliação, cada amostra foi submetida à litotripsia extracorpórea em modelo de gelatina balística. Os fragmentos foram separados em peneira granulométrica em fragmentos maiores que 4mm e 2mm e enviados para pesagem.

Resultados: Foram analisados 48 cálculos urinários, 45 deles também por difração de raios-X, sendo compostos por vevelita (53,3%), estruvita (22,2%), apatita (11,1%), ácido úrico (6,7%), cistina (4,4%) e vitloquita (2,2%). A taxa de fragmentação foi de 77,5% e 69,6% para amostras de 4mm e 2mm, respectivamente. Os fatores relacionados com menor efetividade da litotripsia extracorpórea foram: volume, massa seca do cálculo e largura. A radiodensidade (em Unidades Hounsfield) e a porosidade das amostras avaliadas pela microtomografia não apresentaram significância para prever fragmentação dos cálculos.

Conclusão: O volume, a massa seca e a largura dos cálculos urinários apresentaram correlação positiva com o número de fragmentos obtidos pós-litotripsia. As medidas de volume e largura podem ser calculadas por métodos como a tomografia e também serem preditores de fragmentação na litotripsia.

Palavras-chave: Cálculo urinário. Litotripsia extracorpórea. Microtomografia. Tomografia.

ABSTRACT

Introduction: Nephrolithiasis is a common disease and despite medical progress, its prevalence has been increasing for the past few years. In some circumstances, active stone removal is necessary and extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) has become the first therapeutic option in most cases of upper-tract urolithiasis.

Objective: To evaluate the predictive factors of urinary calculi fragmentation in an *in vitro* experimental model of extracorporeal lithotripsy.

Methods: Samples consisted of at least two calculi fragments from patients who underwent urological surgery. All calculi were analyzed by X-ray diffraction as well as through morphological analysis (weight, length, width and volume measurements), microtomography, and conventional tomography *in vitro*. After evaluation, each sample was subjected to extracorporeal lithotripsy in a ballistic gelatin model. The fragments were separated with a granulometric sieve into fragments larger than 4mm and 2mm and weighed.

Results: We analyzed 48 urinary calculi, 45 of them also by X-Ray diffraction comprising whewellite (53,3%) struvite (22,2%), apatite (11,1%), uric acid (6,7%), cystine (4,4%) and whitlockite (2,2%). The fragmentation rate was 77.5% and 69.6% for samples of 4mm and 2mm, respectively. Factors related to lower effectiveness of extracorporeal lithotripsy were volume, dry mass and width of the calculus. The radiodensity (in Hounsfield units) and the porosity of the samples evaluated by microtomography were not significant to predict fragmentation of calculi.

Conclusion: Volume, dry mass and width of urinary calculi were correlated positively with the number of post-lithotripsy fragments obtained. Volume measurements and width can be calculated by methods such as tomography and can be predictors of fragmentation in lithotripsy.

Keywords: Urinary calculi. Extracorporeal lithotripsy. Microtomography. Tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - LITOTRIDOR HM-3, DORNIER.....	21
FIGURA 2 - ESQUEMA DE FUNCIONAMENTO DO GERADOR ELETROHIDRÁULICO.....	22
FIGURA 3 - ESQUEMA DE FUNCIONAMENTO DO GERADOR PIEZOELÉTRICO.....	23
FIGURA 4 - ESQUEMA DE FUNCIONAMENTO DO GERADOR ELETROMAGNÉTICO.....	24
FIGURA 5 - PESAGEM DA AMOSTRA.....	30
FIGURA 6 - IMAGEM DE MICROTOMOGRÁFIA.....	31
FIGURA 7 - IMAGEM DE MICROTOMOGRÁFIA COM ANÁLISE DE POROSIDADE.....	32
FIGURA 8 - REALIZAÇÃO DE TOMOGRAFIA NAS AMOSTRAS.....	32
FIGURA 9 - ANÁLISE DA IMAGEM TOMOGRÁFICA DO CÁLCULO.....	33
FIGURA 10 - MOLDE DE GELATINA BALÍSTICA.....	34
FIGURA 11 - ADAPTAÇÃO DO MODELO DE GELATINA BALÍSTICA AO LITOTRIDOR.....	34
FIGURA 12 - LOCALIZAÇÃO PRÉ FRAGMENTAÇÃO E IMAGEM DO CÁLCULO APÓS LITOTRIPSIA.....	35
GRÁFICO 1 -CORRELAÇÃO POSITIVA ENTRE LARGURA, VOLUME E MASSA SECA DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >4mm.....	40
GRÁFICO 2 -BOX PLOT DE GRUPOS SEM FRAGMENTOS RESIDUAIS E COM PELO MENOS UM FRAGMENTO APÓS LITOTRIPSIA.....	42
GRÁFICO 3 -CORRELAÇÃO POSITIVA ENTRE COMPRIMENTO, LARGURA, VOLUME E MASSA SECA DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >2mm.....	43
GRÁFICO 4 -CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE MASSA SECA DO CÁLCULO COM TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >4mm.....	46
GRÁFICO 5 -CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE LARGURA, VOLUME E MASSA SECA DO CÁLCULO COM TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm.....	47

GRÁFICO 6 -BOX PLOT DE COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS QUE
CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO... 48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS MORFOLÓGICOS, DENSIDADE RADIOLÓGICA E POROSIDADE.....	37
TABELA 2 - COMPOSIÇÃO DOS CÁLCULOS CONFORME DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	38
TABELA 3 - NÚMERO DE FRAGMENTOS >4mm APÓS FRAGMENTAÇÃO.....	39
TABELA 4 - NÚMERO DE FRAGMENTOS >2mm APÓS FRAGMENTAÇÃO.....	39
TABELA 5 - CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >4mm.....	40
TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS SEM FRAGMENTOS RESIDUAIS E COM PELO MENOS UM FRAGMENTO >4mm APÓS LITOTRIPSIA.....	41
TABELA 7 - CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >2mm.....	43
TABELA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS SEM FRAGMENTOS RESIDUAIS E COM PELO MENOS UM FRAGMENTO >2mm APÓS LITOTRIPSIA.....	44
TABELA 9 - CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >4mm.....	45
TABELA 10 - CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm.....	46
TABELA 11 - DENSIDADE RADIOLÓGICA ENTRE GRUPO QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO.....	48
TABELA 12 - COMPARAÇÃO DA TAXA DE FRAGMENTAÇÃO ENTRE GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO.....	49
TABELA 13 - COMPARAÇÃO DE FRAGMENTOS RESIDUAIS ENTRE GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >4mm.....	49

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DE FRAGMENTOS RESIDUAIS ENTRE GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm.....	50
TABELA 15 – DADOS DA TAXA DE FRAGMENTAÇÃO ENTRE GRUPOS ≥ E <1000 UH.....	50
TABELA 16 - FRAGMENTOS RESIDUAIS APÓS LITOTRIPSIA CONSIDERANDO FRAGMENTOS >4mm ENTRE GRUPOS ≥ E <1000 UH.....	51
TABELA 17 - FRAGMENTOS RESIDUAIS APÓS LITOTRIPSIA CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm ENTRE GRUPOS ≥ E <1000 UH.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
HC	Hospital de Clínicas
HM-3	<i>Human Machine-3</i>
LAMIR	Laboratório de Análises de Minerais e Rochas
LECO	Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque
Micro-TC	Microtomografia Computadorizada
OC	Ondas de Choque
TC	Tomografia Computadorizada
TF	Taxa de Fragmentação
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UH	Unidades Hounsfield

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	19
3	REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1	LITOTRIPSIA.....	20
3.1.1	TIPOS DE LITOTRIDORES.....	21
3.1.1.1	GERADORES ELETROHIDRÁULICOS.....	22
3.1.1.2	GERADORES PIEZOELÉTRICOS.....	23
3.1.1.3	GERADORES ELETROMAGNÉTICOS.....	23
3.2	FATORES RELACIONADOS AO SUCESSO DA LITOTRIPSIA.....	24
3.2.1	FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE.....	25
3.2.2	FATORES RELACIONADOS À LITÍASE URINÁRIA.....	25
3.2.2.1	MICROTOMOGRAFIA.....	26
4	MÉTODOS	28
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	28
4.2	PADRONIZAÇÃO E NORMAS DO ESTUDO.....	28
4.3	ANÁLISES DAS AMOSTRAS.....	28
4.3.1	ANÁLISE E FRAGMENTAÇÃO DE AMOSTRAS > 0,5CM.....	29
4.3.1.1	COMPRIMENTO.....	29
4.3.1.2	LARGURA.....	29
4.3.1.3	MASSA (“peso”) SECA.....	29
4.3.1.4	VOLUME.....	29
4.3.1.5	DENSIDADE.....	30
4.3.1.6	MICROTOMOGRAFIA E POROSIDADE.....	30
4.3.1.7	TOMOGRAFIA E RADIODENSIDADE EM UNIDADES HOUNSFIELD.....	32
4.3.1.8	FRAGMENTAÇÃO.....	33
4.3.2	ANÁLISE DAS DEMAIS AMOSTRAS.....	35
4.3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
5	RESULTADOS	37
5.1	ANÁLISE MORFOLÓGICA, DENSIDADE RADIOLÓGICA TOMOGRÁFICA E POROSIDADE POR MICROTOMOGRAFIA.....	37

5.2	ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DOS CÁLCULOS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	37
5.3	EXPERIMENTO DE FRAGMENTAÇÃO.....	38
5.4	CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO x NÚMERO DE FRAGMENTOS.....	40
5.5	CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO x TAXA DE FRAGMENTAÇÃO.....	45
5.6	COMPOSIÇÃO DO CÁLCULO x FRAGILIDADE.....	47
5.7	UNIDADES HOUNSFIELD <i>in vitro</i> DO CÁLCULO x FRAGILIDADE.....	50
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÕES	56
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICES	62

1 INTRODUÇÃO

A nefrolitíase é uma doença crônica e recorrente, que determina elevados custos ao sistema de saúde.¹ A etiologia desta patologia é multifatorial, podendo estar relacionada a distúrbios metabólicos, infecções e até a causas ainda desconhecidas (idiopáticas).^{2, 3, 4, 5, 6, 7}

A baixa ingestão hídrica, o excesso de aporte alimentar com proteínas, sal e oxalato são alguns dos fatores de risco modificáveis para evitar a nefrolitíase. Aproximadamente 80% dos cálculos urinários contém cálcio e a maioria destes é composta por oxalato de cálcio. Em torno de 10% são compostos por ácido úrico e aproximadamente 10% do total são formados por fosfato amônio magnésio, também conhecido como estruvita. Ao redor de 50% dos indivíduos acometidos por esta patologia apresentarão recorrência após 10 anos do primeiro episódio de litíase.⁸

Dados epidemiológicos apontam que a litíase urinária aumentou em frequência nos Estados Unidos, apresentando prevalência de 8,8% na população norte-americana.⁹ Neste país, o custo anual para o tratamento da litíase pode gerar gastos de até 5 bilhões de dólares, computados os custos diretos do tratamento assim como gastos indiretos relacionados ao absenteísmo e a queda da produção no trabalho. No Brasil estima-se que até 5% da população sejam portadores de cálculos urinários.¹⁰

Após o diagnóstico da urolitíase, tratamentos intervencionistas podem ser indicados para pacientes que não são candidatos à observação e/ou terapia expulsiva, já que o uso da terapia de dissolução é restrita.¹¹ Entretanto, deve-se ressaltar que medidas preventivas continuam tendo papel extremamente importante na prevenção e recorrência dos cálculos.^{12 13}

Até o século XVIII, o tratamento intervencionista foi limitado a procedimentos cirúrgicos invasivos com altas taxas de morbi-mortalidade.¹⁴ As litotomias, inicialmente utilizadas para cálculos vesicais, eram realizadas por cirurgiões barbeiros, já que os médicos negavam-se a realizar operações para retirada de cálculos, como descrito inclusive no Juramento de Hipócrates:

“Não praticarei a talha, mesmo sobre um calculoso confirmado; deixarei essa operação aos práticos que disso cuidam.”

Hipócrates (450 a.C.)¹⁵

Felizmente, os séculos posteriores foram ricos em inovações tecnológicas para o tratamento da litíase urinária.

Com o advento da litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) nas décadas de 70 e 80, imaginou-se que esta técnica seria a ideal para todos os cálculos, ainda mais por se tratar de procedimento não invasivo. Ao longo dos anos este pensamento foi perdendo força e a litotripsia foi encontrando suas limitações e seu espaço definitivo no tratamento da litíase.

De fato, nos últimos 10 anos a LECO tem perdido algum terreno para tecnologias mais modernas. O advento de aparelhos endourológicos flexíveis e a tecnologia a laser vem apresentando resultados promissores que se equiparam ou até superam os resultados da LECO para tratamentos até então considerados indicação absoluta da litotripsia extracorpórea. Não devemos esquecer, no entanto, os elevados custos dos materiais utilizados assim como o inconveniente da anestesia e riscos inerentes à cirurgia.^{16, 17}

As diretrizes da Associação Europeia de Urologia¹¹ ainda colocam a LECO, juntamente com a terapia intracorpórea a laser, como primeira escolha no tratamento para cálculos renais de 1 a 2cm. Porém, um dos determinantes para o tratamento endourológico em detrimento da LECO é a alta densidade tomográfica dos cálculos. Considera-se fator desfavorável para o sucesso da LECO valores de Unidades Hounsfield (UH) acima de 1000.

Estudos clínicos apresentam uma grande variação nos resultados da fragmentação dos cálculos urinários^{18, 19, 20} e os fatores que predizem a fragmentação da litíase na LECO ainda são muito debatidos. Estudos recentes *in vitro* têm empregado também técnicas microtomográficas para avaliar a fragilidade do cálculo.^{21 22}

Devido ao papel que a LECO representa no tratamento de cálculos, a investigação de fatores preditores de sucesso para este tratamento é de justificada importância. O objetivo deste estudo é avaliar fatores associados à

fragmentação do cálculo urinário *in vitro*, em um modelo experimental de LECO.

2 OBJETIVOS

Avaliar a composição dos cálculos analisados nesta amostra através da difração de raios-X.

Avaliar *in vitro* a fragilidade do cálculo urinário após tratamento com LECO e correlacioná-la com os seguintes fatores:

- Comprimento, largura, volume e massa seca (“peso”) do cálculo;
- Porosidade, avaliada pela microtomografia;
- Densidade em UH, avaliada pela tomografia computadorizada convencional;

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 LITOTRIPSIA

Durante as décadas de 60 e 70 do século passado, as ondas de choque (OC) despertaram interesse nos engenheiros da Dornier Aeroespacial, na Alemanha. Estes técnicos estudaram padrões não usuais de fadiga no metal da fuselagem de aeronaves decorrentes das OC refletidas durante voos supersônicos.²³ As lesões em ocupantes de tanques militares atingidos por bombas também foram motivo para pesquisas nesta área.²⁴

Esta empresa desenvolveu o que foi chamado posteriormente de gerador de ondas de choque eletrohidráulico. Este equipamento consistia em um sistema submerso de descarga elétrica de alta voltagem num eletrodo que gerava uma centelha, como uma vela de automóvel. Este eletrodo era então colocado no foco de um semielipsóide, fazendo com que a energia gerada refletisse nas paredes do elipsóide e se concentrasse no segundo ponto focal, alcançando o máximo de intensidade.²⁵

Em testes foi observado que esferas metálicas submetidas à aplicação de OC apresentavam danos superficiais puntiformes no local de impacto da onda. Assim surgiu o interesse para o tratamento do cálculo urinário, sendo então criada uma linha de pesquisa para avaliar a eficácia do método *in vitro*.²⁴

Nos primeiros aparelhos desenvolvidos havia dificuldade para localização dos cálculos, problema resolvido com o acoplamento de aparelhos de raios-X aos litotritores.²⁶

O primeiro teste em humanos foi realizado no Klinikum GroBetharden Hospital de Munique, em 7 de fevereiro de 1980, por Chaussy e colaboradores. O trabalho, com o relato da experiência em 21 pacientes, foi publicado no periódico Lancet em 1980.²⁷

A produção e comercialização de aparelhos para LECO iniciou-se em 1983, pela Dornier. O *U.S. Food and Drug Administration* aprovou a LECO em 1984. O aparelho inicialmente comercializado era o HM-3 (FIGURA 1), acrônimo de *Human Machine-3*, abrindo uma nova perspectiva para o tratamento dos cálculos urinários.

FIGURA 1 – LITOTRIDOR HM-3, DORNIER



FONTE: acessado em

<http://www.oocities.org/hotsprings/villa/5556/history.html>

A litotripsia se difundiu rapidamente já que se trata de um método de fácil aplicação, não invasivo e de alta eficácia no tratamento da litíase urinária.

Desde seu lançamento no mercado, os litotritores pouco avançaram na eficácia da fragmentação da litíase. Nos Estados Unidos, os aparelhos lançados não dependem de comparação de eficácia para comercialização, necessitando apenas possuir a mesma tecnologia de aparelhos já comercializados.²⁸ Os maiores avanços nos litotritores das gerações que seguiram o HM-3 foi com a conveniência e multifuncionalidade dos aparelhos. Busca-se a efetividade da litotripsia sempre correlacionando-se fatores próprios do paciente e características intrínsecas do cálculo.

3.1.1 TIPOS DE LITOTRIDORES

A onda de choque deve ser gerada por uma fonte de energia acústica e ser concentrada em um ponto sobre o cálculo.

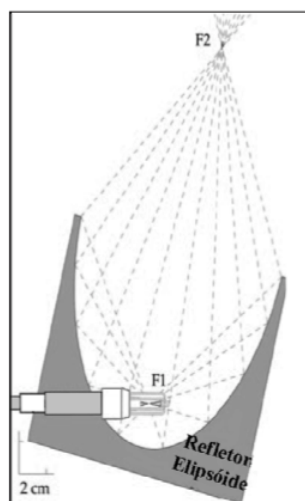
Existem três tipos principais de geradores de choque de onda: eletrohidráulico, piezoelétrico e eletromagnético.

3.1.1.1 GERADORES ELETROHIDRÁULICOS

A energia é gerada a partir da explosão de uma descarga elétrica de alta voltagem em um eletrodo submerso em água. Isto acarreta a vaporização da água, produzindo uma bolha que se expande em grande velocidade. Esta onda de choque é refletida pela parede de um semi-elipsóide, concentrando a energia em um ponto.²⁸

Este tipo de gerador de ondas de choque possui dois focos, o foco 1 (F1) é o local da faísca da descarga elétrica entre os eletrodos do gerador. Já o foco 2 (F2) está localizado no alvo, onde há a maior concentração de ondas (FIGURA 2).

FIGURA 2 – ESQUEMA DE FUNCIONAMENTO DO GERADOR ELETROHIDRÁULICO (MODIFICADO DE CLEVELAND E MCATEER, 2007)²⁹



Como há desgaste do eletrodo com sua utilização, há a recomendação da troca de eletrodo para cada sessão de litotripsia.

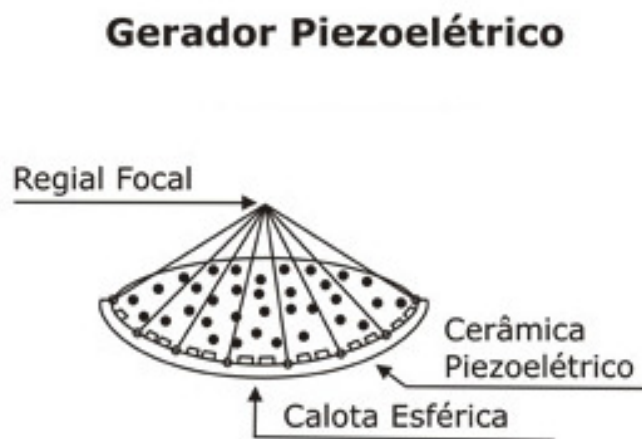
O HM-3 utiliza este tipo de gerador e inicialmente foi necessária a imersão do paciente em banheiras de água. Com a evolução dos aparelhos foram desenvolvidas bolhas de água que se acoplam ao paciente, utilizando gel na interface pele-equipamento.

3.1.1.2 GERADORES PIEZOELÉTRICOS

Este equipamento utiliza um mosaico de pequenos elementos cristalinos de cerâmica piezoelétricos, em formato semicircular. Cada elemento é carregado com uma corrente de alta voltagem, emitindo ondas acústicas por vibração. Devido ao limitado poder de um elemento piezoelétrico isolado, são necessários múltiplos cristais para a geração de uma onda de choque suficiente para a fragmentação da litíase (FIGURA 3).

A vantagem deste gerador é que possui uma grande vida útil, sem necessidade de trocas frequentes do gerador de ondas. Outro grande apelo comercial deste tipo de gerador é a aplicação pouco dolorosa devido às baixas pressões das ondas de choque individuais na zona de entrada na pele.²⁸

FIGURA 3 – ESQUEMA DE FUNCIONAMENTO DO GERADOR PIEZOELÉTRICO



FONTE: acessado em

http://www.litotripsia.com.br/litotripsia_nao_invasiva.php

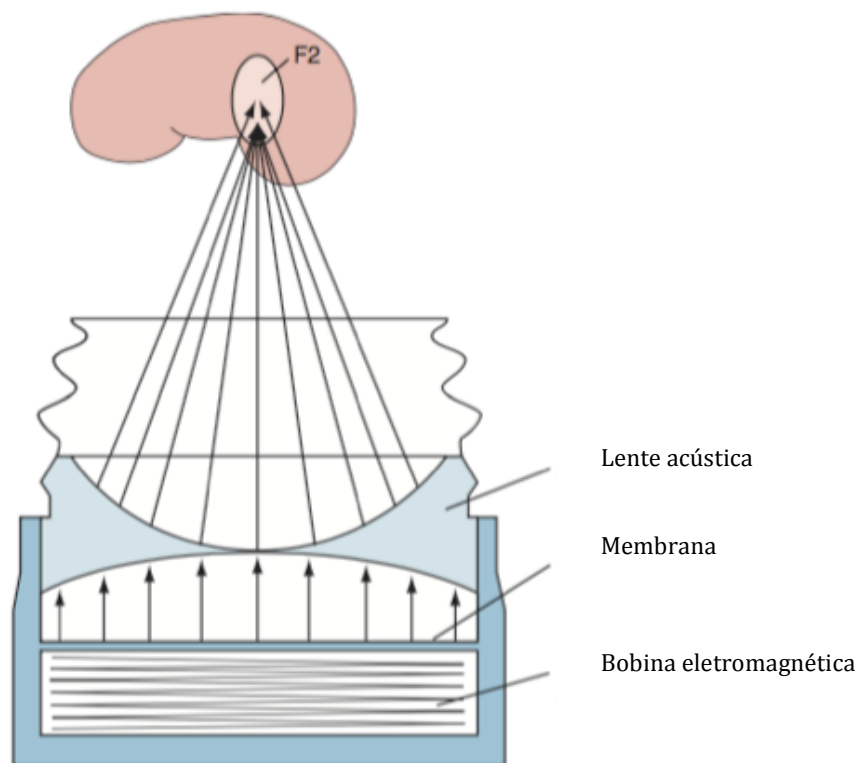
3.1.1.3 GERADORES ELETROMAGNÉTICOS

Neste gerador, a onda de choque é iniciada com a descarga elétrica de alta voltagem em uma espiral, criando um campo eletromagnético que

repele a membrana metálica, produzindo uma onda acústica. As ondas geradas são focadas por meio de lente acústica que direciona para um ponto único. Este sistema de lentes e de geração de energia possui uma grande durabilidade, não necessitando troca do gerador a cada sessão (FIGURA 4). O método de acoplamento deste litotridor é a bolsa de água, sendo necessário gel acústico na interface pele-litotridor.²⁸

O estudo aqui relatado utilizou um litotridor com este tipo de gerador para o experimento.

FIGURA 4 – ESQUEMA DE FUNCIONAMENTO DO GERADOR ELETROMAGNÉTICO
(MODIFICADO DE Campbell-Walsh, 2012)²⁸



3.2 FATORES RELACIONADOS AO SUCESSO DA LITOTRIPSIA

Além do litotridor, alguns fatores influenciam na fragmentação e eliminação do cálculo urinário. Estes fatores podem estar relacionados ao paciente ou as características próprias da litíase.

3.2.1 FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE

Conforme relatado nas Diretrizes Europeias¹¹ para tratamento da litíase urinária, fatores relacionados a anatomia intra-renal, como ângulo infundíbulo-pélvico desfavorável, cálice longo e infundíbulo estreito podem diminuir a efetividade da LECO, principalmente para cálculos de polo inferior.

Sumino et al. (2002)³⁰ estudaram a efetividade da litotripsia na litíase do polo inferior e demonstraram que o diâmetro infundibular, a taxa entre o diâmetro e o comprimento infundibular e o número de pequenos cálices pode influenciar no sucesso da litotripsia.

Os pacientes obesos também apresentam resultados menos favoráveis com a LECO, pois apresentam uma maior distância pele-cálculo, que quando maior que 10 cm apresentam resultados desfavoráveis com LECO. Torricelli et al. (2015)³¹ concluíram em seu trabalho que pacientes com litíase do polo inferior, que apresentem obesidade e infundíbulo calicinal maior que 25 mm, não são bons candidatos para a LECO.

3.2.2 FATORES RELACIONADOS À LITÍASE URINÁRIA

As informações mais facilmente obtidas de um exame de imagem são a densidade radiológica e o comprimento do cálculo. Porém, vários estudos elencam outros fatores que devem ser levados em consideração na indicação do melhor tratamento para a litíase urinária.

A LECO é utilizada preferencialmente para cálculos de até 2 cm. A utilização deste método de tratamento para cálculos maiores que 2 cm pode não ser efetiva, necessitar de múltiplas aplicações ou mesmo apresentar complicações.²⁸

O tamanho do cálculo não só limita a indicação da litotripsia, mas para Cakiroglu et al. (2014) ele também é o principal fator relacionado com o sucesso da LECO para litíases ureterais.³²

Em relação à densidade radiológica, o valor de 1000 UH é um divisor de águas na indicação do tratamento da nefrolitíase. Cálculos urinários que apresentam densidade maior que este valor são considerados de mau prognóstico para fragmentação na LECO. Ouzaid et al. (2012) demonstraram

que densidades de até 970 UH seriam o limite extremo na seleção de pacientes para a litotripsia extracorpórea.³³ El-Nahas et al. (2006) corroboraram em seu estudo que cálculo com densidade radiológica >1000 UH é fator independente de baixa resolução para o tratamento com LECO.³⁴

Entretanto, um estudo recente do serviço de litotripsia do Hospital Israelita Albert Einstein de São Paulo não encontrou correlação do sucesso da litotripsia com a densidade radiológica.³⁵ Estudos *in vitro* também vêm questionando essa correlação tão empregada no dia a dia do tratamento da litíase.^{21 22}

O volume da litíase urinária foi demonstrado por alguns ser fator de relevância no sucesso da litotripsia^{36, 37}. Porém, não há um valor de referência deste parâmetro para recomendar ou não a LECO como método de tratamento. De fato, o volume do cálculo urinário não é utilizado em nenhum algoritmo de tratamento da litíase até o momento.

A composição do cálculo também é importante para o sucesso da litotripsia. Sabe-se que cálculos de oxalato de cálcio monohidratado (wevelita, *whewellite*), brushita e cistina são de difícil fragmentação na LECO.¹¹ A composição do cálculo pode ser suspeitada pelos métodos de imagem e pela análise seriada da urina de 24 horas. Entretanto, o único método que relata com certeza a sua composição é a análise do cálculo propriamente dito, com técnicas como a difração de raios-X ou espectrofotometria infravermelha.

3.2.2.1 MICROTOMOGRÁFIA

A microtomografia (micro-TC) de alta resolução é uma nova tecnologia que vem sendo utilizada como método de imagem para avaliações em áreas como a Odontologia e a Medicina. É empregada com frequência para avaliações não destrutivas de materiais e avalia com grande precisão a porosidade de um objeto.

Na engenharia, Carvalho et al. utilizaram a micro-TC para avaliar a porosidade do concreto e comparar o valor encontrado para a porosidade da matriz do concreto com método já existente, sendo o resultado compatível entre os métodos.³⁸

Na endodontia, Martins et al. utilizaram a micro-TC na investigação da qualidade do preenchimento tridimensional do sistema de canais radiculares por três técnicas de obturação distintas. Com este recurso, foi avaliada a influência da técnica de obturação na qualidade do tratamento através de dois parâmetros: o volume de espaço vazio e a existência ou não de extrusão de material obturador.³⁹

Na medicina, Lima et al. utilizaram a micro-TC para investigação de estruturas ósseas. As imagens obtidas com esta técnica ajudaram a entender a morfologia das amostras ósseas analisadas, informando sobre conexões internas e a forma de ligação das trabéculas. Com isso, foi possível inspecionar estruturas que envolvem a arquitetura óssea, o que pode ser relevante para doenças como a osteoporose.⁴⁰

No estudo da litíase urinária, Zarse et al. utilizaram a micro-TC para avaliação da homogeneidade do cálculo, correlacionando este achado com a fragilidade do cálculo após tratamento com litotripsia extracorpórea.²¹ Ainda na litíase, Williams et al. também estudaram a estrutura interna e a homogeneidade do cálculo de brushita, na tentativa de prever a fragmentação deste tipo de cálculo pós-LECO.²²

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um trabalho experimental *in vitro*.

As análises deste estudo foram realizadas em amostras do banco de cálculos urinários de pacientes submetidos a cirurgias urológicas (nefrolitomia percutânea, nefrectomias ou ureterolitotomia aberta) entre 2013 a 2015 no Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Foram selecionados somente cálculos que apresentavam pelo menos dois fragmentos, sendo ao menos um deles maior que 0,5 cm.

4.2 PADRONIZAÇÃO E NORMAS DO ESTUDO

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HC-UFPR, com registro sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 17020613.8.0000.0096.

Utilizou-se para a escrita, as Normas para dissertações da Universidade Federal do Paraná (NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS. UFPR. 2007).

4.3 ANÁLISES DAS AMOSTRAS

Todas as análises foram realizadas nas dependências da Universidade Federal do Paraná, sendo utilizado o Laboratório de Análise de Minerais e Rochas (LAMIR), o Serviço de Radiologia e o Serviço de Litotripsia do HC-UFPR.

As amostras foram devidamente catalogadas. Os fragmentos de cada paciente foram divididos, sendo o maior fragmento entre 0,5 a 2 cm separado para análise morfológica, microtomográfica, tomográfica e fragmentação em modelo de litotripsia extracorpórea. Os demais fragmentos de cada cálculo foram encaminhados para análise de difração em raios-X.

4.3.1 ANÁLISE E FRAGMENTAÇÃO DE AMOSTRAS > 0,5CM

4.3.1.1 COMPRIMENTO

O comprimento de cada amostra foi mensurado com paquímetro de precisão.

4.3.1.2 LARGURA

A largura de cada amostra foi mensurado com paquímetro de precisão.

4.3.1.3 MASSA (“peso”) SECA

Obtido através de pesagem com balança de precisão (Balança Mettler Toledo, modelo XS205 dual range, Greifense, Switzerland) utilizando cinco casas decimais após a vírgula e gramas como medida de base.

4.3.1.4 VOLUME

Foi utilizado o princípio de Arquimedes para cálculo de volume, sendo utilizado a massa seca da amostra e a massa aparente, que é obtida com a aferição da amostra inserida em água (FIGURA 5). A água possui densidade conhecida (1g/cm^3). Os dados foram obtidos através de pesagem dos cálculos em balança de precisão (Balança Mettler Toledo, modelo XS205 dual range, Greifense, Switzerland).

FIGURA 5 – PESAGEM DA AMOSTRA



FONTE: O autor (2016)

Pelo princípio de Arquimedes o empuxo é igual ao peso da amostra menos o peso aparente da amostra. O empuxo também pode ser calculado multiplicando a densidade do líquido pelo volume deslocado neste líquido e pela gravidade. Então desenvolvendo essas fórmulas e conhecendo algumas variáveis chegamos ao valor do volume de cada amostra

4.3.1.5 DENSIDADE

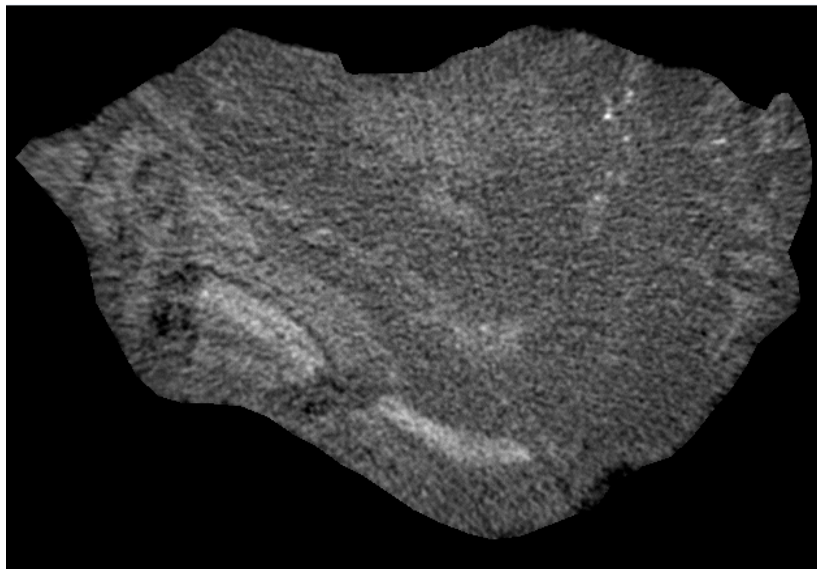
A densidade foi calculada através da fórmula: densidade= massa seca/volume.

4.3.1.6 MICROTOMOGRAFIA E POROSIDADE

As amostras foram submetidas a micro-TC no LAMIR utilizando o microtomógrafo Skyscan 1172 (Kontich, Belgium). Foi utilizado filtro de cobre e alumínio e voxel de 9,8 a 20,3 μm .

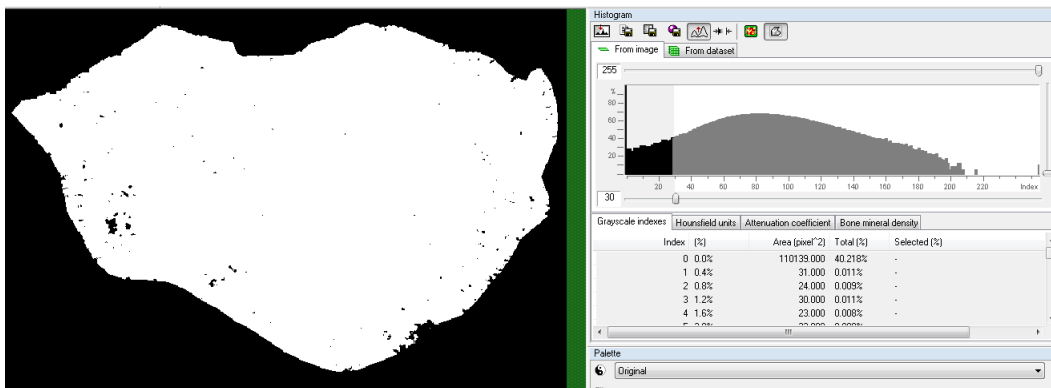
Para medida da porosidade foi identificada a área da região de interesse na imagem da microtomografia que correspondia a área do cálculo em cada corte tomográfico. A região de interesse foi analisada na escala de cinza na faixa de 30 a 255, obtida com o consenso de dois avaliadores das imagens microtomográficas. Os poros foram contabilizados como as áreas escuras compreendidas fora desta faixa de escala de cinza. As imagens foram submetidas ao software CT analyser versão 1.13.5.1 (Kontich, Belgium), que contabilizou a área porosa (FIGURAS 6 e 7).

FIGURA 6 – IMAGEM DE MICROTOMOGRAFIA



FONTE: o autor (2016)

FIGURA 7 – IMAGEM DE MICROTOMOGRAFIA COM ANÁLISE DE POROSIDADE



FONTE: O autor (2016)

4.3.1.7 TOMOGRAFIA E RADIODENSIDADE EM UNIDADES HOUNSFIELD

Para medida da radiodensidade em unidades Hounsfield (UH), cada amostra foi imersa em água durante dois dias em frasco acrílico e submetidas a exame tomográfico no aparelho TOSHIBA multislice – 64 canais (Toshiba, Otawara, Japão) no Serviço de Radiologia do HC-UFPR. (FIGURA 8)

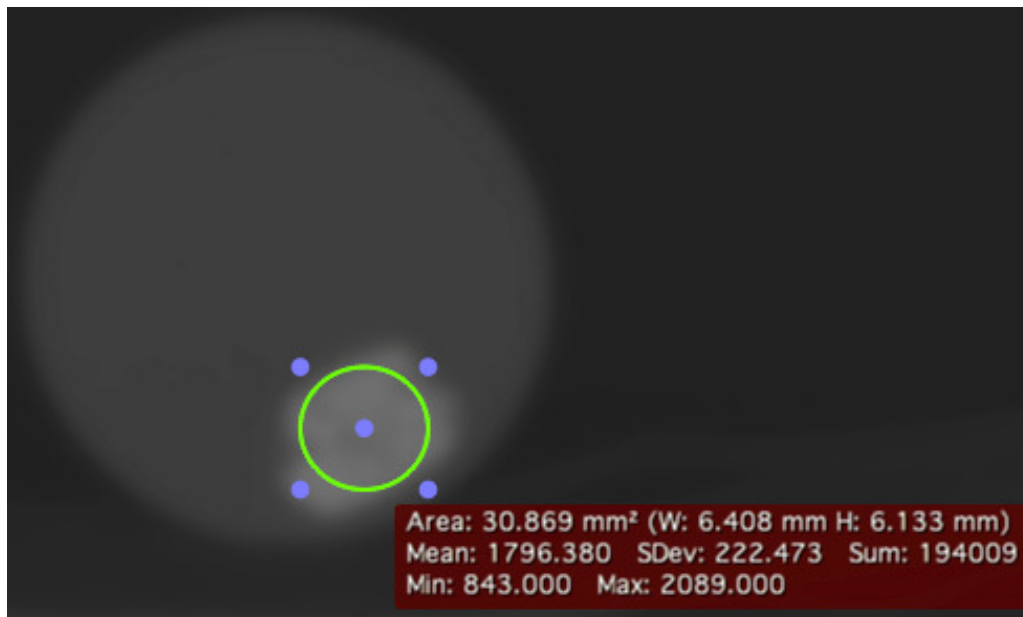
FIGURA 8 – REALIZAÇÃO DE TOMOGRAFIA NAS AMOSTRAS



FONTE: O autor (2016)

As imagens foram analisadas no software OsiriX 5.8.2 (Geneva, Switzerland). A UH foi obtida através da seleção da região de interesse com imagem circular no corte tomográfico onde o cálculo apresentava maior diâmetro (FIGURA 9).

FIGURA 9 – ANÁLISE DA IMAGEM TOMOGRÁFICA DO CÁLCULO



FONTE: O autor (2016)

4.3.1.8 FRAGMENTAÇÃO

Os cálculos foram alojados em modelos de gelatina balística e submetidos à fragmentação por meio de litotripsia extracorpórea por ondas de choque. O modelo de gelatina balística foi confeccionado seguindo protocolo semelhante ao de Fackler e Malinowski (1988).⁴¹ Foram utilizadas 380 gramas de gelatina em pó incolor e sem sabor da marca Dr. Oetker® adicionadas a 3800 ml de água destilada em temperatura de 10°C (proporção de 1:10 gelatina/água – gelatina balística modificada a 10%). O molde utilizado teve formato retangular (FIGURA 10) e foi formado com dois compartimentos de formato cilíndrico medindo 2,5cm de diâmetro, 2cm de profundidade com aproximadamente 9ml de volume em cada metade do molde, distando 7,5cm das bordas laterais, 6cm da borda terminal do molde e

7cm do fundo do molde. Estas medidas simulam a distância aproximada de pele-cálculo. As tampas para os compartimentos foram confeccionadas com a mesma gelatina em moldes próprios para o encaixe na parte superior do compartimento (FIGURA 10).

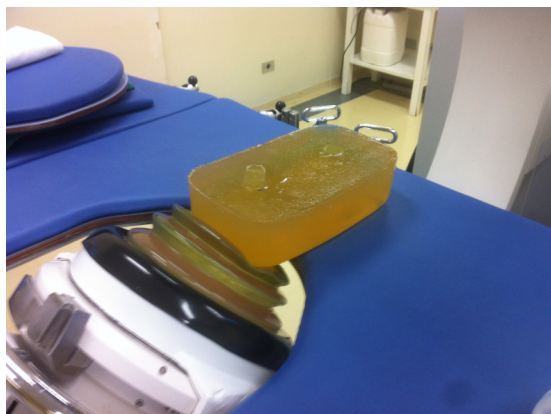
FIGURA 10 – MOLDE DE GELATINA BALÍSTICA



FONTE: O autor (2016)

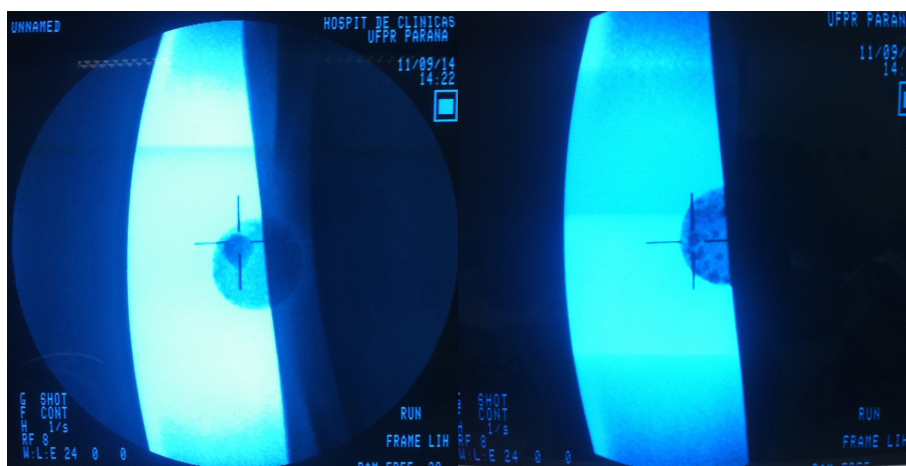
A litotripsia foi realizada com o aparelho Dornier Lithotripter S (Munich, Germany), aplicando-se 2000 ondas de choque com intensidade de 80% da força (17,8 kV), utilizando frequência de 70 batidas/minuto e gel acústico na interface bolha-molde. Foi utilizado um compartimento para cada amostra de cálculo, que foi preenchido com água. Cada molde de gelatina balística foi submetido a dois procedimentos de litotripsia em cada face lateral. Foi utilizado radioscopia para localização dos cálculos (FIGURAS 11 e 12).

FIGURA 11– ADAPTAÇÃO DO MODELO DE GELATINA AO LITOTRIDOR



FONTE: O autor (2016)

FIGURA 12 – LOCALIZAÇÃO PRÉ FRAGMENTAÇÃO E IMAGEM DO CÁLCULO APÓS LITOTRIPSIA



FONTE: O autor (2016)

Ao final de cada procedimento era avaliada a interface entre a gelatina e a bolha do litotridor. Os fragmentos de litíases de cada compartimento foram recolhidos e secados por 72 horas. Após, foram transportados à peneira granulométrica e separados os fragmentos maiores que 4mm e 2mm. Todos fragmentos maiores que 4mm e 2 mm foram pesados em balança de precisão. A TF foi avaliada com o peso das amostras não fragmentadas (fragmentos >4mm e fragmentos >2mm) através da fórmula: $TF = \frac{\text{Peso total} - \text{Peso não fragmentado}}{\text{Peso total}}$.

4.3.2 ANÁLISE DAS DEMAIS AMOSTRAS

As demais amostras (fragmentos) dos cálculos de cada paciente foram encaminhadas para determinação da composição do cálculo por difração de raios-X no difratômetro Empyrean - Panalytical (Eindhoven, Netherlands) do LAMIR. Foi considerado como a composição do cálculo o material que apresentava mais de 50% na amostra analisada (Apêndice C).

4.3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por

frequências e percentuais (variáveis qualitativas). Para a comparação de grupos definidos pelo número de fragmentos ou pela Difração por raios-X, em relação a variáveis quantitativas, foi considerado o teste t de Student para amostras paramétricas ou o teste de Mann-Whitney para amostras não paramétricas. Para a avaliação da associação entre variáveis quantitativas e número de fragmentos ou taxas de fragmentação, foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A avaliação da associação entre duas variáveis qualitativas foi feita usando-se o teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

5 RESULTADOS

A análise apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de amostras de cálculos de 48 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos realizados no Hospital de Clínicas - UFPR

5.1 ANÁLISE MORFOLÓGICA, DENSIDADE RADIOLÓGICA TOMOGRÁFICA E POROSIDADE POR MICROTOMOGRÁFIA

Os dados morfológicos (comprimento, largura, volume, massa seca e densidade), assim como a densidade tomográfica (UH) das amostras atenderam as condições de normalidade, porém os valores de porosidade verificados pela micro-TC não atenderam esta condição.

Os dados morfológicos, assim como a densidade radiológica e a porosidade estão resumidos na TABELA 1.

TABELA 1 – DADOS MORFOLÓGICOS, DENSIDADE RADIOLÓGICA E POROSIDADE

Variável (n=48)	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Comprimento do cálculo (mm)	12,4	2,9	8,0	20,0
Largura do cálculo (mm)	8,7	1,9	4,0	15,2
Volume do cálculo (cm ³)	0,28	0,16	0,04	0,92
Massa seca do cálculo (g)	0,53	0,31	0,07	1,64
Densidade do cálculo (g/cm ³)	1,93	0,20	1,47	2,39
Porosidade do cálculo micro TC (%)	4,81	7,25	0,07	38,96
(UH) TC <i>in vitro</i>	1326	560	122	2285

5.2 ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO DOS CÁLCULOS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Quarenta e cinco amostra de cálculos foram submetidas à difração por raios-X. Três amostras de cálculos não apresentaram material suficiente para esta análise.

Dentre as amostras analisadas, demonstrou-se que havia 24 cálculos compostos de vevelita (Whe), 10 cálculos de estruvita (S), 5 cálculos de apatita (A), 3 de ácido úrico (U), 2 de cistina (C) e um de vitloquita (Whi) (TABELA 2).

TABELA 2 – COMPOSIÇÃO DOS CÁLCULOS CONFORME DIFRAÇÃO DE RAIOS X (Whe – VEVELITA; S – ESTRUVITA; A – APATITA; U – ACIDO ÚRICO; C - CISTINA; Whi - VITLOQUITA)

Difração de Raio X	n	%
Whe	24	53,3
S	10	22,2
A	5	11,1
U	3	6,7
C	2	4,4
Whi	1	2,2
Total	45	100,0

5.3 EXPERIMENTO DE FRAGMENTAÇÃO

A taxa de fragmentação foi de 77,5% e 69,6%, quando considerados os pesos de amostras não fragmentadas maiores que 4mm e 2mm, respectivamente.

Após o experimento de fragmentação, 22 amostras apresentaram pelo menos um fragmento maior que 4mm e 40 amostras apresentaram pelo menos um fragmento de 2mm (TABELAS 3 e 4)

TABELA 3 – NÚMERO DE FRAGMENTOS >4mm APÓS FRAGMENTAÇÃO

Número de Fragmentos>4mm	N	%
0	26	54,2
1	14	29,2
2	5	10,4
3	3	6,3
Total	48	100,0

Tabela 4 – NÚMERO DE FRAGMENTOS >2mm APÓS FRAGMENTAÇÃO

Número de Fragmentos>2mm	n	%
0	8	16,7
1	10	20,8
2	4	8,3
3	5	10,4
4	4	8,3
5	1	2,1
6	5	10,4
7	3	6,3
8	1	2,1
9	1	2,1
10	1	2,1
11	1	2,1
13	2	4,2
14	1	2,1
19	1	2,1
Total	48	100,0

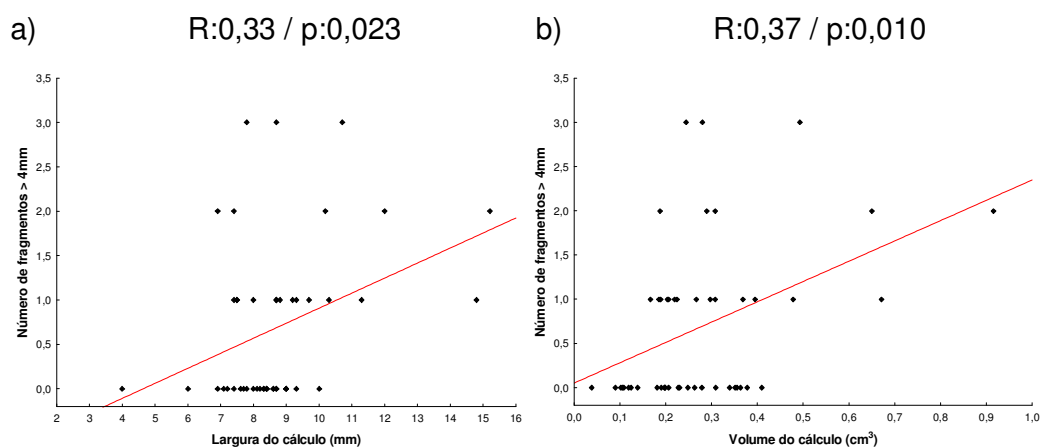
5.4 CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO X NÚMERO DE FRAGMENTOS

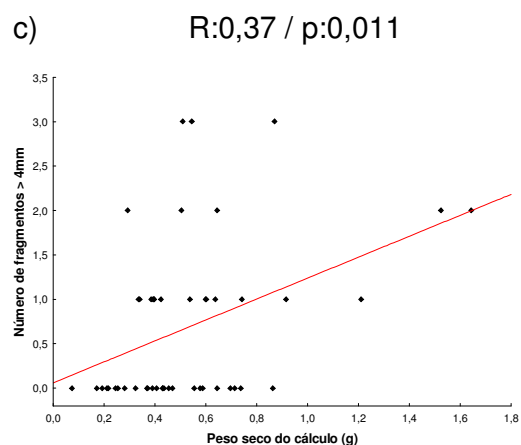
As variáveis largura, volume e massa seca do cálculo apresentaram correlação significativa positiva com o número de fragmentos >4mm, conforme demonstrado na TABELA 5 e no GRÁFICO 1.

TABELA 5 – CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >4mm

Número de Fragmentos >4mm		R	p
Coeficiente de correlação			
(UH) TC <i>in vitro</i>	48	0,06	0,671
Comprimento do cálculo (mm)	48	0,18	0,215
Largura do cálculo (mm)	48	0,33	0,023
Volume do cálculo (cm ³)	48	0,37	0,010
Massa seca do cálculo (g)	48	0,37	0,011
Densidade do cálculo (g/cm ³)	48	-0,09	0,550
Porosidade - micro TC (%)	48	-0,12	0,403

GRÁFICO 1 – CORRELAÇÃO POSITIVA ENTRE LARGURA (a), VOLUME (b) E MASSA SECA (c) DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >4mm





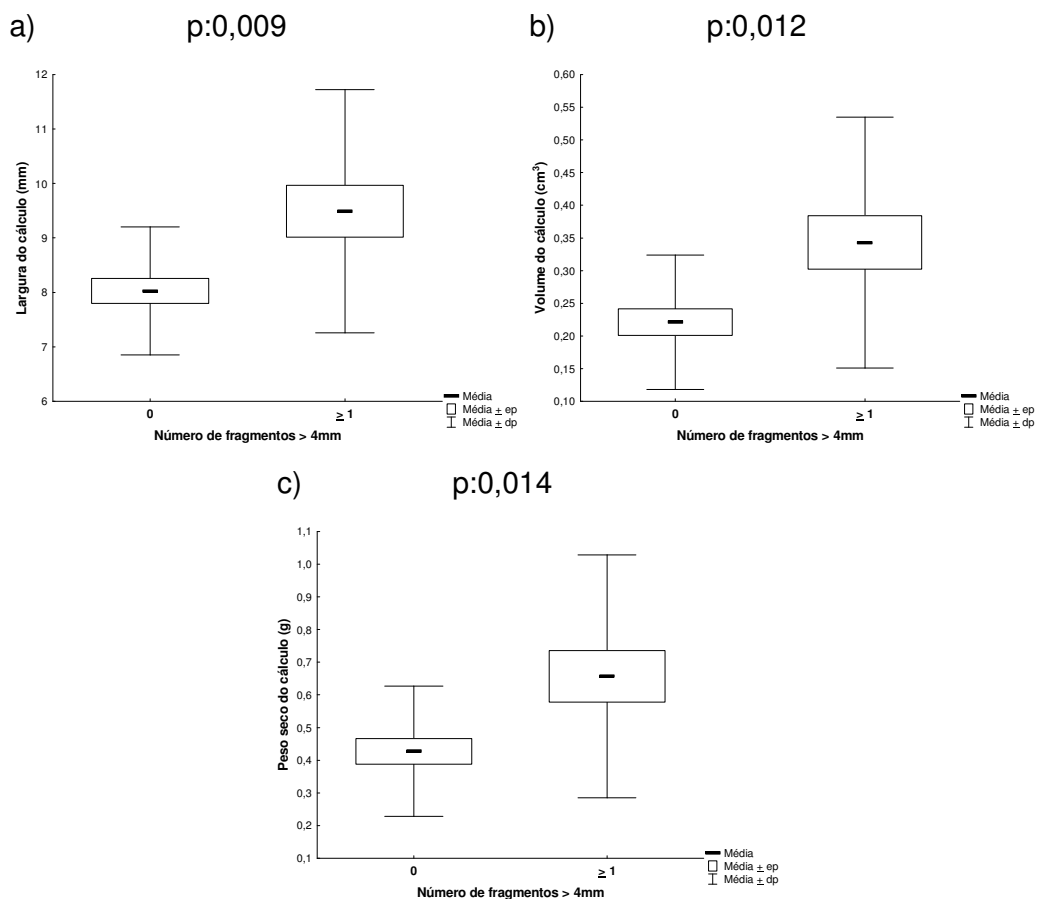
Quando analisados os fatores responsáveis pela presença (n=22) ou ausência (n=26) de fragmentos >4mm após a fragmentação pela LECO, a largura, volume e massa seca do cálculo apresentaram significância estatística para predizer este desfecho (TABELA 6 e GRÁFICO 2).

TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS SEM FRAGMENTOS RESIDUAIS E COM PELO MENOS UM FRAGMENTO >4MM APÓS A LITOTRIPSIA

Características do cálculo	Número de fragmentos > 4 mm	n	Média	Desvio padrão	Valor de p*
UH TC <i>in vitro</i>	0	26	1277	562	
	≥ 1	22	1385	565	0,512
Comprimento do cálculo (mm)	0	26	11,92	3,22	
	≥ 1	22	12,87	2,51	0,267
Largura do cálculo (mm)	0	26	8,03	1,17	
	≥ 1	22	9,49	2,23	0,009
Volume do cálculo (cm ³)	0	26	0,22	0,10	
	≥ 1	22	0,34	0,19	0,012
Massa seca do cálculo (g)	0	26	0,43	0,20	
	≥ 1	22	0,66	0,37	0,014
Densidade do cálculo (g/cm ³)	0	26	1,95	0,21	
	≥ 1	22	1,92	0,19	0,578
Porosidade - micro TC (%)	0	26	5,38	8,56	
	≥ 1	22	4,13	5,44	0,492

*Teste t de Student para amostras independentes para todas as variáveis, com exceção de porosidade do cálculo para a qual foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney;

GRÁFICO 2 – BOX PLOT DE GRUPOS SEM FRAGMENTOS RESIDUAIS E COM PELO MENOS UM FRAGMENTO APÓS LITOTRIPSIA



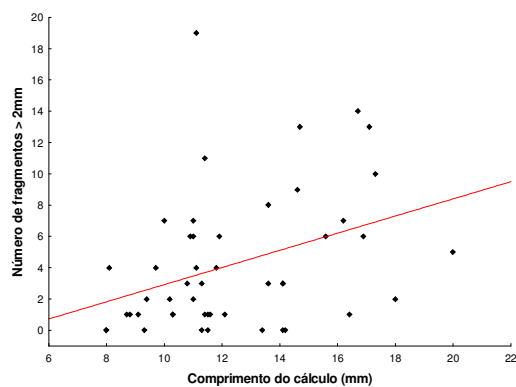
Em relação aos preditores de fragmentos residuais pós-LECO para fragmentos >2mm, as variáveis comprimento, largura, volume e massa seca do cálculo apresentaram correlação significativa positiva com sua presença, conforme ilustrado na TABELA 7 e no GRÁFICO 3.

TABELA 7 - CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >2mm

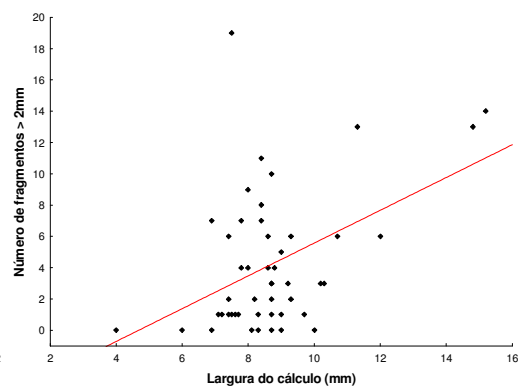
Número de Fragmentos>2mm	N	Coefficiente de correlação	p
(UH) TC <i>in vitro</i>	48	0,08	0,595
Comprimento do cálculo (mm)	48	0,37	0,011
Largura do cálculo (mm)	48	0,29	0,045
Volume do cálculo (cm ³)	48	0,49	<0,001
Massa seca do cálculo (g)	48	0,51	<0,001
Densidade do cálculo (g/cm ³)	48	0,10	0,497
Porosidade - micro TC (%)	48	0,14	0,347

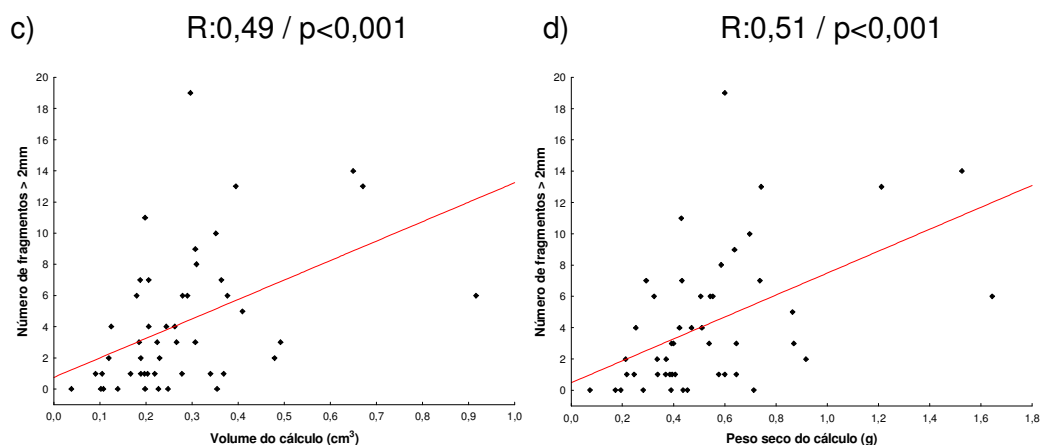
GRÁFICO 3 - CORRELAÇÃO POSITIVA ENTRE COMPRIMENTO (a), LARGURA (b), VOLUME (c) E MASSA SECA (d) DO CÁLCULO COM NÚMERO DE FRAGMENTOS >2mm

a) R:0,37 / p:0,011



b) R:0,29 / p:0,045





Quando analisados os fatores responsáveis pela presença ($n=40$) ou ausência ($n=8$) de fragmentos $>2\text{mm}$ após a fragmentação pela LECO, a largura, volume e massa seca do cálculo apresentaram tendência para prever a sobra de fragmentos $>2\text{mm}$ pós-LECO (TABELA 8).

TABELA 8 – COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS SEM FRAGMENTOS RESIDUAIS E COM PELO MENOS UM FRAGMENTO $>2\text{MM}$ APÓS A LITOTRIPSIA

Características do cálculo	Número de fragmentos $>2\text{mm}$		Média	Desvio padrão	Valor de p^*
	0	n			
(UH) TC in-vitro	0	8	1169	520	
	≥ 1	40	1358	568	0,388
Comprimento do cálculo (mm)	0	8	11,23	2,58	
	≥ 1	40	12,59	2,97	0,234
Largura do cálculo (mm)	0	8	7,63	1,92	
	≥ 1	40	8,91	1,81	0,075
Volume do cálculo (cm^3)	0	8	0,18	0,10	
	≥ 1	40	0,30	0,16	0,053
Massa seca do cálculo (g)	0	8	0,34	0,20	
	≥ 1	40	0,57	0,32	0,053
Densidade do cálculo (g/cm^3)	0	8	1,89	0,12	
	≥ 1	40	1,94	0,21	0,550
Porosidade do cálculo micro TC (%)	0	8	3,34	3,00	
	≥ 1	40	5,10	7,83	0,924

*Teste t de Student para amostras independentes para todas as variáveis com exceção de porosidade do cálculo para a qual foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney; $p < 0,05$

5.5 CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO X TAXA DE FRAGMENTAÇÃO

A TF apresenta a massa residual de cálculo após a litotripsia.

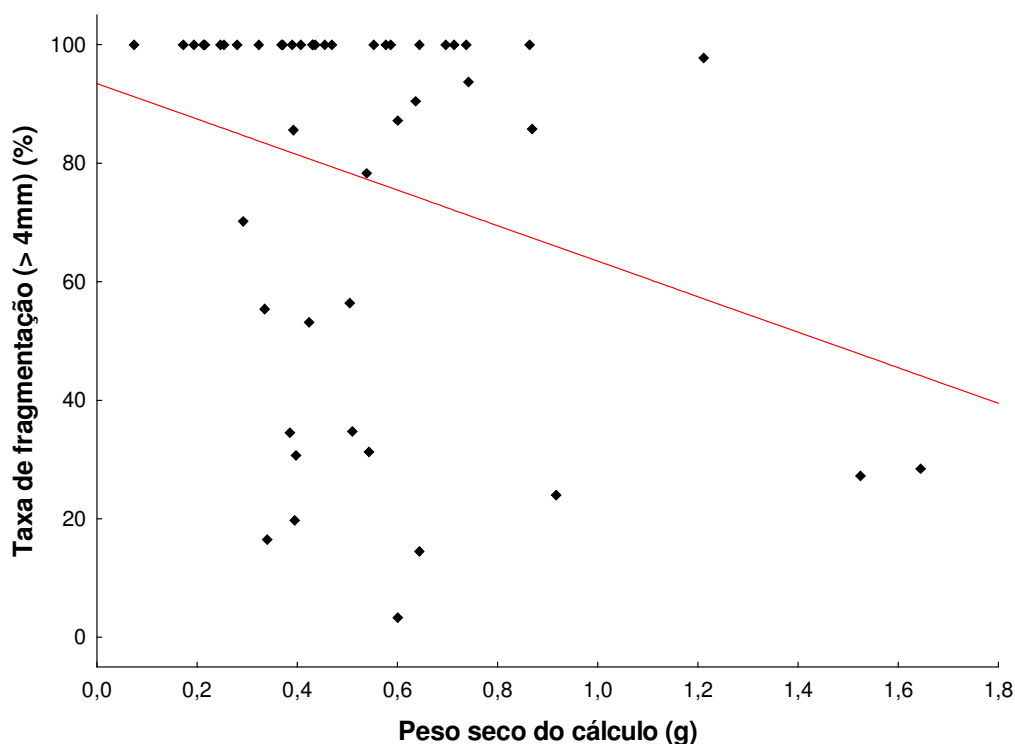
A única variável que apresentou correlação significativa negativa com a taxa de fragmentação, quando considerado fragmentos residuais $> 4\text{mm}$, foi a massa seca do cálculo. As variáveis largura e volume do cálculo apresentaram tendência a significância (TABELA 9 e GRÁFICO 4).

TABELA 9 - CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM A TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS $>4\text{mm}$

Variáveis	n	Coefficiente de correlação de Spearman	Valor de p
Taxa de fragmentação ($> 4\text{mm}$) x (UH) TC in-vitro	48	- 0,25	0,090
Taxa de fragmentação ($> 4\text{mm}$) x Comprimento do cálculo (mm)	48	-0,12	0,429
Taxa de fragmentação ($> 4\text{mm}$) x Largura do cálculo (mm)	48	-0,28	0,052
Taxa de fragmentação ($> 4\text{mm}$) x Volume do cálculo (cm^3)	48	-0,28	0,054
Taxa de fragmentação ($> 4\text{mm}$) x Massa seca do cálculo (g)	48	-0,29	0,045
Taxa de fragmentação ($> 4\text{mm}$) x Densidade do cálculo (g/cm^3)	48	-0,01	0,956
Taxa de fragmentação ($> 4\text{mm}$) x Porosidade - micro TC (%)	48	0,20	0,166

GRÁFICO 4 - CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE MASSA SECA DO CÁLCULO COM TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >4mm

R:-0,29 / p:0,045



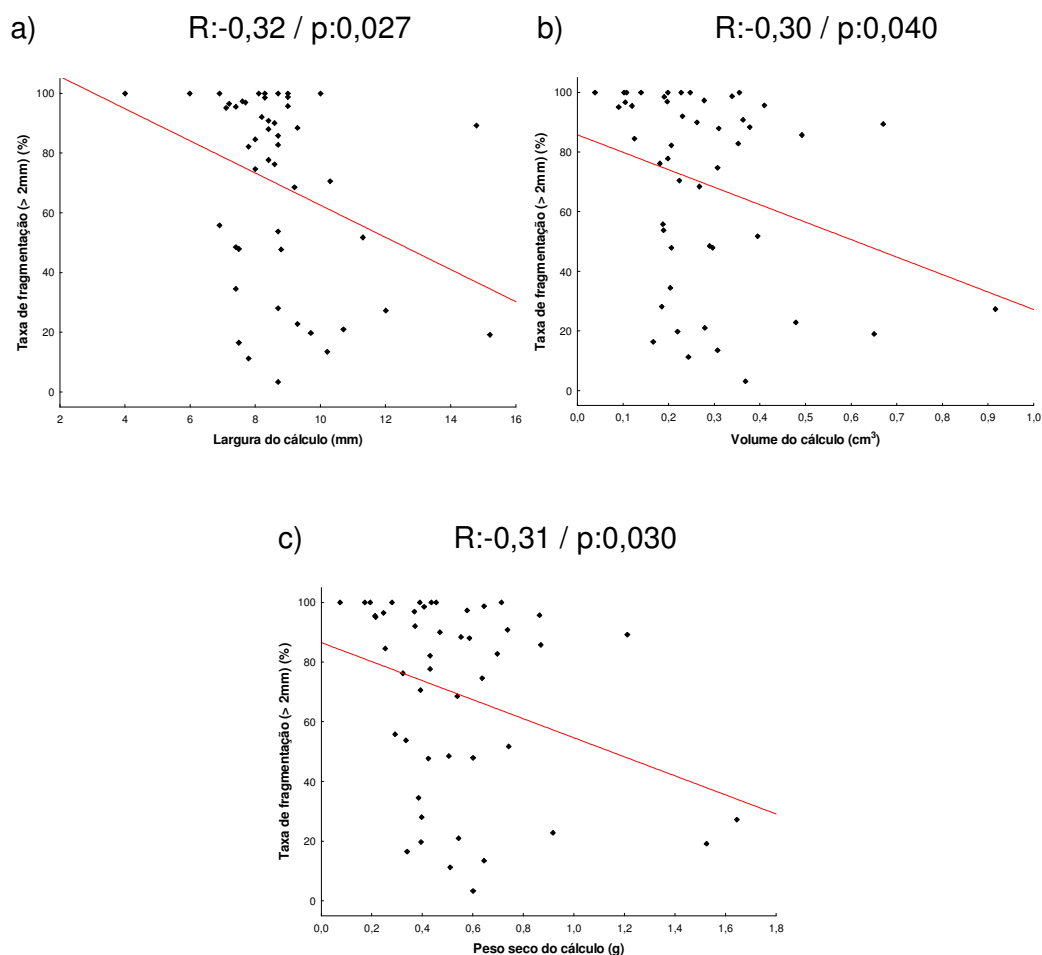
Quando levada em consideração a taxa de fragmentação para os fragmentos residuais >2mm, as características largura, volume e massa seca do cálculo apresentaram correlação significativa negativa (TABELA 10 e GRÁFICO 5).

TABELA 10 - CORRELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO CÁLCULO COM A TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm

Variáveis	n	Coefficiente de correlação de Spearman	Valor de p
Taxa de fragmentação (> 2mm) x UH TC in-vitro	48	-0,23	0,124
Taxa de fragmentação (> 2mm) x Comprimento do cálculo (mm)	48	-0,14	0,345
Taxa de fragmentação (> 2mm) x Largura do cálculo (mm)	48	-0,32	0,027

Taxa de fragmentação (> 2mm) x cálculo (cm ³)	48	-0,30	0,040
Taxa de fragmentação (> 2mm) x Massa seca do cálculo (g)	48	-0,31	0,030
Taxa de fragmentação (> 2mm) x Densidade do cálculo (g/cm ³)	48	-0,02	0,872
Taxa de fragmentação (> 2mm) x Porosidade - micro TC (%)	48	0,15	0,292

GRÁFICO 5 - CORRELAÇÃO NEGATIVA ENTRE LARGURA (a), VOLUME (b) E MASSA SECA (c) DO CÁLCULO COM TAXA DE FRAGMENTAÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm



5.6 COMPOSIÇÃO DO CÁLCULO X FRAGILIDADE

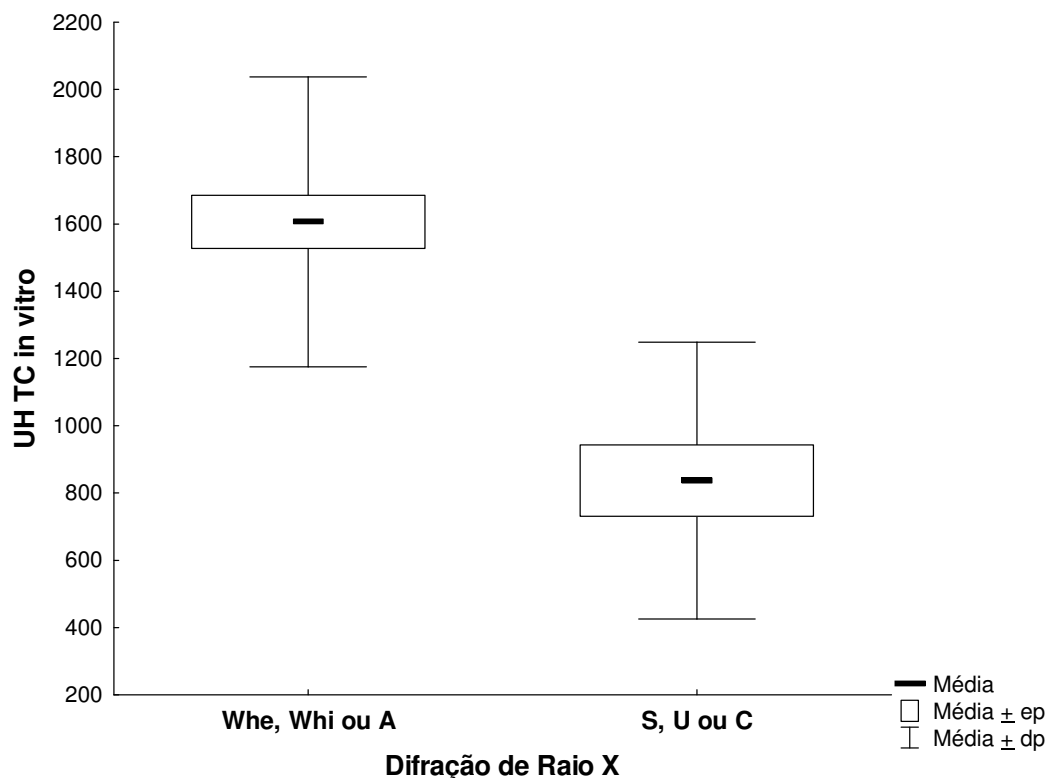
As amostras foram separadas em dois grupos conforme a composição dos cálculos pela difração de raios-X: cálculos que contém cálcio (Whe+Whi+A) e cálculos que não contém cálcio em sua composição (S+U+C).

Conforme esperado, o grupo que contém cálcio apresentou uma maior densidade radiológica (TABELA 11 e GRÁFICO 6).

TABELA 11 – DENSIDADE RADIOLÓGICA ENTRE OS GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO

Variável	Difração de Raios-X	n	Média	Valor de p*
UH TC <i>in vitro</i>	Whe+Whi+A	30	1606	
	S+U+C	15	837	<0,001

GRÁFICO 6 – BOX PLOT DE COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO



Porém, quando comparada a fragilidade através da taxa de fragmentação ou pelo número de fragmentos residuais após LECO, não houve diferença significativa entre os grupos tanto para fragmentos > 4mm quanto para fragmentos > 2mm (TABELAS 12,13 E 14).

TABELA 12 – COMPARAÇÃO DA TAXA DE FRAGMENTAÇÃO ENTRE GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO

Variável	Difração de Raio X	n	Média	Desvio padrão	Valor de p*
Taxa Fragmentação (>4mm) (%)	Whe+Whi+A	30	78,0	32,1	
	S+U+C	15	76,5	32,7	0,880
Taxa Fragmentação (>2mm)(%)	Whe+Whi+A	30	69,5	31,6	
	S+U+C	15	69,0	31,6	0,953

TABELA 13 – COMPARAÇÃO DE FRAGMENTOS RESIDUAIS ENTRE GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >4mm

Fragmentos > 4mm	Difração de Raios-X	
	Whe, Whi ou A	S, U ou C
0	18 60,00%	6 40,00%
≥ 1	12 40,00%	9 60,00%
Total	30	15

Valor de p: 0,226

TABELA 14 – COMPARAÇÃO DE FRAGMENTOS RESIDUAIS ENTRE GRUPOS QUE CONTÉM OU QUE NÃO CONTÉM CÁLCIO EM SUA COMPOSIÇÃO CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm

Fragmentos > 2mm	Difração de Raios-X	
	Whe, Whi ou A	S, U ou C
0	4 13,33%	3 20,00%
≥ 1	26 86,67%	12 80,00%
Total	30	15

Valor de p: 0,670

5.7 UNIDADES HOUNSFIELD *in vitro* DO CÁLCULO x FRAGILIDADE

Os cálculos foram divididos de acordo com radiodensidade *in vitro* em \geq e $<$ 1000 UH.

Foi analisada a correlação deste parâmetro com a taxa de fragmentação, que conforme a tabela abaixo, não apresentou diferença significativa (TABELA 15).

TABELA 15 – DADOS DA TAXA DE FRAGMENTAÇÃO ENTRE GRUPOS \geq E $<$ 1000 UH

Variável	UH-TC in vitro	n	Média	Desvio padrão	Valor de p*
Taxa Fragmentação (>4mm) (%)	< 1000	13	84,7	28,2	
	≥ 1000	35	74,8	33,3	0,491
Taxa Fragmentação (>2mm)	< 1000	13	77,4	27,8	
	≥ 1000	35	66,6	32,8	0,395

Também não encontramos diferença estatisticamente significativa quando avaliada a presença ou ausência de fragmentos residuais, tanto para fragmentos >4mm ou para >2mm (TABELAS 16 e 17).

TABELA 16 – FRAGMENTOS RESIDUAIS APÓS LITOTRIPSIA CONSIDERANDO FRAGMENTOS >4mm ENTRE GRUPOS \geq E <1000 UH

Fragmento > 4mm	UH-TC in vitro	
	< 1000	\geq 1000
0	8 61,54%	18 51,43%
\geq 1	5 38,46%	17 48,57%
	13	35

Valor de p: 0,746

TABELA 17 – FRAGMENTOS RESIDUAIS APÓS LITOTRIPSIA CONSIDERANDO FRAGMENTOS >2mm ENTRE GRUPOS \geq E <1000 UH

Fragmento > 2mm	UH-TC in vitro	
	< 1000	\geq 1000
0	3 23,08%	5 14,29%
\geq 1	10 76,92%	30 85,71%
	13	35

Valor de p: 0,664

6 DISCUSSÃO

Neste modelo experimental, observamos que os fatores relacionados com menor efetividade de fragmentação de cálculos urinários foram volume, massa seca do cálculo e largura. O comprimento da amostra também foi preditor de menor efetividade da LECO apenas para fragmentos > 2mm.

A literatura apresenta resultados muito diversos quanto à efetividade da LECO para cálculos menores que dois centímetros, apresentando taxas de sucesso que variam de 55% até próximo a 90%.^{42,43,44,45,46,47,48,49,50} Em nosso estudo, a taxa de fragmentação foi de 77,5% e 69,6%, quando considerados os pesos de amostras não fragmentadas maiores que 4mm e 2mm, respectivamente.

Apesar do longo tempo de uso desta técnica, muito ainda se discute sobre maneiras de otimizar sua eficácia. Segundo Weld et al., (2007)⁵¹ os fatores que mais influenciam o sucesso da litotripsia são aqueles referentes as características do cálculo analisadas na tomografia computadorizada. Um estudo *in vitro* prévio²¹ demonstrou que achados morfológicos na microtomografia (cálculos homogêneos x não homogêneos) podem se correlacionar com a fragilidade do cálculo composto por oxalato de cálcio. Neste mesmo trabalho, não houve correlação da densidade tomográfica medida em UH com a fragilidade dos cálculos. O nosso estudo utilizou a micro-TC para correlacionar a porosidade do cálculo e a fragmentação. Com o cálculo da porosidade, procurou-se utilizar uma forma objetiva de mensurar os achados da imagem microtomográfica. Nesta, a porosidade representa o espaço vazio (ou não cristalizado) no interior do cálculo. Portanto, quanto maior este espaço, maior a heterogeneidade na imagem microtomográfica. Porém, não encontramos correlação entre a porosidade e a taxa de fragmentação dos cálculos na LECO. Deve-se ressaltar, entretanto, que o nosso estudo não utilizou somente cálculos de oxalato de cálcio e que a imagem heterogênea também pode estar relacionada com as diferentes composições dos cálculos.

Outro estudo que utilizou micro-TC para avaliar estruturas internas em cálculos de brushita²² também não encontrou correlação da fragilidade do cálculo com as estruturas internas avaliadas. A micro-TC não possui

aplicação clínica nos dias de hoje. Porém, como método de estudo, talvez possa ajudar no entendimento da microestrutura do cálculo e trazer alguma informação futura para avaliar novos métodos de imagem ou mesmo para aperfeiçoar os métodos já existentes para o estudo da urolitíase.

O trabalho aqui relatado demonstrou correlação positiva entre número de fragmentos residuais e o volume do cálculo. Este achado já havia sido demonstrado em estudos clínicos prévios de Yoshida et al. (2006)³⁶ e Bandi et al. (2007)³⁷. Porém, apesar dos indícios de que o conhecimento do volume da massa calcúlosa possa ser útil nos resultados da LECO, este dado não é empregado com frequência na prática clínica. Isso talvez seja devido à dificuldade na mensuração do volume do cálculo pelos softwares utilizados atualmente ou talvez pela pouca experiência dos radiologistas na obtenção deste dado. O fato se justifica porque muitas vezes o cálculo não apresenta forma geométrica que possa ser mensurada com facilidade. Por se tratar de experimento *in vitro*, a medida do volume dos cálculos foi realizada em nosso estudo pelo princípio de Arquimedes e não através imagens obtidas pela tomografia.

Outro achado que apresentou correlação com menor fragmentação pós-LECO foi a massa seca do cálculo. Este dado é obtido quase que exclusivamente neste tipo de experimento *in vitro*. É também de difícil correlação com a prática clínica, pois não é um dado mensurável no cálculo urinário *in loco*.

Não foi encontrada correlação da fragilidade do cálculo com a densidade tomográfica medida em UH em nosso trabalho. Este achado é discordante com a maior parte da literatura.^{34,52,53,54} A densidade tomográfica de 1000 UH ou mais é um dos fatores que guia a conduta na escolha ou não da LECO para cálculos de até 2cm.¹¹ Estudos *in vitro* prévios não encontraram correlação da densidade tomográfica com a fragilidade do cálculo.^{21,22} Fani et al. (2015) também não encontraram correlação da densidade tomográfica com a taxa de sucesso da litotripsia.³⁵ Cakiroglu et al. (2014)³² demonstraram em seu trabalho que a densidade tomográfica possui certa importância para predizer fragmentação de cálculos ureterais na LECO. Porém, em sua experiência, o tamanho da litíase demonstrou ser mais relevante. As amostras analisadas em nosso trabalho apresentaram alta

densidade tomográfica (média de 1326 UH), o que dificultou a estratificação em grupos para comparação. Entretanto, mesmo quando dividimos em cálculos com UH maiores ou menores que 1000, não houve diferença na taxa de fragmentação.

Um resultado intrigante em nosso estudo foi a constatação de correlação inversa da fragilidade com a largura do cálculo, tanto para fragmentos residuais >4mm ou >2mm. Ou seja, quanto maior a largura, pior os resultados de fragmentação. Não há publicações com dados correlacionando a largura com taxa de sucesso da LECO. Sabe-se que na prática clínica o dado levado em consideração é o comprimento do cálculo, ou seja, a maior medida. Este dado já se mostrou divergente para prever o sucesso da litotripsia.³⁷ Admite-se também que, na maioria das vezes, o cálculo não possui simetria em suas medidas. Portanto, a massa calculosa pode mudar em cálculos que possuem comprimento máximo semelhante, porém com largura diferente. A mensuração da largura do cálculo foi realizada com paquímetro de precisão em nosso trabalho. Contudo, é realizada de forma simples em qualquer software que analisa tomografias. Este é um dado de interesse clínico, que certamente necessita ser melhor investigado.

Este trabalho possui vários pontos fortes. Foi-se capaz de estudar cálculos urinários que tiveram sua composição determinada por difração de raios-X, considerada padrão-ouro na análise da urolitíase.¹¹ O modelo de balística aqui utilizado é reconhecidamente adequado e foi adaptado para mimetizar condições clínicas de LECO.⁴¹ O mesmo pode ser dito em relação ao aparelho e à técnica da LECO per se. Além disso, os cálculos foram estudados e correlacionados com a taxa de fragmentação por suas características físicas (largura, comprimento, massa, etc.), estruturais (microtomográficas) e de densidade radiológica (medida em UH). Entretanto, uma das limitações deste trabalho está no pequeno número de amostras analisadas, apesar de que trabalhos com este tema relatados na literatura apresentaram casuísticas semelhantes. Um maior número de amostras de cada tipo de mineral poderia dar maior poder de interpretação aos dados, principalmente quando os cálculos foram divididos de acordo com a composição em aqueles que continham predominantemente cálcio ou não.

Deve-se também ser ressaltado que se trata de um trabalho *in vitro*. Portanto, as extrapolações clínicas devem ser realizadas com cuidado e melhor avaliadas em estudos *in vivo*.

7 CONCLUSÕES

Baseado na avaliação *in vitro* da fragilidade do cálculo urinário após tratamento com LECO, concluiu-se que:

- O volume, a largura e a massa seca do cálculo possuem correlação com a efetividade da litotripsia extracorpórea.
- A análise da porosidade, obtida por microtomografia, não foi preditora da taxa de fragmentação dos cálculos pós-LECO.
- Do mesmo modo, a radiodensidade, medida em UH, não foi capaz de prever a taxa de fragmentação neste modelo experimental.

REFERÊNCIAS

- ¹ Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009 Jan;16(1):5-10. doi: 10.1053/j.ackd.2008.10.002.
- ² Zerwekh JE, Hwang TI, Poindexter J, Hill K, Wendell G, Pak CY. Modulation by calcium of the inhibitor activity of naturally occurring urinary inhibitors. *Kidney Int.* 1988 May;33(5):1005-8.
- ³ Bushinsky DA. Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 1998 May;9(5):917-24.
- ⁴ Asplin JR. Uric acid stones. *Semin Nephrol.* 1996 Sep;16(5):412-24.
- ⁵ Sayer JA. Renal stone disease. *Nephron Physiol.* 2011;118(1):p35-44.
- ⁶ Parmar MS. Kidney stones. *BMJ.* 2004 Jun 12;328(7453):1420-4.
- ⁷ Griffith DP. Struvite stones. *Kidney Int.* 1978 May;13(5):372-82.
- ⁸ Hyams ES, Matlaga BR. Economic impact of urinary stones. *Transl Androl Urol.* 2014 Sep;3(3):278-83. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.07.02.
- ⁹ Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):160-5. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052. Epub 2012 Mar 31.
- ¹⁰ Sakumo MLD, Akymoto LS, Dal Col SMD, et al. Contribuição de análises clínicas no diagnóstico metabólico da litíase renal. *Rev Bras. Anal clin* 1994;26:77-80.
- ¹¹ C. Türk (chair), T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. EAU Guidelines on urolithiasis 2015, in <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
- ¹² Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, Monga M, Wilt TJ. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2009 Jul;56(1):72-80. doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.031. Epub 2009 Mar 13.
- ¹³ Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. *Urol Clin North Am.* 2011 Aug;38(3):313-20. doi: 10.1016/j.ucl.2011.04.002. Epub 2011 Jun 8.
- ¹⁴ Modlin M. A history of urinary stone. *S Afr Med J.* 1980;58(16):652-5.
- ¹⁵ Conselho Regional de Medicina de São Paulo. Juramento de Hipócrates: versão portuguesa, acessado em 21/08/2016 apud Hipócrates (450 a.C.).

-
- ¹⁶ Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol*. 2012 Jul;188(1):130-7.
- ¹⁷ Xu Y, Lu Y, Li J, Luo S, Liu Y, Jia Z, Chen P, Guo Y, Zhao Q, Ma X, Jia S. A meta-analysis of the efficacy of ureteroscopic lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy on ureteral calculi. *Acta Cir Bras*. 2014 May;29(5):346-52.
- ¹⁸ Dretler SP. Stone fragility - a new therapeutic distinction. *J Urol*. 1988 Ma;139(5):1124-7.
- ¹⁹ Williams JC Jr, Saw KC, Paterson RF, Hatt EK, McAteer JA, Lingeman JE. Variability of renal stone fragility in shock wave lithotripsy. *Urology*. 2003 Jun;61(6):1092-6.
- ²⁰ Williams JC Jr, Kim SC, Zarse CA, McAteer JA, Lingeman JE. Progress in the use of helical CT for imaging urinary calculi. *J Endourol*. 2004 Dec;18(10):937-41.
- ²¹ Zarse CA, Hameed TA, Jackson ME, Pishchalnikov YA, Lingeman JE, McAteer JA, Williams JC Jr. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urol Res*. 2007 Aug;35(4):201-6. Epub 2007 Jun 13.
- ²² Williams JC Jr, Hameed T, Jackson ME, Aftab S, Gambaro A, Pishchalnikov YA, Lingeman JE, McAteer JA. Fragility of brushite stones in shock wave lithotripsy: absence of correlation with computerized tomography visible structure. *J Urol*. 2012 Sep;188(3):996-1001. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.097. Epub 2012 Jul 21.
- ²³ Chow GK, Strem SB. Extracorporeal lithotripsy. Update on technology. *Urol Clin North Am*. 2000 May;27(2):315-22.
- ²⁴ Lingeman JE. Extracorporeal shock wave lithotripsy. Development, instrumentation, and current status. *Urol Clin North Am*. 1997 Feb;24(1):185-211.
- ²⁵ Leitão VASS. Modelo experimental em suínos para comparação entre litotritores e estudo comparativo entre litotritador eletrohidraulico e eletromagnetico, 2009, in <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000468844> apud Delius, M. History of shock wave lithotripsy. Nonlinear acoustics at the turn of the millennium: ISNA 15, 15th International Symposium; 2000; Gottingen (Germany): AIP; 2000. p. 23-32.

-
- ²⁶ Chaussy C, Eisenberger F, Forssmann B. Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL): a chronology. *J Endourol.* 2007;21(11):1249-54.
- ²⁷ Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet.* 1980 Dec 13;2(8207):1265-8.
- ²⁸ Campbell-Walsh. *Urology.* Philadelphia, Saunders Company, 10th ed., v2, 2012.
- ²⁹ Cleveland, RO, McAteer, JA. The Physics of Shock Wave Lithotripsy. In: Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, Clayman R, Docimo SG, editors. *Smith's Textbook of Endourology.* 2nd ed. Hamilton [Ont.] London: BC Decker; 2007. p. 317-32.
- ³⁰ Sumino Y, Mimata H, Tasaki Y, Ohno H, Hoshino T, Nomura T, Nomura Y. Predictors of lower pole renal stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1344-7.
- ³¹ Torricelli FC, Marchini GS, Yamauchi FI, Danilovic A, Vicentini FC, Srougi M, Monga M, Mazzucchi E. Impact of renal anatomy on shock wave lithotripsy outcomes for lower pole kidney stones: results of a prospective multifactorial analysis controlled by computerized tomography. *J Urol.* 2015 Jun;193(6):2002-7. doi: 10.1016/j.juro.2014.12.026. Epub 2014 Dec 15.
- ³² Cakiroglu B, Eyyupoglu SE, Tas T, Balci MC, Hazar I, Aksoy SH, Sinanoglu O. Are Hounsfield densities of ureteral stones a predictive factor for effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy? *Int J Clin Exp Med.* 2014 May 15;7(5):1276-83. eCollection 2014.
- ³³ Ouzaid I, Al-qahtani S, Dominique S, Hupertan V, Fernandez P, Hermieu JF, Delmas V, Ravery V. A 970 Hounsfield units (HU) threshold of kidney stone density on non-contrast computed tomography (NCCT) improves patients' selection for extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL): evidence from a prospective study. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E438-42. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10964.x. Epub 2012 Feb 28.
- ³⁴ El-Nahas AR, El-Assmy AM, Mansour O, Sheir KZ. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1688-93; discussion 1693-4. Epub 2006 Dec 4.
- ³⁵ Fanni VS, Iwamoto MW, Scoppetta LRPD, Baroni RH, Longo JADC, Glina S. Análise de parâmetros tomográficos para predição de sucesso no tratamento de cálculos urinários em uma única seção de litotripsia extracorpórea. *Urominas dez/2015 (3):8-12.*
- ³⁶ Yoshida S, Hayashi T, Ikeda J, Yoshinaga A, Ohno R, Ishii N, Okada T, Osada H, Honda N, Yamada T. Role of volume and attenuation value

histogram of urinary stone on noncontrast helical computed tomography as predictor of fragility by extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology*. 2006 Jul;68(1):33-7. Epub 2006 Jun 27.

³⁷ Bandi G, Meiners RJ, Pickhardt PJ, Nakada SY. Stone measurement by volumetric three-dimensional computed tomography for predicting the outcome after extracorporeal shock wave lithotripsy. *BJU Int*. 2009 Feb;103(4):524-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08069.x.Epub 2008 Oct 31.

³⁸ Carvalho G, Pêsoa J, Lima I, & Assis JD. (2010). "Caracterização do concreto utilizando microtomografia por raios x e scanner comercial". XXXIII Congresso Nacional de Matemática Aplicada e computacional.

³⁹ Martins SC, Melo J, Martins CC, Maurício A & Ginjeira A. (2011). "Comparação da obturação endodôntica pelas técnicas de condensação lateral, híbrida de Tangger e Thermafil: estudo piloto com micro-tomografia computadorizada". *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 52(2),59-69.

⁴⁰ Lima I, Lopes R, Oliveira L & Alves J. (2009). "Análise de estrutura óssea através de microtomografia computadorizada 3D". *Revista Brasileira de Física Médica*, v2,6-10.

⁴¹ Fackler ML, Malinowski JA. Ordnance gelatin for ballistic studies. Detrimental effect of excess heat used in gelatin preparation. *Am J Forensic Med Pathol*. 1988 Sep;9(3):218-9.

⁴² Mobley TB, Myers DA, Grine WB, *et al*: Low energy lithotripsy with the Lithostar: Treatment results with 19,962 renal and ureteral calculi. *J Urol* 149:1419-1424, 1993.

⁴³ Psihramis KE, Jewett MAS, Bonbardier C, *et al*: Lithostar extra- corporeal shock wave lithotripsy: the first 1,000 patients. *J Urol* 147:1006-1009, 1992.

⁴⁴ LingemanJE, CouryTA, NewmanDM *et al*: Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 138:485-490, 1987.

⁴⁵ Cass AS: Comparison of first generation (Dornier HM3) and second generation (Medstone STS) lithotriptors: treatment results with 13,864 renal and ureteral calculi. *J Urol* 153:588-592, 1995.

⁴⁶ Drach GW, Dretler S, Fair W, *et al*: Report of the United States Cooperative Study of extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 135:1127-1133, 1986.

⁴⁷ Mays N, Challah S, Patel S, *et al*: Clinical comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy in treating renal calculi. *BMJ* 297:253-258, 1988.

-
- ⁴⁸ Rigatti P, Francesca F, Montorsi F, *et al*: Extracorporeal lithotripsy and combined surgical procedures in the treatment of renoureteral stone disease: our experience with 2,955 patients. *World J Surg* 13:765-774, 1989.
- ⁴⁹ El-Damanhoury HJ, Scharfe T, Ruth J, *et al*: Extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary calculi: experience in treatment of 3,278 patients using the Siemens Lithostar and Lithostar Plus. *J Urol* 145:484-488, 1991.
- ⁵⁰ Politis G, Griffith D: ESWL: stone-free rates based upon stone size and location. *World J Surg* 5:255-258, 1987.
- ⁵¹ Weld KJ, Montiglio C, Morris MS, Bush AC, Cespedes RD. Shock wave lithotripsy success for renal stones based on patient and stone computed tomography characteristics. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1043-6; discussion 1046-7.
- ⁵² Joseph P, Mandal AK, Singh SK, Mandal P, Sankhwar SN, Sharma SK. Computerized tomography attenuation value of renal calculus: can it predict successful fragmentation of the calculus by extracorporeal shock wave lithotripsy? A preliminary study. *J Urol*. 2002 May;167(5):1968-71.
- ⁵³ Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Chu SH, Chen CS, See LC, Chiang YJ. Predictions of outcomes of renal stones after extracorporeal shock wave lithotripsy from stone characteristics determined by unenhanced helical computed tomography: a multivariate analysis. *Eur Radiol*. 2005 Nov;15(11):2238-43. Epub 2005 Apr2.
- ⁵⁴ Gupta NP, Ansari MS, Kesarvani P, Kapoor A, Mukhopadhyay S. Role of computed tomography with no contrast medium enhancement in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary calculi. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1285-8.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do Projeto: “Correlação entre critérios morfológicos, tomográficos e microestruturais *in vitro* da litíase urinária ”

Investigadores: Prof. Dr. Mauricio de Carvalho; Prof. Dr. Luiz Carlos de Almeida Rocha; Prof. Dr. Luiz Sérgio Santos; Prof. Dr. Luiz Édison Slongo; Prof. Dr. Mauricio Zapparoli; Prof. Dr. José Manoel dos Reis Neto; Dr. Rafael Cavalheiro Cavalli; Dr. Mateus Cosentino Bellote

Local da Pesquisa: Serviço de Nefrologia e Serviço de Urologia – HC – UFPR

Telefones:

Ambulatório de Nefrolitíase – (41) 3360-7997

Prof. Mauricio de Carvalho - (41) 99720396

Dr. Rafael Cavalheiro Cavalli - (41) 8851-0527

1) Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora chamado de pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

2) O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

3) O objetivo do presente estudo é investigar a associação entre achados morfológicos (características como tamanho, peso, entre outros) e tomográficos do cálculo urinário (também chamado pedra no rim) com a microestrutura da litíase urinária (como a pedra é sendo visualizada com um grande aumento) . Isto será feito através do estudo dos cálculos urinários retirados cirurgicamente nos pacientes com indicação cirúrgica no Serviço de Urologia HC/UFPR.

-
- 4) Você será incluído no estudo se tiver entre 18 e 80 anos e cálculo urinário com indicação de retirada cirúrgica, confirmado por exame de imagem.
- 5) Você será excluído do estudo em caso de não aceitar o tratamento indicado para a litíase urinária que possui e caso não queira doar a pedra retirada para as avaliações que serão realizadas no estudo.
- 6) Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.
- 7) Não haverá nenhum custo para você, relacionado aos procedimentos previstos no estudo.
- 8) Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.
- 9) O investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo ou para que membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética possam revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.
- 10) Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.
- 11) Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador: Dr Maurício de Carvalho telefone 3360-7997 ou 9972-0396
- 12) Se você ou seus parentes tiver(em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (nomes e telefones acima). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP constitui-se em um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____ NOME DO PACIENTE	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	_____ ASSINATURA	_____ DATA

APÊNDICE B

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Correlação entre critérios morfológicos, tomográficos e microestruturais da litíase urinária.

Pesquisador: Mauricio de Carvalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17020613.8.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 337.311

Data da Relatoria: 02/07/2013

Apresentação do Projeto:

Correlação entre critérios morfológicos, tomográficos e microestruturais da litíase urinária.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é analisar os cálculos urinários retirados de pacientes com indicação cirúrgica. Uma amostra será analisada

morfológicamente tamanho, peso e densidade) e após será encaminhada para análise tomográfica, microtomográfica e fragmentação no Serviço de Urologia através de litotripsia extracorpórea (este último para ser estudado padrão de fragmentação. Uma segunda amostra será encaminhada para o laboratório de mineralogia da UFPR (LAMIR) para análise cristalográfica. Serão analisados 50 pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequado, está dentro do projeto de pesquisa. Não há risco para o paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa muito interessante, por envolver as diversas análises que podem ser realizadas nos cálculos renais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE foi corrigido segundo solicitações.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem

como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 19 de Julho de 2013

Assinador por:

Renato Tambara Filho (Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181 □ **Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900 □ **UF:** PR **Município:** CURITIBA □ **Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

APÊNDICE C

Tabela de composição dos cálculos analisados por difração de raios-X.

Velivita:57% / Apatita:27% / Vitloquita:16%	he
Velivita:55% / Apatita:19% / Estruvita:26%	Whe
Velivita:81% / Apatita:19%	Whe
Velivita:92% / Vedelita:3% / Apatita:4%	Whe
Apatita:19% / Vitloquita:81%	Whi
Apatita:62% / Vitloquita:38%	A
Velivita:79% / Vedelita:21%	Whe
Velivita:66% / Vedelita:3% / Ácido Úrico:31%	Whe
Velivita:15% / Apatita:85%	A
Velivita:89% / Ácido Úrico:11%	Whe
Velivita:100%	Whe
Velivita:97% / Vedelita:3%	Whe
Velivita:91% / Vedelita:6% / Apatita:3%	Whe
Apatita:100%	A
Velivita:90% / Vedelita:10%	Whe
Velivita:91% / Apatita:9%	Whe
Velivita:92% / Vedelita:8%	Whe
Velivita:88% / Apatita:12%	Whe
Velivita:28% / Estruvita:72%	S
Ácido Úrico>90%	U
Estruvita:59% / Apatita:41%	S
Velivita:95% / Vedelita:5%	Whe
Estruvita:46% / Apatita:54%	A
Velivita:52% / Vedelita:35% / Apatita:13%	Whe
Cistina:100%	C
Velivita:85% / Estruvita:15%	Whe
Cistina:100%	C
Estruvita:100%	S
Estruvita:100%	S
Velivita:100%	Whe
Apatita:100%	A
Velivita:52% / Estruvita:48%	Whe
Velivita:100%	Whe
Velivita:16% / Ácido Úrico:84%	U
Estruvita:100%	S
Estruvita:100%	S
Estruvita:100%	S
Velivita:100%	Whe
Estruvita:100%	S
Ácido Úrico:100%	U
Velivita:88% / Estruvita:12%	Whe
Estruvita:100%	S
Velivita:81% / Vedelita:6%	Whe
Estruvita:100%	S
Velivita:100%	Whe