



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

ADERIVALDO CABRAL DIAS FILHO

**Inferência Bayesiana e Causal do Tempo
para Apresentação, Transferência
Interinstitucional e Destorção Manual
no Prognóstico Cirúrgico da Torção
Testicular**

Campinas
2021

ADERIVALDO CABRAL DIAS FILHO

**Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação,
Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico
Cirúrgico da Torção Testicular**

Tese apresentada ao Departamento de Cirurgia da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: PROF. DR. CASSIO LUIS ZANETTINI RICCETTO

Este trabalho corresponde à versão final da tese
defendida por ADERIVALDO CABRAL DIAS FILHO e
orientada pelo PROF. DR. CASSIO LUIS ZANETTINI
RICCETTO

Campinas
2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

D543i Dias Filho, Aderivaldo Cabral, 1970-
Inferência Bayesiana e causal do tempo para apresentação, transferência interinstitucional e destorção manual no prognóstico cirúrgico da torção testicular / Aderivaldo Cabral Dias Filho. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Cássio Luis Zanettini Riccetto.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Testículos. 2. Circulação sanguínea. 3. Cirurgia. 4. Teorema de Bayes. 5. Causalidade. I. Riccetto, Cássio Luis Zanettini. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Bayesian and causal inference in presentation and inter-institutional transfer times, and manual detorsion, on the surgical outcome of testicular torsion

Palavras-chave em inglês:

Testis

Blood circulation

Surgery

Bayes theorem

Causality

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Cássio Luis Zanettini Riccetto [Orientador]

Sérgio Felix Ximenes

Paulo Cesar Rodrigues Palma

Adriano Fregonesi

André Guilherme Lagreca da Costa Cavalcanti

Data de defesa: 23-02-2021

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2648-8679>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7305908769870104>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ADERIVALDO CABRAL DIAS FILHO

ORIENTADOR: PROF. DR. CÁSSIO LUIS ZANETTINI RICCETTO

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. CÁSSIO LUIS ZANETTINI RICCETTO**
 - 2. PROF. DR. PAULO CESAR RODIGUES PALMA**
 - 3. PROF. DR. ADRIANO FREGONESI**
 - 4. PROF. DR. ANDRÉ GUILHERME LAGRECA DA COSTA CAVALCANTI**
 - 5. PROF. DR. SÉRGIO FELIX XIMENES**
-

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 23/02/2021

Dedicatória

Esta tese é dedicada ao Dr. Aderivaldo Cabral Dias (★1939 ⊕ 2019), que me ensinou a ser médico.

Agradecimentos

Um projeto como este só acontece por uma conjunção de circunstâncias e pessoas. Por circunstâncias, temos minha posição na UNIDADE DE UROLOGIA DO HOSPITAL DE BASE, de onde saíram os casos que estudamos nesta tese. Da unidade, sou especialmente grato ao DR. PEDRO RINCÓN CINTRA DA CRUZ, pela congenialidade e franqueza.

Tive o privilégio de ter sido orientado pelo PROF. DR. CASSIO LUIS ZANETTINI RICCETTO. Minha limitada experiência em assuntos de pós-graduação não me impede de saber quão rara é a combinação de erudição urológica, capacidade organizacional, talento literário e absoluta integridade pessoal e científica que ele traz à mesa. Conheço-o desde minha graduação e tenho orgulho de, tantos anos depois, continuar a tê-lo como guia, e se tanto me permite a ousadia, amigo.

Sou grato a muitos outros, em especial ao DR. PAULO ROBERTO FARIA RIBEIRO, pelas conversas sobre causalidade e existência; ao DR. JOÃO RICARDO ALVES, chefe de nossa unidade, pelo entusiasmo por todas as coisas científicas, aos DRS. WALLACE GUEDES BORGES E GUILHERME ANTONIO VELLOSO COARACY, pela amizade incondicional, ao DR. EDUARDO LENZA, pelas ilustrações; aos DRS. MARCUS VINICIUS MAROCCOLO E HOMERO RIBEIRO, pelas co-autorias; ao DR. EDUARDO SARAIVA PIMENTEL, pelos comentários aos capítulos introdutórios; à jornalista MARIA CLARICE DE SIQUEIRA CABRAL DIAS, por tornar meu português compreensível; ao PROF. DR. JOÃO JOSÉ FAGUNDES, pelo exemplo; à PROFA. ANA MARIA BOUCHARDET GREBOT e ao PROF. DR. GUY GREBOT, ela, por descomplicar meu inglês; ele, pela matemática; aos DRS. MARIO DORNELAS, ANDRÉ REIS, MARCELO LOBO, EDUARDO E RICARDO WAIRICH, às DRS. VIVIANE HOLMES ROCHA E CRISTAL CREMON MIGUEL BARZILAI, e aos MAESTROS RODRIGO E ALBERTO PERES, pela música; e, finalmente, por me manter honesto comigo mesmo, ao DR. WALFREDO FREDERICO DE SIQUEIRA CABRAL DIAS e à SRA. MARIA DAS GRAÇAS CAVALCANTI DE SIQUEIRA CABRAL DIAS.

Essenciais sempre serão as três estrelas da minha vida, MARIANA REGIS CABRAL DIAS, MARIA LAURA REGIS CABRAL DIAS e a incomparável DRA. JOSLENE REGIS. Veio delas, e apenas delas poderia vir, a primeira e decisiva chancela para esta empreitada.

The method of the physical sciences is based upon the induction which leads us to expect the occurrence of a phenomenon when the circumstances which gave to it are repeated. If all the circumstances could be simultaneously reproduced, this principle could be fearlessly applied; some of the circumstances will always be missing. Are we absolutely certain that they are unimportant? Evidently not! It may be probable, but it cannot be rigorously certain. Hence the importance of the rôle that is played in the physical sciences by the law of probability. The calculus of probabilities is therefore not merely a recreation, or a guide to the baccarat player; and we must thoroughly examine the principles on which it is based.

Henri Poincaré

Resumo

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS Estudos indicam que a torção testicular intravaginal (torção, doravante) é a principal causa de perda do testículo em adolescentes, mas não sabemos quais os índices de perda testicular em nossa população. Nosso objetivo foi estimar o índice de salvamento cirúrgico e fatores de risco relacionados em pacientes com torção assistidos pelo nosso sistema público de saúde. **PACIENTES E MÉTODOS** Identificamos todos os pacientes consecutivamente operados por torção testicular em nossa unidade terciária entre 2012 e 2018, excluindo pacientes examinados em instituições privadas e fora do estado (por falta dos horários do primeiro atendimento). Preditores incluíram idade, tempo entre sintomas e primeiro exame (retardo de apresentação), tempo entre primeiro exame e exame na instituição terciária (tempo de transferência), tempo entre exame na instituição terciária e cirurgia (espera para cirurgia), magnitude da rotação em cirurgia, nível de atenção à saúde da instituição do primeiro exame (primário, secundário, terciário), primeiro diagnóstico clínico (torção, epididimite, outro), indicação de ultrassonografia testicular com Doppler (US-Doppler), destorção, sucesso da manobra de acordo com o médico assistente, e número de voltas na destorção. As variáveis resposta foram: tempo de trânsito, pelo nível de atenção da instituição do primeiro exame, diagnóstico e US-Doppler; rotação em cirurgia, e salvamento cirúrgico. Na análise utilizamos inferência Bayesiana, gráficos causais e pareamento por escores de propensão. **RESULTADOS** Dos 603 pacientes tratados durante o estudo, 98 foram excluídos, deixando 505 pacientes para análise (idade mediana 16.1 anos, intervalo interquartil 14.2–18.9). Trezentos e um (59.6%) foram primeiro examinados no nível secundário; 71 (14.1%), no primário; e (133, 26.3%), no terciário. Em 298 pacientes (59%) o retardo de apresentação excedeu 6 horas. A proporção de pacientes diagnosticados com torção variou conforme o nível de atenção: primário, 44/71 (62%); secundário, 178/301 (59.1%); terciário, 123/133 (92.5%). US-Doppler foi mais indicado em instituições secundárias e primárias (103/301, 34.2%; e 17/71, 23.9%; versus 6/133, 4.5% na instituição terciária), e mais indicado com diagnósticos alternativos à torção (77/160, 48.1%; versus 49/345, 14.2%). O tempo de trânsito se associou com o primeiro diagnóstico: 2.8 horas (mediano) para torção testicular, 37.9 horas para epididimite aguda, e 23.4 horas para outros diagnósticos; estes tempos foram mais longos quando se indicou US-Doppler: 24.3 horas (mediano), versus 7.6 horas quando não se indicou o exame. Em 233 casos (46.1%), o órgão foi preservado, com índices semelhantes nos 3 níveis de atenção (primário 30/71, 42.3%; secundário 132/301, 43.9%; terciário 71/133, 53.4%), porém os índices de salvamento divergiram nos pacientes com retardo de apresentação <6 horas: 24/39 (61.5%) e 100/131 (76.3%) nos níveis primário e secundário, e 35/37 (94.6%) no terciário. O efeito da US-Doppler no tempo de transferência desapareceu após ajuste para diagnóstico na regressão linear. Na comparação de pacientes submetidos à destorção no exame clínico com aqueles submetidos à manobra após transferência interinstitucional (58 versus 40, após pareamento), cada hora de tempo de transferência aumentou a probabilidade mediana de orquiectomia em 13.1%, e cada hora de espera cirúrgica aumentou em 6% a probabilidade de orquiectomia. **COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES** Nossos baixos índices de salvamento cirúrgico do órgão vieram de longos retardos de apresentação e tempos de transferência. A primeira dessas causas pode ser atribuída ao desconhecimento da doença pela população, e a segunda diz respeito ao tirocínio clínico dos médicos de nossos setores de emergência. Conjecturamos que instrução à classe médica sobre a doença e ampla adoção da destorção manual sejam razoáveis primeiros passos para melhorar nossos resultados em torção testicular.

PALAVRAS-CHAVE: testículos, circulação sanguínea, cirurgia, análise de Bayes, causalidade.

Abstract

INTRODUCTION AND OBJECTIVES Studies indicate that intravaginal testicular torsion (torsion, henceforth) is the main cause of testicular loss in adolescents and young men. We lack, however, information regarding testicular salvage rates in our population. Our goal, therefore, was to assess surgical salvage rates and attendant risk factors in torsion patients treated in our state's public health system. **PATIENTS AND METHODS** We identified all consecutive patients surgically treated for testicular torsion in our tertiary unit between 2012 and 2018, excluding those first examined at private and off-state facilities (as they lacked first examination time-stamps). Predictors included age, time between symptoms and first medical assessment (presentation delay), time between first assessment and examination at the tertiary institution (transfer time), time from examination at the tertiary institution and surgery (surgical wait time), magnitude of rotation at surgery, level-of-care of the institution where first medical assessment took place (primary, secondary, tertiary), first clinical diagnosis (diagnosis: torsion, epididymitis, other), Doppler-enhanced ultrasound indication (Doppler-US), detorsion, and success of the maneuver according to the attending physician, turns at detorsion. Outcome variables were: transfer time, according to institutions' level-of-care, diagnosis and Doppler-US, as well as magnitude of rotation and organ salvage at surgery. Analysis included Bayesian inference, causal graphs and propensity-score matching. **RESULTS** We treated 603 patients during the study period; 98 were excluded, leaving 505 cases for analysis (median age, 16.1 years-old, interquartile interval 14.2–18.9). Three hundred and one (59.6%) patients were first examined at secondary facilities, 71 (14.1%) at primary, and 133 (26.3%) at the tertiary institution. Presentation delay exceeded 6 hours in 298 (59%) cases. Most patients were diagnosed with torsion (345, 68.5%), although with different proportions according to the facilities' level-of-care: 44/71 (62%) at primary, 178/301 (59.1%) at secondary, and 123/133 (92.5%) at the tertiary facility. Doppler-US was more often indicated at secondary and primary facilities (103/301, 34.2% and 17/71, 23.9%; versus 6/133, 4.5% at the tertiary facility), as well as with diagnoses other than torsion (77/160, 48.1% versus 49/345, 14.2%). Transfer times were associated with diagnosis: median 2.8 hours for torsion, 37.9 hours for epididymitis and 23.4 hours for other diagnoses, and were longer when Doppler-US was indicated: median 24.3 versus 7.6 hours when it was not indicated. The testis was salvaged in 233 (46.1%) patients, with similar rates across levels-of-care (primary, 30/71, 42.3%; secondary, 132/301, 43.9%; tertiary, 71/133, 53.4%). Salvage rates by level-of-care, however, diverged in the subset of patients with presentation delay <6 hours: 24/39 (61.5%) and 100/131 (76.3%) for primary and secondary facilities, and 35/37 (94.6%) at the tertiary facility. Doppler-US had no effect on transfer time after adjustment for diagnosis in linear regression. Among patients submitted to manual detorsion, either at first examination or after interinstitutional transfer (58 versus 40, respectively, after matching for presentation delay and surgical wait time), each hour added to transfer time decreased the probability of salvage by 13.1%, and each added hour of surgical wait time increased the probability of orchidectomy by 6%. **COMMENTS AND CONCLUSION** Our low salvage rates resulted from long both presentation delays and interinstitution transfer times. Although presentation delays were likely caused by the lack of knowledge about testicular torsion in our population, misdiagnosis and long transfer times fall within the realm of the diagnostic acumen of our emergency room staff. We conjecture that improvements in medical education, allied with widespread adoption of manual detorsion could be reasonable first steps to improve our outcomes.

KEYWORDS: testis, blood circulation, surgery, Bayesian analysis, causality.

Lista de Figuras

2.1	Anormalidades de fixação testicular de acordo com Going (1906).	23
2.2	Desenho experimental de Smith (1955)	27
2.3	Configuração anatômica favorável à torção testicular intravaginal segundo Angell (1963).	28
2.4	Tempo até tratamento e viabilidade testicular, segundo Allan e Brown (1966).	30
2.5	Diagrama representando a anatomia normal do aparato de fixação testicular e a anomalia em badalo de sino.	31
2.6	Diagrama demonstrando separação completa do epidídimo e testículo e formação do mesórquio.	31
2.7	Distribuição de idades de pacientes tratados por torção testicular por Williamson (1976).	35
2.8	Distribuição de idades de pacientes tratados por torção testicular por Donohue e Utley (1978).	35
2.9	Atrofia testicular e tempo de isquemia conforme Krarup (1978).	37
2.10	Incidência mensal de torção testicular no estudo de Anderson e Williamson (1988).	39
2.11	Distribuição de casos de torção testicular e médias mensais de temperatura, segundo Molokwu, Somani e Goodman (2011).	42
2.12	Incidência mensal de torção testicular em Taiwan entre 2000 e 2009, segundo Chiu et al. (2012).	43
2.13	Temperatura atmosférica e incidência de torção testicular. Superfície de resposta do modelo de tempos tardios distribuídos.	44
2.14	Corte em <i>lag 1</i> e <i>lag 2</i> da superfície de resposta do modelo de tempos tardios distribuídos.	45
2.15	Distribuição dos ramos da artéria testicular, segundo Harrison e Barclay (1948).	53
2.16	Confluência da drenagem venosa do parênquima (sistema profundo) e veias superficiais do testículo, segundo Harrison e Barclay (1948).	54
2.17	Anastomoses entre artérias testicular, cremastérica e do duto eferente segundo Harrison (1949).	55
2.18	Microangiografia, <i>rete testis</i> segundo Kormano e Suoranta (1971).	56
2.19	Microarteriografia de testículo puberal demonstrando a trajetória retilínea das artérias do parênquima, segundo Suoranta (1971).	57
2.20	Microscopia eletrônica de varredura da rede vascular do parênquima testicular, segundo Suzuki e Nagano (1986).	57
6.1	Cadeias de Markov Monte Carlo para os coeficientes $\beta_{Doppler_{i,j}}$.	123
6.2	Cadeias de Markov Monte Carlo para os coeficientes $\beta_{Dx_{i,j}}$.	124
6.3	Distribuições marginais posteriores dos tempos de transferência em pacientes vistos até 6 horas, diagnosticados ou não com torção testicular.	126
6.4	Distribuições marginais posteriores dos tempos de transferência. Pacientes vistos até 6 horas diagnosticados ou não com torção testicular (em detalhe).	127
6.5	Distribuições marginais posteriores dos tempos de transferência. Pacientes vistos até 6 horas, diagnosticados com torção testicular, que tiveram (cinza escuro) ou não (cinza claro) indicação de ultrassonografia com Doppler. A linha vermelha marca o tempo de 2 horas.	128
6.6	Distribuições preditivas prévias	129

6.7	Distribuições posteriores	130
6.8	Distribuição de escores de propensidade (<i>scatter</i>) – tempo de trânsito e destorção manual.	132
6.9	Distribuição de escores de propensidade (<i>QQ plot</i>) – tempo de trânsito e destorção manual.	132

Lista de Tabelas

2.1	Salvamento testicular em pacientes tratados por torção aguda versus intermitente na série de Cass (1982)	36
2.2	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos dos sinais clínicos de torção testicular, segundo Ciftci et al. (2004)	45
2.3	Achados operatórios, sinais e sintomas em pacientes com escroto agudo, segundo Murphy, Fletcher e Pease (2006)	46
2.4	Variáveis clinico-laboratoriais-radiológicas associadas positiva e negativamente com torção testicular, segundo Boettcher et al. (2013).	47
2.5	O escore TWIST (BARBOSA et al., 2013).	47

Sumário

1	Prólogo	15
1.1	Organização da Tese	16
1.2	Notas, Tipografia, Termos	17
2	Introdução	19
2.1	Uma Breve História da Torção Testicular	19
2.1.1	Primeiros relatos	19
2.1.2	Primeira metade do século XX: reconhecimento e proliferação de relatos	20
2.1.3	A outra metade do século XX: séries de casos e estudos experimentais	26
2.1.4	Início do século XXI	40
2.1.5	Pontas soltas	48
2.2	Fisiopatologia da Torção Testicular	52
2.2.1	Anatomia vascular do testículo	52
2.2.2	Isquemia testicular	58
2.2.3	Efeitos no testículo contralateral	61
2.2.4	Estratégias para mitigar a lesão isquêmica	64
3	Objetivos	69
3.1	Objetivo geral	69
3.1.1	Objetivos subsidiários	69
4	Métodos	71
4.1	Variáveis	71
4.2	Análise	73
5	Resultados	75
6	Discussão	107
6.1	Um conceito operacional de causa	107
6.2	Análise gráfica causal	108
6.2.1	Componentes de gráficos causais	108
6.2.2	Relações entre nodos	109
6.3	Propriedades Markovianas	110
6.3.1	As três estruturas elementares	111
6.3.2	Separação direcional	111
6.3.3	Critério da via retrógrada (<i>backdoor criterion</i>)	112
6.3.4	Representação gráfica de controle metodológico: estrutura de confundimento em distorção manual	115
6.4	Implementação da análise Bayesiana	118
6.4.1	Codificando o modelo em R e JAGS	120
6.4.2	Cadeias de Markov-Monte Carlo	121
6.4.3	Computando e visualizando probabilidades	123

6.4.4	Distribuições preditivas prévias	128
6.4.5	Pareamento por escores de propensidade	131
6.5	Comentários finais	134
7	Conclusões	138
	Referências bibliográficas	139
A	Inferência Bayesiana	180
A.1	Teorema de Bayes	180
A.2	Cadeias de Markov–Monte Carlo	184
A.2.1	Metropolis	185
A.2.2	Metropolis-Hastings	185
A.2.3	Gibbs	185
B	Critério da via anterógrada (<i>frontdoor criterion</i>)	187
C	Estrutura de resultados potenciais	188
C.1	Identificabilidade	188
C.2	Intercambialidade	188
C.3	Positividade	189
C.4	Consistência	190
C.5	O estudo-alvo	190
C.6	Efeitos individuais	191
C.7	Efeitos causais agregados	193
C.8	Pareamento	194
C.8.1	Distância de Mahalanobis	195
C.8.2	Generalização da métrica de distância	195
	Anexos	197

Capítulo 1

Prólogo

A Urologia tem seus aforismos, e um deles é que a torção testicular é a única verdadeira emergência urológica. Isso ela não é. Ao menos não a única, como duas décadas vividas no maior pronto-socorro do Planalto Central Brasileiro são testemunha loquaz.

Ainda assim, a torção testicular é, indiscutivelmente, uma emergência urológica. Poucas vezes pode o médico ser tão decisivo quanto ao indicar – ou deixar de indicar – exploração cirúrgica para um paciente com suspeita de torção testicular. Diante da ambiguidade semiótica e à falta de investigação suplementar confiável, pesa nos ombros do urologista a decisão, virtualmente instantânea¹, de operar para, ou poupar a gônada do seu pior destino, o infarto; ou se defrontar com um epidídimo edemaciado, eritematoso, que seria melhor tratado farmacologicamente.

A doença parece simples. O órgão gira, seguido pelo cordão espermático. A rotação do cordão estrangula seus vasos, primeiro as veias do plexo panpiniforme, gradualmente aumentando a pressão no leito capilar até o ponto em que cessa o fluxo arterial e o órgão se afixia. Às vezes, o testículo gira mais de uma vez, e as paredes arteriais colapsam, acelerando o insulto isquêmico. A solução para o problema é simples, decerto. Retorne o órgão à anatomia original, salve a gônada.

Essa simplicidade é enganadora. Nada, absolutamente nada, em medicina, é simples². De pronto, esbarramos na primeira pergunta do nosso *dæmon*³, por que o testículo gira? Sabemos da existência do desvio anatômico que possibilita a torção⁴, mas isso não explica *por que* ele gira, a anomalia é mais comum que a doença. A doença ocorre mais no frio que no calor, é a atividade cremastérica que faz ele

¹Esta decisão não vem facilmente. Urologistas são naturalmente avessos a decidir no afogadilho.

²Tudo deve ser feito da forma mais simples possível, mas não mais simples do que isso. Geralmente atribuído à Albert Einstein.

³*You have often heard me speak of an oracle or sign which comes to me, and is the divinity which Meletus ridicules in the indictment. This sign I have had ever since I was a child. The sign is a voice which comes to me and always forbids me to do something which I am going to do, but never commands me to do anything, and this is what stands in the way of my being a politician...* Apologia de Socrates, como lido em Platão (1909, p. 20).

⁴A anomalia em badalo de sino, *Bell clapper*.

girar. Fosse essa a explicação, nas piscinas teríamos que ter, além do salva-vidas, um urologista de plantão⁵. Mais cinco minutos nesse caminho bastariam para deixar qualquer autoproclamado especialista nas cordas.

Permitindo-se à doença seguir seu curso, morre o testículo por estrangulamento. O tratamento é tão-somente, e o quanto antes, remover o laço do estrangulador e permitir que o sangue circule, desimpedido. Nada poderia ser mais simples, mas a triste realidade é que na maioria das vezes não se chega a tempo impedir o crime (CABRAL DIAS FILHO et al., 2016). Por que isso acontece? Os pacientes demoram para chegar? Erram-se diagnósticos, e pedem-se exames desnecessários, desconsiderando a premência que a doença exige? O que acontece com o paciente com torção testicular em nosso sistema público? Neste trabalho, tentamos responder essas perguntas.

Indo além. Há alguma maneira de reduzir o insulto isquêmico antes da cirurgia? É surpreendente, mas para essa pergunta temos uma resposta. O testículo permite ao médico hábil a possibilidade de destorção, ainda durante o exame físico. Aqui, nossa pergunta não é por que a manobra não é mais frequentemente tentada⁶, mas em que situação ela é mais benéfica: destorcer o testículo de um paciente que vai enfrentar uma (ou duas) transferências hospitalares pode ser bastante diferente de destorcer o órgão do paciente que está a caminho do centro cirúrgico⁷. Reservamos o nosso segundo artigo (do Capítulo 5) para essa matéria.

1.1 Organização da Tese

Como a Gália⁸, este texto se divide em três partes: os artigos, com seus objetivos e métodos, dedicados às linhas de inquirição acima mencionadas, compõem seu corpo principal, seguidos por apêndices con-

⁵Não que a atividade cremastérica não possa explicar alguns casos. Um dos nossos pacientes nos contou que os sintomas começaram depois de um choque elétrico, sem nenhum outro fator precipitante, trauma local, exercício, atividade sexual etc; apenas uma contração vigorosa do cremáster materializou-se como explicação razoável.

⁶As respostas parecem bastante evidentes, vamos enumerá-las:

1. A doença não foi diagnosticada.
2. A doença foi diagnosticada, mas o médico não sabe que a manobra existe.
3. A doença foi diagnosticada, o médico sabe que a manobra existe, mas não sabe como fazê-la.
4. A doença foi diagnosticada, o médico sabe que a manobra existe, sabe como fazê-la, mas:
 - O paciente não permite.
 - O paciente permite, mas a doença não (edema, aderências).
 - O paciente e a doença permitem, mas se opta por não fazê-la.

⁷Eu, pessoalmente, destorceria. Cada minuto conta.

⁸*Gallia est omnis divisa in partes tres, quarum unam incolunt Belgæ...*; Gaius Julius Cæsar, *De Bello Gallico*.

tendo considerações adicionais sobre a patogenia na doença e outros documentos, tudo isso precedido por dois capítulos introdutórios.

O primeiro descreve a trajetória da doença na literatura médica, de forma mais ou menos cronológica. A torção testicular decerto acompanha a humanidade desde seu alvorecer, mas sua abordagem como entidade nosológica só existe a partir do século XVIII. O capítulo visa prestar mais que justo tributo àqueles que nos antecederam, e estabelece um arcabouço histórico da doença, cuja utilidade⁹ foi tão bem expressada por Popper (2002, Prefácio, p. xx):

Among the many methods which he may use – always depending, of course, of the problem in hand – one method seems to me worth mentioning. It is a variant of the (at present unfashionable) historical method. It consists, simply, in trying to find out what other people have thought and said about the problem in hand: why they had to face it: how they formulated it: how they tried to solve it. This seems to me important because it is part of the general method of rational discussion. If we ignore what other people are thinking, or have thought in the past, then rational discussion must come to an end, though each of us may go on happily talking to himself. Some philosophers have made a virtue of talking to themselves; perhaps because they felt that there was nobody else worth talking to. I fear that the practice of philosophizing on this somewhat exalted plane may be a symptom of the decline of rational discussion. No doubt God talks mainly to Himself because He has no one worth talking to. But a philosopher should know that he is no more godlike than any other man.

Arcabouço contextual também é a razão do capítulo seguinte, que discorre acerca da fisiopatologia da doença: o que se dá ao testículo quando este se vê privado de seu fluxo sanguíneo, quais as consequências de médio e longo prazo do insulto isquêmico, a controvérsia sobre as repercussões no órgão contralateral. Por último, estratégias, farmacológicas ou não, para mitigar a lesão isquêmica.

Seguem-se, pela ordem, os artigos sobre a dinâmica de atendimento dos pacientes com torção testicular em nosso estado¹⁰, e sobre a influência da destorção manual no salvamento cirúrgico do órgão. Segue-se um capítulo que discute aspectos metodológicos de ambos os estudos que, parte por limitação de espaço, parte pelo seu aspecto mais fundacional, não puderam ser incluídos nos manuscritos.

1.2 Notas, Tipografia, Termos

Esta tese foi inteiramente composta em $\text{\LaTeX}$ (LAMPORT, 1994), seguindo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (2020). O sistema $\text{\LaTeX}$ oferece maior uniformização tipográfica e, na opinião do autor deste documento, melhor resultado estético, sobretudo na grafia simbólico-matemática.

⁹Esta é a única menção ao *Sir* Karl Popper neste texto. Tentamos guardar uma respeitosa distância do paradigma Popperiano, principalmente porque não acreditamos que inferência por indução seja um problema: de fato, o se dá é exatamente o contrário (STOVE, 1986).

¹⁰Unidade Federativa. *Strictu sensu*, o Distrito Federal não é um estado.

Com relação ao conteúdo matemático, separamos os decimais conforme o padrão anglo-saxônico. Isso porque sequências como:

$$(1.n)_{n \in \mathbb{N}} = 1.1, 1.2, 1.3, \dots 1.(1-n), 1.n$$

Leem melhor do que:

$$(1, n)_{n \in \mathbb{N}} = 1, 1; 1, 2; 1, 3; \dots; 1, (1-n)1, n$$

Sem mencionar:

$$(1, n)_{n \in \mathbb{N}} = 1, 1, 1, 2, 1, 3, \dots, 1, (1-n), 1, n$$

Além disso, utilizam-se os símbolos $\perp$ e $\perp\!\!\!\perp$, que denotam independência e dependência entre variáveis (DAWID, 1979), e o operador $do(x = x')$ que representa intervenção em um modelo causal probabilístico (PEARL, 2000).

Toda a análise desta tese foi feita no ambiente estatístico R (R CORE TEAM, 2020), que gradualmente avança para se tornar uma das principais ferramentas de análise em estudos médicos, embora se peça ao analista alguma perserverança para seu pleno uso. Esse esforço inicial é amplamente recompensado pelo escopo e flexibilidade computacional da linguagem. Além disso, tanto a linguagem como suas bibliotecas são livres de custos e não têm restrições de nenhuma espécie para seu uso¹¹. Seus autores apenas pedem que se registre sua utilização, o que acabei de fazer¹².

Perceber-se-á, sem dúvida, que não faltam notas de pé de página. Essas notas comentam e completam o texto, e são opcionais para entendimento da tese, exceto quando naquelas se definem termos, acrônimos, abreviações. Cabe ao leitor, como sempre, a decisão de consultá-las.

¹¹*Free as in free beer, free as in free speech.*

¹²Em parte. Listamos as bibliotecas nos parágrafos finais da Seção 4.1.

Capítulo 2

Introdução

2.1 Uma Breve História da Torção Testicular

2.1.1 Primeiros relatos

Atribui-se a John Hunter o primeiro relato de torção testicular (HUNTER, 1788; NÖSKE et al., 1998). Tratava-se de um paciente de 18 anos que relatava dor testicular esquerda iniciada algumas semanas antes, e que no momento do exame físico apresentava atrofia do órgão. Um ano depois, o paciente novamente procurou atenção médica por dor testicular, desta vez à direita, e este testículo também evoluiu à atrofia¹. Conquanto idade, constelação de sintomas e evolução tardia do quadro fossem sugestivos de torção testicular, o paciente não foi operado, e a definição nosológica da doença só veio meio século depois, por Delasiauve (1840).

Um menino de 15 anos foi submetido à cirurgia exploradora com o diagnóstico presuntivo de hérnia femoral estrangulada. Porém, na cavidade, inventariou-se uma massa violácea, inicialmente diagnosticada como tumor em rim ectópico. Delasiauve astutamente percebeu que não havia conteúdo no hemiescroto ipsilateral, e ainda em campo cirúrgico² aventou que tal massa era um testículo criptorquídico infartado por torção do cordão espermático³.

Houve, àquela época, alguma disputa quanto à primazia de Delasiauve na descrição da doença, talvez por influência de Lauenstein (WARBASSE, 1894), que atribuiu a honraria à Nicoladoni⁴. Ainda

¹Pode-se argumentar que a torção testicular bilateral, sincrônica ou metacrônica, é a apresentação clínica mais grave da doença (JOHENNING, 1973; VORSTMAN; ROTHWELL, 1982; THURSTON; WHITAKER, 1983; TAWIL; GREGORY, 1984; KUNTZE; LOWE; AHLERING, 1985).

²Delasiauve era, na ocasião, acadêmico de Medicina, e o médico menos titulado no campo operatório. Ele depois se tornou um dos mais preeminentes psiquiatras da França.

³*L'absence du testicule dans la poche scrotale eût d'abord établi une forte présomption...*

⁴Embora três casos tenham sido relatados entre a publicação de Delasiauve e Nicoladoni; em 1859, 1871 e 1881, por Scarenzio, Langlet e Langton, respectivamente (WARBASSE, 1894; FIRTH, 1904).

assim, pode-se creditar a Nicoladoni o primeiro relato da doença em um testículo *in situ* e, consequentemente, da possibilidade de a doença acometer testículos tópicos.

Lauenstein relacionou mais dez casos da literatura⁵, além de um caso a que ele mesmo prestou assistência. Dos primeiros relatos puderam-se inferir as seguintes características patogênicas e semióticas (tradução nossa):

- O fator predisponente é a liberdade de movimentação do testículo, cuja situação na bolsa testicular é como a de uma fruta pendurada pelo seu cabo.
- Amiúde se descortina uma causa imediata: atividade física, trauma local; mas há casos em que não se identifica tal causa.
- A torção pode tanto ocorrer no testículo inguinal quanto no testículo *in situ*.
- O fato de que em cinco casos a rotação do testículo direito se deu para a esquerda é similar à observação de que tumores de ovário direito tendem a girar para a esquerda, e o contrário parece ocorrer com o ovário contralateral.
- A doença parece afetar meninos do meio para o final da puberdade e adultos jovens. Mais especificamente, as idades dos pacientes relacionados foram: 4, 13, 15, 15, 16, 16, 17, 18, 19, 25, e 62 anos.

2.1.2 Primeira metade do século XX: reconhecimento e proliferação de relatos

A torção testicular foi mencionada nas aulas Hunterianas ministradas por Eccles (1902)⁶. Sua exposição sobre torção testicular ocupa o terço final do documento⁷, donde se leem suas considerações acerca do arranjo anatômico que torna o testículo susceptível à torção⁸, transcritas *verbatim* abaixo:

There are a number of predisposing causes which possibly act in bringing about torsion. Imperfect descent of the testis, an abnormally long mesorchium, a practical absence of a mesorchium, action of the gubernaculum testis, a congenital twist of the cord, a roomy tunica vaginalis, and a flattened condition of the imperfectly descended organ.

To sum up, it is probable that partial descent with a freely moveable testis is the chief predisposing cause of torsion of the spermatic cord.

⁵Inclusive casos relatados por Whipple e Mikulicz.

⁶Pai do neurofisiologista John Eccles, Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1963.

⁷Mais especificamente, a terceira aula.

⁸Que pouco diferem da teoria contemporânea, o que ressalta o valor que há na cuidadosa ponderação patogênica e fisiopatológica pelos primeiros a descrever qualquer doença emergente.

Destaca-se sua interpretação da fisiopatologia da doença:

As soon as the vessels of the cord undergo a rotation around their longitudinal axis the circulation of blood within them is seriously interfered with. The onset of torsion more markedly affects the thinner-walled veins than the artery, with the result that while the blood is pumped in through the latter it cannot properly return through the former. The consequence of this is a rapid and extreme turgescence of the veins of the pampiniform plexus and great congestion of the whole of the parts from which they derive their blood.

For the integrity of the gland torsion necessitates a very grave prognosis. Even one attack of rotation, and that one only permitted to last quite a short while, say but a few hours, has been demonstrated to lead to atrophy of the testis. Repeated attacks unquestionably tend to eventual disorganisation. *Torsion produces atrophy* (grifo nosso).

Dois anos após as aulas Hunterianas de Eccles, e talvez como expiação por não ter diagnosticado torção testicular em um homem de 23 anos com quadro clínico que entendia como típico, Firth (1904), de Bristol, Reino Unido, publicou sua monografia acerca da torção testicular. Assim ele relatou seus achados e considerações sobre o aparato de fixação do testículo acometido⁹:

The testicle, at this stage, the adhesions to the tunica vaginalis having been separated, hung suspended from the top of the tunica vaginalis by a short length of twisted spermatic cord. The twisted cord proved, in short, (to be) a pedicle by which the testicle was suspended in the vaginal cavity of the tunic, and the organ had no other attachment.

Até aquele momento, em apenas três ocasiões havia sido possível o salvamento do órgão¹⁰. Sua proposta para diagnóstico diferencial em casos de testículos tópicos é semelhante à atual – tendo em mente a alta prevalência de tuberculose genitourinária à época – exceto pela não inclusão de torção dos apêndices testiculares:

- Epididimite ou epididimoorquite aguda.
- Inflamação supurativa da túnica vaginal.
- Infarto testicular.
- Rotura de varicocele.
- Tuberculose testicular.

⁹Possivelmente a primeira descrição da anomalia em badalo de sino.

¹⁰Nash e Van der Poel em 1893, Perry em 1895. O paciente de Van der Poel descobriu que a causa de sua dor testicular recorrente era torção testicular e ele mesmo restituía o órgão à sua posição anatômica – a primeira descrição de torção intermitente, ou recorrente.

Firth estimou que haviam sido descritos entre 40 e 50 casos da doença, o que gradualmente removia a torção testicular do espaço reservado às doenças muito raras, incrementando o argumento de incluí-la no diagnóstico diferencial para urgências inguinoescrotais¹¹.

A essa altura, já se reconheciam dois tipos de torção: extravaginal, ou *bistournage accidentel*¹²; e intravaginal, ou volvo testicular. Nesta, observou-se que a anormalidade mais constante era a presença de um mesotestis suspendendo o órgão dentro da túnica vaginal. É esse mesotestis que, configurando-se como um pedículo testicular, se torce. Essas anormalidades anatômicas foram exemplarmente ilustradas por Going (1906), de Littlehampton, Inglaterra (Figura 2.1). Aqui encontramos uma conjectura acerca de casos nos quais não se encontrava um fator imediato para a torção:

A conjecture about cremasteric action bringing about torsion, as in many cases one cannot find a provoking factor, i.e., trauma¹³, physical exertion, and so on¹⁴ ...

Tal conjectura encontra reforço nas investigações anatômicas de Muschat (1932). Este investigador produziu, a partir de desenhos de peças anatômicas, modelos físicos do cordão espermático de espécimes cirúrgicos de torção testicular. Ele não só observou a alta inserção da túnica vaginal em ambos seus espécimes¹⁵, como notou que o músculo cremastérico, ao invés de se distribuir, em sua porção distal, na superfície externa da *pars parietalis* da túnica vaginal, acompanhava o cordão espermático até sua interface com o próprio testículo.

A caracterização de que a torção intravaginal de testículo era uma doença de adolescentes e homens jovens veio à luz, explicitamente, por Dowden (1905). Ele não só reiterou a existência das anomalias de fixação acima descritas – que ele observou nos cinco casos que ele operou – como relacionou as idades de incidência dos relatos anteriores¹⁶. Conforme o original:

Puberty may be considered as another predisposing cause, for in both recurring and acute torsion the majority of reported cases developed symptoms about this period. In ten cases of recurring torsion the ages were 20, 12, 13, 24, and 3. In Van der Poel's case it was 22, and 11 and 13 in two

¹¹ Ainda não havia registro do termo "escroto agudo".

¹² André Lapointe, 1904.

¹³ Trauma local antecede torção em 5 a 6% dos casos, de acordo com Lrhorfi et al. (2002).

¹⁴ Thorek (1925, p. 1146) atribuiu esta hipótese à Uffreduzzi.

¹⁵ Foi Muschat que usou o termo *bell clapper* para descrever a disposição anatômica favorável à torção. Textualmente: *At operation an intravaginal twist of the spermatic cord, cutting off the blood supply of the testis and adnexa, was found. These structures were hanging freely in the vaginal sac like a clapper in a bell.*

¹⁶ Mas não discutiu a causa dessa distribuição etária. Apenas na revisão de Mongiat-Artus (2004) se elabora uma conjectura – replicada na revisão de Audenet e Rouprêt (2010):

...une disproportion entre le volume du testicule et ses systèmes de fixation; il s'agit de l'inversion testiculaire qui correspond à une horizontalisation du testicule à la suite de l'augmentation rapide de son volume au cours de la puberté; son pôle supérieur est déporté vers l'avant et ses points de fixation tendent à se confondre...

Que também explica o sinal de Angell (ver adiante), i.e. a horizontalização testicular contralateral em ortostase.

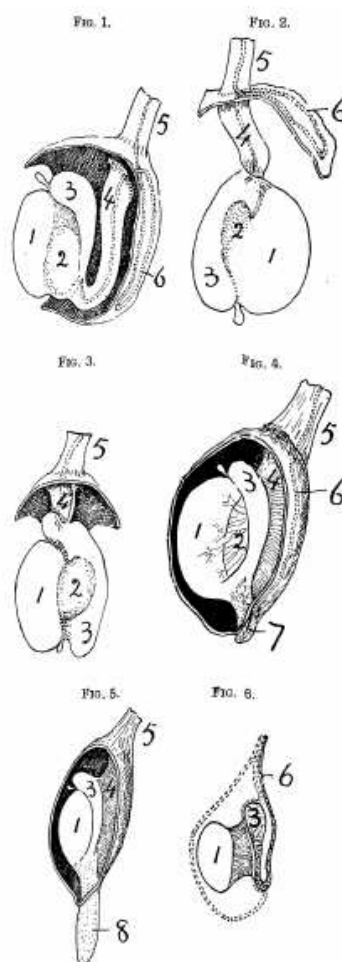


Figura 2.1: Figs. 1, 2 e 3 representam os casos descritos. Fig. 4 mostra o aparato normal de fixação testicular com um remanescente do gubernáculo Hunteriano. A Fig. 5 mostra a relação normal entre o gubernáculo e testículo/epidídimo de um feto de 7 meses. Fig. 6 é uma adaptação do diagrama do testículo "em passeio" (*wandering testicle*) de Corner (1904) Números indicadores: 1, testículo; 2, edema causado pelo ingurgitamento e trombose das veias mostradas na figura 4; 3, globo maior do epidídimo, tomando nota de sua posição anteroinferior na figura 2 e posteroinferior na figura 3; 4, mesentério testicular, alongando nas figuras 1, 2 e 3 de modo a representar a porção intravaginal do cordão espermático nas figuras 1 e 2; 5, cordão espermático; 6, ducto deferente, que contorna a túnica vaginal (*pars parietalis*) nas figuras 1 e 2; 7, remanescente gubernacular em um adulto; 8, remanescente gubernacular em feto de 7 meses. Na figura 1, a rotação testicular foi reduzida e este foi restituído à posição que provavelmente estava antes da torção. Figura adaptada de Goings (1906) e reproduzida sob permissão.

of Perry's. Nicoladoni reported a case where attacks began at 12 ; Macaigne and Vanverts one at 15. Nash and Perry reported cases, aged 19 and 15, where a torsion was diagnosed and untwisted. Lapointe found that in 37 cases of acute torsion, 24 occurred between 13 and 25. It must, however, be borne in mind that many cases of torsion in the infant are undiagnosed, the symptoms attributed to an orchitis, which – with no scientific foundation whatever – it is said undescended testes are liable to.

Na ocasião da monografia de Keyes, Collings e Campbell (1923), documentavam-se na literatura cerca de 100 casos de torção de testículo, aos quais os autores adicionaram sete. Suas considerações acerca do diagnóstico diferencial e tratamento pouco diferem das anteriores quanto ao conteúdo, mas destacam-se por sua clareza:

The diagnosis of torsion of the testicle may readily be made by one who thinks of it... The diagnosis of torsion must be thought of in all cases simulating acute infection or trauma to the testicle in the scrotum, or in the inguinal canal; and in the latter position the diagnosis of strangulated hernia should not be made without considering the possibility of torsion of the spermatic cord.

Mais importantes foram suas considerações sobre o tratamento:

The treatment is wholly surgical. Even the mildest torsion merits untwisting and fixation by suture. When seen within the first few hours an attempt should be made at operation to untwist the cord. If the testicle and epididymis appear viable, *i.e.*, if they have not reached the bluish black stage and the cut surface bleeds, they should be untwisted and fixed to the scrotum after inversion of the tunica vaginalis. Those cases seen after forty-eight hours in which the testicle and epididymis appear gangrenous at operation must be treated by orchidectomy .

Esses investigadores também conduziram trabalho experimental em cães, produzindo torção testicular em diversos ângulos na tentativa de emular¹⁷ a doença com intuito de se estimar quando se daria o infarto testicular. Concluiu-se que a partir de 48 horas, mesmo uma torção de apenas 1π radiano¹⁸ causaria gangrena do órgão¹⁹.

Embora Wallenstein (1929) tenha identificado apenas 150 relatos de torção testicular na literatura, a suspeita de que a doença era mais frequente do que indicavam os relatos iniciais (KRETSCHMER, 1930) fazia crescer a preocupação com o diagnóstico diferencial entre torção testicular e epididimite aguda.

¹⁷Os experimentos anteriores de Joseph Miflet tinham outro objetivo: determinar as contribuições relativas das artérias espermática interna e deferencial na irrigação do órgão. Ele concluiu que a artéria espermática interna se comporta como artéria terminal, no sentido dado por Cohnheim (1889). O fluxo da artéria do duto eferente, todavia, pode preencher retrogradamente a artéria testicular imediatamente proximal à área de anastomoses intersistêmicas (como veremos na Seção 2.2.1). Também conforme Harrison (1949), Kormano (1977) e Artyukhin (2002).

¹⁸Como os geômetras, preferimos radianos a graus como medida angular.

¹⁹Nenhum animal foi reoperado antes de 48 horas. Daí se origina esta estimativa que em muito diverge das posteriores.

Foi, portanto, temporânea a descoberta de Prehn (1934), de que a dor oriunda da torção testicular não se reduzia com a elevação do órgão. Esse sinal mantém, até hoje, considerável relevância semiológica²⁰.

Proliferaram, do início da década de 1930 até a metade da década de 1940, relatos de casos e estudos de pequenas séries (DOWDEN, 1913; TYRRELL, 1913; VISWANATHAN, 1927; LUBASH, 1927; ROSENBLATT, 1929; ROANTREE, 1929), possibilitando que Ewert e Hoffman (1944), de Boston, EUA, pudessem identificar 489 casos de torção testicular na literatura. A atenção dos autores ao diagnóstico diferencial é exemplar, e a lista abaixo já se sobrepõe às contemporâneas (VASDEV; CHADWICK; THOMAS, 2012; BARTHOLD, 2012; SHARP; KIERAN; ARLEN, 2013)²¹.

ACUTE EPIDIDYMITIS is of relatively gradual onset with a higher temperature and a greater leukocytosis than is present in torsion of the cord. There may be a urethral discharge or a neighboring infection of the prostate, seminal vesicles or vas deferens. The epididymis is a hard, infiltrated ridge feeling not unlike the knuckles of one's hand, while in torsion it is palpably normal distal to the twist.

ACUTE ORCHITIS likewise presents a more gradual onset with greater elevation of the temperature and white count, and there is characteristically less pain yet more extensive swelling.

STRANGULATED HERNIA usually presents quite characteristic symptoms, and will seldom cause any confusion in diagnosis except when the testis is undescended. One more frequently observes progressive vomiting which is not present with torsion. In either case immediate operation should be carried out.

TRAUMATIC HEMATOCELE and HYDROCELE will be antedated by a history of direct injury to the testis (torsion results from indirect strain). The testis is not found high in the scrotum, and (in hematocele) greater ecchymosis of the scrotum is apparent.

Torsion of a HYDATID OF MORGAGNI (*appendix testis*) may be hard to differentiate, but an attempt should be made as surgery may be unnecessary. The symptoms are distinctly less severe than in torsion of the cord, and the skin of the scrotum is not affected.

In the case of the undescended testis, one must occasionally differentiate torsion from ACUTE APPENDICITIS, URETERAL CALCULUS, INTUSSUSCEPTION AND MECKEL'S DIVERTICULUM, the findings in which are too well known to require reiteration.

From the recurrent form of torsion, neoplastic and acid fast disease must be differentiated. In TUMOR OF THE TESTIS the swelling will be of much slower pace and will be painless in the early stages. In fact, the patient will complain of the increased size of the scrotum rather than of pain.

TUBERCULOSIS OF THE GENITAL TRACT will demonstrate a thick and beaded epididymis or vas. Not

²⁰Como bem sabe todo residente de Urologia, submetido à inevitável sabatina diante de um caso suspeito de torção de testículo.

²¹As poucas adições a essa lista são Edema Escrotal Idiopático (QVIST, 1956; ESSENHIGH; STEWART, 1966; ASHBY, 1969), e Isquemia Testicular secundária à Púrpura de Henoch-Schönlein (FITZSIMMONS, 1968; O'REGAN; ROBITAILLE, 1981).

infrequently a chronic fistula fixing the scrotal skin to the region of the epididymis, with findings of infection therein, will aid in the diagnosis.

Para eles, não havia sentido em se tentar redução pré-operatória da torção; eles entendiam a manobra como meramente protelatória. Em suas palavras (grifo nosso):

Closed reduction or untwisting of the cord by manipulation now is of *historical interest only*. In view of the physiopathology and end results of torsion, it must be regarded as a surgical emergency, and manipulation serves only to waste valuable time when surgical intervention might be undertaken sooner in order to save the testis.

Uma afirmação destinada a ser repetidamente contestada (BURKITT, 1956; MOORE, 1958; BURTON, 1969; FRAZIER; BUCY, 1975; KIESLING et al., 1984; CATTOLICA, 1985; CABRAL DIAS FILHO et al., 2017; VASCONCELOS-CASTRO et al., 2020).

2.1.3 A outra metade do século XX: séries de casos e estudos experimentais

Quanta isquemia o testículo suporta? A resposta para essa questão fundamental permanecia obscura até a década de 1950, apesar da suspeita de que o tempo disponível para salvamento do testículo torcido havia sido bastante superestimado (KEYES; COLLINGS; CAMPBELL, 1923). Nossa atual perspectiva do influência de diferentes tempos de isquemia na citopatologia testicular se origina no estudo experimental de Smith (1955). Seu desenho experimental consistia em gerar diferentes tempos de isquemia testicular (de 2 a 14 horas) aplicando um torniquete elástico no cordão espermático de cães (Veja a figura 2.2) para 60 dias depois examinar os espécimes cirúrgicos.

Ele foi preciso (e lacônico²²) na apresentação de seus resultados:

The testes of 33 dogs were subjected to periods of ischemia ranging from 2 to 14 hours.

The spermatogenic cells were slightly damaged by 2 hours, severely injured by 4 hours, and eliminated by 6 hours²³ of ischemia.

The Leydig cells were severely damaged by 8 hours of ischemia and eliminated by 10 hours.

Ten hours or more of ischemia resulted in nearly complete fibrotic replacement of the testes.

Outro resultado relevante foi a observação, nos testículos submetidos a tempos de isquemia entre 4 e 8 horas, de agrupamentos de células de Leydig imediatamente abaixo da túnica albugínea. A configuração foi atribuída à persistência de aporte arterial nesta topografia, em detrimento da irrigação à

²²Também em relação à bibliografia, com quatro referências.

²³Aí está a origem do tempo-limite de seis horas para cirurgia, reforçado posteriormente por Danner, Frick e Rován (1982), entre outros. No Capítulo 2.2 discutimos mais extensamente este tema.

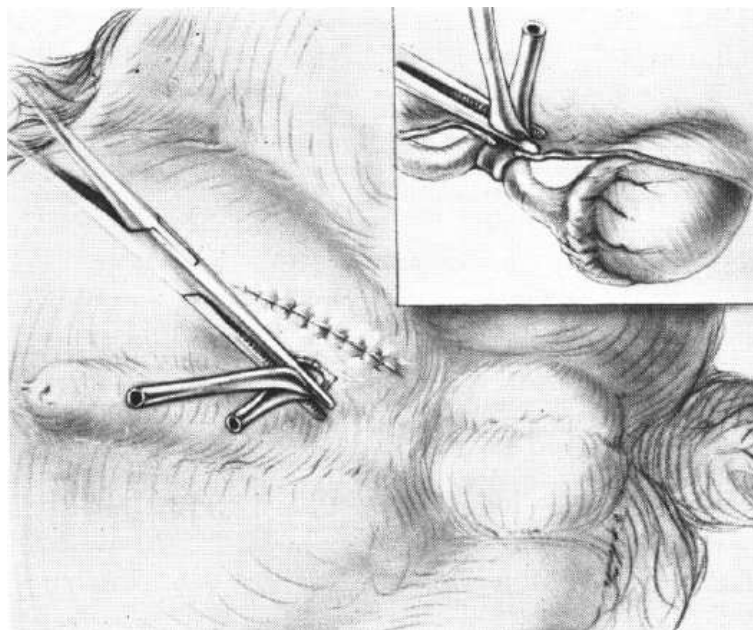


Figura 2.2: Desenho experimental de Smith (1955). O torniquete elástico era tracionado até que cessasse o sangramento arterial oriundo de uma pequena incisão (*stab incision*) na túnica albugínea. Transcorrido o tempo de isquemia alocado para o caso, o torniquete, cujos ramos haviam sido expostos por contra-abertura, era removido, e fechava-se a incisão. Figura reproduzida sob permissão.

porção central da glândula ²⁴. Os resultados obtidos, alguns anos depois, por Sonda e Lapidés (1961)²⁵, foram essencialmente os mesmos com torções com mais de 2π radianos, embora torções de até 1π radianos fossem toleradas por até 12 horas.

Surgiram, no final da década de 1950, séries com maior casuística. Moore (1958) acumulou dez casos ao longo de quatro anos. Apenas quatro tiveram o diagnóstico inicial correto, com tempos de isquemia de noventa minutos, três horas e meia, quatro²⁶ e dezessete horas, e apenas nos dois primeiros o testículo pode ser salvo cirurgicamente. Ele salientou que quatro pacientes não se recordavam com precisão do início do quadro, introduzindo a noção de que torção testicular não pode ser descartada mesmo com o relato de dor de início insidioso. No mesmo ano, Woodson, Herring e Mynatt (1958) relataram o salvamento cirúrgico de 5 de 9 órgãos, com a ressalva que dois pacientes foram tratados apenas com manipulação externa, *i.e.*, destorção manual²⁷. Assim, justifica-se a indignação na voz de Angell (1963) com os frequentes erros diagnósticos, atrasos na indicação de cirurgia e altas taxas de perda testicular:

Two fallacies are responsible for this delay in diagnosis: First, the belief that torsion is uncommon; and secondly, the idea that it seldom resembles inflammation. Published reports tend to perpe-

²⁴A persistência da função esteroidogênica do testículo após torção em ângulo e tempo suficientes para dizimar o epitélio germinativo por ao menos 6 meses foi reiterada no estudo experimental de Baker e Turner (1995).

²⁵Talvez motivados por um caso extraordinário (KLINGER, 1954), em que se observou viabilidade testicular com cinco dias de sintomas.

²⁶Este paciente tivera sua torção manualmente reduzida no momento do atendimento. Todavia, em cirurgia, comprovou-se necrose testicular.

²⁷Não há, todavia, conta do desfecho destes a longo prazo.

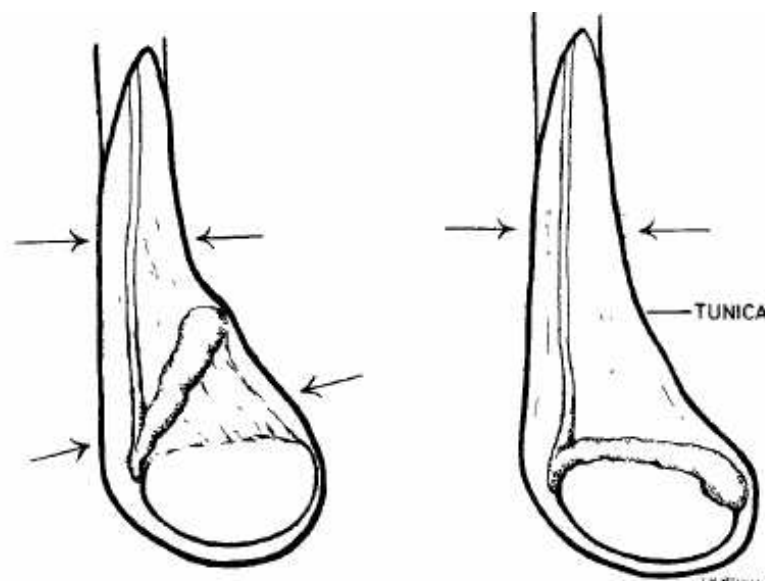


Figura 2.3: Configuração anatômica favorável à torção testicular intravaginal, diagrama de Angell (1963). As setas indicam o sítio de torção mesorquial. Figura reproduzida sob permissão.

tuates these errors and there are many reports of cases simulating epididymitis which are called "atypical" though why is not clear ...

Ele continua:

Torsion, in fact, seems to be much commoner than is generally believed. Nobody can tell how many cases, unrecognised and wrongly treated, masquerading as epididymitis, proceed unchecked to eventual testicular atrophy.

Angell se imortalizou na literatura urológica pela descrição do posicionamento do testículo contralateral ao afetado à ectoscopia, com o paciente em posição ortostática²⁸(grifos do autor):

THE HORIZONTAL LIE: Thirteen patients were examined in a standing position. In all, the **unaffected** testicle (or, in interval cases²⁹, both testicles) could be seen to lie horizontally. In twelve of these the diagnosis was confirmed by exploration; the other was resolving and was not operated on at that time. This sign could be clearly demonstrated, even in the presence of much scrotal redness and oedema, and to the satisfaction of those who had previously diagnosed epididymitis. **This last clinical feature is put forward as a diagnostic sign of torsion.** It is, of course, permanent and therefore present between episodes, and is particularly helpful in interval cases with a history of recurrent pain and swelling.

²⁸Sinal de Angell, redescoberto por Corriere (1972). O outro sinal semiológico clássico de torção testicular, a ausência do reflexo cremastérico, só seria tratado de forma mais rigorosa por Rabinowitz (1984) e Ciftci et al. (2004).

²⁹i.e., torção recorrente.

Angell conseguiu preservar os testículos de nove dos treze pacientes tratados por ele, sempre com orquidopexia contralateral, uma vez que ele encontrou anomalias sugestivas de hipermobilidade (figura 2.3) em todos esses órgãos.

Publicaram-se, durante a década de 1960, mais cinco séries de casos³⁰ (GARTMAN, 1964; BARKER; RAPER, 1964; TAYLOR; BAUER, 1965; ALLAN; BROWN, 1966) nas quais se fez menção ao papel decisivo do tempo no tratamento da doença. Barker e Raper (1964) revisaram as taxas de preservação testicular até aquele momento e chegaram a desanimadores 90% de índice de perda (80% por orquiectomia e 10% por atrofia posterior)³¹. Além disso, eles observaram um alto índice de anomalias anatômicas no testículo não torcido³². No mesmo ano, Gartman (1964) conseguiu salvar em cirurgia os testículos de apenas 11 de 26 pacientes, enquanto, no ano seguinte, Taylor e Bauer (1965) conseguiram salvar cirurgicamente apenas seis testículos em seus 13 casos de torção aguda.

Logo depois, Allan e Brown (1966) publicaram a maior série de casos de torção testicular até então, com 58 pacientes – cinquenta deles com torção testicular aguda – com uma taxa de salvamento cirúrgico de apenas 20%. (A relação entre viabilidade do órgão e tempo até tratamento deste último estudo pode ser vista na Figura 2.4). Baixos índices de salvamento cirúrgico do órgão (17 de 50, 34%) também foram reportados por Leape (1967), que ressaltou a atipicidade da apresentação clínica da doença e a necessidade, naquela altura absolutamente clara, de se manter alto nível de suspeição diagnóstica e baixo limiar para indicação de cirurgia exploradora.

Embora já se soubesse da alta predisposição à torção do testículo contralateral e da recomendação de fixação deste, preferencialmente no momento da exploração cirúrgica do testículo torcido (EWERT; HOFFMAN, 1944; WOODSON; HERRING; MYNATT, 1958; ANGELL, 1963; BARKER; RAPER, 1964), o primeiro estudo da anatomia testicular contralateral à torção surge com Parker (1970). O autor observou a mesma anomalia anatômica (alta inserção da túnica vaginal) em um gêmeo monozigótico de um paciente tratado por torção de testículo³³. Mais detalhes da anatomia testicular de risco para torção foram descritos na série de 40 casos de Parker e Robison (1971)³⁴. Embora a anomalia em badalo de sino (*bell clapper*) fosse a mais frequente (Figura 2.5), esses pesquisadores encontraram algum grau de separação epididimária em sete dos 21 casos em que informações anatômicas detalhadas eram disponíveis, e destacaram a possibilidade, em pacientes com torção testicular, do epidídimo estar normalmente posicionado (as Figuras 2.5 e 2.6 representam a normalidade anatômica e o mesórquio).

³⁰E os dois primeiros relatos de casos da América do Sul, por Finochietto (1960), da Argentina, e Schmidt (1960), do Brasil.

³¹Esta é a referência *de jure* quando se quer fazer menção aos maus índices de preservação testicular do passado.

³²Todos os sete testículos sobre os quais havia informação anatômica eram anômalos em suas estruturas de fixação.

³³Mesmo recentemente, estudos anatômicos assim têm relevância. Martin e Rushton (2014) observaram a anomalia em badalo de sino em $\frac{21}{27}$ (78%) de pacientes com torção intravaginal, e Favorito, Cavalcanti e Costa (2004) encontraram a anomalia em 76% dos testículos contralaterais aos torcidos em pacientes com torção extravaginal.

³⁴Nenhuma relação com o Parker acima.

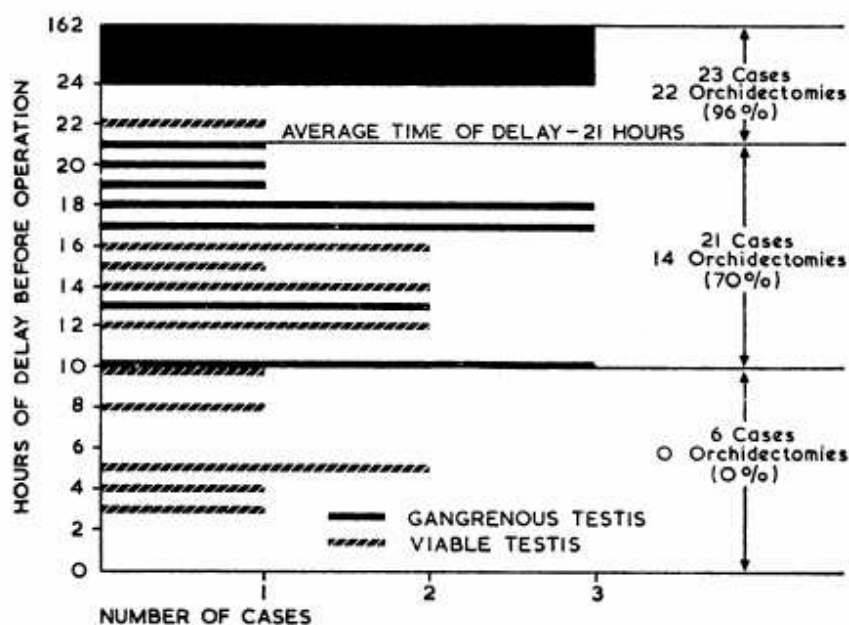


Figura 2.4: Tempo até tratamento e viabilidade testicular, de acordo com Allan e Brown (1966). Figura reproduzida sob permissão.

Tais achados encontram ressonância nas descrições intraoperatórias de Anderson e Williamson (1988), que observaram a anormalidade mesorquial em 10%³⁵ dos pacientes tratados por torção testicular³⁶, proporções parecidas com as encontradas em um recente estudo brasileiro (FAVORITO; CAVALCANTI; COSTA, 2004). A possibilidade de que a anomalia em badalo de sino represente uma variante mais branda de insuficiência do gubernáculo Hunteriano foi aventada por Harris et al. (1982), que a encontrou em 11 de 13 casos de pacientes com síndrome do testículo evanescente³⁷.

Skoglund, McRoberts e Ragde (1970) meticulosamente revisaram idades de incidência, sintomas, diagnóstico diferencial e índices de sobrevida dos 718 casos publicados entre a revisão de Abeshouse (1936) e o ano do estudo; assim como de 70 pacientes por eles tratados na Universidade de Washington, em Seattle, EUA. O índice de perda do órgão – por orquiectomia ou atrofia – na série histórica foi de 71%, e os autores observaram, em seus casos, índices de salvamento semelhantes aos de Allan e Brown (1966). A maioria dos órgãos foi preservada quando o tratamento se deu antes de cinco horas (83%) da instalação dos sintomas, ou mesmo antes de dez horas de sintomas (70%); em contrapartida, apenas um em cada cinco testículos foi preservado se o tratamento ocorreu depois de dez horas.

Melhores índices de salvamento cirúrgico do órgão também foram relatados por Korbel (1974). O autor conseguiu salvar cirurgicamente os testículos de 33 de 47 (70%) de seus pacientes — apontando que dez de 19 pacientes inicialmente diagnosticados com epididimite aguda foram diagnosticados intra-

³⁵ $\frac{13}{144}$ pacientes ≈ 0.09 .

³⁶ A série tem 670 pacientes, estes 144 são aqueles em que se pode identificar a anomalia anatômica pela descrição cirúrgica.

³⁷ *The Vanishing Testis*, (ABEYARATNE; AHERNE; SCOTT, 1969).

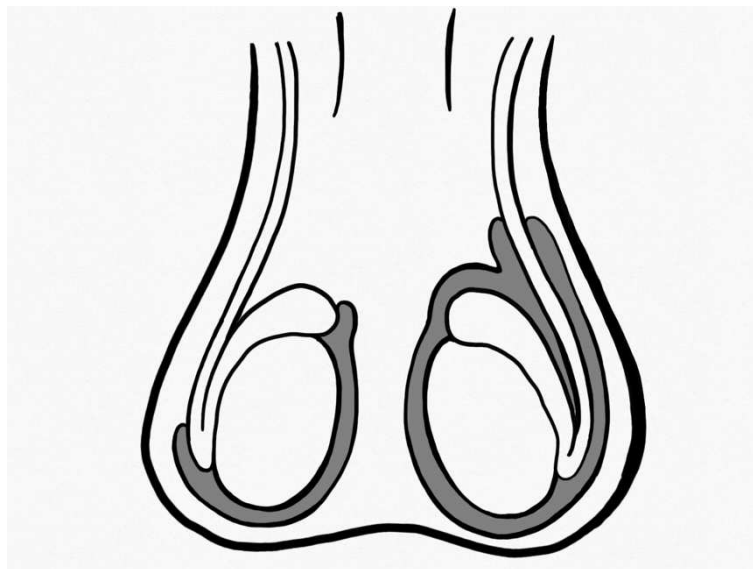


Figura 2.5: Diagrama representando a anatomia normal do aparato de fixação testicular e a anomalia em badalo de sino, na interpretação do Dr. Eduardo Lenza.

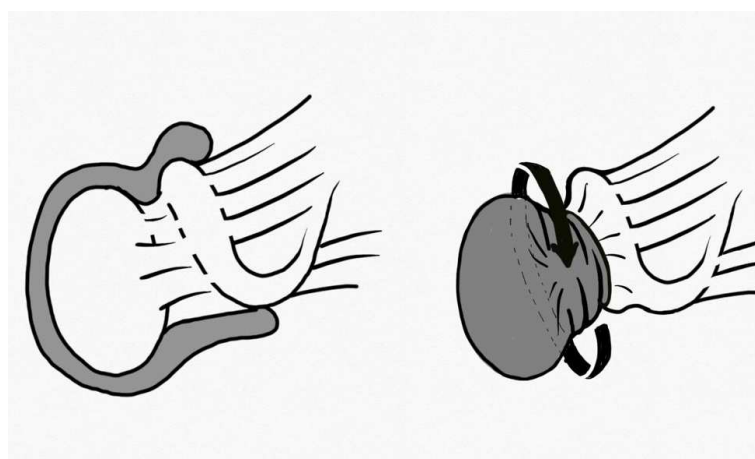


Figura 2.6: Diagrama demonstrando separação completa do epidídimo e testículo e formação do mesórquio, na interpretação do Dr. Eduardo Lenza. A seta mostra o eixo de rotação.

operatoriamente com torção testicular. Números semelhantes foram reportados por Chapman e Walton (1972), que conseguiram salvar cirurgicamente os testículos de 64% ($\frac{55}{86}$) de seus pacientes. Os investigadores astutamente perceberam que uma grande proporção de seus pacientes (38, 45% do total) descortinava, em sua história clínica, episódios anteriores de dor testicular, indicativos de torção recorrente³⁸. Dezenove destes 38 pacientes foram submetidos à orquidopexia profilática³⁹ e todos tiveram seus órgãos preservados. Em contrapartida, sete dos outros 19 pacientes, que apenas vieram à atenção médica em um episódio agudo da doença, foram submetidos à orquiectomia.

Mais extremos em sua conduta⁴⁰, Del Villar, Ireland e Cass (1972) resolveram indicar exploração cirúrgica precoce em todos os casos de dor escrotal aguda em seus 42 pacientes com idades abaixo de 30 anos, chegando à conclusão de que os elementos semióticos básicos: idade, história clínica e achados do exame físico foram mais úteis no diagnóstico diferencial de escroto agudo do que exames subsidiários: análise do sedimento urinário, leucometria, hemossedimentação⁴¹. Pedem atenção as idades relativas de incidência: três quartos dos pacientes na terceira década de vida tinham epididimite aguda, enquanto 70% dos meninos entre 10 e 19 anos tinham torção testicular (três desses nove pacientes foram orquiectomizados).

Um dos relatos mais informativos desta década vem de um não-urologista. Sparks (1971), clínico geral de uma escola secundária da pequena cidade de Rugby, Reino Unido. Ele percebeu que, em seus pacientes, apenas apendicite aguda era mais frequente que torção testicular⁴². Fazendo amplo uso de destorção manual, e trabalhando em estreita associação com os cirurgiões do hospital local, 14 de seus 15 pacientes tiveram seu testículo cirurgicamente preservado (embora três deles tenham, no seguimento, apresentado algum grau de atrofia). Ele também foi um dos primeiros a perceber que a doença incide preferencialmente nos períodos mais frios do ano (SPARKS, 1972).

Antes da metade da década, mais um estudo de correlação anatomo-clínica em 38 pacientes foi publicado por King et al. (1974). Eles assim resumiram os achados de microscopia ótica:

Microscopically, biopsy of the testis during the first 8 hours showed only mild congestion and edema with some evidence of hemorrhagic diapedesis. Within 24 hours there was some loss of cellular chromatin material and pyknosis was evident. After 48 hours hemosiderin and hematoidin became evident in the interstitial areas as well as in the tubules. Necrosis was noted after 4 to 5 days and fibrosis became evident as the delay prior to operation increased.

³⁸Um paciente relatou mais de 100 episódios.

³⁹Pre-emptiva?

⁴⁰Irritados com a quantidade de orquiectomias que vinham fazendo, talvez.

⁴¹Observação semelhante à de Jefferson, Perez e Joseph (1997), reiterada por Livne et al. (2003).

⁴²*No youth under the age of 15 years should be diagnosed as suffering from acute epididymitis until the testis has been exposed at operation and torsion excluded. This is a safe working rule — epididymitis comes to no harm from scrotal drainage, but torsion cannot be relieved by antibiotics;* Hamilton Bailey, 1967. Para alguns, um pouco extremo, mas ele não tinha métodos de imagem à disposição.

Assim como suas estimativas de atrofia testicular:

In patients followed for more than a year residual testicular mass was found to be unaffected in all those treated within the first 8 hours after the onset of symptoms. As delay caused the lapse of time to increase from 16 to 24 hours, loss of testicular mass was noted in 7 of 13 patients. However, the loss was not marked and was usually less than 20 per cent. When the operation was delayed for 36 hours a more significant loss of testicular mass was noted in 5 of 6 patients. By this time damage resulted in a residual mass which was estimated between 60 to 80 per cent when compared to the contralateral testis. Beyond 72 hours complete atrophy occurred in 5 of 9 patients with marked reduction in testicular size in the remaining 4 patients.

Este estudo pode ser interpretado como uma extensão do trabalho de Smith (1955), mas se tem a impressão de que pouca informação prognóstica se ganhou com o exame histopatológico⁴³.

Apenas após a segunda metade da década de 1970, surgem as primeiras descrições de métodos diagnósticos subsidiários específicos para o diagnóstico diferencial do escroto agudo. Hahn et al. (1975) demonstraram que imagens de gama-câmera de bolsas testiculares de pacientes com torção exibiam um área fotopênica central após a injeção intravenosa de ^{99m}Tecnécio⁴⁴ (cintilografia testicular, doravante), achados que foram confirmados por Atallah, Mazzarino e Horton (1977)⁴⁵, Levy (1975), e Pedersen, Holm e Hald (1975)⁴⁶. Logo em seguida, Perri et al. (1976) e Iuchtman, Zoireff e Assa (1979) descreveram o uso do fluxômetro Doppler⁴⁷ no diagnóstico da doença, a que atribuíram alta acurácia diagnóstica. Tal acurácia foi quase imediatamente contestada por Rodriguez et al. (1981), que estimaram em 0.79 a correlação entre a cintilografia testicular e fluxometria Doppler, e, principalmente, por Nasrallah,

⁴³Especialmente considerando que um paciente teve ruptura testicular (com exposição de parênquima testicular), no sítio da biópsia, alguns dias após a orquidopexia.

⁴⁴Pertecnato sódico, $Na^{99m}TcO_4$, o sobrescrito M, (^M) denotando meta-estável.

⁴⁵Cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN), e concordância entre observadores foram efetuados por (LEVY et al., 1983). A saber, sensibilidade = 90%, especificidade = 89%, VPP = 75%, VPN = 96%, concordância entre observadores = 88%.

Apenas para revisão:

Denotando $P(A)$ como a probabilidade de A , $\neg A$ como a negação de A (não A), e com $P(A|B)$ representando a probabilidade de A condicionada à B (lê-se o símbolo $|$ como "dado que"), temos SENSIBILIDADE como a probabilidade de teste positivo entre doentes, $P(T|D)$; ESPECIFICIDADE como a probabilidade de teste negativo entre não doentes, $P(\neg T|\neg D)$; VALOR PREDITIVO POSITIVO como a probabilidade de doença com teste positivo, $P(D|T)$; e VALOR PREDITIVO NEGATIVO como a probabilidade de não doença com teste negativo, $P(\neg D|\neg T)$. Embora os conceitos sejam probabilísticos, habitualmente apenas se estimam as proporções encontradas.

⁴⁶Tage Hald, co-autor deste artigo, pertenceu ao primeiro grupo de urologistas a se associar com engenheiros e físicos no desenvolvimento da urodinâmica.

⁴⁷*Doppler flowmeter* – não se trata, ainda, da ultrassonografia com Doppler colorido, cujos primeiros relatos apenas vêm com Middleton e Melson (1989). O fluxômetro Doppler se mostrou útil na verificação da efetividade da destorção manual (BETTS et al., 1983), motivando o uso da ultrassonografia com Doppler colorido para o mesmo propósito (GAREL et al., 2000).

Manzone e King (1977), que descreveram a perda do órgão em 3 de 4 pacientes⁴⁸ cuja fluxometria com Doppler demonstrou bom fluxo sanguíneo no testículo acometido.

Apesar do inegável avanço proporcionado pela possibilidade de se avaliar, em tempo real⁴⁹, o fluxo sanguíneo testicular, o relato de Nasrallah, Manzone e King (1977) ilumina um dos problemas fundamentais no tratamento desta doença⁵⁰: a assimetria de risco, que se associa à transferência de atribuição do diagnóstico. Os exames subsidiários (assim como a ultrassonografia com Doppler colorido, que logo abordaremos) reduzem o papel do exame clínico na decisão terapêutica, alocando ao exame o julgamento diagnóstico. A assimetria de risco⁵¹ advém da maior gravidade relativa de não se diagnosticar em tempo⁵² torção em um paciente com torção testicular frente à exploração cirúrgica de um paciente que não tem a doença, fato salientado na revisão de Smith e King (1979).

A estimativa de incidência anual de $\frac{1}{4000}$ casos por habitante do sexo masculino se origina do trabalho de Williamson (1976). Esse estudo incluiu 293 casos de torção testicular tratados entre 1960 e 1974 nos cinco hospitais do condado de Bristol, Reino Unido. A maioria dos pacientes se apresentou na fase aguda da doença ($\frac{212}{293} \approx 72\%$), e 31 pacientes não tinham mais dor ao chegar ao hospital. Destes 31 pacientes, 21 relataram episódios prévios de dor testicular⁵³. Considerando que 37 dos 212 pacientes em fase aguda relataram episódios anteriores de dor testicular, temos uma estimativa de incidência relativa de torção recorrente ($\frac{\text{recorrente}}{\text{total}} \rightarrow \frac{21+10+92}{293} \approx 42\%$). A distribuição etária dos pacientes, com dois terços com idades entre 12 e 18 anos, foi semelhante às séries King et al. (1974) e Donohue e Utley (1978) (Figura 2.8). Estes, trabalhando no Hospital Christchurch, na cidade neozelandesa homônima, obtiveram um dos melhores índices de salvamento cirúrgico até aquele momento ($\frac{159}{179}$ pacientes $\approx 89\%$)⁵⁴.

Dois estudos, um do final dos anos 70 e outro do início da década de 1980, foram motivados pela questão do que acontece, a longo prazo, com o testículo cirurgicamente salvo, e se a torção poderia influenciar os parâmetros do exame seminal. Ambos nos deram respostas parecidas. Krarup (1978) avaliou a volume testicular de 48 pacientes tratados por torção – oriundos de sua coorte original de 76 pacientes (KRARUP, 1976) – após um período médio de seguimento de quatro anos e meio. Nos 28 pacientes cujos órgãos foram cirurgicamente salvos, constatou-se que havia uma forte correlação entre o tempo até o tratamento e o grau de atrofia em proporção ao testículo não-afetado. Além disso,

⁴⁸O paciente que não perdeu o órgão tinha, à exploração cirúrgica, uma torção de apenas 1π radianos. Recentemente se empreenderam análises quantitativas da influência da magnitude de torção no risco de perda testicular (CABRAL DIAS FILHO et al., 2016; HOWE et al., 2017).

⁴⁹*Real time*, um anglicismo quase inevitável.

⁵⁰Não só desta como de muitas, muitas outras...

⁵¹Fragilidade, ou concavidade ao risco, no sentido de Taleb (TALEB, 2019a,b, 2018)

⁵²Em qualquer momento!

⁵³Todos estes 21 pacientes apresentavam testículos horizontalizados à ectoscopia em ortostase, e, intraoperatoriamente, em todos se observou a anomalia em badalo de sino

⁵⁴E um dos melhores índices históricos. Salienta-se que a série incluiu 46 pacientes (26% do total) com torção intermitente, operados eletivamente. Todos tiveram seus testículos cirurgicamente salvos

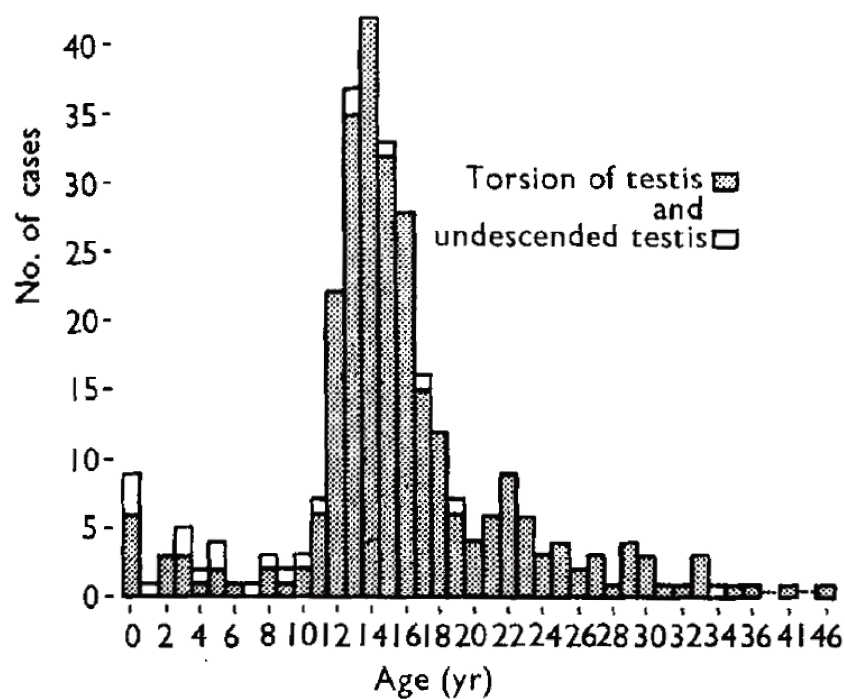


Figura 2.7: Distribuição de idades de pacientes tratados por torção testicular por Williamson (1976) entre 1960 e 1974. Figura reproduzida sob permissão.

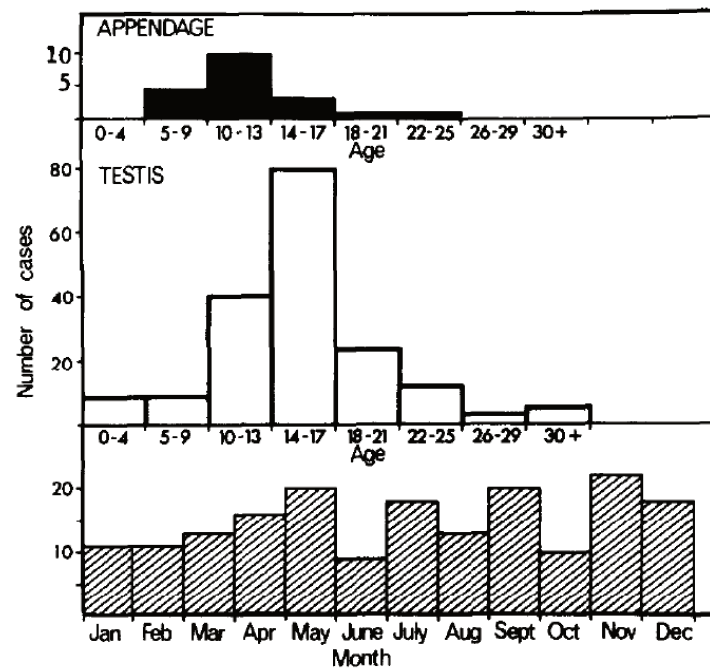


Figura 2.8: Distribuição de idades de pacientes tratados por torção testicular entre 1963 e 1971 por Donohue e Utley (1978), em conjunto com a distribuição das idades de pacientes com torção de apêndice testicular, e distribuição dos casos nos meses do ano. Figura reproduzida sob permissão.

também se observou que, mesmo testículos tratados precocemente, i. e. com menos de quatro horas de sintomas, não estavam livres de atrofia (Figura 2.9). Com relação ao exame seminal, observou-se normalidade em apenas um dos 19 pacientes em que foi possível obter uma amostra seminal, com nove pacientes exibindo alterações severas⁵⁵. Bartsch et al. (1980) também encontraram forte correlação entre tempo de isquemia e grau de atrofia em 42 pacientes seguidos por dois anos e meio. Doze de 30 desses pacientes (40%) tinham anormalidades em seu exame seminal, e, de nota, as anormalidades foram vistas em três de oito pacientes tratados antes de quatro horas do início do quadro⁵⁶. Em consonância com esses achados, Cass, Cass e Veeraraghavan (1980) observaram que seu alto índice de salvamento cirúrgico (90%) caiu para 73% ao se considerar a proporção de órgãos que evoluíram para atrofia⁵⁷. Logo depois, Cass (1982) relatou preservação testicular com orquidopexia pre-emptiva em todos os seus nove pacientes com torção testicular intermitente, corroborando o argumento de que o modo mais eficiente para lidar com o curto tempo disponível para tratar torção testicular na fase aguda é não deixar que a fase aguda aconteça (Tabela 2.1).

Tabela 2.1: Índices de salvamento testicular em pacientes tratados por torção testicular em fase aguda em comparação com pacientes tratados por torção intermitente. Dados extraídos de Cass (1982).

Autor	N, fase aguda	Salvos (%)	N, intermitentes	Salvos (%)
Klingerman e Nourse (1967)	28	11 (39)	2	2 (100)
Parker e Robison (1971)	33	14 (42)	7	7 (100)
Chapman e Walton (1972)	67	43 (64)	19	19 (100)
Macnicol (1974)	42	23 (55)	18	17 (96)
Greaney (1975)	19	16 (84)	3	3 (100)
Bourne e Lee (1975)	28	18 (64)	7	7 (100)
Williamson (1976)	272	195 (72)	21	21 (100)
Donohue e Utley (1978)	179	162 (90.5)	7	7 (100)

Cattolica et al. (1982) também relataram um alto índice de salvamento cirúrgico do órgão⁵⁸ ($\frac{52}{66} \approx 79\%$). Na seção mais intrigante desse artigo, lemos que todos os pacientes submetidos à destorção manual tiveram seus órgãos preservados, com três pacientes tendo sua torção testicular reduzida no

⁵⁵O artigo é sintético, mas rico em resultados. Também se viu que oito de 25 pacientes em que não foi feita fixação testicular contralateral imediata tiveram sintomas de torção intermitente. Dois desses pacientes evoluíram à fase aguda da doença com necessidade de cirurgia emergencial.

⁵⁶Resultados semelhantes aos reportados dois anos depois por Danner, Frick e Rovin (1982).

⁵⁷O alto índice de salvamento foi obtido pela opção de se explorar cirurgicamente todos os pacientes com 40 anos de idade ou mais jovens em que havia *qualquer* suspeita de torção. Não há surpresa, portanto, de que 102 dos 157 ($\approx 70\%$) pacientes operados tivessem epididimite aguda diagnosticada intraoperatoriamente.

⁵⁸Ainda assim, baixos índices de salvamento cirúrgico continuaram a pontuar a literatura, inclusive de regiões economicamente avançadas. Bennett, Nicholson e Little (1987), de Chatham, condado de Kent, Inglaterra, reportaram que 15 de 27 (55%) órgãos não puderam ser cirurgicamente salvos, sendo o tempo médio de atraso de apresentação destes pacientes de 18 horas.

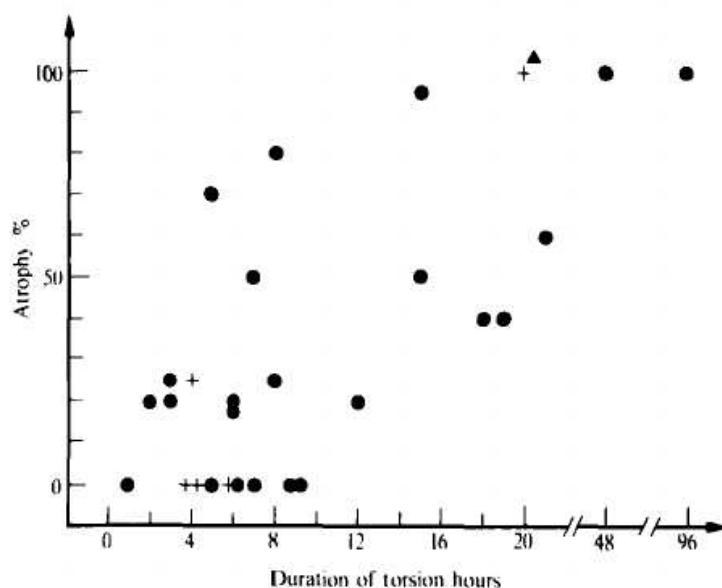


Figura 2.9: Grau de atrofia testicular mensurado orquidometricamente em relação ao órgão não-afetado, de acordo com o tempo até tratamento dos pacientes tratados por Krarup. Figura reproduzida sob permissão.

serviço de origem⁵⁹. Suas sugestões de conduta continuam pertinentes, e as transcrevemos abaixo, *verbatim*:

On the basis of our data several guidelines are advocated:

- The referring physician must be educated about possible torsion, thereby encouraging early consultation.
- The routine of the urologist must be modified aggressively, making the patient with possible torsion the most important priority.
- If torsion is suspected operation should not be delayed by testicular nuclear scintigraphy.
- Most important, **manipulative detorsion must be attempted immediately at the initial physical examination.**

Alguns anos após a conjectura de Sparks (1972), começaram as investigações acerca da associação de torção testicular com menores temperaturas atmosféricas⁶⁰. Shukla et al. (1982) reportaram que a maioria dos casos da doença teve início com temperaturas atmosféricas abaixo de 2°C. Esse investigador

⁵⁹Máxima atenção neste aspecto. Haynes e Haynes (1987) descreveram três casos de torção persistente – ou recorrente – após o aparente sucesso da manobra, e dois casos evoluíram à perda cirúrgica do órgão. Da mesma forma, Sessions et al. (2003) constataram que um terço dos pacientes submetidos à destorção manual ($\frac{18}{56} \approx 32\%$) apresentavam torção à escrototomia.

⁶⁰Temperaturas mensuradas em estações meteorológicas são temperaturas atmosféricas, e é quase impossível, a partir de tais mensurações, inferir as temperaturas ambientais, i. e. de onde o paciente se encontra (BARNETT, 2015).

também notou um número seis vezes maior de internações por torção testicular no estado indiano de Himashal Pradesh⁶¹, de clima frio, em relação à região de Kashmir⁶², região de clima mais quente. (SHUKLA, 1983), com a importante ressalva de que não houve diferenças no número de internações por torção de apêndices testiculares entre as regiões. Mabogunje (1986), de Zaria, Nigéria, percebeu que 76 dos 131 (58%) dos seus casos de torção testicular ocorreram durante os quatro meses da estação fria e seca⁶³. Da mesma maneira, Anderson e Williamson (1988), de Bristol, Reino Unido, assinalaram que um quarto dos seus pacientes desenvolveram a doença nos meses de dezembro e janeiro (Figura 2.10).

Em contrapartida, evidências de que temperaturas mais frias são fatores de risco para torção testicular foram contestadas por Driscoll, Brume e Meehan (1983), que não detectaram diferenças significantes⁶⁴ na incidência mensal dos 134 casos por ele estudados em um período de 10 anos em Dundee, Escócia. Padrões sazonais de incidência também não foram reportados por Preshaw (1984), e Jones, Macreadie e Morgans (1986)⁶⁵. Assim, a existência de um fator de risco climático para torção testicular permaneceria quiescente, e indecisa, até o início do século seguinte.

O primeiro relato da ultrassonografia em modo B aumentada com Doppler colorido⁶⁶ (ultrassonografia com Doppler, doravante) para observação da perfusão testicular em pacientes com escroto agudo é de Middleton e Melson (1989). Esses autores não detectaram fluxo sanguíneo intratesticular em três pacientes com torção testicular, e em dois pacientes com suspeita de isquemia testicular após correção de hérnia inguinal. Ademais, eles observaram que naqueles não se percebiam alterações às imagens convencionais, e que houve retorno de fluxo após orquidopexia. Em contraste, nos pacientes com isquemia após correção de hérnia inguinal, além da ausência de fluxo, havia alterações parenquimatosas. No esteio desse estudo, seguiram-se outros demonstrando a utilidade do método em todas as faixas etárias (MIDDLETON et al., 1990; DEEG; WILD, 1990; LERNER et al., 1990; ZOELLER; RINGERT, 1991; HORSTMAN et al., 1991; YAZBECK; PATRIQUIN, 1994), assim como para monitorização de destorção manual pré-operatória (GAREL et al., 2000). A ultrassonografia com Doppler foi logo comparada com a

⁶¹O estado se localiza no bordo externo do Himalaia ocidental. O nome Himachal vem do sânscrito: *hima*, neve; *acal*, encostas (RAGHAVAN; BHARDWAJ, 2020a).

⁶²Na verdade, no estado indiano de Jammu e Kashmir (RAGHAVAN; BHARDWAJ, 2020b).

⁶³Esta estação recebe o nome de *Harmattan*, da corrente de ar homônima que sopra, entre novembro e março, em direção sudoeste, a partir do Saara ocidental, em direção ao Golfo da Guiné (RAGHAVAN, 1998). Esta incidência sazonal de torção testicular foi relatada, alguns anos depois, na cidade de Jos, Nigéria (UGWU et al., 2003).

⁶⁴Os pesquisadores utilizaram o teste do χ^2 de Pearson, quase certamente inadequado para este propósito (GASPARRINI, 2011b; CHIU et al., 2012; CABRAL DIAS FILHO, 2016; CABRAL DIAS FILHO; GONÇALVES DE OLIVEIRA, 2018).

⁶⁵Cujas séries incluíram, respectivamente, 272 e 179 casos.

⁶⁶Mesmo com alta resolução, a ultrassonografia em modo B era, e é incapaz de discernir alterações no parênquima testicular em torções com curto tempo de isquemia (FOURNIER et al., 1985; STOLLER; KOGAN; HRICAK, 1985).

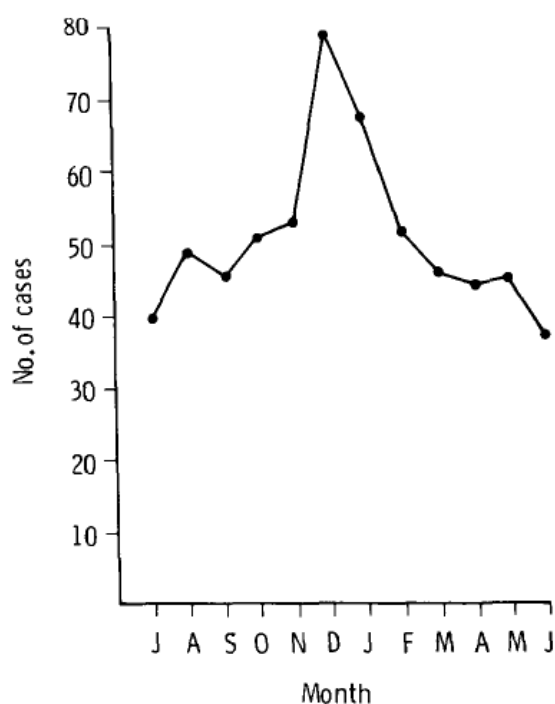


Figura 2.10: Incidência mensal de torção testicular agregada durante 25 anos segundo Anderson e Williamson (1988). Figura reproduzida sob permissão.

cintilografia testicular, e Burks et al. (1990) assim calcularam as características do exame: sensibilidade = 86%, especificidade = 100%, acurácia = 97%⁶⁷.

Relatos de potenciais problemas com o exame tão tardaram a surgir⁶⁸ (INGRAM; HOLLMAN; AZMY, 1993; WILBERT et al., 1993; STEINHARDT; BOYARSKY; MACKEY, 1993; JEFFERSON; PEREZ; JOSEPH, 1997; SIDHU, 1999). Ingram, Hollman e Azmy (1993) reportaram que um paciente, inicialmente diagnosticado com tumor paratesticular, com bom fluxo arterial, tinha, de fato, uma torção de $\frac{1}{2}\pi$ radianos⁶⁹. Fluxos arteriais residuais em testículos com rotações de menor magnitude também foram relatados por Wilbert et al. (1993)⁷⁰, Holcomb (1996), e verificados experimentalmente por Costabile et

⁶⁷Ressalve-se que neste estudo os autores utilizaram transdutores de 5 MHz.

⁶⁸Não deixa de guardar interesse a linha de conduta colocada no comentário editorial de Terry Allen ao relato de Steinhardt, Boyarsky e Mackey (1993), que transcrevemos *in verbis*:

- Any child believed to have a reasonable likelihood of torsion should be taken to the operating room immediately. Additional diagnostic studies will just confuse the issue and delay treatment;
- In early puberty the diagnosis of epididymitis should be considered highly suspect;
- When a boy has clinical features suggesting that he does not have torsion, it would still be wise to obtain a blood flow study before rendering a final verdict. Doppler sonography is ideal, since it provides more anatomical information than a nuclear scan;
- No study, whether clinical or technological, is any better than the individual performing it.

⁶⁹Intraoperatoriamente, observou-se que o tumor paratesticular era o epidídimo e que tanto este quanto o testículo infartaram.

⁷⁰Wilbert calculou as características do exame em seus 40 pacientes (23 com torção testicular, 10 com epididimite, 4 com torção de hidátides de Morgani e 2 com trauma contuso do órgão). Para torção testicular, sensibilidade = 82%, especificidade = 100%; para epididimite, sensibilidade = 70%, especificidade = 88%. Números um pouco melhores foram reportados por Nason et al. (2013), de Dublin, Irlanda: sensibilidade = 96.9%, especificidade =

al. (1994). Estes autores observaram que a perfusão testicular – avaliada com ressonância nuclear dinâmica – poderia persistir por até uma hora com torções de até 2π radianos⁷¹. Um avanço significativo na direção do aumento da sensibilidade do método foi a observação, por Baud et al. (1998), do sinal do redemoinho⁷², caracterizado pelo espessamento abrupto do cordão espermático associado à modificação da direção do fluxo arterial no sítio do espessamento do cordão espermático⁷³.

Extendendo seu trabalho anterior (WILLIAMSON, 1976), Williamson (1988) analisou uma das maiores séries de casos da doença até então, somando 377 casos aos 293 da série anterior, totalizando 670 casos tratados ao longo de 25 anos⁷⁴. O investigador observou um aumento das taxas de salvamento cirúrgico ao longo do tempo – de 45%, entre 1960 e 1964, para 73% entre 1975 e 1979⁷⁵. Na década seguinte continuamos a ver séries de casos relatando maus índices de salvamento cirúrgico. Koh, Dublin e Light (1995), de Kuala Lumpur, Malásia, conseguiram salvar cirurgicamente os testículos de apenas metade (34 de 67) de seus pacientes, e perceberam que 43% dos pacientes haviam passado por avaliação prévia, sendo que destes metade foi erroneamente diagnosticada. Jefferson, Perez e Joseph (1997) obtiveram um índice de salvamento cirúrgico de 63% ($\frac{51}{81}$ pacientes) notando que nenhum dos seus 81 pacientes que se apresentaram com mais de 12 horas de sintomas teve seu testículo cirurgicamente salvo.

O único estudo da prevalência na população geral de anomalias anatômicas associadas à torção testicular⁷⁶ vem de Caesar e Kaplan (1994). Eles estudaram a anatomia da cavidade da túnica vaginal em 101 testículos cadavéricos, e encontraram a anomalia em badalo de sino em 12, com 13 outros órgãos demonstrando outras anormalidades de fixação (*i.e.*, do tipo 2b de Ishizuka (1988; 2005)).

2.1.4 Início do século XXI

O novo século nos trouxe mais algumas séries de casos. Sessions et al. (2003) analisaram 186 casos tratados entre 1980 e 2000 em Rochester, Nova York, e observaram uma menor magnitude mediana de torção nos pacientes que tiveram seus testículos cirurgicamente preservados (1π radiano em 116 de 186 pacientes, $\approx 63\%$), em comparação aos submetidos à orquiectomia ($\frac{3}{2}\pi$ radianos). Da mesma maneira,

88.9%, valor preditivo positivo = 96.9% e valor preditivo negativo = 89%, ressaltando-se que todos os 40 pacientes estudados foram submetidos à cirurgia.

⁷¹Tais dados são incongruentes com as observações de microperfusão testicular e com mensurações da pressão parcial de O_2 no interstício do órgão (Seção 2.2.2).

⁷²*Whirlpool sign*.

⁷³Utilizando esse sinal como critério diagnóstico, Kalfa et al. (2004) afirmaram ter reduzido a zero (!) o número de pacientes nos quais exploração cirúrgica não revelou torção. Resultados semelhantes foram descritos por Vijayaraghavan (2006). McDowall et al. (2018) observaram, em meta-análise, que a alta acurácia diagnóstica do sinal não se estende a casos de torção neonatal.

⁷⁴Apenas após a primeira década do novo século se publicariam séries com casuística comparável.

⁷⁵Embora 8% dos testículos salvos tenham se atrofiado, todos com dez ou mais horas de isquemia.

⁷⁶Enquanto a anomalia em badalo de sino pareça ser a alteração anatômica mais comum em torção testicular, Merksz (1997) encontrou anomalias fusionais em 46% dos seus casos de torção testicular.

Al-Hunayan et al. (2004) relataram que dois pacientes com 48 horas de sintomas tinham, em cirurgia, menos de 1π radiano de torção com indícios de viabilidade testicular⁷⁷.

A acurácia diagnóstica da ultrassonografia com Doppler foi novamente abordada por Bentley et al. (2004). Os pesquisadores identificaram 61 casos de torção testicular entre 1998 e 2003, e em 17 pacientes se indicou ultrassonografia com Doppler para verificação diagnóstica. Em 10 deles, o diagnóstico ultrassonográfico foi de torção testicular, em três, de torção de hidátide de Morgagni, e quatro pacientes apresentavam fluxo arterial ao Doppler. Pela suspeita clínica de torção, esses pacientes foram operados, com subsequente confirmação do diagnóstico clínico. A explicação dada pelos autores teve por base a variação anatômica da anomalia em badalo de sino⁷⁸ e nas diferenças de espessura do cordão espermático. Cordões mais delgados possibilitariam maiores ângulos de rotação em menor espaço e assim, maior oclusão vascular.

A série de Hayn et al. (2008) reiterou a necessidade de busca ativa por sinais de torção intermitente. Nenhum dos seus 30 pacientes tratados eletivamente por torção intermitente evoluiu à orquiectomia, em comparação com $\frac{6}{17}$ pacientes em que se esperou o aparecimento do quadro agudo⁷⁹. Sobre os interessantes foram seus achados de que, em 88% dos pacientes com torção intermitente e em 90% daqueles com torção aguda, observou-se a anomalia em badalo de sino no testículo contralateral, e que o aumento da frequência dos episódios de torção intermitente sinalizava um maior risco de desenvolvimento da doença aguda.

O estudo transversal de Mansbach, Forbes e Peters (2005) fez uso de uma base de dados administrativa⁸⁰ identificando, para o ano de 1998, 436 casos de torção testicular oriundos de 231 hospitais. Com base nessa amostra, calculou-se a incidência anual da doença em $\frac{4.5}{100000}$ casos por ano em pacientes de 1 a 25 anos⁸¹, e de $\frac{8.6}{100000}$ casos por ano em pacientes entre 10 e 19 anos. Seu índice de orquiectomia foi de 34%, identificando, por regressão logística multivariada⁸², maiores idades como principal fator de risco para esse desfecho. Metodologia similar foi empregada por Cost et al. (2011). Os autores identificaram em análise multivariada etnia afro-americana, idade abaixo de nove anos e falta de seguro-saúde⁸³ como fatores de risco para o pior desfecho⁸⁴. Um estudo posterior, pela mesma equipe de pesquisadores

⁷⁷Esta é a primeira série oriunda do Oriente Médio – mais especificamente, do Kuwait. Os índices de salvamento cirúrgico foram de 82.5% ($\frac{52}{63}$ pacientes), com mais 7 (9%) pacientes apresentando posterior atrofia do órgão.

⁷⁸*Not all bell clappers are born equal...*

⁷⁹Mais três pacientes apresentaram atrofia testicular no seguimento, baixando o índice de preservação testicular para 47%.

⁸⁰O *Nationwide Inpatient Sample*, com dados de alta hospitalar de 984 hospitais comunitários de 22 estados americanos. Casos foram identificados pelo Código Internacional de Doenças.

⁸¹Em comparação, a incidência anual de tumor de testículo – em todas as idades – foi de $\frac{1.2}{100000}$.

⁸²Covariáveis incluíram etnia, existência de seguro médico, renda familiar, região do país, localização do hospital (rural versus urbano).

⁸³Esse fator de risco para orquiectomia em torção testicular também foi identificado, em Taiwan, por Huang et al. (2013), e na Coreia do Sul, por Lee et al. (2014).

⁸⁴Índice de orquiectomia neste estudo, 32%

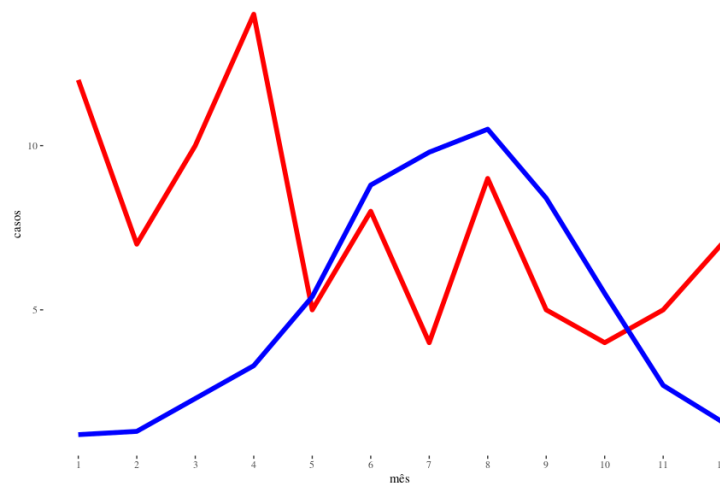


Figura 2.11: Distribuição de casos de torção testicular (linha vermelha) e médias mensais de temperatura (linha azul), modificada a partir de Molokwu, Somani e Goodman (2011) e reproduzida sob permissão.

(ZHAO et al., 2011), computou um índice de orquiectomia de 42% ($\frac{1023}{2449}$ pacientes), identificando também a apresentação fora de ambientes de urgência (pronto-socorros) ou em hospitais pediátricos como fatores de risco para orquiectomia.

Temperatura ambiental e torção testicular

Após hibernação de uma década, retornou-se à discussão sobre a associação da incidência de torção testicular com baixas temperaturas ambientais. Williams, H. e Joseph (2003) de Birmingham, Alabama, não observaram diferenças⁸⁵ de incidência mensal ou sazonal nos 135 casos de torção de testículo tratados entre 1987 e 2002. Da mesma forma, Casey et al. (2011) e Cost et al. (2011), analisando respectivamente 2413 e 2876 casos identificados em bases de dados administrativas⁸⁶, não observaram diferenças sazonais da incidência da doença⁸⁷.

Em contrapartida, Srinivasan et al. (2007) observaram que 81% dos seus 58 casos de torção testicular iniciaram seus sintomas com temperaturas atmosféricas abaixo de 15°C, e 60% com temperaturas menores que 10°C. Uma maior concentração de casos nos meses mais frios do ano também foi observada por Molokwu, Somani e Goodman (2011), de Dundee, Escócia (Figura 2.11).

No estudo metodologicamente mais rigoroso até então, Chiu et al. (2012) se valeram de 10 anos de registros da base de dados de seguros em saúde de Taiwan⁸⁸ para identificar 1782 hospitalizações por torção testicular entre os anos de 2000 e 2009. Os pesquisadores calcularam uma incidência anual

⁸⁵Novamente se fez uso do teste de χ^2 de Pearson, um problema de metodologia estatística que já mencionamos.

⁸⁶As bases de dados foram, respectivamente, a *Healthcare Cost and Utilization Project Kids' Inpatient Database* e a *Pediatric Health Information System*.

⁸⁷Novamente, conclusões baseadas no teste de χ^2 de Pearson.

⁸⁸NHIRD, *National Health Insurance Research Database*. Esta base de dados cobre 98% da população da ilha.



Figura 2.12: Incidência mensal – por 100000 habitantes – de torção testicular em Taiwan entre 2000 e 2009, dados extraídos de Chiu et al. (2012).

da doença de $\frac{1.56}{100000}$ habitantes, e um índice de correlação de Spearman negativa ($\rho = -0.351$) entre temperaturas atmosféricas e admissões hospitalares pela doença, além de um forte componente sazonal (Figura 2.12) de acordo com a análise ARIMA⁸⁹. Ao mesmo tempo, Korkes et al. (2012) extraíram dados do Sistema Único de Saúde para investigar a associação entre temperatura atmosférica em uma cidade – índice de cada macrorregião brasileira e registros de internação para tratamento cirúrgico de torção testicular. A equipe de investigadores observou uma correlação inversa⁹⁰ entre temperatura atmosférica e internações pela doença⁹¹.

O estudo exploratório de Chen, Lin e Yang (2013) tentou eliminar alguns dos *handicaps* metodológicos de outros estudos ao incluir apenas pacientes com torção testicular comprovada cirurgicamente, e dados meteorológicos de estações climáticas próximas às suas residências. Embora não se tenham observado diferenças sazonais na incidência da doença – ressaltamos que o estudo durou somente um ano e incluiu apenas 61 pacientes – observou-se associação entre o gradiente diário de temperatura⁹² e ocorrência da doença: em dias em que o gradiente de temperatura foi maior do que 6 °C, o risco relativo⁹³ da doença foi de 1.8.

A associação entre temperatura atmosférica e incidência de torção testicular foi recentemente investigada pelo autor desta tese (CABRAL DIAS FILHO; GONÇALVES DE OLIVEIRA, 2018). Aplicando, sobre a incidência diária da doença por um período de três anos, o aparato inferencial desenvolvido

⁸⁹ *Auto-Regressive, Integrated, Moving Average*.

⁹⁰ Novamente, com o teste de χ^2 de Pearson...

⁹¹ O estudo identificou impressionantes 21289 casos.

⁹² Subtração da temperatura mínima da máxima.

⁹³ O risco relativo geralmente é computado como relação entre doentes com o fator de risco e sem o fator de risco, mas, como de costume, preferimos a expressão probabilística: $\frac{P(D|X_i)}{P(D|\neg X_i)}$, com D para doença, X para i fatores de risco.

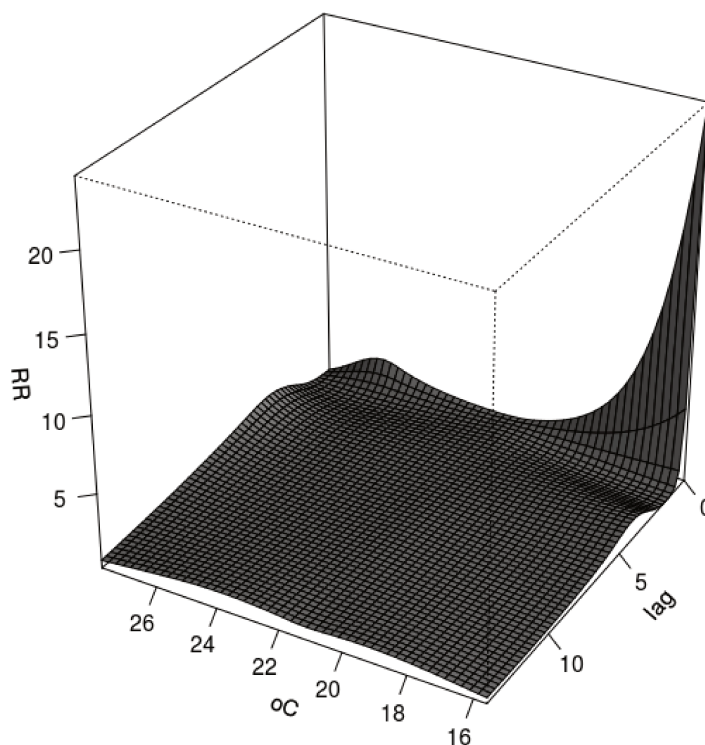


Figura 2.13: Superfície de resposta do modelo de tempos tardios distribuídos do risco relativo de incidência de torção testicular nos dias de ocorrência após exposição a diferentes temperaturas atmosféricas médias. RR, risco relativo de incidência; lag, dias após a ocorrência de determinada temperatura média diária em graus centígrados. Figura original do autor.

para o estudo da influência de variáveis climáticas e mortalidade (GASPARRINI, 2011b,a; GASPARRINI et al., 2015; VICEDO-CABRERA et al., 2016), observou-se não só que o risco de incidência da doença diminuía em proporção à elevação da temperatura atmosférica, mas que a incidência se reduzia nos dias seguintes às elevações de temperatura, configurando um efeito de colheita⁹⁴ (Figuras 2.13 e 2.14).

Escores diagnósticos

As primeiras ferramentas diagnósticas para o diagnóstico diferencial das emergências da bolsa testicular começaram a aparecer no final dos anos 1990. A origem dessas ferramentas pode ser traçada no trabalho de Jefferson, Perez e Joseph (1997), que determinaram a distribuição etária das afecções escrotais agudas, assim como a ocorrência de náusea e êmese associadas ao quadro. Com dados clínicos coletados de 115 pacientes consecutivamente tratados entre 1986 e 1996, eles observaram que pacientes com torção

⁹⁴*Harvesting effect*, observado quando há depleção de indivíduos susceptíveis na população após um aumento de incidência por exposição ao fator de risco.

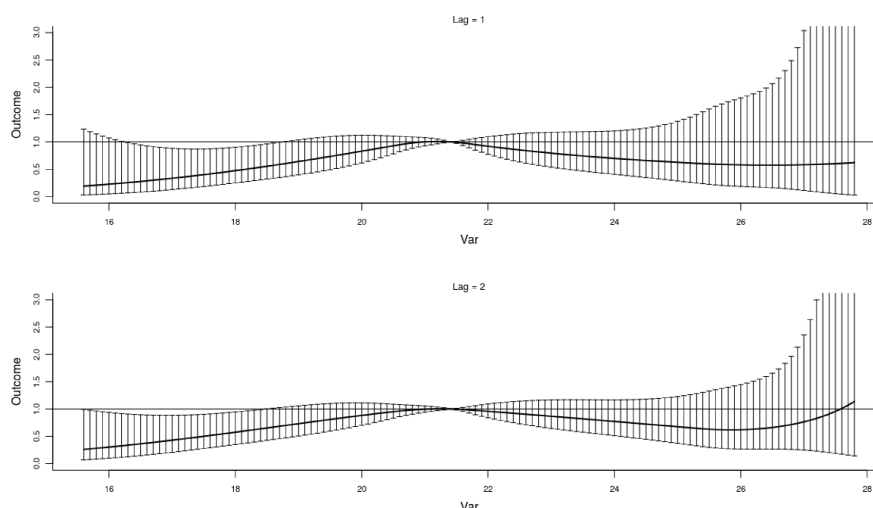


Figura 2.14: Riscos relativos de incidência (no eixo vertical) de cortes um e dois dias depois (*lag 1, 2*) da ocorrência de diferentes temperaturas (Var, no eixo horizontal) da superfície de resposta do modelo de tempos tardios distribuídos. Figura original do autor.

testicular quase sempre tinham mais de 11 anos (93%, média de idade 14.4 anos), e náusea e vômitos raramente afetavam pacientes com torção de apêndices testiculares ou epididimite⁹⁵.

A investigação continuou com Ciftci et al. (2004). Os investigadores utilizaram sua amostra de 160 pacientes para calcular sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos para os achados semióticos e exames suplementares (ultrassonografia com Doppler e cintilografia testicular) para as três causas mais comuns da síndrome de escroto agudo⁹⁶. Para torção testicular, o sinal de maior sensibilidade foi a ausência do reflexo cremastérico ipsilateral ao testículo afetado (92%), e o sinal de maior especificidade foi a rotação anterior do epidídimo (98%, Tabela 2.2).

Tabela 2.2: Sensibilidade, especificidade e valores preditivos dos sinais clínicos de torção testicular, segundo Ciftci et al. (2004). VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

Sinal	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Elevação do órgão	83	90	70	95
Órgão em situação transversa	83	94	80	95
Rotação anterior do epidídimo	69	98	89	92
Ausência do reflexo cremastérico	92	94	83	98

A série de Murphy, Fletcher e Pease (2006), de Auckland, Nova Zelândia, incluiu 121 pacientes com idades entre 1 e 15 anos (mediana 11 anos) tratados de 1999 a 2001. Desses, 31 (37%) tinham, à cirurgia, torção testicular, nove deles tendo sido tratados por orquiectomia. Com o argumento de que história e exame clínico estão longe de prover segurança ao urologista quanto à decisão por tratamento

⁹⁵Valor preditivo positivo – com relação à torção testicular – para náuseas, 96%; para vômitos, 98%.

⁹⁶O leitor sabe, mas não custa lembrar: torção de testículo, torção de apêndice testicular e epididimite aguda.

não-operatório, os autores explicitamente advogaram exploração cirúrgica de todos os casos de escroto agudo em crianças e adolescentes. O maior valor desse estudo, todavia, está na associação entre exploração cirúrgica universal — o padrão-ouro diagnóstico — e compilação de sintomas e sinais de todos os pacientes, que permitiu analisar a real ocorrência de cada sintoma para cada uma das emergências escrotais.

Tabela 2.3: Achados operatórios, sinais e sintomas em pacientes com escroto agudo, segundo Murphy, Fletcher e Pease (2006).

Sinal ou Sintoma	Torção Testicular	Torção de Apêndice Testicular	Epididimite
Pacientes	31	64	12
Dor	29 (94%)	64 (100%)	12 (100%)
Edema	25 (80%)	23 (36%)	12 (100%)
Posição anormal	16 (52%)	7 (11%)	1 (8%)
Hidrocele	2 (6%)	8 (13%)	1 (8%)
Ponto azul (<i>Blue dot</i>)	1 (3%)	4 (22%)	1 (8%)

O primeiro escore *de facto* para o diagnóstico diferencial vem com o trabalho de Boettcher et al. (2012). Os autores compilaram idade, tempo de instalação dos sintomas, lado acometido, presença de eritema e edema, dor à palpação, posição do órgão, presença do ponto azul, secreção uretral, presença do reflexo cremastérico, e resultados da análise do sedimento urinário de 138 pacientes⁹⁷ tratados entre 2008 e 2009. Eles identificaram a instalação do quadro em menos que 24 horas (OR⁹⁸ 4.2), náusea ou vômitos (OR 21.6), anormalidades do reflexo cremastérico (OR 4.8) e alto posicionamento do testículo (OR 18.0) como indicativos de torção testicular. Em contrapartida, uma gradual instalação dos sintomas, i. e. em mais do que 24 horas (OR 0.94), ausência de edema (0.91) e de eritema (OR 0.87) apontavam para a inexistência de torção testicular. Em especial, os autores perceberam que a combinação de dois ou mais sinais ou sintomas de torção testicular — observada em 11 pacientes ($\approx 8\%$ da população de estudo) — associou-se universalmente ao diagnóstico intraoperatório de torção testicular, sem nenhuma instância falso-positiva. Adicionalmente, em nenhum caso em que não havia os quatro sintomas ou sinais de torção testicular mencionados acima comprovou-se torção testicular. No ano seguinte, os mesmos pesquisadores (BOETTCHER et al., 2013), utilizando o mesmo *dataset*, observaram que a hipo ou hiperecogenicidade testicular e que a redução da perfusão central do órgão eram indicativos de torção testicular. Eles, todavia, mantiveram as mesmas variáveis clínicas do escore original (Tabela 2.4).

⁹⁷Dezenove (13.8%) com torção testicular, 92 (66.7%) com torção de apêndice testicular e 27 (19.6%) com epididimite aguda.

⁹⁸Odds ratio: $\frac{P(A|X_i)}{1-P(A|X_i)}$ para i covariáveis.

Tabela 2.4: Variáveis clínico-laboratoriais-radiológicas associadas positiva e negativamente com torção testicular, segundo Boettcher et al. (2013), com as variáveis do escore clínico ressaltadas em negrito. OR, *Odds Ratio*; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo, IC, intervalo de confiança.

Variável	OR (95% IC)	VPP em % (95% IC)	VPN em % (95% IC)
Dor testicular < 24 horas	22.7 (2.8, 493)	27 (18, 29)	98 (93, 99)
Náusea e vômitos	22.5 (2.9, 217)	67 (25, 94)	92 (89, 93)
Dor abdominal	1.3 (0.1, 13.1)	14 (1, 55)	89 (88, 92)
Eritema	1.7 (0.3, 11.9)	13 (8, 15)	92 (78, 99)
Aumento de volume (exame clínico)	2.6 (0.3, 51.3)	13 (9, 14)	94 (74, 99)
Elevação do testículo	21.2 (3.4, 149)	63 (28, 89)	93 (90, 95)
Alteração do reflexo cremastérico	45 (6.1, 425)	75 (38, 95)	94 (91, 95)
Ponto azul (<i>Blue dot</i>)	0 (0, 1.4)	0 (0, 15)	85 (85, 89)
Febre (T > 38.5°C)	0 (0, 19.2)	0 (0, 68)	88 (88, 90)
Hiper ou hipogenicidade testicular	34.7 (5.3, 281)	67 (40, 84)	95 (89, 98)
Redução da perfusão central	47.1 (6.4, 453)	73 (44, 90)	95 (89, 98)

Quase ao mesmo tempo, Boettcher et al. (2013), Barbosa et al. (2013) publicaram o escore TWIST⁹⁹. O escore, desenvolvido por regressão logística com deleção de variáveis¹⁰⁰ a partir em um *dataset* de 338 pacientes (51 com torção testicular, 287 sem torção), incluiu aumentos de volume e consistência testicular, ausência de reflexo cremastérico, náuseas ou vômitos e elevação do órgão como preditores (Tabela 2.5). Análises de curvas ROC¹⁰¹ localizaram os pontos de corte em 2 e 5. Pacientes com pontuações abaixo de 2 tinham baixa probabilidade de torção testicular, e poderiam ser tratados conservadoramente; pontuações acima de 5 indicariam alta probabilidade de torção e pronto tratamento cirúrgico, de forma que só em pontuações intermediárias se indicaria investigação suplementar.

Tabela 2.5: O escore TWIST (BARBOSA et al., 2013).

Variável	Pontos
Aumento do volume testicular	2
Aumento da consistência testicular	2
Elevação do testículo	1
Náuseas ou vômitos	1
Ausência do reflexo cremastérico	1

O desempenho do escore TWIST foi validado para uso por profissionais de saúde não-médicos por Sheth et al. (2016). Recalculando o desempenho do teste, os investigadores determinaram que os pontos de corte postos em ≤ 1 para baixa suspeita de torção (valor preditivo negativo = 100%, especificidade =

⁹⁹ *Testicular Workout for Ischemia and Suspected Torsion*.

¹⁰⁰ *Backward stepwise logistic regression*. O autor desta tese evita ao máximo tal procedimento, seguindo Harrell (2015, p. 53–66).

¹⁰¹ *Receiver Operating Characteristics*. Nestas, se dispõe em eixos ortogonais 1 - especificidade (eixo horizontal) versus sensibilidade (eixo vertical) para se determinar a acurácia de determinado modelo ou teste diagnóstico. Quanto maior a área maior a acurácia.

47.6%), e ≥ 6 para alta suspeita (valor preditivo positivo = 93.5%, sensibilidade = 65.9%), produziram uma área sob a curva ROC (0.90) maior do que a proposta original. Além disso, o desempenho da ferramenta diagnóstica se modificou com a adição da classificação de Tanner como preditor: em pacientes classificados nos estágios III, IV e V escores ≥ 6 elevaram discretamente a sensibilidade para 65.6% mantendo o valor preditivo positivo em 100%, enquanto nos classificados nos estágios I e II, também com escores de alto risco, o valor preditivo positivo caiu para 77.8% , embora com (discreta) elevação da sensibilidade para 70%. Mais recentemente, Manohar et al. (2018) calcularam, utilizando os pontos de corte originalmente definidos (2 e 5), valores preditivos negativos e positivos do escore TWIST, respectivamente em 96.6% e 92.8%¹⁰².

2.1.5 Pontas soltas

Os temas a seguir estão longe de ser marginais (especialmente o referente aos métodos de fixação do testículo contralateral, veja a subseção 2.2.3), e reservamos este espaço para sua abordagem sumária. A intenção é, como antes, prover o leitor com um razoável escopo do tema.

Torção em pacientes mais velhos

Embora a idade seja fundamental no diagnóstico diferencial do escroto agudo (JEFFERSON; PEREZ; JOSEPH, 1997; LIVNE et al., 2003; BARUGA; MUNABI, 2013), não se pode, de pronto, excluir a hipótese diagnóstica de torção testicular em pacientes mais velhos (PERRY; HOOPINGARNER; ASKINS, 1983; ALFERT; CANNING, 1987; ANDERSON; WILLIAMSON, 1988; LONDERGAN, 1995; CUMMINGS et al., 2002; DAVOL; SIMMONS, 2005; FARRINGTON et al., 2014), sob pena de maiores índices de perda do órgão por demora para o diagnóstico (DONOHUE; SULLIVAN, 1987; WITHERINGTON; JARRELL, 1990; JONES; MACREADIE; MORGANS, 1986; CUMMINGS et al., 2002; MANSBACH; FORBES; PETERS, 2005)¹⁰³

Seis de oito pacientes tratados por Altaffer (1980), em virtude de retardo diagnóstico, não puderam ter seus órgãos cirurgicamente preservados. Nesse ponto, é pertinente perceber que relatos da África Sub-Saariana (UDEH, 1985; MABOGUNJE, 1986; OSEGBE; OGUNKUA; MAGOHA, 1987; MAGOHA, 1989; UGWU et al., 2003; DAKUM et al., 2005) apontam uma maior frequência de indivíduos mais

¹⁰² A coorte retrospectiva deste estudo incluiu 118 casos de escroto agudo, com 45 destes de torção testicular. Os autores estimaram que as solicitações de ultrassonografia com Doppler colorido poderiam se reduzir à metade fosse o escore adotado.

¹⁰³ Embora existam relatos de que pacientes mais velhos demorem menos para procurar serviços médicos (BARADA; WEINGARTEN; CROMIE, 1989).

velhos¹⁰⁴. Udeh (1985) observou que 7 de 74 (9.5%) pacientes tinham mais do que 30 anos de idade, e Osegbe, Ogunkua e Magoha (1987) relataram que 58% dos seus pacientes eram adultos.

Diagnóstico espectroscópico

Câmeras termográficas estimam a temperatura de superfícies de forma pouco dependente do operador. Em um estudo experimental em carneiros, Capraro et al. (2008) demonstraram que torções testiculares de 2π radianos levam a quedas de 2 a 3 °C da temperatura do órgão. A redução de temperatura se instalou na primeira hora após torção, reverteu-se pouco mais de uma hora depois de destorção, e foi detectada com termografia. Essa via investigativa foi, entretanto, preterida em favor da espectroscopia quase infravermelha.

Postula-se que a espectroscopia quase infravermelha é capaz de mensurar a saturação de O₂ até 3 cm abaixo da pele. Em um modelo experimental com carneiros, Capraro et al. (2007) observaram uma queda da saturação média de O₂ de 59% para 14% após torção de 2π radianos por 1.5 hora¹⁰⁵, e um rápido retorno aos níveis normais de saturação de O₂ com destorção após 6 horas de torção. Resultados semelhantes – queda da saturação média de O₂ de 77% para 36% com 2π radianos de torção – foram observados em outro modelo experimental (em coelhos), dois anos depois, por Hallacoglu et al. (2009), e em ratos, cinco anos depois, por Aydogdu et al. (2012). Entretanto, a primeira aplicação clínica do método (SCHOENFELD et al., 2013) não reproduziu as claras diferenças observadas nos estudos experimentais (diferença média, 3%, com intervalo de confiança de 95% de [-2, 8%, 5%])¹⁰⁶. A espectroscopia quase infravermelha, não obstante sua elegância e plausibilidade fisiopatológica, ainda permanece no campo investigativo, como ressaltado na revisão de Laher et al. (2020).

Métodos de fixação testicular

Cirurgia prévia para torção testicular não exclui sua recorrência. Jochenning (1973), de Cleveland, Ohio, relatou dois casos de torção após orquidopexia: os pacientes tinham 17 e 15 anos à época da recorrência, aquele tendo sido submetido à orquidopexia na primeira infância, por criptorquidia, este tendo sido tratado por torção testicular 18 meses antes. Nos dois casos, identificou-se o ponto da fixação anterior estirado como "uma corda de violino", e apenas no segundo paciente se pôde salvar o órgão.

Seguiram-se os relatos de Kossow (1980), May e Thomas (1980), McNellis e Rabinovitch (1980), Redman e Stallings (1980), Vorstman e Rothwell (1982), Thurston e Whitaker (1983), Tawil e Gregory (1984),

¹⁰⁴Como sempre, essa distribuição de idades não é ubíqua. A idade média dos pacientes vistos por Muguti e Kalgudi (1994), do Zimbábue, foi 17 anos, e dois terços dos pacientes da série de Jones, Macreadie e Morgans (1986) tinham mais de 20 anos de idade.

¹⁰⁵A perfusão foi verificada com ultrassonografia com Doppler.

¹⁰⁶Relatou-se, um ano depois deste estudo, a utilização bem-sucedida do método em uma criança de 14 meses (SHADGAN et al., 2014).

Kuntze, Lowe e Ahlering (1985) e Wang et al. (2019), nos quais a recorrência da torção foi imputada ora à fixação com suturas absorvíveis, ora ao uso de suturas transcutâneas (sem exposição do órgão), ora à orquidopexia com sutura única. Thurston e Whitaker (1983) identificaram cinco pacientes com torção recorrente, e também encontraram sinéquias entre as túnicas albugínea e dartos que, segundo os autores, corresponderiam às suturas de fixação testicular. Achados semelhantes foram reportados por Mor et al. (2006) em sua série de 9 pacientes (de 179 casos no total) e, recentemente, por Wang et al. (2019)¹⁰⁷.

A recomendação de Thurston e Whitaker (1983) e Mor et al. (2006) é que se everta a túnica vaginal, como em uma hidrocelectomia à Lord (1964) ou Jaboulay (1902). Tal conduta encontra substrato no estudo experimental de Rodriguez e Kaplan (1988), em que apenas nos indivíduos nos quais se everteu a túnica vaginal houve formação de tecido cicatricial entre as túnicas albugínea e dartos. A orquidopexia com eversão da túnica vaginal, sem suturas¹⁰⁸ de fixação, foi relatada por Lent e Stephani (1993), e orquidopexia com confecção de uma bolsa subdártica, costumeiramente utilizada em orquidopexias por criptorquidia (KOZMINSKI; KRAFT; BLOOM, 2015), foi reportada por Redman e Barthold (1995).

Bases genéticas para torção testicular

Agrupamentos familiares de torção testicular (CUNNINGHAM, 1960; CASTILLA et al., 1975; LISK; WILDING, 1984; STEWART; MAITI, 1985), em especial os *clusters* relatados por Collins e Broecker (1989), e Okeke e Ikuerowo (2006), suscitaram a conjectura de que uma fração dos casos tenha uma base hereditária. O primeiro suspeito foi o hormônio testicular INSULINA-3, Insl3¹⁰⁹, sintetizado pelas células de Leydig, em associação ao seu receptor LGR8 (KUMAGAI et al., 2002). Camundongos sem Insl3 exibem criptorquidismo abdominal bilateral por mal-formações gubernaculares, além de anomalias dos dutos eferentes e da fixação testicular (ADHAM et al., 2002)¹¹⁰.

Wang et al. (2008) buscaram mutações nos genes codificadores para Insl3 e LGR8¹¹¹ em 36 pacientes com história de torção testicular aguda ou intermitente. Embora tenha-se identificado uma nova mutação (S314R) em um paciente com torção neonatal e história familiar de torção testicular, variantes com essa mutação exibiam a mesma curva dose-resposta que o receptor normal¹¹². De fato, normali-

¹⁰⁷Que cunharam o termo *hammock torsion*, bastante descritivo.

¹⁰⁸Embora exista o risco de algum comprometimento do parênquima testicular com suturas transfixantes à túnica albugínea, jamais nós, os autores desta tese, seríamos tão ousados.

¹⁰⁹Ou fator de Leydig semelhante à insulina (*Leydig insulin-like factor*, *LEY I-L*), ou fator semelhante à relaxina (*relaxin-like factor*, *RLF*).

¹¹⁰Mais intrigante neste estudo é que camundongas transgênicas para sobre-expressão de Insl3 por células- β -pancreáticas desenvolviam hérnias inguinais bilaterais, patência do processo vaginal, este contendo alças intestinais, descenso ovariano à região inguinal com fixação destes à parede abdominal – mediante tanto a formação do ligamento suspensório cranial, cuja regressão requer andrógenos circulantes – quanto do gubernáculo.

¹¹¹O teste envolveu transfecção do receptor mutante para células HEK293 e avaliação da produção de cAMP após estímulo com Insl3.

¹¹²*Wild type receptor*.

dade da curva dose-resposta também foi observada com as outras mutações encontradas¹¹³. Persistindo no tema, o mesmo time de pesquisadores (SOZUBIR et al., 2010) conduziu trabalho experimental com camundongos homozigóticos normais (*Ins13*^{+/+}), heterozigóticos (*Ins13*^{-/+}) e sem o gene (*knock-out*, *Ins13*^{-/-})¹¹⁴, observando que os últimos exibiam mal-formações gubernaculares e deferenciais, além de hiper mobilidade testicular, com 6% dos animais eventualmente desenvolvendo torção testicular e 78% apresentando atrofia do órgão¹¹⁵.

No esteio desses resultados, Shteynshlyuger e Freyle (2011) descreveram uma família em que quatro membros de três gerações foram afetados pela doença, e Cubillos et al. (2011) observaram agrupamentos familiares em 8 de 70 (11.4%) famílias investigadas, com a maioria dos casos envolvendo parentes em primeiro grau (4 pais e 3 irmãos, sendo 2 gêmeos monozigóticos). Embora estes autores não tenham identificado nenhum padrão específico de transmissão hereditária, a meta-análise¹¹⁶ conduzida por Shteynshlyuger e Yu (2013) indicou que a doença era mais incidente em membros de famílias afetadas do que na população geral (10% versus 0.004%), que nessas famílias ocorriam mais casos de torção bilateral (observados em $\frac{3}{17}$ famílias, 17%), e que havia convergência das idades de ocorrência de torção dentro das famílias, em comparação com maior dispersão destas idades entre famílias¹¹⁷.

¹¹³As mutações T222P, R543G, I604V.

¹¹⁴Cruzando animais *Ins13*^{-/+}, e verificando a presença de *Ins13* via reação em cadeia de polimerase de DNA genômico extraído da cauda do animal.

¹¹⁵Como se a evidência ainda não fosse suficiente, animais heterozigóticos apresentavam graus intermediários de gravidade das anomalias, com 2 animais (3%) também desenvolvendo torção testicular.

¹¹⁶Onze estudos preencheram os critérios de inclusão. Destes, recuperaram-se 54 casos de torção em 46 indivíduos ocorridos em 19 famílias.

¹¹⁷Resultado obtido pelo teste de igualdade de variâncias de Levene (GASTWIRTH; GEL; MIAO, 2009).

2.2 Fisiopatologia da Torção Testicular

2.2.1 Anatomia vascular do testículo

No seu curso pelo funículo espermático, a artéria testicular fornece ramos para elementos do próprio cordão espermático, *caput* epididimário, e, menos comumente, para a cauda do epidídimo (HARRISON; BARCLAY, 1948; HARRISON, 1952), que, por sua vez, também projetam ramos para o cordão espermático¹¹⁸. Entre três e cinco centímetros do pólo superior do testículo, o tronco principal da artéria se bifurca¹¹⁹, e seus efluentes correm nas superfícies medial e lateral da borda posterior do testículo, em íntimo contato com a túnica albugínea¹²⁰, eventualmente penetrando-a e estabelecendo suas trajetórias logo abaixo dela¹²¹. Anastomoses entre os sistemas arteriais do testículo e órgãos anexos raramente ocorrem antes da área de anastomoses intersistêmicas¹²², no espaço testiculoepididimário adjacente à junção da cauda epididimária e porção convoluta do duto eferente (HARRISON, 1949; LEE; JOHNSON; MCLOUGHLIN, 1984; ARTYUKHIN, 2002; YALÇIN et al., 2005)¹²³.

A drenagem venosa do testículo se origina de dois grupos de tributárias. No primeiro, um ou dois grandes canais venosos anastomóticos correm no centro do órgão, conectando-se com pequenas veias convolutas¹²⁴. As veias do segundo grupo convergem para a borda posterior do órgão, drenando apenas seu parênquima. Os dois sistemas confluem no *mediastinum testis* (Figura 2.16) e continuam, cranialmente, no plexo panpiniforme.

Microvasculatura testicular

Os ramos principais da artéria testicular, correndo em situação subtunica, originam as ARTÉRIAS CENTRÍPETAS que se dirigem à *rete testis*. Algumas dessas artérias revertem o curso, resultando em ramos que vão em direção oposta à *rete testis*, as ARTÉRIAS CENTRÍFUGAS¹²⁵. Esses ramos têm, na infância, trajetórias quase retilíneas (Figura 2.19), assumindo, no final da puberdade, um aspecto convoluto (SUORANTA, 1971; KORMANO, 1977).

¹¹⁸Menos frequente é o arranjo no qual a artéria testicular não se divide até chegar à albugínea testicular. Este padrão foi observado em apenas dois espécimes da série de Harrison e Barclay (1948).

¹¹⁹O padrão mais comum. Menos frequentemente ela se divide em três e, raramente, em quatro ramos.

¹²⁰Esta distribuição é bastante variável, inclusive entre testículos do mesmo indivíduo.

¹²¹A *tunica vasculosa* de Ashley Cooper. A implicação cirúrgica é que suturas superficiais na túnica albugínea podem inadvertidamente interromper o suprimento arterial para seu respectivo território e provocar infarto segmentar.

¹²²*Confluens arteriae testis*.

¹²³Artyukhin (2002) descreveu que anastomoses entre as artérias testicular e eferencial, testicular e cremastérica, e eferencial e cremastérica proximais – mas distais ao ligamento inguinal – à área intersistêmica foram observadas, respectivamente, em 6,4, 6,4 e 9,7% dos espécimes estudados.

¹²⁴*Vorticose arrangement*, no original.

¹²⁵*Rami recorrentes*.

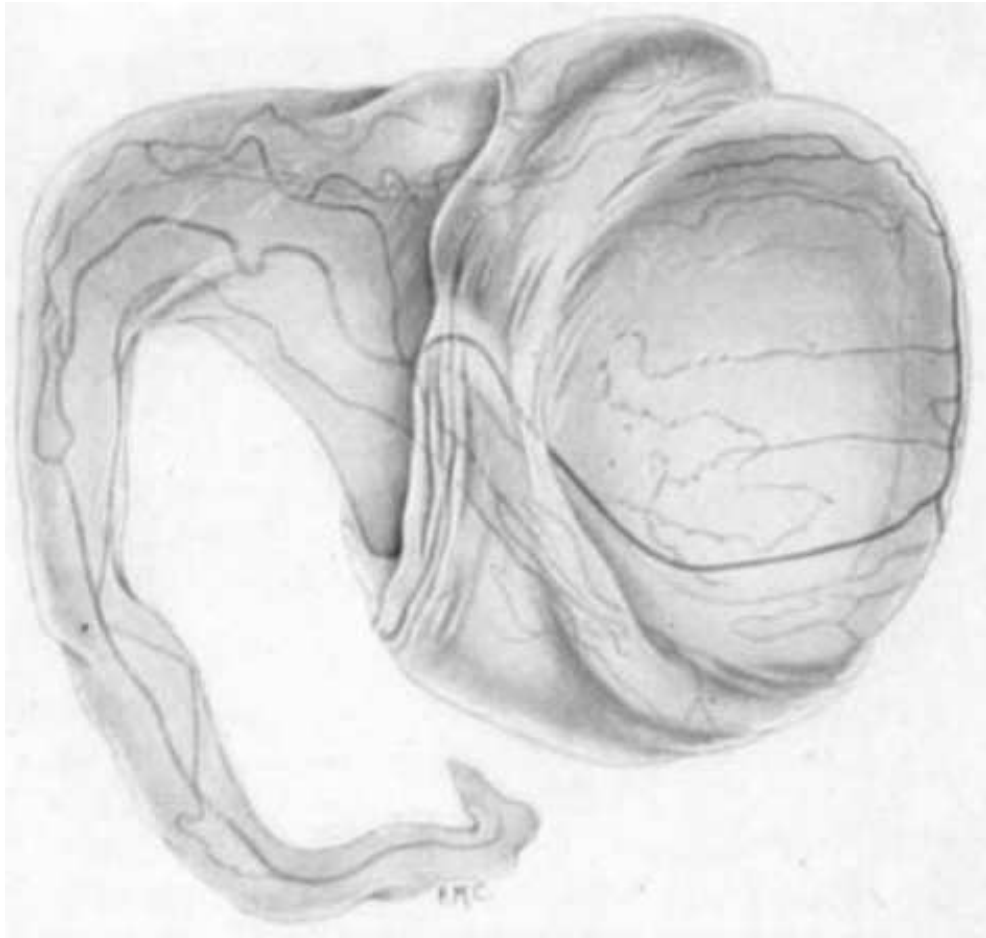


Figura 2.15: Recriação artística da distribuição dos ramos da artéria testicular, elaborada partir de microarteriografia testicular de um espécime típico, face medial. Observa-se a emissão dos ramos para o *caput* epididimário, o trajeto dos ramos da artéria sob a túnica albugínea em direção à face livre do órgão, e os ramos parenquimatosos correndo em direção ao *mediastinum testis*. Figura reproduzida sob permissão.



Figura 2.16: Microvenografia testicular, demonstrando um canal anastomótico conectando a drenagem venosa do parênquima (sistema profundo) e da superfície do testículo, drenando em direção ao *mediastinum testis*, segundo Harrison e Barclay (1948). Figura reproduzida sob permissão.



Figura 2.17: Microarteriografia após injeção do contraste na artéria cremastérica (c.a.), vendo-se claramente o preenchimento retrógrado das artérias do ducto eferente (d.a.) e testicular (t.a.). As setas apontam os sítios anastomóticos entre a artéria cremastérica e as outras duas artérias, segundo Harrison (1949). Figura reproduzida sob permissão.

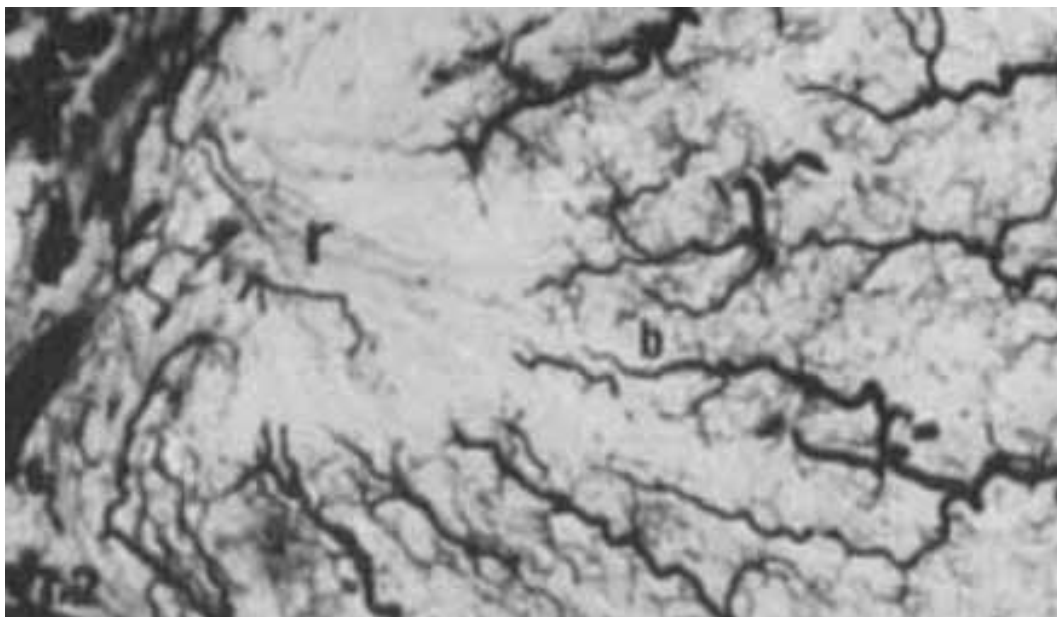


Figura 2.18: Microarteriografia testicular demonstrando o arranjo pauciarterial na topografia da *rete testis*. Segundo Kormano e Suoranta (1971). **r**, *rete testis*, **b**, artérias centrípetas. Figura reproduzida sob permissão.

Dessas artérias surgem as ARTÉRIAS INTERTUBULARES, situadas entre os túbulos seminíferos, cujas divisões arteriolares se localizam nas colunas de tecido conjuntivo intertubular, donde surgem os CAPILARES INTERTUBULARES (Figura 2.20). Eles ocupam os espaços piramidais do interstício intertubular, em íntima associação com as células de Leydig, enquanto os CAPILARES PERITUBULARES situam-se próximos à tunica própria¹²⁶, e conectam as redes capilares intertubulares (KORMANO; SUORANTA, 1971).

Do lado venoso, o leito microvascular é bastante denso, com VÊNULAS PÓS-CAPILARES coalescendo-se em VÊNULAS COLETORAS, que se dirigem ou à *rete testis* ou à superfície do órgão. A *rete testis* possui uma rede vascular mais esparsa (Figura 2.18) comparada às redes do parênquima testicular e túnica albugínea. Essa, por sua vez, tem seu suprimento cranial oriundo das divisões parenquimatosas da artéria testicular, e aporte caudal advindo da artéria do duto eferente.

¹²⁶Lâmina própria (do túbulo seminífero), na terminologia corrente.



Figura 2.19: Microarteriografia de testículo puberal (15 anos de idade) demonstrando trajetórias quase retilíneas das artérias do parênquima, segundo Suoranta (1971). Figura reproduzida sob permissão.

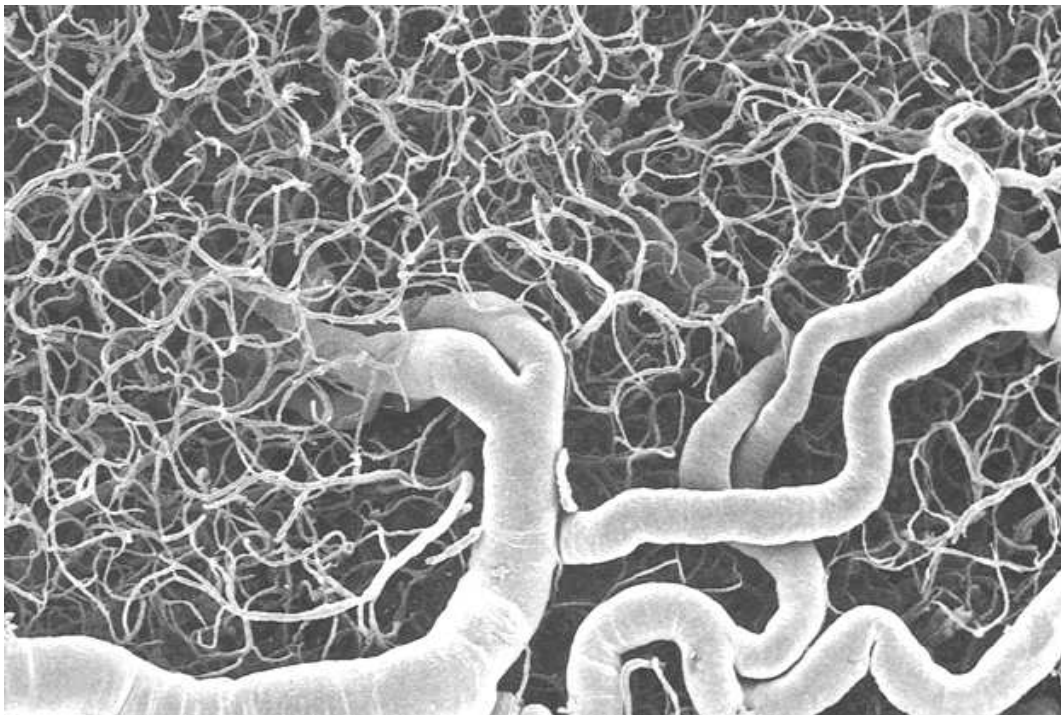


Figura 2.20: Microscopia eletrônica de varredura (aumento de 56 vezes) da rede vascular do parênquima testicular, segundo Suzuki e Nagano (1986), donde se discerne o padrão circular da rede capilar circumtubular. Figura reproduzida sob permissão.

2.2.2 Isquemia testicular

Cinco minutos após torção de 2π radianos, Klotz et al. (1996) observaram uma redução da pressão parcial de oxigênio (PO_2) tecidual testicular de 21 ± 5 mmHg para 5 ± 1.5 mmHg^{127 128}, com esta aproximando-se assintoticamente de 0 mmHg após uma hora de torção¹²⁹.

Os primeiros efeitos do insulto isquêmico são sentidos pelos componentes meióticos e pós-meióticos do epitélio germinativo (NAGLER; DEVERE WHITE, 1982; TURNER, 1985; RYAN et al., 1988; RALITCHKOVA et al., 1990; KEHINDE et al., 2005), com subsequente comprometimento das demais camadas do epitélio, das células de Sertoli e, finalmente, das células de Leydig¹³⁰ (TURNER, 1985; CHAKRABORTY; HIKIM; JHUNJHUNWALA, 1986; FISCH et al., 1987). O epitélio germinativo é sobremaneira susceptível à lesão isquêmica: bastam dez minutos de oclusão arterial para que se observe vacuolização de espermatídes e espermátócitos primários nas seções centrais do órgão (OETTLÉ; HARRISON, 1952; KEHINDE et al., 2005).

Lesão por reperfusão

Após o reestabelecimento da circulação sanguínea, o testículo está sujeito à lesão por reperfusão por espécies reativas de oxigênio (GREENSTEIN et al., 1992; AKGÜR et al., 1994; GRANGER; KORTHUIS, 1995; CVETKOVIC et al., 2015). Enquanto em condições fisiológicas essas moléculas¹³¹ são continuamente produzidas e depuradas pelo aparato enzimático da célula¹³², tais mecanismos compensatórios são sobrepujados com isquemia testicular.

A explanação fisiopatológica para a lesão de isquemia e reperfusão integra o cânone bioquímico. Enquanto há pouca disponibilidade de O_2 molecular ocorre a conversão, por proteólise, da xantina desidrogenase para xantina oxidase, e se acumula hipoxantina, gerada ou por deaminação espontânea

¹²⁷Em ratos. Klotz et al. (1996) também observaram que uma queda de $10^\circ C$ na temperatura no centro do testículo reduzia a PO_2 para 7 ± 2.5 mmHg, e que com a oclusão completa do cordão espermático a pressão parcial caía para 1 ± 0.9 mmHg. Tal diferença encontra explicação no fato de que o evento vascular inicial na torção testicular é estase venosa (RYAN et al., 1988), também vista nas vênulas e microvênulas peritubulares (CHAKRABORTY; HIKIM; JHUNJHUNWALA, 1985b).

¹²⁸Experimentalmente, observou-se que, tanto a oclusão arterial quanto a venosa, quanto ambas, provocam grau semelhante de lesão testicular, avaliada pelo score de Johnsen (1970) e dosagem das enzimas lactato desidrogenase e sorbitol desidrogenase no parênquima testicular (HUANG et al., 1990).

¹²⁹O parênquima testicular vive, perigosamente, no limite da hipóxia (REYES et al., 2012). Lysiak, Nguyen e Turner (2000) encontraram menores valores para PO_2 testicular, 12.5 ± 2.6 mmHg, discretamente abaixo dos 15.2 ± 3.5 mmHg anteriormente registrados por Free, Schluntz e Jaffe (1976). Mais importantes do que estes valores foram as observações de que os valores da PO_2 no interstício testicular foram cerca de metade dos registrados no músculo estriado.

¹³⁰Como já visto por Smith (1955), Seção 2.1.2.

¹³¹Radicais, ou espécies reativas de oxigênio, têm um elétron não-pareado, e são representados pelo ânion superóxido, $\cdot O_2^-$; pelo peróxido de hidrogênio, H_2O_2 ; pelo óxido nítrico, $\cdot NO$ e pelo radical hidroxila, $\cdot OH^-$.

¹³²As enzimas glutatona redutase, glutatona oxidase, catalase e, principalmente, a superóxido dismutase.

de nucleosídeos de adenosina ou pela ação sequencial da amina deaminase¹³³ e purina-nucleosídeo fosforilase¹³⁴, já que a oxidação da hipoxantina a ácido úrico não ocorre na ausência de O₂ molecular. Reestabelecida a perfusão tecidual e disponibilidade de O₂ molecular, a oxidação da hipoxantina acumulada produz radicais superóxido em excesso diante da capacidade de clareamento pela enzima superóxido dismutase. Assim, pela cadeia de reações de Haber-Weiss¹³⁵, produz-se o altamente reativo radical hidroxila (BULKLEY, 1987). Essas espécies reativas de oxigênio agem diretamente nos ácidos graxos insaturados e colesterol das membranas celulares formando peróxidos lipídicos¹³⁶.

Lesão por isquemia e reperfusão requer viabilidade celular. Akgür et al. (1994) apenas detectaram produtos de peroxidação lipídica reativos ao ácido tiobarbitúrico (UCHIAMA; MIHARA, 1977), lactato desidrogenase e hipoxantina em testículos torcidos por até seis horas, e Kehinde et al. (2003) registraram elevação transitória, mas significativa, dos níveis de malonildialdeído¹³⁷ em pacientes com torção testicular em comparação aos controles¹³⁸. Os mesmos pesquisadores observaram, em um modelo experimental em coelhos, que só havia recuperação do epitélio germinativo com tempos de isquemia de até uma hora (KEHINDE et al., 2005).

A lesão testicular por espécies reativas de oxigênio não se limita ao momento da torção, ou mesmo à indução de apoptose. Wei, Yan e Zhou (2013) observaram recuperação parcial do epitélio germinativo em testículos de ratos tratados mediante administração de superóxido dismutase e catalase imediatamente antes de destorção após torção de 2π radianos por uma hora. Em especial, perceberam uma correlação inversa entre a expressão de TRF2¹³⁹ e extensão da lesão epitelial.

Apoptose testicular

A APOPTOSE¹⁴⁰ de células germinativas ocorre de forma contínua¹⁴¹ no epitélio germinativo normal (BRINKWORTH et al., 1995), e se amplifica após um evento isquêmico transitório. Turner et al. (1997)

¹³³Que substitui o grupo amino por um grupo ceto.

¹³⁴Que remove o resíduo de ribose.

¹³⁵Haber-Weiss: $\cdot O_2^- + H_2O_2 \rightarrow \cdot OH + OH^- + O_2$

¹³⁶Outra fonte de lesão celular, desta vez sobre componentes estruturais da célula, é o óxido nítrico ($\cdot NO$); em si, uma espécie reativa, especialmente após reagir com $\cdot O_2^-$ gerando o ânion peroxinitrito: $\cdot O_2^- + NO \rightarrow ONO_2^-$. O peroxinitrito é um potente oxidante (mas não um radical livre), cujo efeito tóxico inclui o fato de a reação química que o produz competir com a catalisada pela superóxido dismutase no clareamento de radicais superóxido (BECKMAN; KOPPENOL, 1996; WILHEM FILHO et al., 2004).

¹³⁷Espécies reativas de oxigênio têm breve meia-vida e são diretamente detectadas apenas com ressonância do spin eletrônico (*electron spin resonance*), de difícil aplicação em sistemas biológicos complexos.

¹³⁸Pacientes submetidos a hidrocelectomia ou orquidopexia por criptorquidia.

¹³⁹TRF2: *TATA box-binding protein-like factor*, essencial para a diferenciação da célula germinativa (KIMMINS et al., 2004); camundongos *Trf*^{-/-} têm menores massas testiculares, menores diâmetros tubulares e não têm espermatozoides maduros, embora seus precursores no epitélio germinativo estejam lá (ZHANG et al., 2001).

¹⁴⁰Termo adotado por Kerr após sugestão do Prof. James Cormack (KERR; WYLLIE; CURRIE, 1972), que significa queda com delicadeza, como folhas de árvores no outono.

¹⁴¹De fato, o desenvolvimento normal do epitélio germinativo depende de apoptose (CHAO; KORSMEYER, 1998; BERENSZTEIN et al., 2002; COUREUIL et al., 2006). Observa-se desorganização do epitélio germinativo em camundongos *Bax*^{-/-} (CHAO; KORSMEYER, 1998).

identificaram um aumento marcante de núcleos TUNEL-positivos¹⁴², achado que se correlacionava com o padrão em escada em eletroforese de DNA, produtos de peroxidação lipídica¹⁴³ e evidência histológica¹⁴⁴ de marginação leucocitária¹⁴⁵ ao endotélio nas vênulas subtunicais. Postula-se que em resposta ao insulto oxidativo¹⁴⁶ desencadeiam-se os eventos da via apoptótica intrínseca¹⁴⁷ secundária à presença aumentada de espécies reativas de oxigênio, aparentemente a principal via apoptótica após torção testicular (LYSIAK et al., 2001)^{148 149}.

Na via intrínseca, o desequilíbrio entre proteínas pró-apoptóticas (Bax, Bak) e anti-apoptóticas (Bcl- X_L)¹⁵⁰ permeabiliza a membrana mitocondrial externa, permitindo o influxo de íons para o espaço intermembranas. Após o eventual rompimento da membrana externa, extravaza-se citocromo c no citoplasma celular. O citocromo c se liga à proteína Apaf-1¹⁵¹, o que leva à ativação da cascata das caspases citoplasmáticas, resultando, no final, na ativação da DNase caspase-ativada¹⁵², que quebra intranucleossomicamente o DNA em fragmentos com 185 bp (*base-pairs*) ou um múltiplo desse valor¹⁵³ (WYLLIE, 1980; TURNER et al., 1997; VAN CRUCHTEN; VAN DEN BROECK, 2002). Na torção testicular, espécies reativas de oxigênio são geradas tanto pelas células germinativas e intersticiais quanto por leucócitos polimorfonucleares invasores (TURNER et al., 1997) que partem das vênulas subtunicais, recrutados

¹⁴²TUNEL: *in situ* Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated deoxyUridine triphosphate (dUTP)-biotin Nick-End Labeling.

¹⁴³Por dosagem de produtos de peroxidação reativos ao ácido tiobarbitúrico.

¹⁴⁴Por marcação tecidual com imunoperoxidase.

¹⁴⁵Da linhagem neutrofílica e monocitária, conforme marcação pelo anticorpo Ox-42b.

¹⁴⁶Não deixam de ser interessantes as observações de Turner, Caplis e Miller (1996) e Becker, Prillaman e Turner (1997) de que a vasomotricidade testicular – que apresenta um ciclo de cerca de 10 vezes por minuto – é abolida por ao menos uma semana após torção/destorção testicular.

¹⁴⁷Disfunção endócrina – por efeito parácrino – pode contribuir à apoptose testicular. Turner, Bang e Lysiak (2005) observaram redução por ao menos 30 dias da concentração de testosterona da veia testicular ipsilateral à torção experimental (em ratos).

¹⁴⁸Alterações da via da ubiquinina candidatam-se como eventos precoces na cadeia apoptótica. Sun et al. (2008) identificaram menor expressão de ubiquinina C-terminal hidrolase, poli e monoubiquinina em concomitância com aumento da expressão de caspases após torção testicular experimental.

¹⁴⁹A via extrínseca é ativada por ligantes extracelulares: TNF- α -1 (*Tumor necrosis factor α -ligand*) e FasL (*FS-7-associated surface antigen ligand*). Estes, ocupando seus receptores (Fas e TNFR1) na membrana celular (ambos têm domínios citoplasmáticos análogos para transdução do sinal apoptótico – apropriadamente denominados domínios de morte, i. e. *death domains*: FADD, *Fas-associated death domain*), para o Fas; e TRADD (*TNFR1-associated death domain*), para o TNFR1 – que ativam a cascata das caspases, primeiramente convertendo a procaspase-8 e caspase-8, que, por sua vez, converte a procaspase-3 em caspase-3, sem intermediação pelas proteínas da família Bcl-2. Embora não pareça ser ativa no testículo torcido, a via extrínseca pode induzir apoptose no testículo contralateral.

¹⁵⁰Membros da família Bcl-2 (*B-cell leukemia/lymphoma 2 protein*), identificada em pacientes com linfoma folicular t(14,18) (CHAO; KORSMEYER, 1998).

¹⁵¹*Apoptotic protease activating factor-1*.

¹⁵²*caspase-activated DNAase*. A combinação da Apaf-1, caspase-9 e citocromo c constitui o *apoptosomo*.

¹⁵³Observado pelo padrão eletroforético em escada (*ladder pattern*).

pela expressão endotelial das selectinas¹⁵⁴ (TURNER et al., 1997; LYSIAK et al., 2001, 2003; LYSIAK, 2004; TURNER; BANG; LYSIAK, 2004) E e P (LYSIAK et al., 2001; CELEBI; PAUL, 2008).

A elucidação dos mecanismos de morte celular é uma área de pesquisa extraordinariamente ativa, amiúde envolvendo equipes multinacionais. Assim, ressaltamos nossa intenção de tão-somente fornecer um substrato contextual no âmbito desta tese. Uma apreciação contemporânea e abrangente deste tema – com atenção, inclusive, para aspectos de fisiopatologia comparada – está disponível na soberba revisão de Green e Llambi (2015).

2.2.3 Efeitos no testículo contralateral

Alterações dos parâmetros do exame seminal após torção, assim como na resposta do hormônio folículo-estimulante¹⁵⁵ após estímulo com hormônio de liberação de gonadotrofinas (FISCH et al., 1987; ICHIKAWA et al., 1993), indicavam repercussões da doença na função testicular contralateral. Tais observações encontravam consonância no trabalho de Chakraborty et al. (1980), Chakraborty, Hikim e Jhunjhunwala (1985a) e Jhunjhunwala et al. (1986). Utilizando microscopia ótica e eletrônica em três pacientes com torção testicular e em animais com torção artificial¹⁵⁶, estes investigadores observaram lesões do epitélio germinativo e alterações tubulares do testículo contralateral¹⁵⁷ proporcionais ao insulto isquêmico ao testículo afetado¹⁵⁸.

Embora o tema seja clinicamente relevante, pela possibilidade de influenciar o urologista sobre a manutenção ou exérese do testículo torcido (WILHEM FILHO et al., 2004), não há consenso sobre qual o mecanismo da lesão contralateral, ou mesmo se ela ocorre. Destarte, apresentamos os argumentos em suporte a cada possibilidade.

¹⁵⁴Citocinas pró-inflamatórias aumentam a expressão de selectina E via fosforilação da JNK (*c-junction N-terminal kinase*). A selectina A age na lesão testicular por isquemia e reperfusão pelos seus efeitos sobre a microcirculação testicular, como observado por Bajory et al. (2014).

¹⁵⁵Özkan et al. (2001) observaram significativa redução dos níveis de inibina B após 4 horas de torção experimental de 2π radianos em ratos, que não foi observada nos indivíduos orquiectomizados.

¹⁵⁶Chakraborty produzia uma torção de $\frac{3}{2}\pi$ radianos com uma fixação relativamente frouxa do testículo em cobaias. Assim, no momento da exérese do órgão, havia variação do grau de rotação, com alguns órgãos mantendo $\frac{3}{2}\pi$ radianos e outros em situação anatômica normal.

¹⁵⁷Perda de espermátides e eventual fagocitose destas pelas células de Sertoli, espessamento peritubular, atenuação ou desaparecimento da componente interno da lâmina basal do túbulo, vacuolização do epitélio germinativo – por vezes desde a lâmina basal até a luz do túbulo. Achados semelhantes aos de Savas et al. (2002).

¹⁵⁸O método experimental de Chakraborty, Hikim e Jhunjhunwala (1985a) consistia na fixação de biópsias testiculares com Glutaraldeído tamponado a 2.5% e resina époxi (EponTM), uso de Azul de Toluidina a 1% como corante, seguido de quantificação normalizada pela área tubular média dos elementos do epitélio, i.e. das espermátogônias (A-longa, A-escura, A-pálida, B), espermátócitos (pre-leptoteno, leptoteno, zigoteno, paquiteno), espermátides (precoces e tardias) e células de Sertoli, e do cálculo da proporção do número de cada categoria de célula germinativa frente ao número de células de Sertoli.

A lesão testicular contralateral é imunologicamente mediada

No estudo experimental de Nagler e de Vere White (1982)¹⁵⁹ constatou-se significativo decréscimo tanto dos diâmetros dos túbulos seminais quanto da espermatogênese do testículo contralateral em animais destorcidos 24 horas após torção de 2π radianos, que não foram neutralizados por globulina anti-linfocítica. Em contrapartida, houve preservação destes parâmetros nos indivíduos submetidos à orquiectomia 24 horas após a torção, assim como naqueles submetidos à esplenectomia no terceiro dia pós-operatório. Assim, conjecturou-se que a lesão do testículo contralateral era imunomediada¹⁶⁰, à semelhança da orquiepididimite aspermogênica autoimune¹⁶¹, produzida após administração parenteral de homogenatos testiculares juntamente com adjuvantes imunológicos¹⁶².

Utilizando citometria de fluxo para avaliar alterações do epitélio germinativo e mensurando o diâmetro dos túbulos seminais, o mesmo grupo de pesquisadores (NAGLER; DEITCH; DEVERE WHITE, 1984) observou que as lesões em testículos contralaterais só ocorriam em ratos pós-púberes¹⁶³, e que havia um gradiente de gravidade conforme o tempo de isquemia¹⁶⁴, com lesões significativas surgindo apenas após quatro horas¹⁶⁵. O mesmo tipo de lesão foi observado em coelhos, por Cerasaro et al. (1984). Essa lesão, curiosamente, não foi vista com ligadura prévia do funículo do testículo não-isquêmico, sugerindo mediação por algum fator circulante. Os investigadores, todavia, não encontraram IgG anti-esperma¹⁶⁶ no soro dos animais. Em contraste, Jeong et al. (2010) observaram melhor preservação do epitélio germinativo contralateral¹⁶⁷ mediante administração de ciclosporina A e melatonina¹⁶⁸ apenas em ratos púberes. Nos adultos, apenas a melatonina exercia algum efeito protetor. Esses resultados fo-

¹⁵⁹Nagler dividiu seus animais em nove grupos experimentais, com dois grupos controle (*sham*): um no qual só se fazia a escrototomia, e outro em que, além da escrototomia, passava-se uma sutura de seda no testículo.

¹⁶⁰Em reforço à teoria imunológica para lesão contralateral, Gülmez et al. (1987) observaram que tais lesões não ocorriam quando prednisolona era injetada imediatamente após torção experimental. Madarikan (1987) e Sade et al. (1988) também observaram, em ratos, que o tratamento com cortisona ou hidrocortisona preservava a histologia do testículo contralateral ao torcido.

¹⁶¹Ou orquite alérgica experimental (METCHNIKOFF, 1900; FREUND; LIPTON; THOMPSON, 1953; VOISIN; DELAUNAY, 1955; FREUND; THOMPSON; LIPTON, 1955; WAKSMAN, 1959; BOUGHTON; SCHILD, 1962; BROWN; GLYNN; HOLBOROW, 1967).

¹⁶²Fragments of *Mycobacterium butyricum* em óleo mineral, o adjuvante de Freund completo (FREUND; LIPTON; THOMPSON, 1953).

¹⁶³Puri, Barton e O'Donnell (1985) observaram ausência de repercussões tanto em volumes testiculares quanto em índices de fertilidade e parâmetros do exame seminal em 18 pacientes cuja torção ocorreu antes da puberdade.

¹⁶⁴Também se percebeu uma diferença no índice de fertilidade entre ratos submetidos à destorção ou orquiectomia após 24 horas de torção. Daqueles, apenas 1 de 10 conseguiu engravidar uma fêmea, em contraste com 9 de 15 destes.

¹⁶⁵Achados semelhantes aos de Barkley et al. (1993), Kamada et al. (1993), e York e Drago (1985). Uma nota positiva deste último estudo foi a observação da persistência de espermatogônias nos testículos contralaterais, sinalizando a possibilidade de recuperação do epitélio germinativo a longo prazo, que, todavia, não foi observada por Chakraborty, Hikim e Jhunjhunwala (1986).

¹⁶⁶Pelo método de Cleveland et al. (1982).

¹⁶⁷A avaliação incluiu medidas diâmetro tubular, espessura do epitélio, número de espermátides por túbulo e contagem de células TUNEL-positivas por túbulo.

¹⁶⁸A melatonina age como clareador (*scavenger*) de radicais hidroxila, e incrementa a atividade da enzima glutatona redutase.

ram atribuídos a uma maior exposição antigênica secundária à imaturidade da barreira hematotesticular em indivíduos mais jovens (CHENG; MRUK, 2012)¹⁶⁹.

A lesão testicular contralateral antecede o evento isquêmico

A possibilidade de que lesões do epitélio germinativo pudessem anteceder o insulto isquêmico foi primeiro aventada por Horica e Hadziselimovic (1983). Hadziselimovic et al. (1986), examinando com microscopia ótica e eletrônica biópsias de testículos contralaterais em pacientes com torção testicular, reportaram que 53% dos testículos apresentavam alterações sugerindo lesão pré-existente à torção: decréscimo da proporção de espermátides por túbulo seminal e atrofia das células de Leydig. A hipótese dos autores foi que tais lesões integrariam um espectro incluindo anomalias do complexo suspensor do testículo¹⁷⁰. Um pouco depois, Laor et al. (1990) diagnosticaram lesões do epitélio germinativo em 12 de 20 testículos contralaterais de seus pacientes, e não encontraram correlação entre o tempo de isquemia ou tratamento adotado.

A lesão testicular contralateral é vascular e autonomicamente mediada

Sinha et al. (1987) observaram extensa estase microvascular — em média, 88% dos vasos exibiam estase, frequentemente associadas a alterações endoteliais, como perda das microvilosidades dos endoteliócitos — nos testículos contralaterais aos torcidos com tempos relativamente curtos de isquemia (entre 3 e 4 horas), em comparação com controles, doadores de órgãos em morte encefálica, nos quais se observou uma proporção entre 1.7% e 3.3% de microvasculatura em estase¹⁷¹. Reduções do fluxo arterial pela artéria espermática interna contralateral, revertidas após detorção¹⁷², foram experimentalmente observadas por Tanyel, Büyükpamukçu e Hiçsönmez (1989)¹⁷³, Lievano et al. (1999) e Nguyen et al.

¹⁶⁹A barreira hematotesticular, diferentemente das barreiras hematoencefálica e hemoretiniana, não é apenas constituída por *tight junctions* no endotélio capilar, mas sim por junções especializadas (complexo proteico juncional, complexo proteico desmossômico, complexo proteico de adesão, filamentos de actina e proteínas adaptadoras ligadas ao retículo endoplasmático das células de Sertoli) entre as células de Sertoli topograficamente adjacentes à membrana basal tubular. *Grosso modo*, a barreira separa os compartimentos pré e pós-meióticos do epitélio germinativo (compartimentos basal e adluminal, ou apical), de forma que a diferenciação celular dos espermátócitos — de zigóteno e paquíteno à diplóteno, primeira e segunda meiose, alongamento das espermátides alongadas e espermiacção ocorram em um meio imunologicamente protegido (ZHAO et al., 2014). A barreira hematotesticular é continuamente remodelada na transição entre espermátócito pré-leptoteno e espermátócito paquíteno (XIAO et al., 2014).

¹⁷⁰Hadziselimovic recuou parcialmente dessa posição, atribuindo a lesão do epitélio germinativo — preponderantemente na forma de apoptose de espermátócitos, espermátides e células de Sertoli — à presença de citocinas ativadoras de apoptose circulantes pela quebra da barreira hematotesticular após torção (HADZISELIMOVIC; GENETO; EMMONS, 1998).

¹⁷¹Alterações microcirculatórias não excluem a hipótese de lesão imunomediada, que fica em posição posterior na cadeia fisiopatológica. A exposição antigênica pode ser consequente à microangiopatia.

¹⁷²Fisiopatologicamente semelhante à orquiopatia simpática (HARRISON; LEWIS-JONES, 1982; WILLIAMSON; THOMAS, 1984; ANDIRAN et al., 2000).

¹⁷³O fluxo arterial médio caiu de 2.27 ml/m para 1.19 ml/m após 2 horas de torção de 2π radianos, subindo para 1.74 ml/m após 30 minutos de destorção.

(1999), que utilizaram microesferas radiomarcadas¹⁷⁴, e por Karagüzel et al. (2004), que mensuraram o fluxo testicular contralateral via depuração de ^{133}Xe após orquiectomia subcapsular. Tais alterações de perfusão¹⁷⁵, com consequente redução da oferta de O_2 molecular, foram cogitadas por Viguera et al. (2004) como sendo o substrato fisiopatológico para as alterações por eles observadas no ciclo do epitélio germinativo¹⁷⁶.

Não há lesão testicular contralateral

Em oposição aos achados descritos acima, Janetschek et al. (1987) não encontraram diferenças estereológicas no epitélio germinativo do testículo contralateral de ratos 2 meses após torção de $\frac{3}{2}\pi$ radianos com relação aos controles — embora em um estudo subsequente (JANETSCHEK et al., 1988) tenham-se verificado elevações discretas das concentrações plasmáticas de hormônio luteinizante no grupo experimental. Em paralelo, o grupo de investigadores liderado por Turner (TURNER, 1987; BAKER; TURNER, 1995; BECKER; TURNER, 1995) não encontrou diferenças na massa testicular, concentração e motilidade de espermatozoides epididimários, e histologia entre os órgãos do grupo controle e contralaterais aos torcidos em 2π radianos por 2 a 4 horas, 24 horas e 10 dias, com torções incluindo ou não o epidídimo, ou mesmo produzidas por incisões abdominais ou escrotais. Esses achados foram clinicamente corroborados por Ryan et al. (1988), Jones (1991)¹⁷⁷, Choi et al. (1993)¹⁷⁸ Tarhan, Yildiz e Kuyumcuoglu (1996) e Lorenzini et al. (2012).

2.2.4 Estratégias para mitigar a lesão isquêmica

Antioxidação

Tendo em vista a fisiopatologia da lesão testicular por isquemia e reperfusão, vários investigadores consideraram o uso de antioxidantes para antagonizar os efeitos das espécies reativas de oxigênio sobre o epitélio germinativo (TURNER et al., 1997; TURNER; BANG; LYSIAK, 2004). Greenstein et al. (1992), to-

¹⁷⁴Microesferas de $15\text{ }\mu\text{m}$ de diâmetro radiomarcadas (i.e. ^{85}Sr), com o fluxo testicular computado por $FST = \frac{\frac{cont_{test}}{cont_{perf}} \times 1.03(\text{mL/min})}{mc}$, onde FST é o fluxo sanguíneo testicular em $\frac{\text{mL}}{\text{min} \times \text{Kg}}$, $cont_{test}$ é a contagem no testículo, $cont_{perf}$ é a contagem em sangue periférico e mc é a massa corporal. Para a contagem fez-se uso de uma gama-câmara descontando-se a dispersão isotópica de Compton.

¹⁷⁵Como se não já não houvessem resultados conflitantes nesta seção, Chen et al. (2009) observaram um aumento do fluxo arterial contralateral, mensurado com ultrasonografia contrastada com hexafluoreto de enxofre (SF_6).

¹⁷⁶Classificados segundo Leblond e Clermont (1952). Viguera et al. (2004) viram alterações nos estágios IX, X e XI, cujos elementos são mais susceptíveis à lesão por espécies reativas de oxigênio.

¹⁷⁷Em pacientes com torção intermitente, utilizando o escore de Johnsen (1970). Em contrapartida, Taskinen, Taskinen e Rintala (2008) apenas observaram alterações das concentrações de FSH e inibina em pacientes submetidos à orquiectomia.

¹⁷⁸Embora Choi et al. (1993) não tenham observado diferenças histológicas, houve significativa redução da concentração de adenilatos de alta energia (i.e., $\frac{[ATP]+[ADP] \times \frac{1}{2}}{[ATP]+[ADP]+[AMP]}$) mensurados em homogenatos do testículo contralateral por cromatografia líquida após 3 horas de torção experimental.

davia, não observaram diferenças entre lesões do epitélio germinativo em ratos submetidos a três horas de torção de 2π radianos, tratados ou não com POLIETILENOGLICOL SUPERÓXIDO DISMUTASE. Ressalva-se que estes resultados devem ser interpretados à luz do longo tempo de torção, uma vez que a lesão por isquemia e reperfusão do epitélio germinativo tem curto tempo de instalação (KEHINDE et al., 2005)¹⁷⁹.

Em contraste, Akgur et al. (1994) observaram significativa redução dos produtos de peroxidação lipídica em testículos de ratos submetidos a 2π radianos de torção pré-tratados com o inibidor de xantina oxidase ALOPURINOL. Esses achados estão em sincronia com os de Turner et al. (1997), que administraram SUPERÓXIDO DISMUTASE e CATALASE imediatamente antes da detorção após torção de 2π radianos por uma hora, e observaram, não apenas menor quantidade de produtos de peroxidação lipídica, mas também uma menor proporção de células TUNEL-positivas e maior massa testicular nos animais tratados.

Uma tentativa experimental de neutralizar o ácido hipoclorídico oriundo dos neutrófilos invasores (ALBRICH; MCCARTHY; HURST, 1981) — com TAURINA¹⁸⁰ foi explorada por Wei, Yan e Zhou (2007). O aminoácido foi administrado (200 mg/kg) após duas horas de torção de 2π radianos, observando-se, no grupo experimental, menores níveis de malonildialdeído, menor atividade de mieloperoxidase, além de maior massa testicular, maior diâmetro dos túbulos seminíferos, maior número de células germinativas e melhores escores de Johnsen.

Com um modelo experimental semelhante, mas empregando como antioxidante o inibidor de heme oxidase 1 HEMINA, Yang et al. (2007) observaram reduções das concentrações de malonildialdeído e óxido nítrico, redução da atividade de mieloperoxidase, além de melhor aspecto histológico do parênquima testicular, que reforça o papel dos neutrófilos invasores na fisiopatologia da lesão testicular por isquemia-reperfusão. O inibidor da 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A redutase SINVASTATINA tem comprovada atividade antioxidante (DURANT et al., 2004), e seu uso para atenuar a lesão do epitélio germinativo foi investigado por Yang et al. (2010). Os autores observaram reduções dose-dependentes¹⁸¹ da atividade de mieloperoxidase, assim como das concentrações de óxido nítrico, malonildialdeído, TNF- α , IL-1 β , e IL-6 em homogenatos testiculares do grupo experimental, elaborando a hipótese de que o efeito antiapoptótico da substância se dá por inibição da super-regulação do fator nuclear κ -B¹⁸².

Jiang et al. (2012), utilizando essencialmente o mesmo modelo experimental¹⁸³, observaram menores concentrações dos marcadores de oxidação, i. e. malonildialdeído, atividade de superóxido dismutase e catalase, além de maior preservação do epitélio germinativo no grupo experimental, submetido à in-

¹⁷⁹Este é o único resultado negativo que o autor encontrou, claro indício de viés de publicação (DWAN et al., 2008; VAN LENT; OVERBEKE; OUT, 2014; KARAGUZEL; KADIHASANOGLU; KUTLU, 2014).

¹⁸⁰Gerando N-cloro-aurina, menos tóxica.

¹⁸¹As doses administradas, de 1 e 5 mg/kg, limitam a aplicabilidade deste tratamento.

¹⁸²Nuclear transcription factor κ -B, NF- κ B.

¹⁸³Torção testicular de 2π radianos entre 1 e 2 horas.

fusão intraperitoneal (5 ml/kg de massa corpórea) de uma SOLUÇÃO SALINA RICA EM HIDROGÊNIO¹⁸⁴. Os efeitos antioxidativos dos inibidores de fosfodiesterase 5, SILDENAFILA e UDENAFILA foram estudados por Özgür et al. (2014), utilizando tanto o mesmo modelo experimental quanto as mesmas variáveis-resposta dos estudos acima mencionados. Estes pesquisadores concluíram que a administração intraperitoneal de quaisquer dessas moléculas reduziu o estresse oxidativo testicular. Ribeiro et al. (2014)¹⁸⁵ compararam os efeitos antioxidantes do REVERATROL e ARGININA em ratos pré e pós-púberes, notando que o epitélio germinativo era menos afetado em animais pré-púberes, e que o principal efeito das substâncias no grupo experimental (para quaisquer das duas substâncias) se traduziu em preservação do epitélio germinativo do testículo contralateral, de forma que os indivíduos mais jovens do grupo experimental foram os que menos sofreram os efeitos do insulto isquêmico. Utilizando, mais uma vez, semelhante modelo experimental¹⁸⁶, Sekerci et al. (2016) relataram que a administração intratesticular de PLASMA RICO EM PLAQUETAS produziu tanto menores níveis dos marcadores de oxidação¹⁸⁷ como menor atividade de caspase-3. Qiao et al. (2017) observaram que a administração da POLIDATINA¹⁸⁸ imediatamente antes da destorção, além de produzir menor atividade oxidativa¹⁸⁹, melhores escores de Johnsen e Consentino, também se associavam com menores proporções de células germinativas TUNEL-positivas, menores expressões de caspase-3, caspase-8 e caspase-9, além de aumento da relação $\frac{Bcl-2}{Bax}$.

A ação antioxidante da RUTINA¹⁹⁰ foi estudada por investigadores de Hangzhou, China (WEI; YAN; ZHOU, 2011). Após torção de 2π radianos por 2 horas, os autores observaram menores níveis de malonildialdeído, menores concentrações de superóxido dismutase e catalase, além de maiores diâmetros médios dos túbulos seminíferos, maior espessura do epitélio germinativo e melhores scores de Johnsen no grupo experimental. O mesmo grupo de pesquisadores observou efeitos parecidos¹⁹¹ após administração de EXTRATOS DE *PSORALEA CORYFOLIA*¹⁹², além de significativo aumento da expressão de CREM- τ ¹⁹³ nos animais tratados, indicando que a redução desse fator de transcrição fundamental (SASSONE-CORSI, 1998) – possivelmente provocado por espécies reativas de oxigênio – exerce um papel fisiopatológico na gênese da lesão germinativa após isquemia-reperfusão testicular. A adminins-

¹⁸⁴Solução salina normal gaseificada à saturação com H₂.

¹⁸⁵Com uma pequena variação do modelo experimental: aqui, o período de torção foi de 4 horas.

¹⁸⁶Quatro horas de torção de 2π radianos.

¹⁸⁷Malonildialdeído, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e mieloperoxidase.

¹⁸⁸Originada da planta *Polygonum cuspidatum*.

¹⁸⁹Que os autores explicam pela própria estrutura da molécula, com seus três grupos fenil-hidroxila, facilmente oxidáveis.

¹⁹⁰A rutina, ou rutosídeo, é uma combinação da quercetina, um flavonóide, e do dissacarídeo rutinose (α -L - ramopiranosil - (1 - 6) - β -D- glicopiranosose), e ocorre naturalmente em aspargos e azeitonas pretas.

¹⁹¹Menores níveis de malonildialdeído e melhor histologia do epitélio germinativo no grupo experimental.

¹⁹²Veneranda integrante da farmacopeia tradicional chinesa.

¹⁹³*Transcription factor cAMP-responsive element modulator- τ* .

tração de 20 mg/Kg do inibidor de NADPH oxidase APOCININA¹⁹⁴ imediatamente antes de destorção (após torção de 2π radianos por quatro horas) também se associou com melhora do padrão histológico do epitélio seminal e redução dos marcadores de atividade oxidativa (OZBEK et al., 2015). Ates et al. (2015), de Ancara, Turquia, experimentalmente observaram que a administração sistêmica ou local de HORMÔNIO DO CRESCIMENTO, GH – cuja ação se estende além da terapia oxidante (SÖDER et al., 1992) – se associou a uma maior preservação dos epitélios germinativos, tanto ipsilateral quanto contralateral à torção.

Postulou-se a TERAPIA HIPERBÁRICA como alternativa não farmacológica de reduzir o dano oxidativo em torção testicular, baseado no princípio de que a lesão do epitélio germinativo em parte se dá, como vimos, por espécies reativas de oxigênio oriundas de leucócitos invasores, que têm seu primeiro sítio de adesão no endotélio das vênulas pós-capilares (LYSLAK et al., 2001, 2003; TURNER; LYSIAK, 2008). A adesão e subsequente ativação leucocitária também têm como consequência vasoconstricção das arteríolas pré-capilares, que limita ainda mais a oferta de O_2 molecular, efeito que seria antagonizado por pressões de oxigênio suprafsiológicas. Embora se tenha observado preservação da espessura do epitélio germinativo em ratos expostos a 2.5 atmosferas de O_2 por 90 minutos (KOLSKI et al., 1998), existem óbvias dificuldades práticas para implementação dessa modalidade de tratamento em pacientes com torção de testículo. Caminhando na direção oposta, e em consonância com a conjectura de que a lesão por isquemia e reperfusão poderia ser mitigada ao se diminuir a oferta de O_2 no momento de reperfusão do órgão¹⁹⁵, Akçora et al. (2008) observaram menores níveis de superóxido dismutase e glutathione peroxidase nos indivíduos experimentais nos quais a torção (inicialmente de 2π radianos) era primeiro reduzida para 1π radianos por 20 minutos, em comparação com aqueles em que a destorção não era gradual.

Hipotermia, capsulotomia

HIPOTERMIA pode mitigar a lesão isquêmica do testículo (BOYARSKY, 1989). Utilizando um modelo experimental em que se produzia torção testicular de 2π radianos, e se reduzia a temperatura testicular em 7°C , Miller et al. (1990) observaram preservação do epitélio germinativo com tempos de isquemia de até seis horas. De forma similar, Kallerhoff et al. (1996) estimaram que o resfriamento do testículo a 25°C reduzia a acidificação tecidual pela metade, e Power et al. (2003) observaram maior espessura do epitélio germinativo e melhores escores de Johnsen em ratos submetidos à torção de 2π radianos por três horas associada à hipotermia (por imersão do escroto em água a 2°C) por uma hora antes da

¹⁹⁴4-hidroxi-3-metoxi-acetofenona, originada das raízes de *Apocynum cannabinum*.

¹⁹⁵Reperfusão gradual, ou controlada (GRANGER; KORTHUIS, 1995; UNAL et al., 2001; OZMEN et al., 2008; SHI et al., 2013; GRANGER; KORTHUIS, 2020).

destorção. Inexistem, todavia, relatos clínicos comparando ou salvamento cirúrgico ou índices de atrofia entre pacientes submetidos ou não à hipotermia testicular.

A lesão por isquemia e reperfusão em membros resulta em aumento da pressão tecidual e edema, que leva à redução da perfusão e perpetuação do insulto isquêmico¹⁹⁶ (MARS; HADLEY, 1998). Mesmo diante dos resultados negativos de Kolbe, Sun e Hill (1988), que não viram diferenças nas lesões do epitélio germinativo entre ratos submetidos ou não à CAPSULOTOMIA, i. e. incisão da túnica albugínea, no momento da destorção, Kutikov et al. (2008) observaram elevações da pressão intratesticular (de 5 para 34 mmHg, com a pressão intratesticular contralateral se mantendo em 5 mmHg) quando do fechamento da túnica albugínea, além de piora da coloração dos órgãos¹⁹⁷. Os autores conseguiram manter pressões intratesticulares mais baixas fechando o defeito da túnica albugínea com um enxerto de túnica vaginal.

Com esse suporte teórico-experimental, Figueroa et al. (2012) compararam atrofia testicular – definida como redução do volume do órgão à metade ou menos do contralateral em visita de seguimento ao menos quatro semanas após a cirurgia – entre pacientes submetidos a destorção cirúrgica com capsulotomia¹⁹⁸ e pacientes submetidos à destorção e orquiectomia. Os autores relataram um índice de preservação testicular um pouco maior que 50% ($\frac{6}{11}$), ressaltando-se que estes pacientes seriam normalmente submetidos à orquiectomia. Esses resultados foram desafiados¹⁹⁹ por Oktar et al. (2013), que, embora tenham observado semelhantes reduções das pressões intratesticulares após capsulotomia, não viram diferenças das massas testiculares, escores modificados de Johnsen e diâmetros tubulares entre indivíduos do grupo experimental e controle.

¹⁹⁶*No reflow syndrome* (GANDHI et al., 2016). A pressão tecidual média – ou intracompartimental – de interrupção do fluxo pulsátil de artérias segmentares do testículo foi determinada experimentalmente (em ratos) por Watson, Bartkowski e Nelson (2015) em 35.5 mmHg. Com pressões teciduais ≥ 53.5 mmHg o fluxo é completamente interrompido.

¹⁹⁷Apenas em um caso, mediram-se as pressões intratesticulares. Nos outros dois, apenas descreveu-se o aspecto dos órgãos no momento da capsulotomia e fechamento.

¹⁹⁸O defeito era fechado com um retalho de túnica vaginal.

¹⁹⁹Experimentalmente, em ratos.

Capítulo 3

Objetivos

Nosso intuito, nos capítulos precidentes, foi dar ao leitor um *précis* histórico e fisiopatológico da torção testicular. Uma real apreciação da doença em nosso meio, todavia, se ressentia da falta de dados epidemiológicos brasileiros. A inexistência destes dados nos leva à tão familiar situação de necessidade de translação de dados de outrem para uma realidade local de características étnicas, sócio-econômicas, geográficas diferentes da local de onde esses saíram. Incidência, fluxos de tratamento e índices de salvamento testicular em torção de testículo são características locais e devem ser conhecidas em cada local.

Este capítulo é, por necessidade de forma e pela nossa vontade¹, breve, apenas enumerando nossos objetivos neste trabalho.

3.1 Objetivo geral

Estimar, em nossa população, o índice de orquiectomia em torção testicular, e investigar fatores de risco associados à perda cirúrgica no órgão. Para esse desiderato, estabelecemos os objetivos subsidiários abaixo enumerados.

3.1.1 Objetivos subsidiários

1. Determinar onde, na rede pública de saúde, pacientes com torção testicular foram primeiro examinados, sendo este local discriminado conforme o nível de atenção à saúde.
2. Estimar os atrasos de apresentação de pacientes com torção testicular, globalmente e conforme os locais do primeiro exame.

¹O leitor precisa respirar. Um paralelo (guardada a distância, sabemos nosso lugar...) é o segundo movimento do Terceiro Concerto de Brademburgo (BWV 1048), de J.S. Bach, que segue os 136 compassos do primeiro movimento com um segundo movimento de **um único** compasso (uma semi-cadência Frígia).

3. Computar as proporções de acerto diagnóstico² à primeira avaliação, globalmente e de acordo com o local de primeiro exame.
4. Calcular a frequência de solicitações de exames suplementares, tanto globalmente quanto de acordo com o local de primeiro exame e primeiro diagnóstico clínico.
5. Estimar o tempo de transferência interhospitalar de pacientes primeiro examinados em instituições de atenção primária e secundária à saúde, também de acordo com o primeiro diagnóstico clínico e indicação de exames suplementares.
6. Estimar a frequência com que a manobra de destorção manual foi efetuada, e julgada como bem sucedida, o momento angular observado, assim como as respectivas associações com o salvamento cirúrgico do órgão.

²Diagnóstico clínico, sem exames suplementares.

Capítulo 4

Métodos

Neste trabalho, fizemos uso do registro de pacientes cirurgicamente tratados por torção testicular em nossa unidade terciária entre 2012 e 2018. À identificação do caso, rastreou-se a história de cada paciente desde o primeiro contato com uma instituição pública de saúde, em qualquer nível de atenção, até o desfecho, em sala cirúrgica. Embora, no interesse de rigor vernacular, seu desenho possa ser inicialmente caracterizado como o de uma série de casos – como fizemos em nosso primeiro artigo – a posterior separação dos casos conforme suas exposições a diferentes fatores de risco, e.g. instituição de primeiro exame, primeiro diagnóstico, destorção manual permite sua classificação como estudo de coorte retrospectiva.

4.1 Variáveis

1. IDADE em anos, variável contínua computada pela subtração da variável temporal data e hora do início dos sintomas da variável temporal data de nascimento.
2. Definiu-se o TEMPO DE APRESENTAÇÃO como o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o primeiro exame médico do paciente¹. Como o momento do início dos sintomas foi dado pelo paciente ou outrem que tenha testemunhado o início do quadro, essa quantidade é intrinsecamente imprecisa. Todavia, com a materialização da variável do estudo, i.e. após a identificação dos casos e recuperação dos dados, pode-se assumir que esse viés exista nas duas direções – gerando maior dispersão, mas preservando centralidade². Essa variável contínua foi computada

¹Este intervalo de tempo é frequentemente denominado atraso de apresentação, *presentation delay*. Como é razoável supor que nem todos os pacientes chegaram com atraso – alguns buscaram atenção médica quase imediatamente após o início dos sintomas – o termo tem alguma tendenciosidade. Ocasionalmente o utilizo, força de hábito...

²Esta assumpção não é, efetivamente, testável. Sabe-se de sua existência, todavia.

pela subtração da variável temporal data e hora³ do primeiro exame médico da variável temporal data e hora do início dos sintomas.

3. O TEMPO DE TRANSFERÊNCIA foi definido como o intervalo de tempo entre o primeiro exame do paciente e avaliação da instituição onde se deu o tratamento definitivo. Essa quantidade é menos sujeita à *bias*, dada a existência dos registros temporais⁴ no sistema eletrônico de prontuários. Essa quantidade tem duplo papel, como se verá mais a frente. Computamos esta variável contínua subtraindo da variável temporal data e hora do exame na instituição terciária a variável temporal data e hora do primeiro exame médico.
4. O PRIMEIRO DIAGNÓSTICO CLÍNICO foi definido de duas maneiras. Tricotomicamente⁵: torção testicular, epididimite aguda, outro diagnóstico⁶; e dicotomicamente⁷: torção testicular, outro diagnóstico. Essa quantidade foi passível de recuperação direta pelo seu registro do prontuário eletrônico, ou explicitamente colocada pelo primeiro médico a examinar o paciente, ou via o necessário registro da hipótese diagnóstica para solicitação de exames suplementares.
5. O NÍVEL DE ATENÇÃO diz respeito à complexidade da instituição que prestou primeiro atendimento⁸, obtida diretamente do registro do paciente, e com valores iguais⁹ a 1, 2 ou 3.
6. A indicação de ULTRASSONOGRAFIA COM DOPPLER COLORIDO foi definida como uma quantidade binária: houve ou não indicação dessa modalidade de exame pelo primeiro médico a examinar o paciente, sem considerar a efetiva realização do exame. Como o primeiro diagnóstico clínico, essa quantidade é explicitamente colocada pelo primeiro médico a examinar o paciente, como sua conduta após avaliação.
7. A TENTATIVA DE DESTORÇÃO MANUAL consistia da tentativa, pelo médico assistente, de reduzir, em sala de emergência, a rotação testicular. Interessa também, quanto a essa quantidade (binária), tanto o momento de sua tentativa – uma variável temporal – quanto a instituição onde ela foi implementada.
8. O SUCESSO EM DESTORÇÃO MANUAL foi definido como a restituição do testículo torcido à situação anatômica normal, com concomitante resolução do quadro álgico. Nessa quantidade, interessa

³Parece pedantismo, mas sinceramente não é. A representação interna desta variável no ambiente R é uma data-hora, em POSIXlt ou POSIXct, respectivamente *Portable Operating System Interface local time* ou *Portable Operating System Interface calendar time*.

⁴*Time stamps*.

⁵Categoricamente, um fator não ordenado.

⁶Por certo, deve-se assumir que há outros diagnósticos: trauma testicular, hérnia inguinal, etc...

⁷Uma quantidade binária, ou de existência, que usaremos no segmento Bayesiano da análise.

⁸Conforme definição pela autoridade de saúde.

⁹Essa variável é, pela sua natureza, ordinal, embora não tenha tido influência em nossa análise.

tanto o sucesso da manobra quanto o número de voltas necessárias para o seu desiderato, que produz a variável MAGNITUDE DE ROTAÇÃO EM DESTORÇÃO MANUAL, expressada tanto em π raios quanto em graus.

9. Definimos a MAGNITUDE DE ROTAÇÃO EM CIRURGIA como a situação angular do órgão com relação à sua posição normal. Na prática, contam-se as voltas necessárias para restituir o órgão a posição normal. Expressada em π raios ou graus, como a variável anterior.
10. O SALVAMENTO CIRÚRGICO DO TESTÍCULO foi definido como a opção cirúrgica por orquidopexia ipsilateral à torção, isto é, como uma quantidade binária.

Como de hábito, inserimos os valores das variáveis em uma planilha eletrônica para posterior transferência para o ambiente de programação estatística R¹⁰. Na análise, utilizando as bibliotecas do ambiente R `zeligverse` (GANDRUD, 2017) `matching` (SEKHON, 2011), `optmatch` (HANSEN; KLOPFER, 2006), `MatchIt` (HO et al., 2011), `tableone` (YOSHIDA, 2019), `rpart` (THERNEAU; ATKINSON, 2019), `dagitty` (TEXTOR; VAN DER ZANDER, 2016), `ggdag` (BARRETT, 2020), `rms` (HARRELL JR, 2019b), `Hmisc` (HARRELL JR, 2019a), `ggplot2` (WICKHAM, 2016), `ggthemes` (ARNOLD, 2019), `rpart.plot` (MILBORROW, 2019).

4.2 Análise

A partir do *dataset* gerado pelo procedimento descrito acima, escrevemos dois artigos¹¹. O primeiro visou fornecer os dados que julgávamos em falta em nossa literatura, a saber, o índice global de salvamento cirúrgico do órgão nesta doença, e os fatores de risco inerentes à travessia do paciente pelas diferentes instâncias do sistema público de saúde que pudessem se associar ao resultado. O primeiro artigo atende ao nosso objetivo primário assim como aos objetivos subsidiários um a cinco.

No primeiro artigo, além da análise numérico-descritiva habitual, utilizamos o paradigma inferencial Bayesiano. Aqui, o fator decisivo para que utilizássemos inferência Bayesiana foi a possibilidade de incluir, na hierarquia do modelo, o coeficiente de correlação entre instituições de mesmo nível de atenção à saúde. Discutiremos essa análise com um pouco mais de detalhe na Seção 6.4.

No segundo artigo, exploramos o efeito da destorção manual no desfecho cirúrgico do órgão — o último objetivo subsidiário de nossa lista¹². Embora haja forte indicação de que a destorção manual

¹⁰O método mais fácil de transferir uma matriz de dados para posterior análise em R é primeiro converter a planilha em uma tabela `.csv`, e, dentro do ambiente R, transformar a tabela `.csv` em um `data.frame`, uma classe do ambiente R.

¹¹Um artigo está umbilicalmente ligado ao outro. Mas periódicos que aceitam manuscritos com 5000, 6000 palavras e 60, 70 referências são raros, então dividimos, salomonicamente, nosso texto.

¹²Que, todavia, atende também ao objetivo primário, uma vez que a manobra — ou sua ausência — é um fator de risco putativo para perda cirúrgica do testículo.

em sala de emergência seja, de fato, capaz de reduzir o tempo de isquemia do órgão (Seção 2.1.3)¹³, a interpretação desse efeito é contaminada por viés de seleção¹⁴: o médico pode, involuntaria ou subliminarmente, dar preferência à manobra para pacientes em condições clínicas mais favoráveis. Isso é, aqueles com mais dor à manipulação, nos quais se percebe fixação do órgão à parede da bolsa testicular podem ser preteridos à destorção manual. Dessa forma, não parece impossível, ou mesmo improvável, que os pacientes nos quais não se percebesse maior grau de inflamação seriam os mesmos a apresentar melhor evolução, mesmo se não houvessem sido submetidos à manobra. Assim, temos a pergunta: como minimizar o viés de seleção em um *dataset* observacional como o nosso?

Uma vez que em nossa matriz de dados há tanto pacientes submetidos à manobra que se apresentaram diretamente ao nosso setor de emergência, quanto pacientes que nos foram encaminhados de unidades de níveis primário e secundário de atenção à saúde, intuímos que não era descabida a premissa de que pacientes submetidos à destorção manual, após transferência interinstitucional, poderiam ter sido de pronto submetidos à manobra fossem eles primeiro examinados no hospital terciário, i. e. em nosso setor de emergência. Dessa forma, controlar-se-ia para a gravidade do caso¹⁵. Somamos a esse controle metodológico o ajuste estatístico¹⁶, por pareamento por escores de propensidade, além da já costumeira regressão Bayesiana. A razão de procedermos com ajuste estatístico foi a possibilidade da persistência de diferenças em valores de preditores importantes, o que poderia introduzir confundimento, e. g. tempo de apresentação, em subconjuntos de pacientes agrupados em uma mesma categoria, e. g. entre pacientes submetidos à destorção precoce ou tardia. Reservamos algum espaço na discussão para uma digressão de como, na prática, efetuamos o pareamento e regressões Bayesianas (Seção 6.4, e, mais especificamente, nas Subseções 6.3.3 e 6.4.5).

¹³O tema é familiar ao autor desta tese e seus associados, que recentemente observaram que a destorção manual se associava com melhores índices de salvamento cirúrgico do órgão (CABRAL DIAS FILHO et al., 2017).

¹⁴O nosso não é exceção.

¹⁵Uma conjectura contrafactual, veja a Seção C.6.

¹⁶Reservamos o termo ajuste para o que por vezes se dá o nome de controle estatístico. Controle, nesta tese, significa controle metodológico, geralmente manifestado em critérios de exclusão de sujeitos de pesquisa e, em estudos prospectivos, randomização. O leitor atento, entretanto, não demorará a encontrar nossa apostasia no texto do primeiro artigo.

Capítulo 5

Resultados

Este capítulo contém os artigos **Presentation Delay, Misdiagnosis, Inter-Hospital Transfer Times and Surgical Outcomes in Testicular Torsion: Analysis of a Statewide Case Series from Central Brazil** e **Testicular Torsion Patients Should Be Manually Detorsed at Diagnosis: A Propensity Score Matched Analysis of the Influence of Interhospital Transfer and Surgical Wait Times on Surgical Organ Salvage**. No capítulo seguinte, discutiremos aspectos peculiares de nossa análise.



ORIGINAL ARTICLE

Vol. 46 (6): 972-981, November - December, 2020

doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0660



Presentation delay, misdiagnosis, inter-hospital transfer times and surgical outcomes in testicular torsion: analysis of statewide case series from central Brazil

Aderivaldo Cabral Dias Filho^{1,2}, Marcus Vinicius Osorio Marocco^{1,3}, Homero de Paula Ribeiro¹, Cassio Luis Zanettini Ricetto²

¹ Unidade de Urologia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil; ² Disciplina de Urologia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, SP, Brasil; ³ Departamento de Cirurgia, Hospital da Criança José de Alencar, Brasília, DF, Brasil

ABSTRACT

Purpose: To estimate statewide presentation delay, misdiagnosis rate, inter-hospital transfer times and testicular salvage for testicular torsion patients treated in our state's public health system.

Patients and Methods: Case series of consecutive testicular torsion patients treated in our state's public health system between 2012-2018. Predictors included presentation delay (time from symptoms to first medical assessment), facility's level-of-care (primary, secondary, tertiary), first diagnosis (torsion, epididymitis, other), Doppler-enhanced ultrasound request (Doppler-US) and inter-hospital transfer times, with surgical organ salvage as the main response. We used Bayesian regression to estimate the effect of first examining facility's level-of-care, first diagnosis, and Doppler-US on transfer time.

Results: 505 patients were included, most (298, 59%) with presentation delay >6 hours. Misdiagnosis at first examining facility raised transfer time from median 2.8 to 23.4 (epididymitis) and 37.9 hours (other) and lowered testicular salvage rates from 60.3% (torsion) to 10.7% (epididymitis) and 18.3% (other). Doppler-US had negligible effects on transfer time once controlling for misdiagnosis in the regression model. Although organ salvage in patients presenting before 6 hours at the tertiary facility was high (94.6%, and about 20% lower for those presenting at lower levels-of-care), the overall salvage rate was more modest (46%).

Conclusion: Our low overall testicular salvage rates originated from a large proportion of late presentations combined with long transfer times caused by frequent misdiagnoses. Our results indicate that efforts to improve salvage rates should aim at enhancing population-wide disease awareness and continuously updating physicians working at primary and secondary levels-of-care about scrotal emergencies.

ARTICLE INFO

 **Aderivaldo Cabral Dias Filho**
<http://orcid.org/0000-0002-2648-8679>

Keywords:

Spermatic Cord Torsion;
Diagnosis; Surgical Procedures,
Operative

Int Braz J Urol. 2020; 46: 972-81

Submitted for publication:
October 19, 2019

Accepted after revision:
December 02, 2019

Published as Ahead of Print:
April 20, 2020

INTRODUCTION

Intravaginal testicular torsion (henceforth testicular torsion) occurs when the testis rotates

upon its axis inside the tunica vaginalis, twisting the spermatic cord or mesorchium (1, 2) interrupting its blood supply. Left untreated, the almost universal outcome is testicular hemorrhagic in-

farction. The disease is a frequent cause of organ loss by either orchidectomy or atrophy, especially in emerging countries (3, 4).

Since irreversible ischemic injury swiftly follows testicular torsion, supplemental imaging studies are not required after clinical diagnosis. One must admit, however, the possibility of diagnostic uncertainty, mainly acute epididymitis and torsion of testicular appendages (3, 5). In these situations, imaging studies, usually Doppler-Enhanced Testicular Ultrasonography (Doppler-US), may be useful (6, 7). In hierarchical health care systems such as the one we have in Brazil (8), where patients with scrotal emergencies are often first examined by general practitioners at primary or secondary level-of-care facilities, then referred to tertiary facilities for treatment, this not only requires the first examining physician to perceive the case as an emergency, but also that referral is not deferred for supplemental diagnostic testing. Thus, in the ideal situation - where patients rapidly seek medical attention, and are promptly examined by a competent diagnostician with immediate access to expert diagnostic imaging and referral protocols - one should observe low orchidectomy rates (9), which, unfortunately, have not been our experience (10).

While the time interval between symptoms and first medical assessment, i.e. presentation delay, rests upon the patient's awareness of the disease and medical care availability (11-13), delays from this first assessment until evaluation at the treating institution have been associated with the first examining physician's clinical diagnosis and subsequent action, such as imaging studies orders and inter-hospital patient referral and transfer (14-16). This information, however, comes from economically advanced countries, and although one may postulate that similar associations should also be observed in emerging countries, region-specific data is necessary to ascertain not only the existence but also the magnitude of these associations.

Since our tertiary unit is the referral center for testicular torsion patients within the public health network of our state - which grants database access for each patient's entire medical history wi-

thin the network, with time-stamps for each medical assessment - we may begin to fill this void in the urological literature. In this study, we set a two-fold goal. Firstly, to evaluate the relative roles of presentation delay and inter-hospital transfer time on testicular salvage; and secondly, to investigate the influence of the patient's first clinical diagnosis and Doppler-US request on inter-hospital transfer time, especially on those examined shortly after symptoms, where expedient treatment is most decisive.

PATIENTS AND METHODS

Patient identification and variable recovery

After Institutional Board Review, all consecutive patients surgically diagnosed with testicular torsion in our tertiary facility between January 2012 and January 2018 were retrospectively identified from our unit's data repository and were initially included in the study's database. We retrieved each patient's complete medical file - including assessments made outside our unit - for variable recovery. Since we did not have access to the time-stamps of patients first examined at private facilities or outside state borders, these were excluded from further analysis.

Continuous predictors included patient's age in years, and the following time intervals: presentation delay, defined as the time between symptom's onset and first examination, and transfer time, defined as the time between first examination and assessment at the tertiary facility. The arithmetic sum of these sub-intervals was named treatment delay. Categorical predictors included: The level-of-care of the facility where the patient was first examined (first examining facility), as defined by the Brazilian Health Authority (8): primary, secondary or tertiary; first diagnosis, defined as the clinical diagnosis recorded by the first examining physician: testicular torsion (torsion), acute epididymitis (epididymitis), neither torsion nor epididymitis (other); and whether Doppler-US was requested at the first examining facility, regardless of the actual performance of the study. Response variables were surgical outcome (whether or not the testicle was surgically salvaged)

and transfer time, the latter with level-of-care, first diagnosis, and Doppler-US request as predictors.

Univariate and bivariate analysis

Continuous variables were summarized by their medians and interquartile range (IQR), and categorical variables by their frequencies. Differences between continuous variables were assessed with Kruskal-Wallis' (KW) and Dunn's tests, and we evaluated differences between categorical variables with Pearson's Chi-Square (Chi-Square) or Fisher's Exact (Fisher) tests, with statistical significance set at <0.05 .

Linear regression

Bayesian hierarchical linear regression models were implemented using level-of-care, first diagnosis, and Doppler-US as predictors and transfer time as the response variable. The posterior distributions of the parameters were graphically presented and summarized by their medians and 0.95 Highest Posterior Density intervals (HPDI).

Statistical software

Computations took place within the R language statistical environment (17), supplemented by the rjags (18) package.

Reporting Guideline

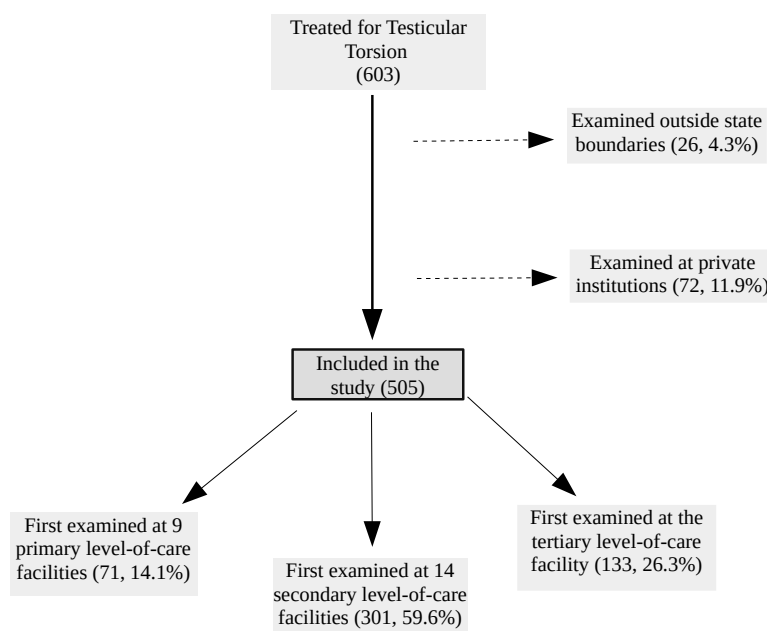
In this report we followed the Preferred Reporting of CasE Series in Surgery (PROCESS) (19, 20) guidelines.

RESULTS

Data recovery and first examining facility

Six-hundred and three patients were treated for testicular torsion during the study period. We excluded 72 (11.9%) patients examined in private institutions and 26 (4.3%) patients examined outside state boundaries from our analysis. Most remaining 505 patients (median age 16.1 years, IQR 14.2-18.9) were first examined at secondary facilities (301, 59.6%; Figure-1). There were no missing data on recovered variables.

Figure 1 - Distribution of patients according to the first examining facility level-of-care.



Presentation delay, first examining facility and first diagnosis

Median presentation delay was 8.7 hours (IQR 3.9-53.4), with significant differences between primary (median 5.2 hours, IQR 2.4-32.3) and secondary facilities (median 8.4 hours, IQR 3.4-52.1; $P=0.025$), and between primary or secondary versus tertiary facilities (median 10.1 hours, IQR 5.7-64.2; $P=0.004$ and 0.008 , respectively; Dunn's; Figure-2).

Most patients were first diagnosed with torsion (345, 68.3%). Fifty-six (11.1%) were first diagnosed with epididymitis and 104 (20.6%) received another first diagnosis. Torsion was more often first diagnosed at the tertiary facility (123/133, 92.5%), compared to primary (44/71, 62%) and secondary facilities (178/301, 59.1%; $P < 0.001$, Chi-Square; Table-1).

Doppler-US at first examining facility by first diagnosis and presentation delay

Doppler-US was requested for 126 patients (25%), more often in primary (17/71, 23.9%) and secondary facilities (103/301, 34.2%) than in the tertiary facility (6/133, 4.5%; $P < 0.001$, Chi-Square). Doppler-US was less frequently requested when the first diagnosis was torsion (49/345, 14.2%; compared to epididymitis: 24/56, 42.9%; or other: 53/104, 51%; $P < 0.001$, Chi-Square).

Globally, Doppler-US requests were associated with longer presentation delays (median 24.3 hours, IQR 5.8-74.2 versus median 7.6 hours, IQR 3.6-33.8; $P < 0.001$, KW), a pattern reproduced at primary (median 27.3 hours, IQR 6.0-62.7 versus median 3.6 hours, IQR 2.1-

Figure 2 - Presentation delay (log10 transformed) according to the first examining facility's level-of-care.

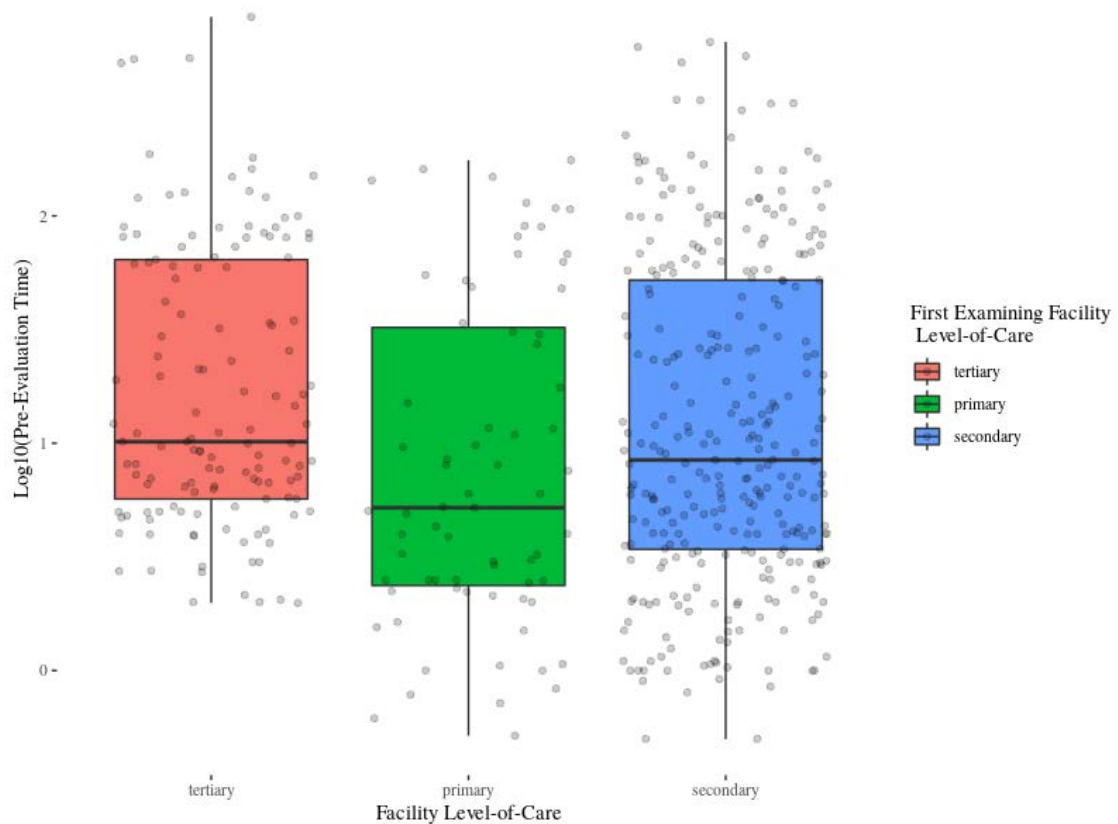


Table 1 - Testicular Salvage by First Examining Facility, First Diagnosis and Doppler-US request.

First Examining Facility (N, %)	First Dx (N, %)	Doppler-US (N, %)	Salvage (%)
Primary (71, 14.1%)	Torsion (44/71, 62%)	Yes (5/44, 11.4%)	3/5 (60%)
		No (39/44, 88.6%)	18/39 (46.2%)
	Epididymitis (7/71, 9.9%)	Yes (3/7, 42.9%)	2/3 (66.7%)
		No (4/7, 57.1%)	3/4 (75%)
	Other (20/71, 28.2%)	Yes (9/20, 45%)	3/9 (30%)
		No (11/20, 55%)	8/11 (72.7%)
Secondary (301, 59.6%)	Torsion (178/301, 59.1%)	Yes (40/178, 22.5%)	13/40 (24.1%)
		No (138/178, 77.5%)	54/138 (29%)
	Epididymitis (47/301, 15.6%)	Yes (21/47, 44.7%)	10/21 (47.6%)
		No (26/47, 55.3%)	11/26 (42.3%)
	Other (76/301, 25.2%)	Yes (42/76, 55.3%)	18/42 (42.9%)
		No (34/76, 44.7%)	15/34 (44.1%)
Tertiary (133, 26.3%)	Torsion (123/133, 92.5%)	Yes (4/123, 3.3%)	0
		No (119/123, 96.7%)	71/119 (59.7%)
	Epididymitis (2/133, 1.5%)	Yes (0)	-
		No (2/2, 100%)	0
	Other (8/133, 6%)	Yes (2/8, 25%)	0
		No (6/8, 75%)	0

Legend to Table 1 - Patient distribution according to first examination facility level-of-care facility (Primary, Secondary, Tertiary), first diagnosis, Doppler-US request and testicular surgical salvage. First Dx, diagnosis at first examining facility, Torsion, testicular torsion; Epididymitis, acute epididymitis; Other, neither testicular torsion nor acute epididymitis; Doppler-US, Doppler-enhanced testicular ultrasonography request at first examination; Salvage, surgical salvage of the testis; N, number of patients.

15.0; $P=0.006$) and secondary level-of-care facilities (median 22.8 hours, IQR 5.8-71.9 versus 6.0 hours, IQR 2.9-25.6; $P < 0.001$, KW). Longer - but not statistically significant-presentation delays were also associated with Doppler-US requests at the tertiary level (median 65.9 hours, IQR 9.3-126.8, versus 10.1 hours, IQR 5.7-61.9; $P=0.128$, KW).

Transfer time by first examining facility, first diagnosis, and Doppler-US

Transfer time was similar between primary and secondary facilities (median 5.7 hours, IQR 2.7-21.7 and 4.8 hours, IQR 2.1-22.5, respectively; $P=0.276$, KW). Transfer times diverged, however,

considering first diagnosis: Median transfer time for patients diagnosed with torsion was 2.8 hours (IQR 1.8-5.7), compared to 37.9 hours (IQR 6.7-133.4; $P < 0.001$, Dunn's test) for epididymitis and 23.4 hours (IQR 5.9-69.7; $P < 0.001$, Dunn's test) for other diagnoses. Transfer time was longer when Doppler-US was requested, rising from median 3.5 hours (IQR 1.9-11.1), when not requested, to 10.5 hours (IQR 4.2-53.8), when requested ($P < 0.001$, KW).

Testicular salvage by first examining facility, first diagnosis, and Doppler-US request

The testis was surgically salvaged in 233 patients (46.1%). Although salvage rates were similar

across levels-of-care (primary: 30/71, 42.3%; secondary: 132/301, 43.9%; tertiary: 71/133, 53.4%; $P=0.152$, Chi-Square), rates differed regarding patient's subsets presenting before 6 and 3 hours: In the former time frame, 35/37 (94.6%) patients first examined at the tertiary facility had their organs salvaged, compared to 24/39 (61.5%) first examined at primary and 100/131 (76.3%) first examined at secondary facilities ($P=0.002$, Chi-Square). Similar differences were observed in the subset of patients with presentation delay <3 hours, where all 11 patients first examined at the tertiary facility had their organs salvaged, contrasting with 18/25 (72%) and 50/65 (76.5%) in those first seen at primary and secondary facilities ($P < 0.001$, Chi-Square).

Most patients first diagnosed with torsion had their organs salvaged (208/345, 60.3%), in contrast with those first diagnosed with epididymitis (6/56, 10.7%) or other (19/104, 18.3%; $P < 0.001$, Chi-Square). Salvage rates for 160 pa-

tients first diagnosed with torsion and presentation delay <6 hours were 73.3%, 90.3% and 94.3% for those respectively seen at primary, secondary and tertiary facilities. In the subset of patients first diagnosed with testicular torsion with presentation delay <3 hours, Doppler-US was associated with significantly lower salvage rates: 28/126 (22.2%) organs were salvaged when Doppler-US was requested, compared to 205/378 (54.2%, $P < 0.001$, Chi-Square) when it was not requested.

Bayesian regression of transfer time by Doppler-US and first diagnosis

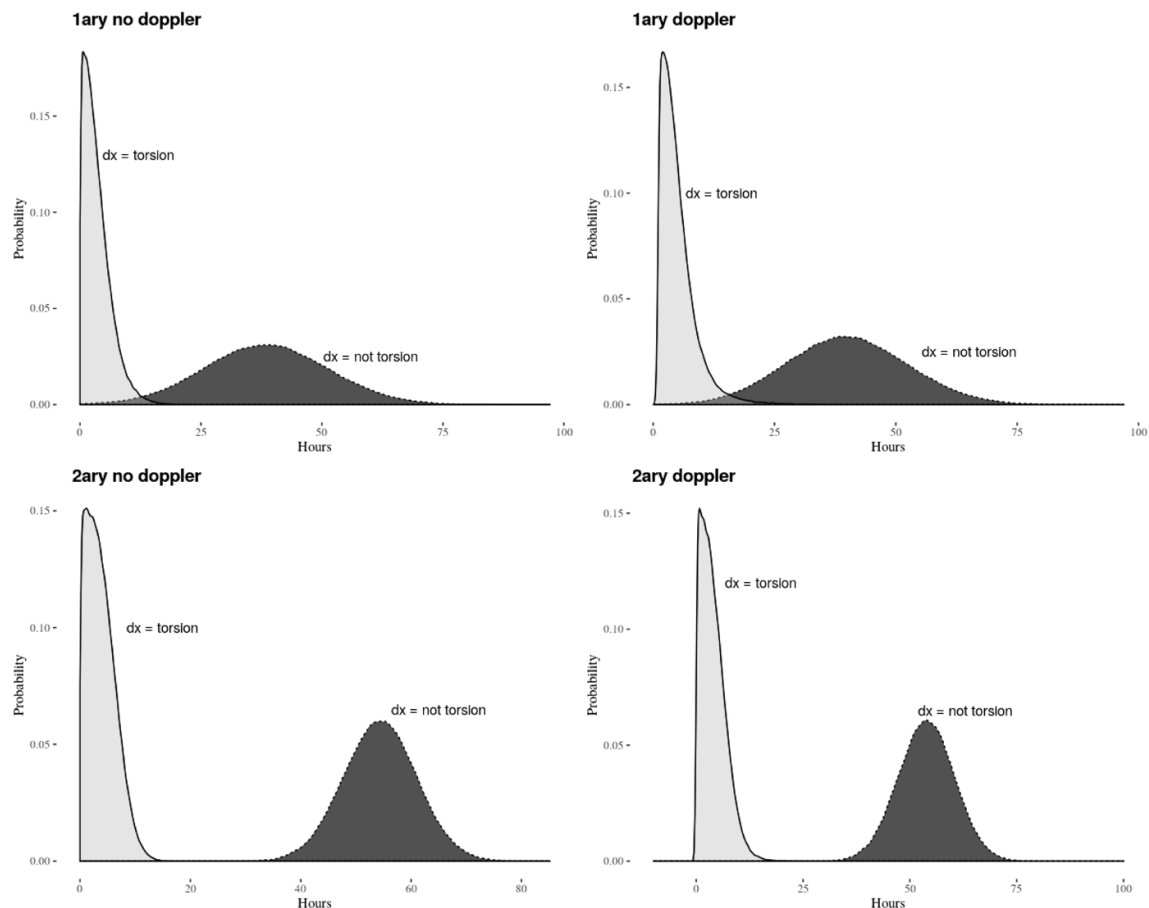
Models were implemented for the whole dataset and patient's subsets with presentation delay <6 and <3 hours, with 300.000 to 400.000 posterior distribution samples generated for each model. Testicular torsion misdiagnosis increased overall median transfer times by 53.2 hours (HPDI 46.1-60.3, Table-2, Figure-3), an effect also observed in the <6 hours (median increase 43.5

Table 2 - Bayesian linear regression model output.

Level-of-Care	Dx at First Examining Facility	Tranfer Time (median, HPDI)		
		All patients	PD <6 h	PD <3 h
		N = 372	N = 207	N = 101
Primary				
	Testicular torsion, Doppler-US	6.5 (0.1 – 15.7)	2.6 (0.1 – 10.9)	2.8 (0.1 – 9.5)
	Testicular torsion, no Doppler-US	6.5 (0.1 – 14.9)	2.5 (0.1 – 8.94)	2.6 (0.1 – 7.8)
	Other Dx, Doppler-US	52.4 (26.6 – 77.9)	38.6 (13.5 – 63.7)	32.6 (10.7 – 54.3)
	Other Dx, no Doppler-US	52.6 (27.6 – 78.8)	38.4 (13.2 – 63.5)	32.6 (10.9 – 54.4)
Secondary				
	Testicular torsion, Doppler-US	8.8 (0.3 – 17.5)	2.8 (0.1 – 9.4)	3.6 (0.1 – 9.5)
	Testicular torsion, no Doppler-US	8.6 (0.1 – 16.8)	3.2 (0.1 – 8.6)	3.4 (0.1 – 8.5)
	Other Dx, Doppler-US	69.1 (56.5 – 81.6)	53.9 (40.9 – 66.8)	53.3 (40.0 – 66.0)
	Other Dx, no Doppler-US	68.9 (56.4 – 81.4)	54.4 (41.2 – 67.3)	53.4 (40.4 – 66.3)

Legend for table 2 - Bayesian linear regression model output. Level-of-care, medical facility's level of care (primary, secondary); Dx at First Examining Facility, diagnosis at the first examining facility; Transfer Time, time-interval in hours between first examination and examination at the tertiary facility, estimated for all patients as well as for patients with presentation delay (PD) <6 and <3 hours; Doppler-US, request for testicular Doppler-enhanced ultrasonography; HPDI, 0.95 highest posterior density interval.

Figure 3 - Distribution of transfer times according to facilities' level of care (1ary=primary, 2ary=secondary), first diagnosis (dx=torsion, dx=not torsion) and Doppler-US request computed from the Bayesian linear regression model. Horizontal axis, transfer time in hours; vertical axis, probability.



hours) and in the <3 hours (median increase 40.2 hours) subsets. Doppler-US requests had negligible effects on transfer time once controlling for misdiagnosis.

DISCUSSION

In this study, clinical misdiagnosis of testicular torsion at first examination, at either primary or secondary level-of-care facilities, was associated with large increases in inter-hospital transfer time. These long transfer times combined with even longer presentation delays to yield low overall testicular salvage rate (46.1%). The

highest salvage rates were observed among patients first examined at the tertiary facility shortly after symptoms.

Most of our patients (59%) were first examined after 6 hours of symptom's onset. Presentation delay has been reported as the leading cause of organ loss in testicular torsion (21), having been associated with low patient and parental awareness both of the disease and of its limited time frame for treatment. British researchers (11) found that only 30% of their patients sought medical attention within 6 hours of symptoms (46% presented after 12 hours), and 2/3 of those were incognizant that the disease could cause organ

loss. Similarly, American investigators (12) reported that only 1/3 of 479 parents surveyed in a Pediatric Urology clinic had some knowledge about the disease, and an Irish study (13) uncovered that although 56% of parents knew about the disease, just 1/3 were aware of the time frame available for treatment.

Even if the patient rapidly seeks medical attention, the organ can still be lost if the first examining physician does not contemplate the diagnosis of testicular torsion. In our series, misdiagnosis was second only to presentation delay in determining the organ's prognosis-especially in patients presenting before 6 hours of symptoms-by increasing median transfer time by more than a day on average. This influence of patient's first diagnosis on transfer time remained even after accounting for Doppler-US in the regression model. Since the request for supplemental imaging studies must chronologically follow the patient's first examination and initial diagnosis, this finding suggests that Doppler-US mainly acted as a mediator of the effects of first diagnosis on the outcome.

Difficulties with the differential diagnosis of acute testicular disease could be addressed by the dissemination of a predictive tool such as the Testicular Workup for Ischemia and Suspected Torsion (TWIST) score (22, 23), which attributes points to medical history and physical examination findings (testicular swelling=2, hardened testicle=2, cremasteric reflex absent=1, nausea/vomiting=1 and high-riding testis=1), with scores ≤ 2 representing low risk, 3-4 intermediate and >4 high risk for testicular torsion. Patients with high scores should be promptly operated, those with low scores should be followed, and further investigation would only be warranted for patients with intermediate scores (24). Furthermore, the score has high positive and negative predictive values even when used by non-physicians (25).

Inter-hospital transfer may further delay treatment, with repercussions on salvage rates. In our study, even patients with presentation delay <3 hours and correctly diagnosed at primary or secondary facilities had salvage rates 10% lower than those first presenting at the tertiary facility. These findings agree with Bayne's (26), that repor-

ted a positive association between inter-hospital transfer and orchidectomy, especially in boys with presentation delay <24 hours. Likewise, Preece and associates (14) found that patients transferred within 24 hours of symptoms to their tertiary hospital had twice the probability of testicular loss (30%, versus 15% for those first seen at their tertiary hospital). Although investigators from California (15) described comparable salvage rates between patients transferred or examined at their tertiary hospital, the mean time from symptoms to operating room between them differed by only 83 minutes.

Our results show that there is much to improve in the care of our testicular torsion patients. Despite addressing the main cause of organ loss-long presentation delay-attempts to instruct the public about testicular torsion can be complex and expensive to implement, likely requiring large-scale information campaigns. Alternatively, educational efforts aimed at the medical community to increase knowledge about the disease and to improve its diagnosis could be less costly and produce faster results, as envisioned by Friedman and associates (27). These authors developed a Computer-Enhanced Visual Learning tool (accessible from the CEVL tab at www.jpurology.com) that reviews genital male anatomy and differential diagnosis of scrotal emergencies, supplemented with a testicular torsion likelihood calculator that uses as inputs easily obtainable clinical data (but not the TWIST score).

In our series, only patients that presented at the tertiary facility shortly after symptoms had salvage rates $>90\%$, which we attribute to our experience with this disease. Yet, we could not help wondering about the possibility of reproducing these results at the secondary level-of-care, as testicular torsion's diagnosis is eminently clinical and its surgical treatment is not complex. Matter-of-fact, it was often performed by general surgeons before the consolidation of urologic specialty (28). Patients could also benefit from manual detorsion at the emergency setting, a time-tested maneuver (29, 30) within reach of any physician. Already in the 1960s, Dr. Sparks, a medical officer working in the small English town of Rugby, demonstrated that this disease could be successfully treated at a lower level-of-care (31).

Dr. Sparks combined diagnostic shrewdness, ample use of manual detorsion and timely surgical exploration to salvage all but one testicle of his 15 testicular torsion patients—a commendable 93.4% salvage rate.

This study has many limitations. The main one, shared by all retrospective studies, is selection bias, since our database contained only surgically treated testicular torsion patients and did not provide means to identify those clinically treated for other acute scrotal diseases. Selection bias was manifested in the overall low proportion of Doppler-US requests, especially at the tertiary facility, where patients were first assessed by a team attentive to the recommendation to waive supplemental studies after testicular torsion was clinically diagnosed. Recall bias regarding presentation delay should also be considered, since information about symptom's onset is patient/parent-provided, with inherent uncertainty that increases with time. Lastly, since our data comes from the smallest Brazilian state with the highest per capita income, further endowed with a structured public health network, we advise caution in generalizing our results.

CONCLUSIONS

In this large statewide case series, we observed that most testicular torsion patients first presented, after considerable delay, at primary or secondary level-of-care facilities, where they were often clinically misdiagnosed. Misdiagnosis led to the increase in inter-hospital transfer time, and the cumulative effect of these extended presentation delays and transfer times led to a low overall organ salvage rate.

This study provides relevant and previously unavailable contemporary information to apprise our medical - especially urological - communities to the real-world state-of-affairs of testicular torsion assessment and treatment at our public health care system. We hope that this study motivates other investigators to replicate our initiative, in order to provide a wider view of the current situation of testicular torsion care and determine where we should act to improve testicular torsion outcomes.

ABBREVIATIONS

Doppler-US = Doppler-enhanced ultrasonography
 IQR = Interquartile ratio
 HPDI = Highest posterior density interval
 PROCESS = Preferred Reporting of Case Series in Surgery

ACKNOWLEDGEMENT

Prof. Anna Maria Bouchardet Grebot revised the text for grammatical correctness.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Chan JL, Knoll JM, Depowski PL, Williams RA, Schober JM. Mesorchial testicular torsion: case report and a review of the literature. *Urology*. 2009;73:83-6.
2. Favorito LA, Cavalcante AG, Costa WS. Anatomic aspects of epididymis and tunica vaginalis in patients with testicular torsion. *Int Braz J Urol*. 2004;30:420-4.
3. Baruga E, Guyton Munabi I. Case series on testicular torsion: an educational emergency for sub-Saharan Africa. *Pan Afr Med J*. 2013;14:18.
4. Ugwumba FO, Okoh AD, Echetau KN. Acute and intermittent testicular torsion: Analysis of presentation, management, and outcome in South East, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2016;19:407-10.
5. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. *Eur J Pediatr Surg*. 2004;14:333-8.
6. Moschouris H, Stamatiou K, Lampropoulou E, Kalikis D, Matsaidonis D. Imaging of the acute scrotum: is there a place for contrast-enhanced ultrasonography? *Int Braz J Urol*. 2009;35:692-702.
7. Yagil Y, Naroditsky I, Milhem J, Leiba R, Leiderman M, Badaan S, et al. Role of Doppler ultrasonography in the triage of acute scrotum in the emergency department. *J Ultrasound Med*. 2010;29:11-21.
8. Nicoletti RHA, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Brazil), Programa de Informação e Apoio Técnico às Equipes Gestoras Estaduais do SUS (Brazil). Assistência De Média E Alta Complexidade No SUS. Brasília: CONASS; 2007. Available at. < <http://www.rebrats.saude.gov.br/>>

9. Cattolica EV, Karol JB, Rankin KN, Klein RS. High testicular salvage rate in torsion of the spermatic cord. *J Urol.* 1982;128:66-8.
10. Dias Filho AC, Alves JR, Buson Filho H, Oliveira PG de. The Amount of Spermatic Cord Rotation Magnifies the Time-Related Orchidectomy Risk in Intravaginal Testicular Torsion. *Int Braz J Urol.* 2016; 42: 1210-9.
11. Ubee SS, Hopkinson V, Srirangam SJ. Parental perception of acute scrotal pain in children. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96:618-20.
12. Friedman AA, Ahmed H, Gitlin J, Palmer LS. Lack of Parental Awareness in Testicular Torsion. *J Urol.* 2016; 195: e582.
13. Yap LC, Keenan R, Khan J, Cozman C, Dowling C, Cullen I, et al. Parental awareness of testicular torsion amongst Irish parents. *World J Urol.* 2018;36:1485-1488.
14. Preece J, Ching C, Yackey K, Jayanthi V, McLeod D, Alpert S, et al. Indicators and outcomes of transfer to tertiary pediatric hospitals for patients with testicular torsion. *J Pediatr Urol.* 2017;13:388.e1-388.e6.
15. Ramachandra P, Palazzi KL, Holmes NM, Marietti S. Factors influencing rate of testicular salvage in acute testicular torsion at a tertiary pediatric center. *West J Emerg Med.* 2015;16:190-4.
16. Bayne CE, Gomella PT, DiBianco JM, Davis TD, Pohl HG, Rushton HG. Testicular Torsion Presentation Trends before and after Pediatric Urology Subspecialty Certification. *J Urol.* 2017;197:507-15.
17. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing; 2018. Available at: <<https://cran.r-project.org/>>
18. Plummer M. rjags: Bayesian Graphical Models using MCMC [Internet]. 2016. Available at: <<https://CRAN.R-project.org/package=rjags>>
19. Agha RA, Fowler AJ, Rajmohan S, Barai I, Orgill DP; PROCESS Group. Preferred reporting of case series in surgery; the PROCESS guidelines. *Int J Surg.* 2016;36(Pt A):319-323.
20. Agha RA, Borrelli MR, Farwana R, Koshy K, Fowler AJ, Orgill DP; PROCESS Group. The PROCESS 2018 statement: Updating Consensus Preferred Reporting Of CasE Series in Surgery (PROCESS) guidelines. *Int J Surg.* 2018;60:279-282.
21. Nevo A, Mano R, Sivan B, Ben-Meir D. Missed Torsion of the Spermatic Cord: A Common yet Underreported Event. *Urology.* 2017;102:202-206.
22. Barbosa JA, Tiseo BC, Barayan GA, Rosman BM, Torricelli FC, Passerotti CC, et al. Development and initial validation of a scoring system to diagnose testicular torsion in children. *J Urol.* 2013;189:1859-64. Erratum in: *J Urol.* 2014;192:619.
23. Barbosa JA, Denes FT, Nguyen HT. Testicular Torsion-Can We Improve the Management of Acute Scrotum? *J Urol.* 2016;195:1650-1.
24. Manohar CS, Gupta A, Keshavamurthy R, Shivalingaiah M, Sharanbasappa BR, Singh VK. Evaluation of Testicular Workup for Ischemia and Suspected Torsion score in patients presenting with acute scrotum. *Urol Ann.* 2018;10:20-23.
25. Sheth KR, Keays M, Grimsby GM, Granberg CF, Menon VS, DaJusta DG, et al. Diagnosing Testicular Torsion before Urological Consultation and Imaging: Validation of the TWIST Score. *J Urol.* 2016;195:1870-6.
26. Bayne AP, Madden-Fuentes RJ, Jones EA, Cisek LJ, Gonzales ET Jr, Reavis KM, et al. Factors associated with delayed treatment of acute testicular torsion-do demographics or interhospital transfer matter? *J Urol.* 2010;184(4 Suppl):1743-7.
27. Friedman AA, Palmer LS, Maizels M, Bittman ME, Avarello JT. Pediatric acute scrotal pain: A guide to patient assessment and triage. *J Pediatr Urol.* 2016;12:72-5.
28. Thorek M. Torsion of the spermatic cord: report of two cases with review of literature. *Ann Surg.* 1925;81:1142-9.
29. Burkitt R. Torsion of Spermatic Cord: A Plea for Manipulative Reduction. *Br Med J.* 1956;2(4988):345.
30. Dias Filho AC, Oliveira Rodrigues R, Riccetto CL, Oliveira PG. Improving Organ Salvage in Testicular Torsion: Comparative Study of Patients Undergoing vs Not Undergoing Preoperative Manual Detorsion. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 1):811-817.
31. Sparks JP. Torsion of the testis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1971;49:77-91.

Correspondence address:

Aderivaldo Cabral Dias Filho, MD
 Unidade de Urologia,
 Hospital de Base do Distrito Federal
 SHS Quadra 101 Area Especial s/n, 7o andar
 (Secretaria da Unidade de Urologia)
 Asa Sul, Brasília, DF, 70335-900, Brasil
 Telephone. + 55 61 3315-1479 (Unidade de Urologia)
 E-mail: aderivaldo.uro@gmail.com

Pediatric Emergency Care

Testicular Torsion Patients Should Be Manually Detorsed at Diagnosis: A Propensity Score Matched Analysis of the Influence of Interhospital Transfer and Surgical Wait Times on Surgical Organ Salvage Introduction

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Testicular Torsion Patients Should Be Manually Detorsed at Diagnosis: A Propensity Score Matched Analysis of the Influence of Interhospital Transfer and Surgical Wait Times on Surgical Organ Salvage Introduction
Article Type:	Original Research Article
Keywords:	Testicular torsion; manual detorsion; surgical wait time; interhospital transfer time; propensity score matching
Corresponding Author:	Aderivaldo Cabral Dias Filho, M.D. Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal Brasília, DF BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Aderivaldo Cabral Dias Filho, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Aderivaldo Cabral Dias Filho, M.D. Pedro Rincon Cintra da Cruz, M.D. Cassio Luis Zanettini Riccetto, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Objetives: To assess organ salvage in testicular torsion patients submitted to manual detorsion according to interhospital transfer and surgical wait times. Material and Methods: Retrospective analysis of consecutive surgically treated testicular torsion patients between 2012-2018. We compared testicular surgical salvage in testicular torsion patients submitted to manual detorsion either at clinical diagnosis (immediate detorsion), or after interhospital transfer from lower level-of-care facilities (delayed detorsion), and estimated the influence of interhospital transfer and surgical wait times on outcomes. Analysis included Bayesian logistic regression after propensity score matching. We excluded patients first examined at off-State and private facilities, with pre-diagnostic time >24 hours, not initially diagnosed with testicular torsion or not submitted to manual detorsion at any time. Results: One hundred and sixty-two patients (median age 15.8 years-old) fulfilled inclusion criteria. Median pre-diagnostic, transfer and surgical wait times were respectively 4.9, 2.4 and 4.3 hours, with 58 patients undergoing immediate and 104 delayed detorsion. Propensity score matching for pre-diagnostic and surgical wait times paired 58 immediate with 40 delayed detorsion patients, with corresponding surgical salvage rates of 54/58 (93%) and 33/40 (82%). Forty-seven (29%) patients still had torsion at surgery. Transfer time was inversely associated with testicular salvage, with median 13% greater probability of an unfavorable outcome for each hour of transfer time. Similarly, each hour of surgical wait time decreased surgical salvage by 6%. Conclusion: Immediate detorsion led to improved surgical outcomes in testicular torsion patients. Because of residual torsion, surgery for detorsed patients should not be postponed.

Separate Title Page - Include all Identifying Author Information

**Testicular Torsion Patients Should Be Manually Detorsed at Diagnosis: A Propensity Score
Matched Analysis of the Influence of Interhospital Transfer and Surgical Wait Times on Surgical
Organ Salvage**

Aderivaldo Cabral Dias Filho, M.Sc., M.D. Urological Unit, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brazil; Department of Surgery (Urology), State University of Campinas, Campinas, Brazil.

Pedro Rincon Cintra da Cruz, M.D. Urological Unit, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brazil; Department of Surgery (Urology), Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brazil.

Cassio Luis Zanettini Riccetto, M.D., Ph.D. Department of Surgery (Urology), State University of Campinas, Campinas, Brazil.

Corresponding author:

Aderivaldo Cabral Dias Filho, M.Sc, M.D.

Unidade de Urologia (Urological Unit)

Hospital de Base do Distrito Federal

Address:

SHS Quadra 101 Area Especial s/n, 7º andar (Secretaria da Unidade de Urologia)

Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, Brazil

Postal Code 70335-900

Telephones:

+55 (61) 33151479 (Unidade de Urologia, Urological Unit)

+55 (61) 33467383 (Private Office)

+55 (61) 981548650 (Private Cell Phone)

E-mails:

uohbdf@gmail.com (Unidade de Urologia)

aderivaldo.uro@gmail.com (Private e-mail)

There were no extra-institutional sources of funding nor any other type of support for this study.

Manuscript

**Testicular Torsion Patients Should Be Manually Detorsed at Diagnosis: A Propensity Score
Matched Analysis of the Influence of Interhospital Transfer and Surgical Wait Times on
Surgical Organ Salvage**

Introduction

Acute intravaginal testicular torsion (henceforth, testicular torsion) must be rapidly diagnosed and treated, as the disease swiftly leads to hemorrhagic infarction. By virtue of the limited time-frame for its treatment, testicular torsion is a common cause of organ loss, especially in young men and boys undergoing puberty.^{1,2}

While there is ample agreement that the standard-of-care for testicular torsion is immediate surgical exploration right after clinical diagnosis,³ patients are often first examined at facilities unable to provide prompt definitive surgical treatment,⁴⁻⁶ and their subsequent referral and transfer lengthens testicular ischemia, adversely affecting testicular salvage rates.^{4,7} Also, in busy tertiary hospitals, definitive surgical treatment can be delayed due to the lack of immediate operating room availability, which might have been allocated to more severe, life-threatening cases. In these scenarios, emergency room manual detorsion of the rotated testicle (from now on, manual detorsion), which can potentially reduce or altogether halt the progression of ischemic injury, arises as an option to mitigate ischemic injury.

The clinical impact of manual detorsion is difficult to ascertain in observational studies, notwithstanding its biological plausibility and encouraging reports.⁸⁻¹⁰ The main culprit is selection bias: Physicians might be more predisposed to attempt manual detorsion in patients with more favorable clinical features, i.e. less inflammation. Current scientific orthodoxy would recommend this matter to be investigated with a prospective study comparing outcomes between patients randomly allocated to either undergo or not undergo manual detorsion. We could not, however, find any such study, nor records of ongoing clinical trials addressing this question.^{11,12}

Yet, one could try to circumvent selection bias in an observational study of the effect of manual detorsion by restricting analysis to patients in whom the maneuver was attempted at different moments in their clinical course. Patients submitted to manual detorsion after interhospital transfer from lower level-of-care facilities would be the most likely candidates for the maneuver at an earlier time, should they have presented at a facility in which manual detorsion would be immediately performed. Such strategy should result in a set of patients with similar clinical characteristics, that would mainly differ with respect to the additional ischemia time consequent to interhospital transfer in those that were clinically diagnosed at lower level-of-care facilities.

Since our 2016-2017 study on manual detorsion⁹ we have set as a clinical guideline in our unit that, in order to alleviate testicular ischemia as soon as possible, manual detorsion should be attempted in all clinically diagnosed testicular torsion patients with <24 hours of symptoms, whether they were transferred from lower level-of-care facilities or presented directly to our emergency department. Thus, we sought to compare surgical outcomes between these patients, with the goal of estimating the influences of interhospital transfer time (transfer time) and surgical wait time on testicular surgical salvage. In this endeavor, we took advantage of causal graphical methods,¹³ and recently developed propensity score matching algorithms,¹⁴ in order to reduce confounding associated with observational studies.

Patients and Methods

Study Population

After Institutional Board Review approval (process number CAAE 45229515.6.0000.5553), we retrospectively identified all consecutive patients surgically treated for testicular torsion in our unit from January 2012 until January 2018. Since we only try manual detorsion in patients with time from symptoms to clinical diagnosis (pre-diagnostic time) <24 hours, those with pre-diagnostic time >24 hours were excluded from analysis, as well as those transferred from private and Off-State facilities, as these patients' records lacked the time-stamps of their first clinical assessment. We also excluded patients that received any first clinical diagnosis other than testicular torsion, or that were not submitted to manual detorsion at any time during their clinical course.

Variable Recovery and Definitions

Continuous predictor variables included age; pre-diagnostic time, defined as the number of hours between symptoms and clinical assessment, as recovered from electronic medical records; transfer time, defined as the number of hours between first clinical assessment and examination at the tertiary facility, with transfer time for patients first examined at the tertiary facility being equal to zero by definition; surgical wait time, defined as the time-interval in hours from clinical assessment at the tertiary facility and skin incision. Pre-detorsion time was defined as the arithmetic sum of pre-diagnostic time and transfer time. The magnitude of rotation (in Degrees) in both manual detorsion was included as a continuous predictor. Categorical predictors included

attempted manual detorsion (yes, no), and whether the maneuver was considered successful by the attending physician (yes, no).

Detorsion was always attempted with the patient supine, under non-opioid analgesia (but without a spermatic cord block), by first turning the testis inward-outward — or outward-inward, if physical resistance was met or pain increased — for as much as needed to relieve residual pain and restore the normal aspect of the scrotum at physical examination. Detorsion attempts that neither restored the normal aspect of the scrotum nor relieved pain were recorded as unsuccessful.

The main outcome variable was categorical: Whether the testis was salvaged or not salvaged at surgery. The organ was considered salvageable when, after surgical detorsion, there were either clear signs of reperfusion at direct inspection, or when the surgeon observed bright red arterial bleeding from the testicular parenchyma after a 3 to 5 mm cold knife incision in the tunica albuginea, after immersing the organ in saline at 37 °C for 20 minutes (the time it took for contralateral orchidopexy). A secondary outcome variable was the magnitude of rotation of the testis at surgical exploration, defined as the amount of detorsion (in Degrees) needed to restore the organ to its normal position without any sign of residual torsion of the spermatic cord.

Statistical Analysis and Software

Continuous variables were described by their means and interquartile ratios (IQR), and categorical variables by their frequencies. Kruskal-Wallis', Pearson's Chi-Squared and Fisher's exact tests were used for bivariate analysis.

Surgical outcomes between patients submitted to manual detorsion at diagnosis (treated) and patients in which manual detorsion was only attempted after interhospital transfer (controls) were compared after propensity score matching.¹⁴ Covariates to determine the distance measure for matching were selected after graphical analysis of a putative causal model expressed through a directed acyclical graph.

The effect size of transfer time on surgical testicular salvage was assessed with weighted Bayesian logistic regression (case weights provided by the matching algorithm). Results were presented in terms of expected probabilities of testicular salvage with different values of transfer time, obtained through 300 000 samples from posterior probability distributions. A Bayesian logistic model including pre-detorsion time as a covariate was used to assess the influence of surgical wait time in surgical outcomes. Regression results were summarized by their medians and 95% highest density probability intervals (HDPI). Statistical analysis was conducted within the R statistical language environment,¹⁵ using the MatchIt¹⁶ and Zelig¹⁷ libraries.

Reporting Guideline

This report was written in accordance with PROCESS guidelines.¹⁸

Results

Patient Characteristics and Bivariate Analysis

Out of 603 patients surgically treated for testicular torsion during the study period, 162 (162/603, 26.9%; median age 15.8 years-old; IQR 14.5, 18.6 years-old) met inclusion criteria (Figure 1 displays the flowchart the study population). Overall, median pre-diagnostic time was 4.9 hours, median transfer time for patients clinically diagnosed at lower level-of-care facilities was 2.4 hours and median surgical wait time was 4.3 hours (Table 1). Two thirds of the patients (104/162, 64.2%) were clinically diagnosed at lower level-of-care facilities and were only submitted to manual detorsion, after a median transfer time of 2.4 hours, at the tertiary facility. However, three patients diagnosed at lower-of-care facilities were immediately detorsed (3/107, 2.8%). Aside from the fact that the maneuver was reported to be successful, we had no further details of its performance, although we assume that detorsion was performed as in our unit, for these three patients were examined by former residents of ours. These patients' transfer times were equaled to zero, and we computed their surgical wait times from detorsion until surgery. Henceforth, we classified patients detorsed at clinical diagnosis as having undergone immediate detorsion, whereas those only detorsed after referral and transfer were classified as having undergone delayed detorsion.

Manual detorsion was mostly reported as having been successful (140/162, 86.4%). Most manual detorsions were performed inward-outward (86/121, 71.1%) for median 360° (IQR 360°, 540°). Except for the direction and amount of manual detorsion, for which we had recorded

values for 121 (87%) patients, there were no missing values in the study variables. Other characteristics of the study population are shown in Table 1.

Patients submitted to immediate detorsion had similar variables' distributions as those with delayed detorsion (Table 2), except for pre-diagnostic time, which was longer in those immediately detorsed (median 6.5 v.s. 3.5 hours, $P<0.001$, Kruskal-Wallis' test). Residual torsion was found in 47 patients (29%), being less than 360° in half of them (24/47, 51.1%). Residual torsion (any amount) was often found in patients in which detorsion was considered unsuccessful (16/22, 72%), than in those in which the maneuver was considered successful (31/140, 22.1%; $P<0.001$, Pearson's Chi-Squared test).

Propensity Score Matching

Graph analysis indicated that estimation the direct effect of transfer time on testicular salvage required adjustment for pre-diagnostic time and surgical wait times. These variables were thus used to compute propensity scores.

Logistic Regression Analyses

For the estimation of the influence of transfer time on surgical outcome, 58 treated patients were matched with 40 controls (Table 3). Each added hour of transfer time was associated with a median 13% (HPDI 7–21%) decrease in the probability of testicular surgical salvage, so that from one to six hours of transfer time the median probability of salvage fell from 87% to 61% (Figure 2A). Surgical wait time also led to decreases in the probability of surgical salvage. Each

added hour of surgical wait time lead to a median 6% (HPDI 3–10%) decrease in the probability of testicular surgical salvage (Figure 2B).

Discussion

We observed that clinically diagnosed testicular torsion patients that underwent manual detorsion at diagnosis had better surgical outcomes than patients submitted to the maneuver after interhospital transfer. Each hour added to interhospital transfer time decreased the median probability of a favorable outcome by 13%, so that after six hours the median probability of surgically salvaging the organ fell from 87 to 61%. Because of residual (or recurrent) torsion, which was found in 47 patients (29%), surgical wait times also decreased the probability of testicular surgical salvage by a median of 6% per hour.

These differences in the expected probabilities of testicular salvage between immediate versus delayed detorsed patients and controls were not unexpected, and stems from the mechanism of action of manual detorsion: Reduction or elimination of testicular rotation, mitigating or interrupting the progression of ischemic injury. Thus, when one compares testicular salvage between patients submitted to the maneuver at different time points in their clinical (pre-operative) course, what is actually being compared are the outcomes between patients with different durations of ischemic injury. In fact, it should be anticipated that these differences in outcomes should grow larger and larger with longer transfer wait times, as testicular ischemia proceeds unchecked while the patient is in transit.

Manual detorsion should be especially advantageous when testicular torsion is diagnosed in facilities unable to provide definitive treatment, which will be forestalled due to referral and interhospital transfer.^{4,7} In fact, three of our patients were manually detorsed by the referring physician, and surgical salvage was possible in all these cases (these patients took 2.3, 8.7 and

10.3 hours to reach our facility). Yet, the only two other mentions to manual detorsion performed by referring physicians comes from Sparks' 1971¹⁹ and Cattolica's 1982 reports.²⁰ Cattolica not only observed that all organs submitted to pre-operative manual detorsion were salvaged, but also that in three patients manual detorsion was performed by the referring physician. Sparks, a general practitioner from Rugby, England, salvaged 14 of 15 torsed testis through ample use of manual detorsion and timely surgery.

Although some authors have argued that effective manual detorsion converts an emergency case into an urgent or semi-elective one,^{8,10,21} the maneuver does not avert indication for immediate surgery, for there is substantial risk of residual or immediately recurring (a phenomenon we witnessed several times) torsion and prolongation of testicular ischemic injury. A third of our detorsed patients exhibited residual torsion at surgery, and a significant proportion of our successfully detorsed patients still had torsion at surgery (31/140, 22.1%). Similar proportions of residual torsion and found across the literature. In our previous report, 20/72 (27.8%) patients presented with residual torsion,⁹ and Sessions²² found residual torsion in 32% of her patients. Even with Doppler-enhanced ultrasound monitoring, Uribe²¹ noticed that 3 of his 16 patients (19%) still had some degree of torsion at surgery. Therefore, we strongly advise the attending physician not to give in to the temptation of considering the patient in which manual detorsion was successful as treated. Furthermore, one should bear in mind that testicular torsion is a common cause of litigation.²³

Even though presentation delay remains the main prognostic factor in testicular torsion,²⁴ we deem as sound policy not to forgo efforts to halt or extenuate testicular ischemic injury as soon as possible. Yet, the shrinking participation of the urologic specialty in medical school

curricula in the last decades²⁵ poses a barrier not only to a wider adoption of manual detorsion, but also to further improvements in the care of testicular torsion patients. Indeed, it seems legitimate to entertain that in-depth discussions of the disease's pathophysiology, epidemiology, differential diagnosis, and above all, of the limited time frame for treatment during medical training could go a long way towards enhancing diagnostic accuracy and expediting treatment.

We should not, however, idly wait for medical school curricula restructuring. Adoption of diagnostic tools such the TWIST score,²⁶ as well as online resources such as the one developed by Friedman and associates²⁷ — which review the anatomy of the male genital tract and differential diagnosis of testicular torsion — would be most valuable to all involved in the care of these patients. To these educational efforts the representatives of the urologic community should provide information, and perhaps training,^{10,28} in manual detorsion, a simple maneuver (mastered by our residents in their first weeks of training) that was often performed by general surgeons before the urologic specialty was consolidated.²⁹

Some methodological aspects of this study might be unfamiliar to the reader and deserve commentary. Causal graphs such as ours (Supplemental Figure 1) provide a transparent means for the investigator to state the study's causal model, and are useful to select variables for adjustment to minimize confounding.¹³ In this very study one could observe the effects of matching: If we overlooked the differences in pre-diagnostic times between patients that underwent immediate versus delayed detorsion, we would erroneously conclude that transit time had no effect on surgical outcomes. We also remark that causal graph theory is at the forefront of analytical methodology,³⁰ with applications not only in Medicine (especially in Epidemiology), but also in Artificial Intelligence, Economics and Social Studies.

Legends for Figures

Figure 1: Flowchart of the study population. TT, testicular torsion; Dx, clinical diagnosis; MD, emergency room manual detorsion.

Figure 2: **A**, left: Probability of testicular surgical salvage according to interhospital transfer time. **B**, right: Probability of testicular surgical salvage according to surgical wait time. Confidence interval bands at 80, 90 and 95%.

Legends for Supplemental Figures

Supplemental Figure 1: **A**, left: Directed acyclical graph of our causal model. **B**, right: Directed acyclical graph of our causal model indicating variables to adjust for.

Supplemental Figure 2: Distribution of propensity scores after matching, with points sizes

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;fig_1.tif](#)

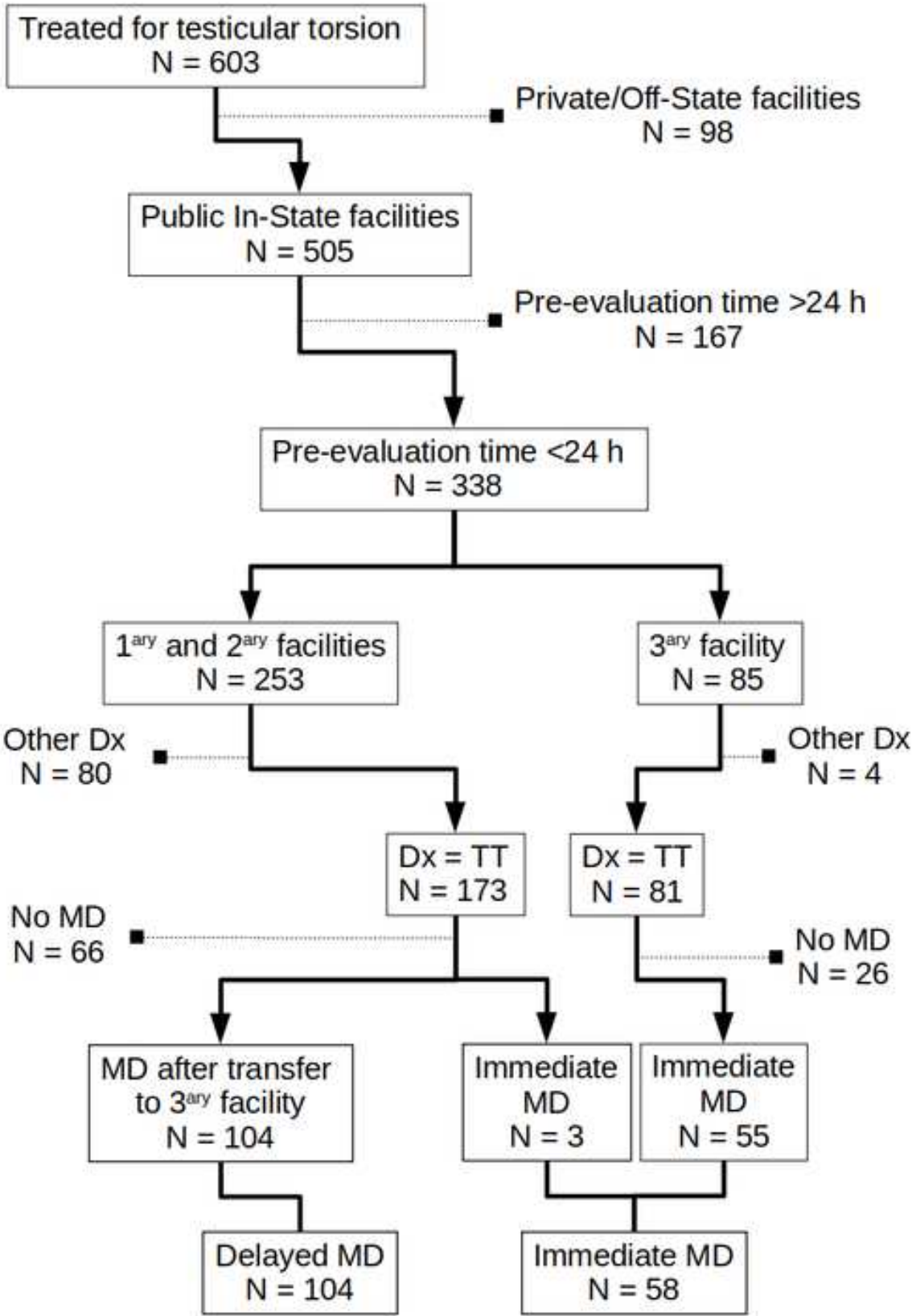
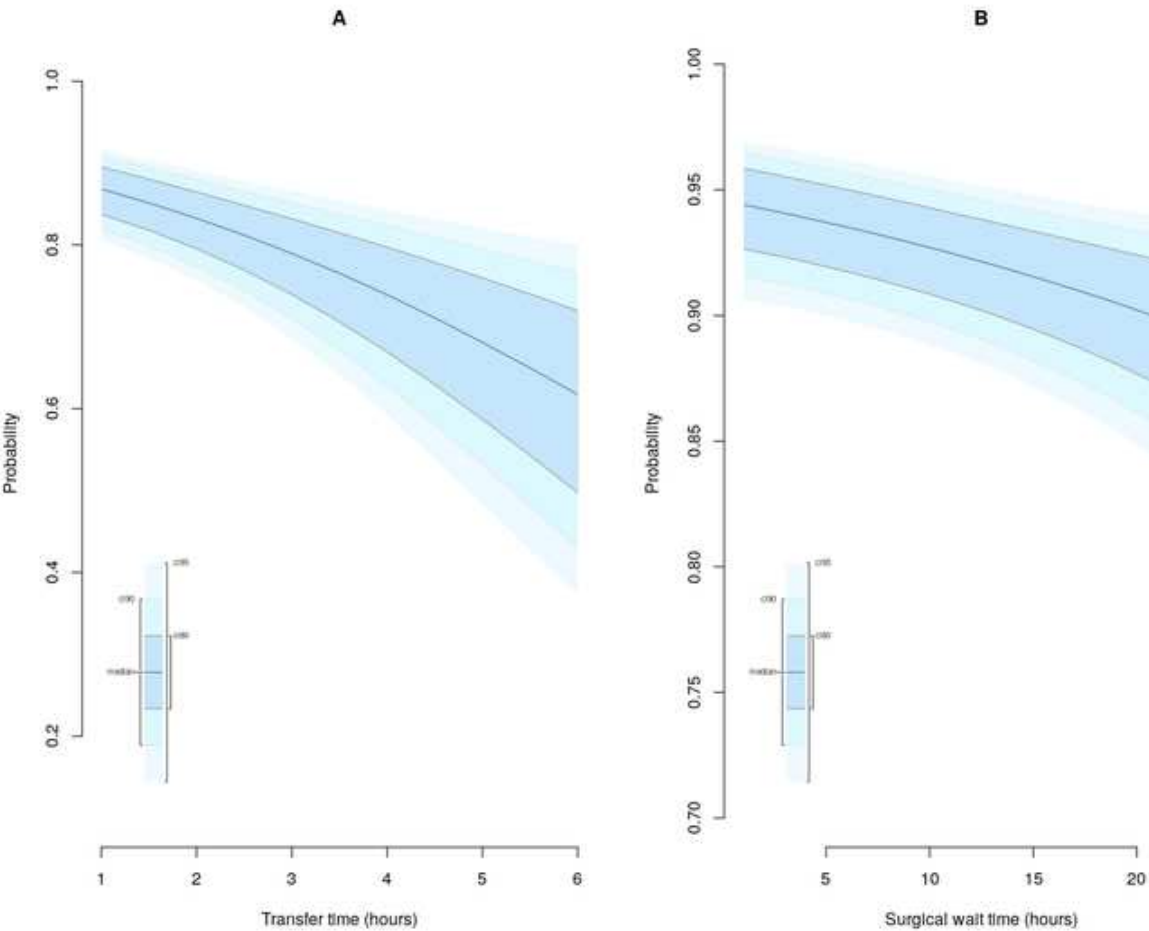


Figure 2 [Click here to access/download;Figure;fig_2.tiff](#)



Tables

TablesTable 1

Overall study population characteristics

N = 162	
Variable	Median (IQR)
Age (years)	15.8 (14.5, 18.6)
Pre-evaluation time (hours)	4.9 (2.5, 8.1)
Transfer time* (hours)	2.3 (1.5, 3.6)
Surgical wait time (hours)	4.3 (2.4, 8.8)
Rotation in manual detorsion (Degrees)	360° (360°, 540°)
Rotation at surgery (Degrees)	0° (0°, 180°)
N (%)	
Level-of-care of first examining facility**	Primary 22 (13.6%)
	Secondary 85 (52.5%)
	Tertiary 55 (34%)
Successful detorsion	140 (86.4%)
Surgical salvage	149 (92%)

Legend for table 1: Pre-diagnostic time: time from symptoms to clinical diagnosis; Transfer time: time from clinical diagnosis to examination at the facility where manual detorsion was attempted; Surgical wait time: time from manual detorsion to surgery; Rotation in manual detorsion: Degrees of rotation effected in manual detorsion; Rotation at surgery: Degrees of rotation found at surgery; Level-of-care

of first examining facility: Level-of-care of the facility where the patient was clinically diagnosed with testicular torsion; Successful detorsion: whether the maneuver was considered successful by the attending physician; IQR, interquartile ratio.

* Computed for patients clinically diagnosed at primary and secondary level-of-care facilities.

** Manual detorsion was attempted at lower level-of-care facilities in 3 patients (3/107, 2.8%).

Table 2

Distribution of variables by moment of detorsion (immediate or delayed), before propensity-score matching.

Variable	Delayed (N = 104)	Immediate (N = 58)	P	Test
	Median (IQR)	Median (IQR)		
Age (years)	15.8 (14.3, 18.4)	16.0 (14.5, 19.2)	0.82	KW
Pre-evaluation time (hours)	3.5 (2.0, 6.3)	6.5 (4.3, 9.2)	<0.001	KW
Transfer time* (hours)	2.4 (1.6, 3.8)	0	<0.001	KW
Surgical wait time (hours)	4.4 (2.3, 8.3)	4.5 (2.5, 8.9)	0.63	KW
Rotation in manual detorsion (Degrees)	360° (360°, 540°)	360° (360°, 540°)	0.47	KW
Rotation at surgery (Degrees)	0° (0°, 180°)	0° (0°, 0°)	0.20	KW
	N (%)	N (%)		
Successful detorsion	89 (85.6%)	51 (87.9%)	0.86	CS
Surgical salvage	95 (91.3%)	54 (93.1%)	0.93	F

Legend for Table 2: Pre-diagnostic time: time from symptoms to clinical diagnosis; Transfer time: time from clinical diagnosis to examination at the facility where manual detorsion was attempted; Surgical wait time: time from manual detorsion to surgery; Rotation in manual detorsion: Degrees of rotation effected in manual detorsion; Rotation at surgery: Degrees of rotation found at surgery; Level-of-care of first examining facility: Level-of-care of the facility where the patient was clinically diagnosed with testicular torsion; IQR, interquartile ratio; KW: Kruskal-Wallis' test; CS: Pearson's Chi-Squared test; F: Fisher's exact test.

* Computed for patients clinically diagnosed at primary and secondary level-of-care facilities.

Table 3

Distribution of variables by moment of detorsion (immediate or delayed), after propensity-score matching.

	Delayed (N = 40) Median (IQR)	Immediate (N = 58) Median (IQR)	P	Test
Age (years)	15.8 (14.7, 19.2)	16 (14.6, 19.2)	0.74	KW
Pre-evaluation time (hours)	5.7 (3.8, 9.2)	6.5 (4.3, 9.2)	0.63	KW
Transfer time* (hours)	2.1 (1.6, 3.5)	-	<0.001	KW
Surgical wait time (hours)	4.8 (2.3, 8.6)	4.5 (2.5, 8.9)	0.91	KW
Rotation in manual detorsion (Degrees)	360° (360°, 585°)	360° (360°, 495°)	0.75	KW
Rotation at surgery (Degrees)	0° (0°, 360°)	0° (0°, 0°)	0.03	KW
Successful detorsion (N, %)	33 (82.5%)	51 (87.9%)	0.28	CS
Surgical salvage (N, %)	33 (82.5%)	54 (93.1%)	0.12	F

Legend for Table 3: Pre-diagnostic time: time from symptoms to clinical diagnosis; Transfer time: time from clinical diagnosis to examination at the facility where manual detorsion was attempted; Surgical wait time: time from manual detorsion to surgery; Rotation in manual detorsion: Degrees of rotation effected in manual detorsion; Rotation at surgery: Degrees of rotation found at surgery; IQR, interquartile ratio; KW: Kruskal-Wallis' test; CS: Chi-Squared test; F: Fisher exact test.

*Transfer time = 0 for patients submitted to manual detorsion at clinical diagnosis.

Capítulo 6

Discussão

Como os artigos dos capítulos precedentes se baseiam no mesmo *dataset*, parece apropriado abordar-mos seus aspectos metodológicos em comum: análise gráfica causal e inferência Bayesiana. A primeira esteve presente em ambas as análises, embora, no primeiro artigo, apenas de forma implícita.

Uma simples menção à análise gráfica causal, conquanto atenda à limitação de espaço imposta aos e pelos periódicos, é insuficiente para uma mínima apreciação de sua natureza, assim como da maneira que a empregamos. Assim, nossa discussão se voltará, primeiro, para esse tema, para depois se voltar para a inferência Bayesiana, e começaremos definindo¹ um conceito operacional de causa².

6.1 Um conceito operacional de causa

Para obtermos vantagem da análise gráfica que se segue, definimos causa como *resposta*. Dizemos que A causa B , $A \rightarrow B$, quando, ao modificarmos A , vemos uma modificação em B , não havendo, quanto a tal modificação, limitações do mapeamento de A para B . Ou seja, com: $f(\bullet) : A \rightarrow B$, B se constitui na resposta para A por uma função $f(\bullet)$, seja esta linear ou não-linear. Nesse sentido, o conceito de causa se sobrepõe à definição Aristotélica de *causa eficiente*, uma causa que atualiza (realiza) uma potencialidade³.

Não podemos deixar de comentar que nossa análise gráfica causal⁴ representa tão-somente um recurso analítico, que não dispensa conhecimento da matéria-fonte. Postulados acerca de causas exigem

¹Circumambulando, talvez.

²Textos de interesse para o leitor curioso sobre aspectos filosóficos de causalidade em ciência são McKay Illari, Russo e Williamson (2011, p. 26–125), assim como Bunge (2011). Cartwright (2007) provê uma discussão honesta das limitações da análise gráfica causal. Como sempre, pode-se retornar à primeira e melhor fonte, Aristóteles (2013, livro II seção 3).

³Feser (2019) discute extensamente os pressupostos e implicações desta matéria na prática científica.

⁴E análise gráfica causal *tout court*, apesar de sua defesa pelo seu principal proponente (PEARL, 2000).

um modelo mental indutivo muito além desse recurso⁵, que é, acima de tudo, heurístico. Também se ressalta que há, inegavelmente, causas — desconhecidas ou imensuráveis — antecedentes às enumeradas nos gráficos, que, entretanto, não invalidam nem caráter tampouco resultados da nossa análise⁶.

6.2 Análise gráfica causal

Inferência e descoberta gráfica causal situam-se em um nexo disciplinar, com aplicações em Epidemiologia, Economia e, sobretudo, Ciência da Computação (SPIRITES, 2010; GLYMOUR; ZHANG; SPIRITES, 2019), e nosso objetivo é dar ao leitor o essencial para apreciação de nossa análise. Um tratamento abrangente do tema pode ser lido em Pearl (2000). Para aqueles com menos tempo a disposição, recomenda-se Pearl, Glymour e Jewell (2016), ou mesmo Spirtes e Zhang (2016)⁷.

6.2.1 Componentes de gráficos causais

Um **gráfico** consiste em um conjunto de **vértices**, ou **nodos**, que representam variáveis, e um conjunto de **arestas**, ou **ligações** L que conectam pares de nodos a existência de relações. Nodos são **adjacentes** quando existe uma ligação, sem participação de outros nodos, entre eles (uma ligação direta); estas ligações podem ser representadas por setas, quando se supõe a existência tanto de uma relação causal quanto de sua direção (ligações **direcionadas**). Ligações **não-direcionadas** — quando não se conhece o sentido da causalidade, ou mesmo se há variáveis latentes U influenciando ambas as variáveis em questão — são representadas por linhas. Assim, a conjectura, ou *de facto* inexistência de efeito causal no gráfico causal se traduz pela ausência de ligações, direcionadas ou não, entre nodos.



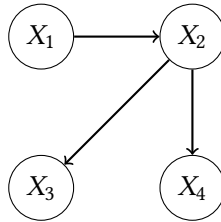
Uma **via**, ou **rota**, é um caminho independente de direcionalidade, através de dois ou mais vértices, que então se dizem **conectados**. Uma **via direcionada** é uma rota que segue o sentido das setas entre

⁵Relações em gráficos causais são, segundo Cartwright (2007), rarefeitas (*thin*), em contraste com relações densas (*thick*), transmitidas por escolhas vernaculares. No nosso primeiro estudo, poder-se-ia dizer que o erro diagnóstico no primeiro exame *retarda* a avaliação do paciente no hospital terciário, ou mesmo que ele *prolonga* o tempo de isquemia testicular; palavras já trazem, em si, a relação causal, que foi, não obstante, observada por nós de forma quantitativa.

⁶Por exemplo: podemos afirmar que um cálculo ureteral causa cólica ureteral, *calculo* → *dor*. Essa relação causal pode ser expandida para *calculo* → *obstr* → *dor*, ou, ainda, *calculo* → *obstr* → *pressao ureteral* → *ativ vias nociceptivas* → *dor*. Todas essas vias causais são analicamente válidas. A escolha da via causal depende do nível de análise desejado, ou possível.

⁷Outras opções são Shrier e Platt (2008), Petersen e van der Laan (2014) e Rohrer (2018), textos bem didáticos.

os vértices. No gráfico abaixo, temos as vias $X_1 \rightarrow X_2$; $X_2 \rightarrow X_3$; $X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow X_3$; $X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow X_4$; $X_1 \leftarrow X_2$; $X_2 \leftarrow X_3$; $X_2 \leftarrow X_3$; $X_1 \leftarrow X_2 \leftarrow X_3$; $X_1 \leftarrow X_2 \leftarrow X_4$;, mas apenas a primeira metade destas vias, $X_1 \rightarrow X_2$; $X_2 \rightarrow X_3$; $X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow X_3$; $X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow X_4$, é direcionada. Um gráfico é denominado **direcionado** quando todas as suas ligações são direcionadas.

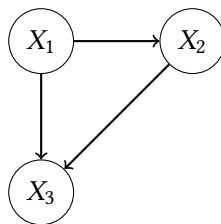


A um gráfico que não contém ciclos⁸ (e.g., $X_1 \rightarrow X_2, X_2 \rightarrow X_1$) dá-se o nome GRÁFICO ACÍCLICO DIRECIONADO, ou **GAD**⁹.

6.2.2 Relações entre nodos

Todo GAD tem pelo menos uma **raiz**, um nodo sem antepassados, e um **sumidouro**, um nodo sem descendentes¹⁰. Nas outras relações entre nodos, emprestam-se os termos genealógicos: pais, filhos, consortes, família.

Uma família é um conjunto de nodos com seus pais (no gráfico abaixo, $\{X_3, X_2, X_1\}, \{X_2, X_1\}$). Consortes têm um filho em comum, mesmo que um siga ou anteceda o outro na via causal, i. e. (X_1 e X_2):



⁸Processos de retroalimentação, causalidade mútua.

⁹*Directed acyclical graphs*, DAG; além disso, se os termos dos erros das variáveis forem independentes, temos um **gráfico acíclico direcionado Markoviano**; com erros não-independentes, temos um **gráfico acíclico direcionado semi-Markoviano**

¹⁰*Root, sink.*

6.3 Propriedades Markovianas

Além de fornecer um meio de expressão de conjecturas e suposições acerca de fenômenos em investigação, GADs representam, de forma sintética, distribuições conjuntas de probabilidade. Supondo que temos um modelo probabilístico associado a uma distribuição $\mathcal{P}$ de n variáveis aleatórias X , e lembrando a regra da corrente do cálculo de probabilidades:

$$P(x_1, x_2, x_3, \dots, x_{n-1}, x_n) = P(x_n | x_{n-1}, x_{n-2}, \dots, x_2, x_1)$$

podemos decompor $\mathcal{P}$ em:

$$\mathcal{P}(x_1, x_2, \dots, x_{n-1}, x_n) = \prod_j \mathcal{P}(x_j | x_1, x_2, \dots, x_{j-1}) \quad (6.1)$$

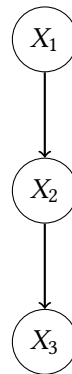
Supondo que X_j não dependa de todas as outras variáveis que as precedem (como acima), mas apenas das que **imediatamente** as precedem¹¹. Chamando essas variáveis¹² pa_j , temos:

$$\mathcal{P}(x_j | pa_j) = \mathcal{P}(x_j | x_1, x_2, \dots, x_{j-1}) \quad (6.2)$$

e denominamos pa_j os **pais Markovianos** de x_j . Com um gráfico $\mathcal{G}$ e uma distribuição $\mathcal{P}$ que admite uma fatorização como a demonstrada acima, dizemos, sem perda de generalidade, que este gráfico $\mathcal{G}$, e que esta distribuição $\mathcal{P}$ são **parentes Markovianos**. Por exemplo, a distribuição:

$$\mathcal{P}(X_3, X_2, X_1) = \mathcal{P}(X_3 | X_2) \mathcal{P}(X_2 | X_1) \mathcal{P}(X_1)$$

é parente Markoviana de:



¹¹Daí o termo Markoviano. A propriedade Markoviana é descrita como dependência probabilística apenas do estado imediatamente anterior.

¹²Pais ou *parents*.

Por último, definimos a condição Markoviana ordenada, que depois nos será útil:

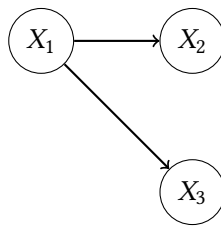
Para uma distribuição probabilística $\mathcal{P}$ ser parente Markoviana do GAD G é necessário e suficiente que cada variável, condicionada aos seus pais, seja independente de todos suas predecessoras em um determinado ordenamento das variáveis em acordo com as disposição das vias causais, i. e. das setas de G .

6.3.1 As três estruturas elementares

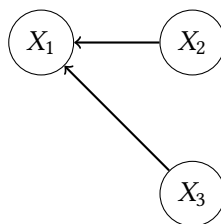
Qualquer GAD pode ser decomposto em três estruturas elementares (PEARL, 2000): a cadeia, ou corrente; a bifurcação; e a confluência, ou colisão.

A CORRENTE ou CADEIA tem uma variável interposta, e no mesmo sentido causal, de outras duas – e. g. X_2 no gráfico anterior.

A BIFURCAÇÃO tem uma variável como causa comum a duas outras:



Na COLISÃO ou CONFLUÊNCIA duas variáveis causam uma terceira:



6.3.2 Separação direcional

Diz-se que uma via ou rota r está DIRECIONALMENTE SEPARADA, ou DIRECIONALMENTE BLOQUEADA, por um conjunto Z de nodos se, e apenas se:

1. r contém uma corrente $x_1 \rightarrow x_2 \rightarrow x_3$ ou uma bifurcação $x_1 \leftarrow x_2 \rightarrow x_3$, de forma que o nodo intermediário x_2 está em Z , $x_2 \in Z$, ou
2. r contém uma colisão $x_1 \rightarrow x_2 \leftarrow x_3$ tal que nem o nodo intermediário x_2 tampouco nenhum de seus descendentes está em Z , $x_2 \notin Z$.

O conjunto Z apenas separa direcionalmente (d-separa) X de Y se, e somente se, Z bloqueia todas as rotas de qualquer nodo em X de qualquer nodo em Y . Conforme a notação habitual da estrutura de resultados potenciais — que logo veremos — temos, para qualquer subconjuntos de nodos X_1, X_2, X_3 em um GAD G e para a função probabilística $\mathcal{P}$, que:

$$(X \perp\!\!\!\perp T \mid Z)_G \implies (X \perp\!\!\!\perp T \mid Z)_{\mathcal{P}} \quad (6.3)$$

Sempre que G e $\mathcal{P}$ forem compatíveis. Além disso:

$$(X \perp\!\!\!\perp T \mid Z)_{\mathcal{P}} \exists \forall G : (X \perp\!\!\!\perp T \mid Z)_G$$

6.3.3 Critério da via retrógrada (*backdoor criterion*)

Estamos curiosos em saber o resultado de determinada intervenção $do(X = x)$, em que x é um valor realizado da variável aleatória X , no conjunto de variáveis resposta Y . Em outras palavras, nosso interesse é estimar $P(y|\hat{x})$ da amostra $P(v)$, $V \in G$. Para isso, precisamos saber se existe um conjunto de variáveis Z , $Z \subseteq G$, suficientes para identificar esse efeito causal. No contexto do nosso segundo estudo (no Capítulo 5), nosso interesse é estimar o efeito de $do(X = md_{immediate})$, assim como $do(X = md_{delayed}) = do(X = \neg md_{immediate})$ no salvamento cirúrgico do órgão, ou seja, $P(O_{pexia} | md_{immediate})$

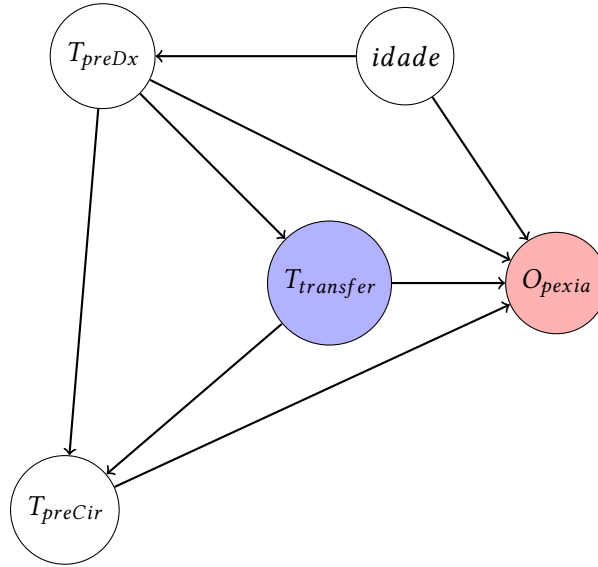
Um conjunto de variáveis Z satisfaz o critério da via retrógrada com relação às variáveis ordenadas (X_i, X_j) em um GAD G quando: nenhum nodo em Z descende de X_i , e: Z bloqueia qualquer rota entre X_i, X_j que contém uma seta direcionada para X_i . Graficamente, o preenchimento do critério requer que rotas em direção a X_i , i. e. que estão entrando na rota causal pela porta dos fundos, sejam bloqueadas.

Caso um conjunto de variáveis Z preencha esse critério, o efeito de X em Y é identificado pela expressão:

$$P(y|do(X = x)) = P(y|\hat{x}) = \sum_z P(y|x, z)P(z) \quad (6.4)$$

O conjunto Z recebe os nomes de **conjunto suficiente**, ou mais adequadamente, **conjunto de desconfundimento**.

Em nosso segundo estudo, queríamos avaliar o efeito do tempo de transferência interinstitucional ($T_{transfer}$) sobre o índice de salvamento cirúrgico do órgão (O_{pexia}) em pacientes submetidos à destorção manual. O GAD desse estudo foi:



Com T_{preDx} = tempo pré-diagnóstico e T_{preCir} = tempo pré-cirúrgico (tempo de espera para cirurgia).

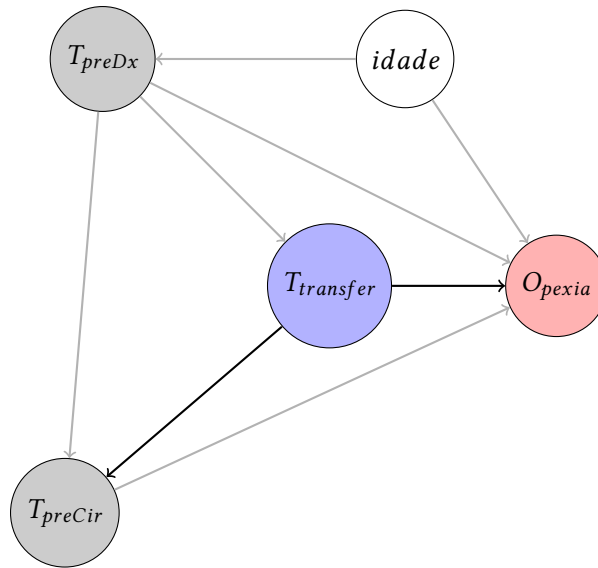
Para verificar a possibilidade de estimar o efeito causal direto da $T_{transfer}$ temos que bloquear as vias abertas não causais, ou seja, as vias que acabam em $T_{transfer}$, com atenção a evitar desbloquear as já bloqueadas por um nodo em colisão.

Examinamos primeiro a via $T_{transfer} \leftarrow T_{preDx} \rightarrow O_{pexia}$. Essa é a estrutura clássica de confundimento, e condicionamos para T_{preDx} para bloquear esta via. Outra via é $T_{transfer} \leftarrow T_{preDx} \leftarrow idade \rightarrow O_{pexia}$. Esta via já está bloqueada pelo condicionamento em T_{preDx} . Ainda outra via é $T_{transfer} \leftarrow T_{preDx} \rightarrow T_{preCir} \rightarrow O_{pexia}$, que está duplamente bloqueada: pelo condicionamento em T_{preDx} e pelo nodo de colisão em T_{preCir} . Este último nodo, todavia, é um mediador entre $T_{transfer}$ e O_{pexia} , e condicionamos neste para ter o efeito direto de $T_{transfer}$ em O_{pexia} .

O parente Markoviano do nosso GAD é:

$$\begin{aligned}
\mathcal{P}(O_{pexia}, T_{transfer}, T_{preDx}, T_{preCir}, idade) = \\
\mathcal{P}(O_{pexia} | T_{preDx}, T_{preCir}, T_{transfer}, idade) \times \\
\mathcal{P}(T_{preCir} | T_{preDx}, T_{transfer}) \times \\
\mathcal{P}(T_{transfer} | T_{preCir}) \times \\
\mathcal{P}(T_{preDx} | idade) \times \\
\mathcal{P}(T_{preCir} | T_{preDx}) \times \\
\mathcal{P}(T_{preDx}) \times \\
\mathcal{P}(idade)
\end{aligned}$$

Este é o GAD modificado, com as variáveis condicionadas (em cinza), e com as vias não causais bloqueadas também marcadas em cinza claro:



Algebricamente, escrevemos:

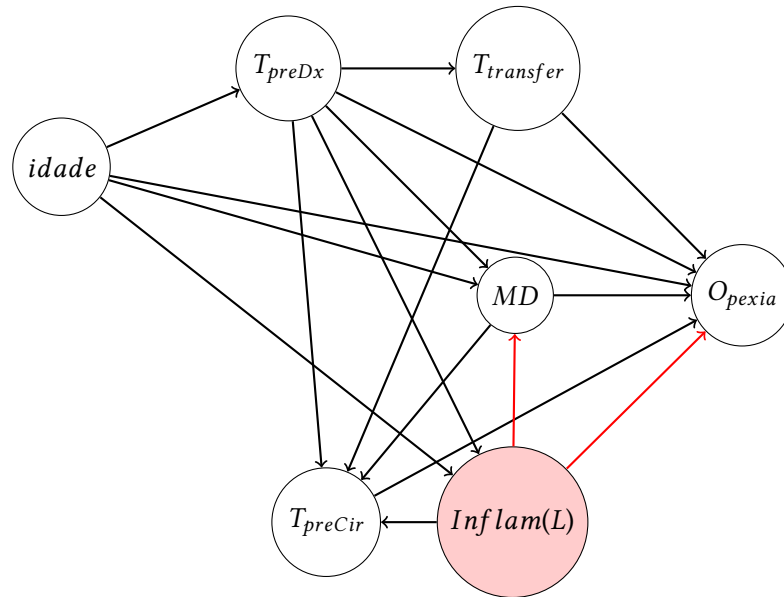
$$\begin{aligned}
P(O_{pexia} | \hat{T}_{transfer}) = \\
\sum_{T_{transfer}} P(O_{pexia} | T_{preCir}, T_{preDx}) \times \\
P(T_{transfer})
\end{aligned}$$

Com o operador $\hat{X}$ denotando um resultado estimado a partir da amostra, e segundo a estrutura de resultados potenciais (veja a Seção C), queremos verificar:

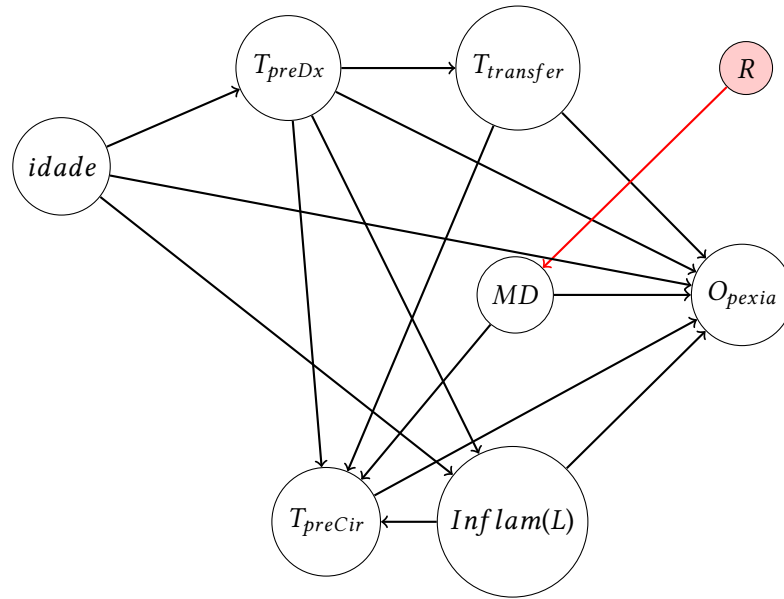
$$(O_{pexia} \perp\!\!\!\perp T_{transfer} \mid T_{preCir}, T_{preDx})$$

6.3.4 Representação gráfica de controle metodológico: estrutura de confundimento em destorção manual

Não chegamos de pronto aos GADs descritos acima. Inicialmente, aventávamos estudar a influência da destorção manual na preservação cirúrgica do órgão. Tal desiderato inferencial, todavia, se complicou pela possibilidade não-nula de seleção de pacientes com menor grau de inflamação para a manobra pelo urologista assistente ao caso. Esta estrutura de confundimento encontra-se destacada em vermelho no gráfico:

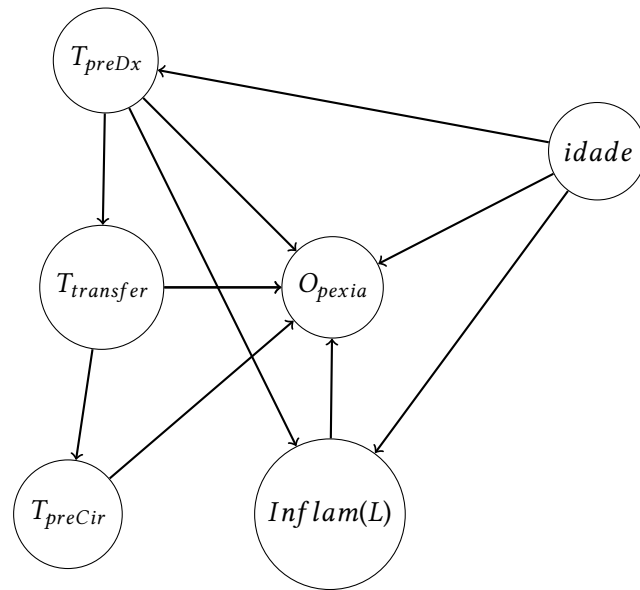


A randomização da manobra de destorção manual, utilizando como critério de inclusão sintomatologia por menos de 24 horas de sintomas, e, trivialmente, anuência à realização da manobra, removeria todas as setas apontando para *MD* (*manual detorsion*), gerando o gráfico:



Agora, o valor de MD é apenas determinado pelo processo de randomização R , e as vias retrógradas $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow T_{preDx} \rightarrow O_{pexia}$, $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow idade \rightarrow O_{pexia}$, $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow idade \rightarrow Inflam \leftarrow O_{pexia}$, $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow Inflam \rightarrow O_{pexia}$, $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow Inflam \leftarrow idade \leftarrow T_{preDx} \rightarrow O_{pexia}$, $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow Inflam \leftarrow T_{preDx} \rightarrow O_{pexia}$, $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow T_{transfer} \rightarrow O_{pexia}$, $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow T_{transfer} \leftarrow T_{preDx} \rightarrow O_{pexia}$ e $MD \rightarrow T_{preCir} \leftarrow T_{transfer} \leftarrow T_{preDx} \leftarrow idade \rightarrow Inflam \rightarrow O_{pexia}$ são bloqueadas pela colisão em T_{preCir} .

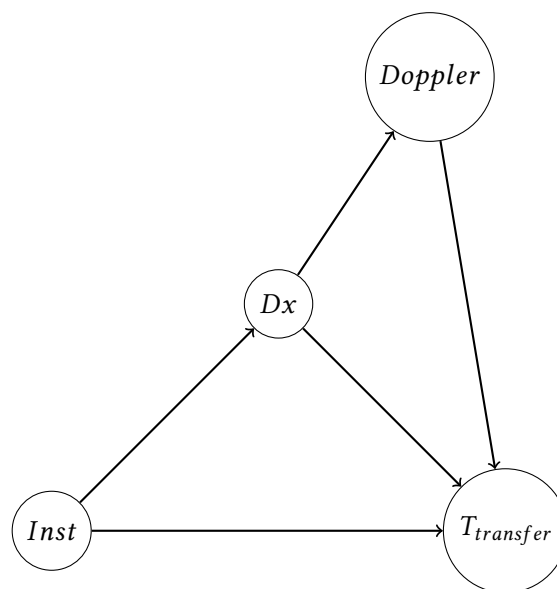
Nosso controle metodológico para estimativa da influência da distorção imediata em comparação à tardia e, por conseguinte, da estimativa do efeito do tempo de transferência interinstitucional da sobrevivência cirúrgica do órgão, consistiu em um estratagema análogo. Fixando o valor de MD ($MD = 1$), ele sai do GAD. Com isso, a variável $Inflam$, que é, na verdade, uma variável latente, não determina mais o valor de MD . O novo GAD:



é o do nosso estudo, ressaltando-se o estado latente da variável *Inflam*.

Representação gráfica dos efeitos do primeiro diagnóstico e da indicação de exame complementar no salvamento cirúrgico do testículo

Embora não explicitamente mencionado, o primeiro artigo (do Capítulo 5) teve, na análise da influência do primeiro diagnóstico clínico e solicitação de investigação complementar no tempo de transferência interinstitucional ¹³, o GAD:



¹³Removido por solicitação do editor do periódico – também se solicitou a retirada de quase todo o detalhamento da metodologia Bayesiana do manuscrito.

Onde Dx é o primeiro diagnóstico clínico (torção testicular ou não – uma variável dicotômica), $Doppler$, a indicação ou não de investigação complementar por imagem¹⁴, $Inst$ é o nível de atenção à saúde da instituição onde o paciente foi primeiro examinado e $T_{transfer}$ é, como antes, o tempo de transferência interinstitucional. Aqui a estrutura de confundimento é representada pelos subgráficos $Dx \leftarrow Inst \rightarrow T_{transfer}$ e $Dx \leftarrow Inst \rightarrow Doppler \rightarrow T_{transfer}$. O ajuste dessas variáveis foi feito diretamente no modelo Bayesiano, levando-se em conta a possível covariância entre $Inst$.

6.4 Implementação da análise Bayesiana

Na análise do primeiro estudo (Capítulo 5) excluíram-se os casos cujo primeiro atendimento se deu na instituição terciária – onde o tempo de trânsito é, por definição, zero, tornando a variável **nível de atenção** igual a 1 ou 2. Também tornamos a variável **primeiro diagnóstico** binária, com os valores 0 para primeiro diagnóstico de torção testicular, e 1 para qualquer outro diagnóstico. **Doppler**, por construção, já era uma variável binária, sendo seus valores iguais a 0, não foi solicitada investigação suplementar com ultrassonografia com Doppler; e 1, a alternativa.

Em análise Bayesiana, o mecanismo gerador dos dados é explicitamente utilizado na construção do modelo¹⁵. Assim, primeiro se conjectura que o tempo de trânsito de cada indivíduo i (denotado como Tr_i) segue uma distribuição normal ($\mathcal{N}$) com parâmetros μ_i (a média para cada indivíduo i) e precisão (o inverso da variância σ^2 , $\frac{1}{\sigma^2} = \tau$):

$$Tr_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \tau) \quad (6.5)$$

O símbolo $\sim$ significa distribuído, e nos lembra que a expressão acima é estocástica. No segundo nível hierárquico do modelo, introduzimos o preditor linear:

$$\mu_i = \beta_{Doppler_{Inst_{i,1}}} + \beta_{Doppler_{Inst_{i,2}}} \times Doppler_i + \beta_{Dx_{Inst_{i,1}}} + \beta_{Dx_{Inst_{i,2}}} \times Dx_i \quad (6.6)$$

Onde $\beta_{Doppler_{Inst_{i,1}}}$ é o coeficiente para a instituição $Inst$ do indivíduo i independente da indicação da ultrassonografia com Doppler, e $\beta_{Doppler_{Inst_{i,2}}}$ é o coeficiente para a instituição $Inst$ do indivíduo i conforme a indicação do exame. Como a variável $Doppler_i = (0, 1)$, esse coeficiente desaparece quando $Doppler_i = 0$. Da mesma forma, o coeficiente $\beta_{Dx_{Inst_{i,2}}}$ desaparece com $Dx_i = 0$.

¹⁴Que sempre foi a ultrassonografia com Doppler.

¹⁵O mecanismo gerador de dados deve ser claramente descrito antes de *qualquer* análise. De fato, alguma conjectura, ou um mecanismo (hipotético) de como os dados emergiram está sempre presente, o que muda é o grau de detalhamento que o analista impõe à exploração *prévia* das implicações dessa conjectura ou mecanismo sobre seus dados. Nesse propósito, a linguagem JAGS constrói um gráfico acíclico das dependências do modelo, e não compila se houver inconsistências.

Com a premissa de que instituições do mesmo nível de assistência têm mais semelhanças entre si do que instituições com diferentes níveis de assistência¹⁶, essa probabilidade de correlação entre os coeficientes é introduzida no próximo nível de análise. O primeiro passo é considerar que os coeficientes $\beta_{Doppler_{i,j}}$ e $\beta_{Dx_{i,j}}$, com $i, j = 1, 2$, vêm de uma distribuição normal multivariada MVN centrada em zero $\begin{pmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$, com matriz de variância-covariância $\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_1 \times \sigma_2 \times \rho_{1,2} \\ \sigma_2 \times \sigma_1 \times \rho_{1,2} & \sigma_2^2 \end{pmatrix}$, onde $\rho_{1,2}$ é o coeficiente de correlação entre níveis de atenção à saúde. Tem-se, assim, em notação habitual:

$$\beta_{Doppler_{i,j}} \sim MVN[(0, 0), \Sigma_{Doppler}] \quad (6.7)$$

e:

$$\beta_{Dx_{i,j}} \sim MVN[(0, 0), \Sigma_{Dx}] \quad (6.8)$$

Com $\Sigma_{Doppler}$ e Σ_{Dx} , por sua vez, seguindo a distribuição de Wishart¹⁷ com dois graus de liberdade:

$$\Sigma_{Doppler} \sim Wishart[R_{Doppler}, 2] \quad (6.9)$$

e:

$$\Sigma_{Dx} \sim Wishart[R_{Dx}, 2] \quad (6.10)$$

Com as probabilidades prévias para $R_{Doppler}$ e R_{Dx} :

$$R_{Doppler_{1,1}} = \sigma_{Doppler_1}^2 \quad (6.11)$$

$$R_{Doppler_{2,2}} = \sigma_{Doppler_2}^2 \quad (6.12)$$

$$R_{Doppler_{1,2}} = R_{Doppler_{2,1}} = \sigma_{Doppler_1} \times \sigma_{Doppler_2} \times \rho_{Doppler} \quad (6.13)$$

$$R_{Dx_{1,1}} = \sigma_{Dx_1}^2 \quad (6.14)$$

$$R_{Dx_{2,2}} = \sigma_{Dx_2}^2 \quad (6.15)$$

¹⁶A correlação entre os tempos até apresentação e tempo de transferência foi de 0.06 (ρ de Spearman), e não introduzimos esta correlação no modelo.

¹⁷A distribuição de Wishart é a generalização multivariada da distribuição Gama e conjugada à Distribuição Normal multivariada.

$$R_{Dx_1,2} = R_{Dx_2,1} = \sigma_{Dx_1} \times \sigma_{Dx_2} \times \rho_{dx} \quad (6.16)$$

Onde $\rho_{Doppler}$ e ρ_{Dx} são os respectivos coeficientes de correlação para *Doppler* e *Dx*.

Para as demais distribuições prévias¹⁸ temos:

$$\tau \sim \Gamma(1.0^{-3}) \quad (6.17)$$

$$\sigma_{Doppler,Dx} \sim \tau^{-\frac{1}{2}} \quad (6.18)$$

$$\rho \sim \mathcal{N}(\mu_\rho, \tau_\rho)T[-1, 1] \quad (6.19)$$

$$\mu_\rho \sim \mathcal{B}(\cdot, \cdot) \quad (6.20)$$

$$\tau_\rho \sim \mathcal{U}(0, 1) \quad (6.21)$$

$$\rho_\rho \sim \mathcal{N}(\mu_{\rho_\rho}, \tau_{\rho_\rho})T[-1, 1] \quad (6.22)$$

$$\mu_{\rho_\rho} \sim \mathcal{B}(\cdot, \cdot) \quad (6.23)$$

e, finalmente:

$$\tau_{\rho_\rho} \sim \mathcal{U}(0, 1) \quad (6.24)$$

Com Γ representando a distribuição Gama, $\mathcal{B}$ a distribuição Beta, e $\mathcal{U}$ a distribuição uniforme¹⁹.

6.4.1 Codificando o modelo em R e JAGS

A estrutura hierárquica de nosso modelo pode ser diretamente codificada na linguagem JAGS:

¹⁸Essas distribuições prévias não saem do ar rarefeito. Na verdade, a possibilidade de incluir essas distribuições, que devem refletir, à medida do possível, nosso conhecimento da matéria *antes de analisarmos os dados*, é um dos aspectos mais atraentes da análise Bayesiana. Aqui, adotamos — segundo a nomenclatura habitual — distribuições prévias fracamente regularizantes (*weakly regularizing priors*).

¹⁹A distribuição Uniforme traduz a assumpção de que não preferência para nenhum valor para o parâmetro ρ , o coeficiente de correlação, enquanto a truncagem no intervalo $[-1, 1]$, $(T[-1, 1])$, informa o modelo que os valores estão, obrigatoriamente, contidos neste intervalo. Por definição: $-1 \leq \rho \leq 1$.

```

model {
  for(i in 1:N) {
    transit[i] ~ dnorm(mu[i], tau)
    mu[i] <- b_doppler[inst[i],1] +
    b_doppler[inst[i],2]*doppler[i] +
    b_dx[inst[i], 1] +
    b_dx[inst[i],2]*dx[i]
  }
  for(j in 1:J){
    b_doppler[j,1:2] ~ dmnorm(c(0,0), invSigma.u)
    b_dx[j,1:2] ~ dmnorm(c(0,0), invSigma.uu)
  }
  tau ~ dgamma(0.001, 0.001)
  sigma <- pow(tau, -1/2)
  invSigma.u ~ dwish(R.u, 2)
  R.u[1,1] <- pow(sigma_a, 2)
  R.u[2,2] <- pow(sigma_b, 2)
  R.u[1,2] <- sigma_a*sigma_b*rho
  R.u[2,1] <- R.u[1,2]
  Sigma.u <- inverse(invSigma.u)
  invSigma.uu ~ dwish(R.uu, 2)
  R.uu[1,1] <- pow(sigma_aa, 2)
  R.uu[2,2] <- pow(sigma_bb, 2)
  R.uu[1,2] <- sigma_aa*sigma_bb*rho.rho
  R.uu[2,1] <- R.uu[1,2]
  Sigma.uu <- inverse(invSigma.uu)
  tau_a ~ dgamma(1.5, pow(1.0,-4))
  tau_b ~ dgamma(1.5, pow(1.0,-4))
  sigma_a <- pow(tau_a, -1/2)
  sigma_b <- pow(tau_b, -1/2)
  tau_aa ~ dgamma(1.5, pow(1.0,-4))
  tau_bb ~ dgamma(1.5, pow(1.0,-4))
  sigma_aa <- pow(tau_aa, -1/2)
  sigma_bb <- pow(tau_bb, -1/2)
  rho ~ dnorm(mu_rho,tau_rho)T(-1,1)
  mu_rho ~ dbeta(.,.)
  tau_rho ~ dunif(0,1)
  rho.rho ~ dnorm(mu_rho.rho,tau_rho.rho)T(-1,1)
  mu_rho.rho ~ dbeta(.,.)
  tau_rho.rho ~ dunif(0,1)},
  file = "model.txt")

```

A última linha, `file = "model.txt"`, é o nome em arquivo do modelo, que será utilizado para análise tanto de todo o *dataset* quanto dos pacientes primeiro vistos antes de 3 e de 6 horas do início dos sintomas.

6.4.2 Cadeias de Markov-Monte Carlo

Solicitamos ao algoritmo de Gibbs²⁰ 400000 amostras da distribuição posterior de 3 cadeias de Markov Monte Carlo (*Markov Chain Monte Carlo*, MCMC), com 5000 passos de adaptação e intervalo entre amostras de 8 (*thinning* = 8), mediante o código:

```

jags_samples <- jags.model(
  file = "model.txt",
  data = data,
  n.chains = 3,

```

²⁰*Gibbs sampling* (GEMAN; GEMAN, 1984), uma variação do algoritmo de Metropolis-Hastings (METROPOLIS et al., 1953; HASTINGS, 1970). Mais detalhes nas seções A.2.2, A.2.1 e A.2.3.

```

n.adapt = 5000)

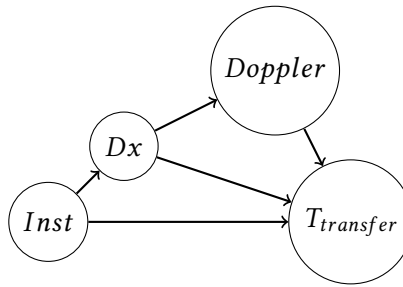
update(jags_samples)

coda_samples <- coda.samples(
  jags_samples,
  variable.names = c("b_doppler" , "b_dx"),
  n.iter = 400000, thin = 8)

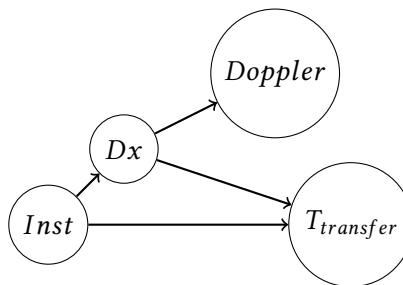
```

As cadeias de Markov Monte Carlo devem ser primeiro analisadas graficamente²¹. Na figura 6.1, vê-se, à direita, o traço²² das cadeias de Markov Monte Carlo. À esquerda, vemos os gráficos de densidade probabilística dos coeficientes $\beta_{Doppler_{ij}}$. Na figura 6.2 temos, dispostos de forma análoga, os gráficos dos coeficientes $\beta_{Dx_{ij}}$. É interessante observar como os coeficientes $\beta_{Doppler_{ij}}$ distribuem-se perto do zero, com pequena dispersão, em contraste com os coeficientes $\beta_{Dx_{ij}}$.

Este achado, aliado à precedência cronológica do diagnóstico clínico à solicitação de US-Doppler, permitem a modificação do GAD inicial²³:



Para:



²¹A análise gráfica das cadeias não exige o analista da necessidade de conduzir testes diagnósticos de convergência. No caso, nenhuma estatística de Rubin-Gelman foi maior que 1.01.

²²Chamamos de traço (*trace plot*), mas o gráfico nada mais é do que uma série temporal.

²³Encolhi-os para que coubessem na mesma página.

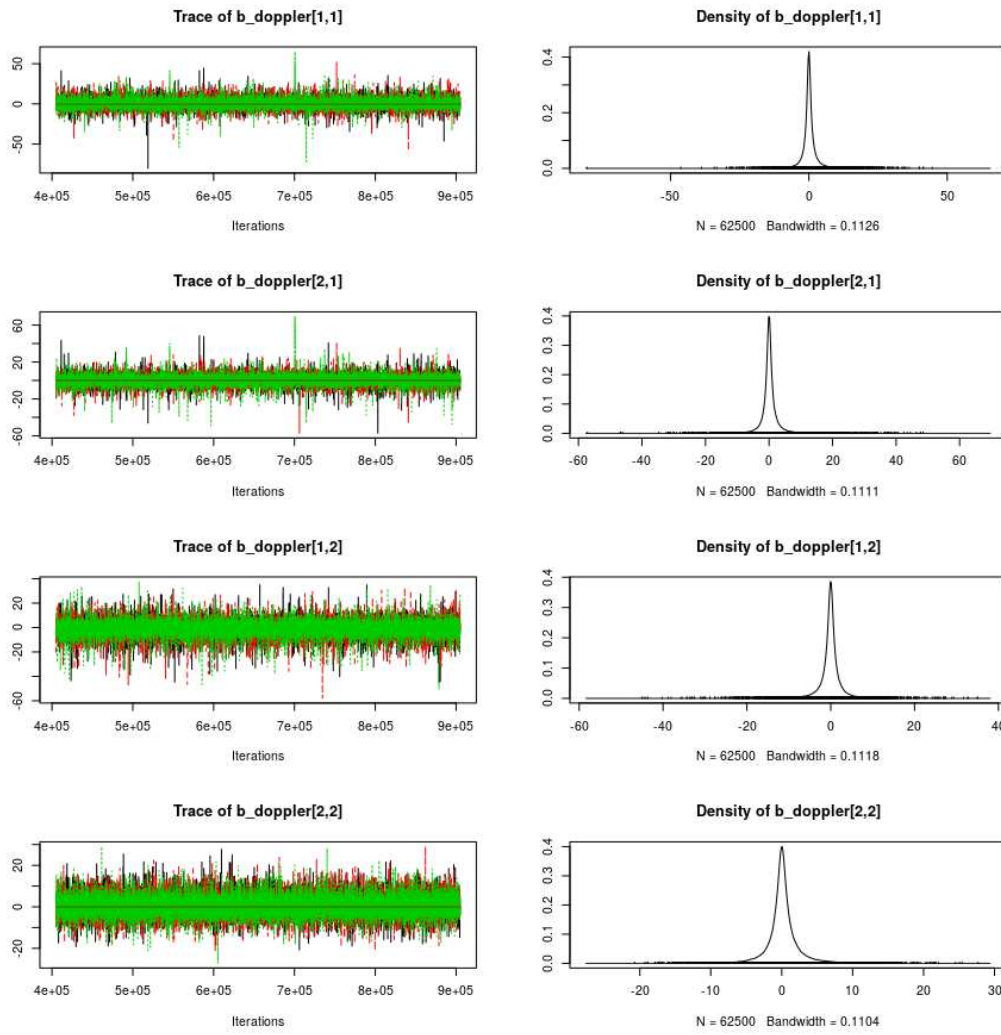


Figura 6.1: Cadeias de Markov Monte Carlo para os coeficientes $\beta_{Doppler_{i,j}}$.

6.4.3 Computando e visualizando probabilidades

Em análises frequentistas, estamos acostumados a interpretar tabelas de coeficientes de regressão²⁴. A distribuição posterior dessa análise, porém, é uma distribuição probabilística completa, que podemos analisar graficamente e dela extrair valores de interesse.

A computação de intervalos de interesse e visualização das distribuições posteriores fica mais fácil com a construção de um novo *dataset*, renomeando vetores de acordo com os coeficientes $\beta_{Doppler_{i,j}}$ e $\beta_{D_{X_{i,j}}}$, lembrando que $i = 1, 2$ indica o nível de atenção à saúde da instituição do primeiro atendimento:

²⁴Ler tabelas de coeficientes de regressão, i. e. parâmetros, não é apenas difícil. Existe sempre o risco de reificar os coeficientes, ou seja, de considerar os coeficientes apresentados como o fenômeno real, algo que eles não são. O fenômeno real são os dados (com seus erros de mensuração, é claro), e modelos estatísticos existem para quantificar incertezas (o eufemismo de escolha para ignorância...). Coeficientes dependem das premissas do modelo, frequentemente opacas em análises clássicas/frequentistas. Briggs (2016, p. 143–152) discute didaticamente esta matéria.

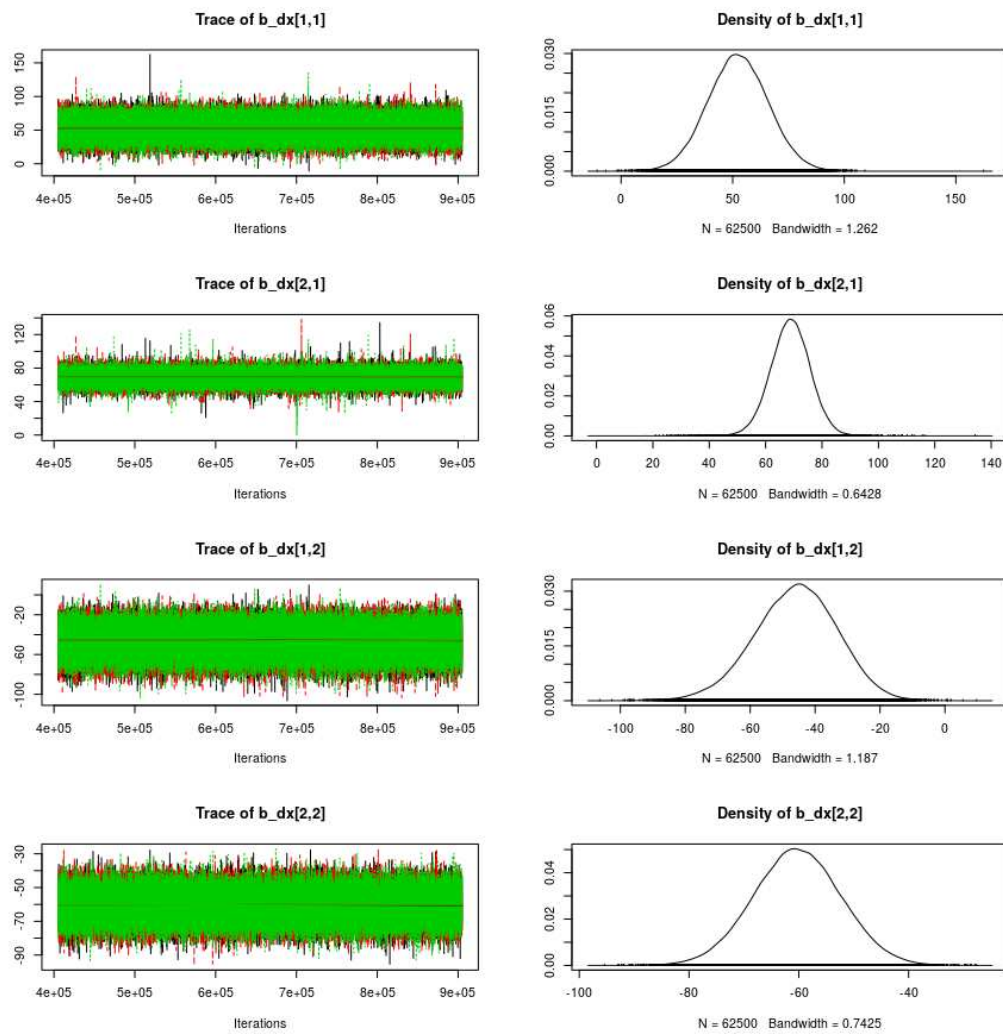


Figura 6.2: Cadeias de Markov Monte Carlo para os coeficientes $\beta_{Dx_{i,j}}$.

respectivamente, primária ou secundária; e que $j = 1, 2$ diz respeito à indicação ou não de ultrassonografia com Doppler. Em código R, escrevemos²⁵:

```
df_bayes <-
data.frame(
  "primary_not_tt_no_doppler" =
    as.vector(c(coda_samples[[1]][, "b_dx[1,1]"],
               coda_samples[[2]][, "b_dx[1,1]"],
               coda_samples[[3]][, "b_dx[1,1]"]) +
              c(coda_samples[[1]][, "b_doppler[1,1]"],
                coda_samples[[2]][, "b_doppler[1,1]"],
                coda_samples[[3]][, "b_doppler[1,1]"])),
  "primary_tt_no_doppler" =
    as.vector(c(coda_samples[[1]][, "b_dx[1,1]"],
               coda_samples[[2]][, "b_dx[1,1]"],
               coda_samples[[3]][, "b_dx[1,1]"]) +
              c(coda_samples[[1]][, "b_dx[1,2]"],
                coda_samples[[2]][, "b_dx[1,2]"],
                coda_samples[[3]][, "b_dx[1,2]"]) +
              c(coda_samples[[1]][, "b_doppler[1,1]"],
                coda_samples[[2]][, "b_doppler[1,1]"],
                coda_samples[[3]][, "b_doppler[1,1]"])),
  "primary_not_tt_doppler" = ...
  "primary_tt_doppler" = ...
  "secondary_not_tt_no_doppler" = ...
  "secondary_tt_no_doppler" = ...
  "secondary_not_tt_doppler" =
    as.vector(c(coda_samples[[1]][, "b_dx[2,1]"],
               coda_samples[[2]][, "b_dx[2,1]"],
               coda_samples[[3]][, "b_dx[2,1]"]) + ...
  )
)
```

Na linguagem R, a função `c()` concatena os vetores das três cadeias MCMC, e os comandos `[]` e `[[ ]]` segmentam o vetor. Para examinar o *dataset* usa-se a função `head()`, que mostra todas as suas colunas e as primeiras linhas:

```
> head(df_bayes_anaysis_whole_dataset)
  primary_not_tt_no_doppler primary_tt_no_doppler primary_not_tt_doppler primary_tt_doppler
1             61.35413             9.476174             61.90848             10.0305306
2             34.59205             3.129644             31.69658             0.2341818
3             42.61322             4.054079             42.10032             3.5411780
 secondary_not_tt_no_doppler secondary_tt_no_doppler secondary_not_tt_doppler secondary_tt_doppler
1             66.04742             8.903304             66.71006             9.565940
2             60.58589             7.909218             61.90689             9.230226
3             68.80616             9.455572             69.41779             10.067204
```

Assim concluímos a parte mais laboriosa da análise, faltando apenas examinar as distribuições dos valores das colunas, nomeadas de acordo com o nível de atenção à saúde, primeiro diagnóstico, e indicação ou não de ultrassonografia com Doppler. Uma figura ilustrando as distribuições marginais posteriores, assim como uma tabela sumarizando os valores encontrados, foram incluídas, respectivamente, nas páginas 978 e 977 do artigo²⁶.

²⁵Brevemente. A transcrição completa ocuparia duas páginas.

²⁶Com a ressalva de que não há intervalos de confiança, mas intervalos da maior densidade posterior (*Highest Posterior Density Intervals, HPDI*), um dos intervalos de credibilidade (*Credible Intervals*) mais comumente utilizados neste tipo de análise.

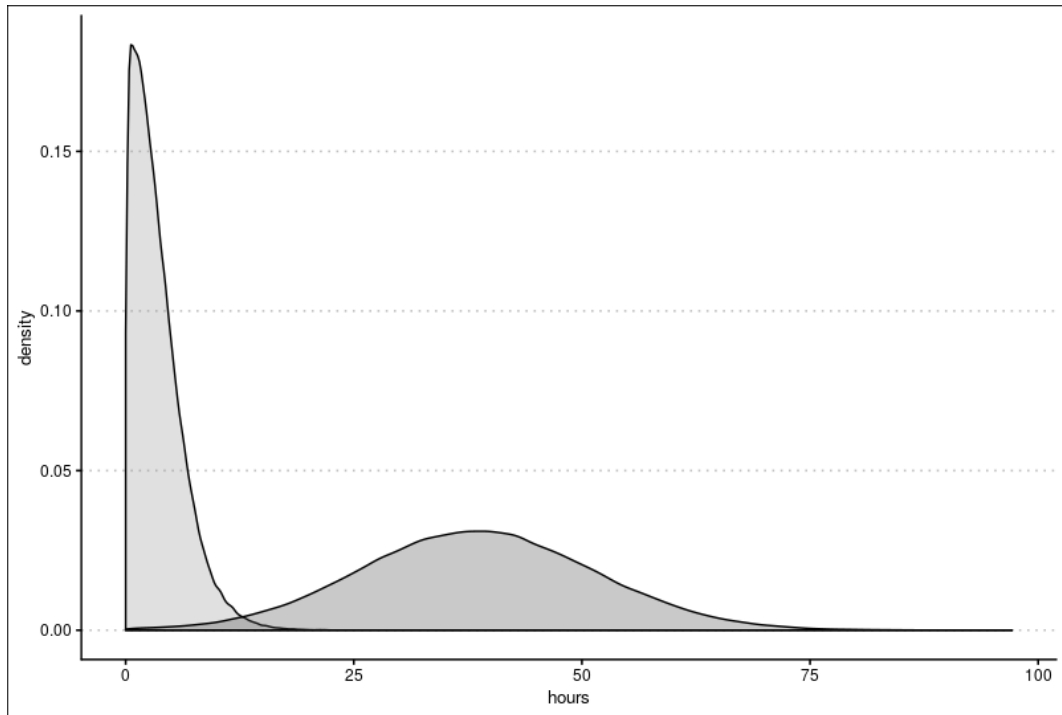


Figura 6.3: Distribuições marginais posteriores dos tempos de transferência em pacientes vistos até 6 horas do início do quadro, diagnosticados (cinza claro) ou não (cinza escuro) com torção testicular, quando não se indicou ultrassonografia com Doppler.

Lembremos, porém, que estamos de posse de distribuições posteriores, que são distribuições probabilísticas na completa acepção do termo, e podemos inquiri-las sobre qualquer aspecto de interesse. Como ilustração, tomemos as distribuições dos tempos de transferência dado o primeiro diagnóstico, se de torção testicular ou outro, que não tiveram indicação de suplementação diagnóstica com ultrassonografia com Doppler, em pacientes examinados antes de 6 horas do início dos sintomas (Figura 6.3).

Supondo que se queira saber a probabilidade, segundo o modelo, de que o tempo de trânsito em pacientes primeiro diagnosticados com torção de testículo seja maior do que o tempo de trânsito naqueles que não receberam torção de testículo como primeiro diagnóstico clínico, considerando apenas pacientes cujo primeiro exame ocorreu em instituições de nível primário – ou seja, queremos saber a área de sobreposição na figura 6.4. Em notação habitual, escrevemos:

$$P(tt|Inst_1, Dx_{tt=1}, Doppler_0) - P(tt|Inst_1, Dx_{tt=0}, Doppler_0) \quad (6.25)$$

Com tt como tempo de transferência, $Inst_1$ instituição de nível primário de atenção à saúde, $Dx_{tt=1, tt=0}$ como primeiro diagnóstico ou não de torção testicular, e $Doppler_0$ não indicação de ultrassonografia com Doppler.

A tradução desta operação em código R é simples, um vez que já temos uma matriz das distribuições marginais posteriores.

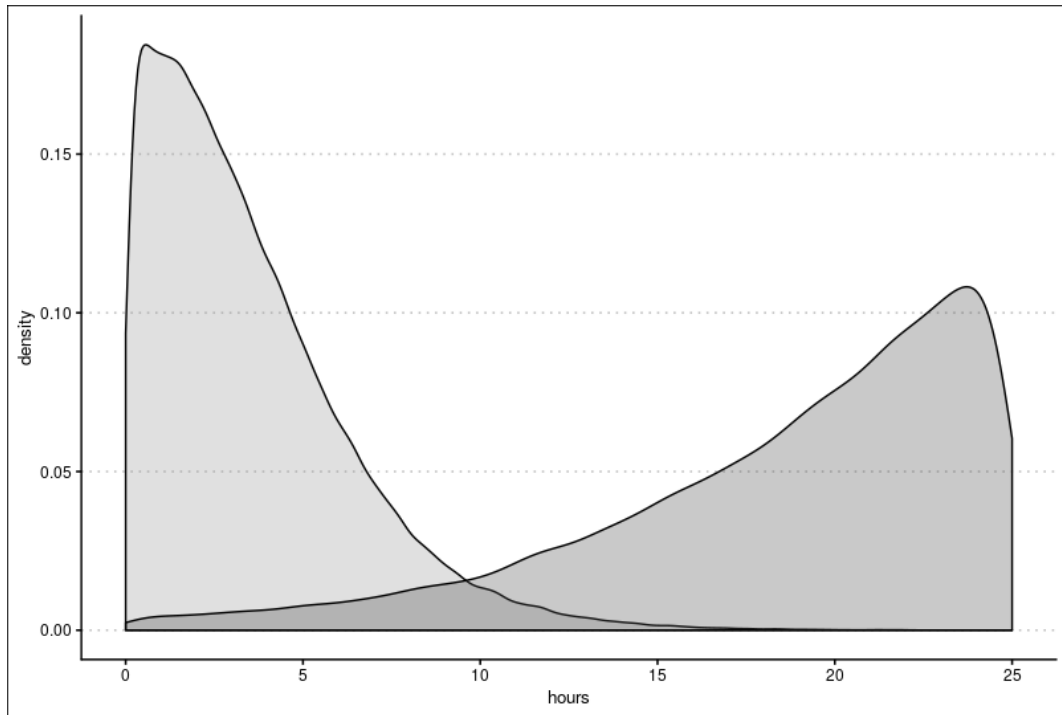


Figura 6.4: Distribuições marginais posteriores dos tempos de transferência, em pacientes vistos até 6 horas diagnosticados (cinza claro) ou não (cinza escuro) com torção testicular quando não se indicou ultrassonografia com Doppler, com foco no intervalo entre 0 e 25 horas.

```
sum(
df_bayes_anaysis_less_6$primary_not_tt_no_doppler <
df_bayes_anaysis_less_6$primary_tt_no_doppler)/
length(df_bayes_anaysis_less_6$primary_not_tt_no_doppler)
> [1] 0.00206933
```

Ou $\approx 0.21\%$

Para o nosso último exemplo²⁷ calculamos a probabilidade de que o tempo de transferência seja maior que duas horas, em pacientes primeiro examinados em instituições secundárias antes de seis horas de evolução da doença, diagnosticados com torção testicular, considerando aqueles em que a ultrassonografia com Doppler foi ou não foi indicada. Ou seja:

$$P(tt > 2 | Inst_2, Dx_{t=1}, Doppler_1) \quad (6.26)$$

e:

$$P(tt > 2 | Inst_2, Dx_{t=1}, Doppler_0) \quad (6.27)$$

Que se traduzem no código:

```
sum(df_bayes_anaysis_less_6$secondary_tt_doppler > 2)/length(df_bayes_anaysis_less_6$secondary_tt_doppler)
```

²⁷Com a distribuição posterior em nossas mãos, não há, literalmente, limites para as perguntas que podemos fazer ao modelo.

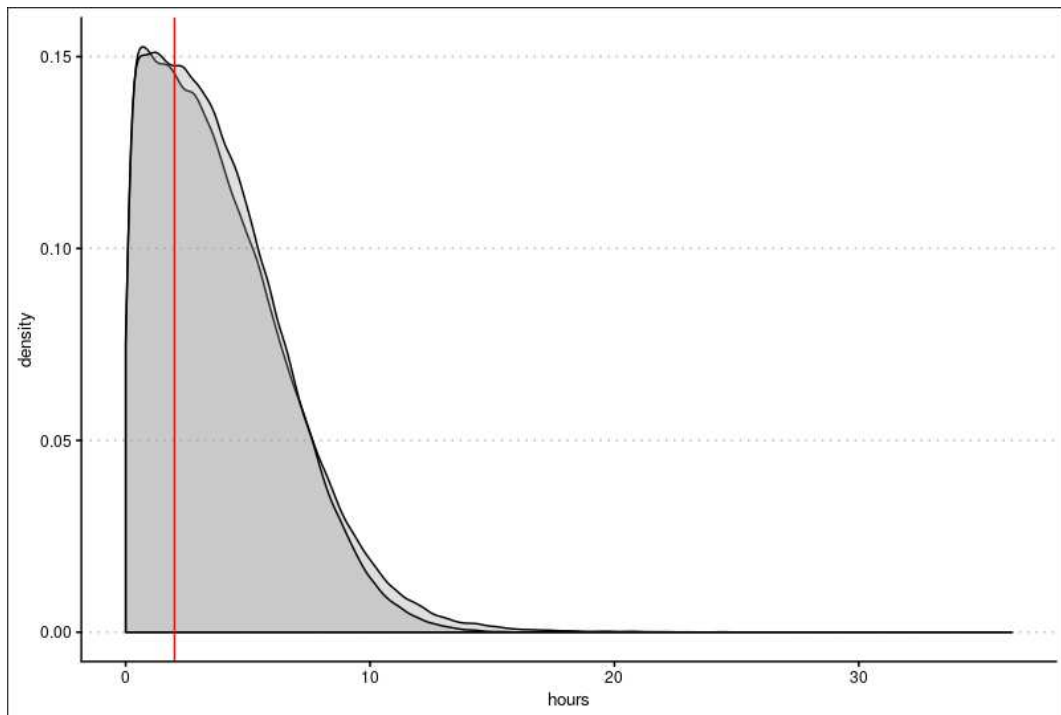


Figura 6.5: Distribuições marginais posteriores dos tempos de transferência. Pacientes vistos até 6 horas, diagnosticados com torção testicular, que tiveram (cinza escuro) ou não (cinza claro) indicação de ultrassonografia com Doppler. A linha vermelha marca o tempo de 2 horas.

```
> [1] 0.698976
```

e:

```
sum(df_bayes_anaysis_less_6$secondary_tt_no_doppler > 2)/length(df_bayes_anaysis_less_6$secondary_tt_no_doppler)
>[1] 0.700736
```

Números bastante compatíveis com a Figura 6.5.

6.4.4 Distribuições preditivas prévias

Podemos examinar as implicações das distribuições prévias compilando o modelo com a matriz de dados dos preditores, mas sem os dados da variável resposta. Ou seja, apenas se amostram as distribuições prévias.

Ilustramos este passo (essencial, mandatório) com um modelo intermediário da análise de salvamento testicular por instituição, primeiro diagnóstico e indicação de ultrassonografia com Doppler (Capítulo 5). A codificação do modelo foi:

```
model <- cat("
model{
##Likelihood
for(i in 1:N){
transit[i] ~ dnorm(mu[i], tau)
##Linear predictor
```

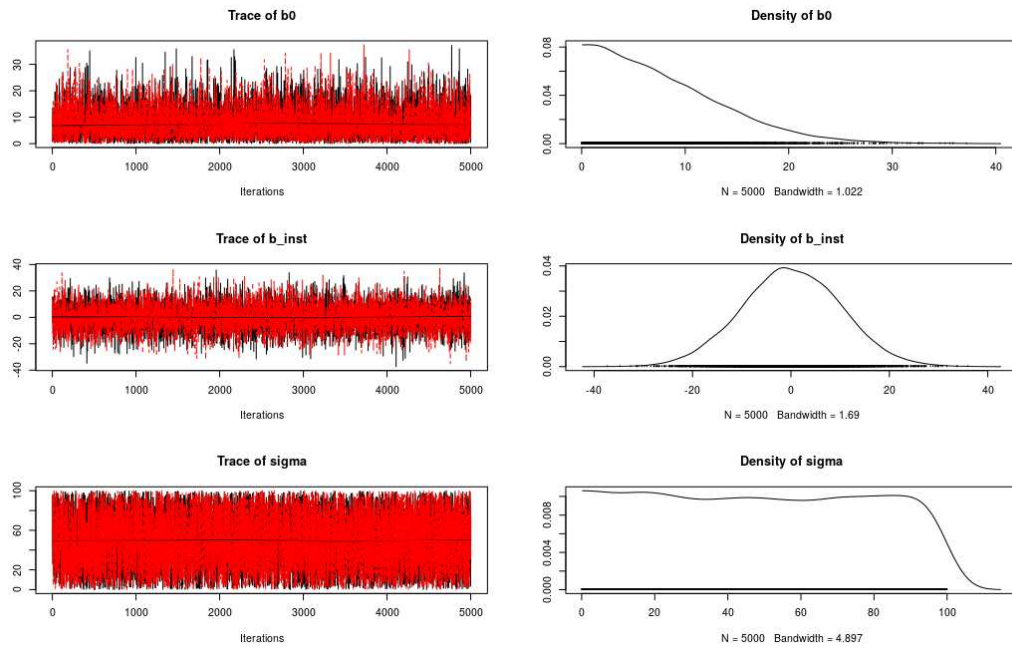


Figura 6.6: Traçados das cadeias de Markov Monte Carlo das distribuições preditivas prévias de um modelo intermediário da análise da dinâmica de atendimento dos pacientes com torção testicular.

```
mu[i] <- b0 + b_inst*inst[i]
}
##Priors
b0 ~ dnorm(0,1/100)T(0,)
b_inst ~ dnorm(0,1/100)
tau <- pow(sigma, -2)
sigma ~ dunif(0,100)
}",file = "model.txt")
```

Para análise preditiva prévia²⁸ basta comentar a linha onde estão os dados da variável resposta:

```
data <- list(
  #transit = data$transitTime,
  inst = ifelse(data$previous_eval_inst_3 == "primary", 0, 1),
  N = length(data$transitTime)
  #J = length(unique(ifelse(data$previous_eval_inst_3 == "primary", 1, 2)))
)
```

Demonstram-se as distribuições preditivas prévias na Figura 6.6, que devem ser comparadas com as da Figura 6.7, que mostra as distribuições posteriores deste modelo.

²⁸Prior predictive analysis.

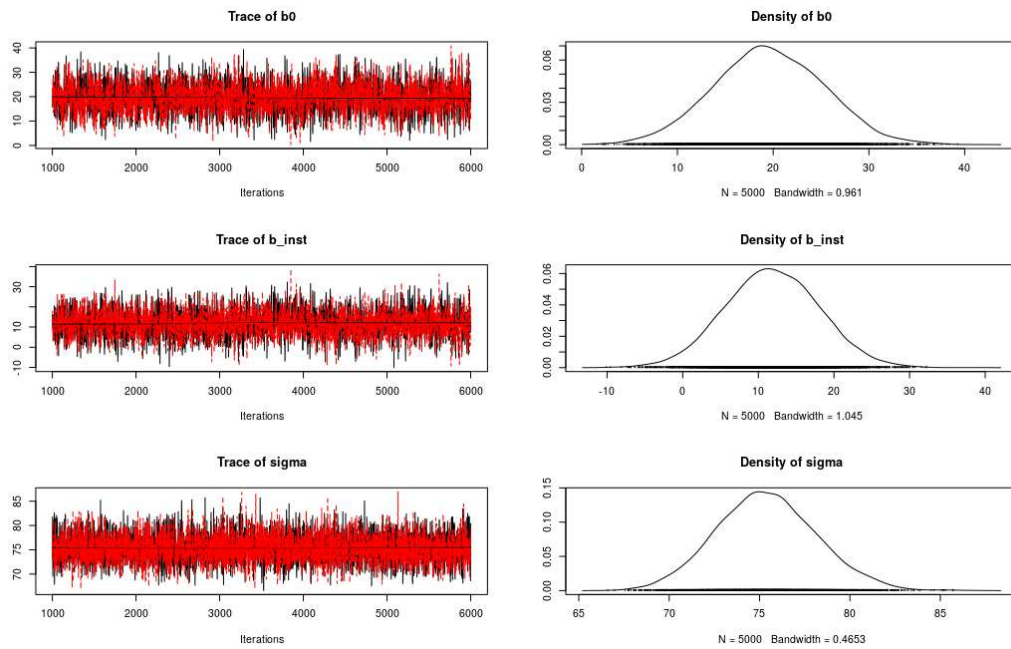


Figura 6.7: Traçados das cadeias de Markov Monte Carlo das distribuições posteriores de um modelo intermediário da análise da dinâmica de atendimento dos pacientes com torção testicular.

6.4.5 Pareamento por escores de propensidade

Como vimos na Seção 6.3.3, o conjunto de desconfundimento no segundo artigo incluía as variáveis T_{preDx} , T_{preCir} . Desse modo, nosso propósito foi criar um *dataset* a partir do original em que os pacientes seriam semelhantes com relação a estas variáveis, preservando as eventuais diferenças do preditor, MD_{immed} (*immed* denotando destorção imediata ou não, uma variável dicotômica). Algebricamente, temos:

$$MD_{immed} \perp\!\!\!\perp \mathcal{PS}(T_{preDx}, T_{preCir}) \quad (6.28)$$

Com $\mathcal{PS}$ denotando o escore de propensidade: a probabilidade condicional de designação para tratamento, dadas as covariáveis²⁹. O pareamento foi implementado com algumas linhas de código em R, via biblioteca `MatchIt`, e a avaliação do balanceamento foi tanto numérica³⁰ quanto gráfica (Figuras 6.8 e 6.9).

```
matchit(
  detorsionImmediate ~ preEvalTime + surgWaitTime2,
  data = data5_22072020,
  distance = "logit",
  method = "genetic",
  ratio = 1,
  replace = TRUE,
  discard = "none",
  pop.size = 1000,
  reestimate = TRUE
)
```

As regressões Bayesianas do segundo estudo foram feitas diretamente com a biblioteca `Zelig`, que usa a sintaxe habitual do R, com os modelos probabilísticos:

$$S_i \sim \text{logit}(\text{Bernoulli}(\beta_0 + \beta_{transferTime} T_{transferTime_i})) \quad (6.29)$$

e:

$$S_i \sim \text{logit}(\text{Bernoulli}(\beta_0 + \beta_{preDetorsionTime} T_{preDetorsionTime_i} + \beta_{preCirTime} T_{preCirTime_i})) \quad (6.30)$$

Onde S_i é o salvamento cirúrgico do órgão para cada paciente i , *Bernoulli* é a distribuição de Bernoulli³¹, β_j são os coeficientes $j = transferTime, preDetorsionTime, preCirTime$ e $preDetorsionTime_i = preDxTime_i + transferTime_i$. $\text{logit}(P_i)$ é, como de hábito, $\log(\frac{P_i}{1-P_i})$.

²⁹Utilizamos um algoritmo genético para determinar a medida de distância do escore de propensidade. Uma explanação acerca das condições de intercambialidade (*exchangeability*) e outros conceitos e definições da estrutura de resultados potenciais foi incluída no Apêndice C.

³⁰Segunda e terceira tabelas do segundo artigo.

³¹ $\text{Bernoulli}(p) = p^x(1-p)^{1-x}$, $x = 0, 1$

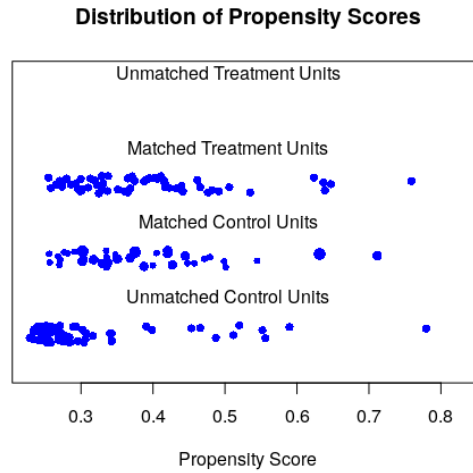


Figura 6.8: Distribuição de escores de propensidade entre pacientes submetidos à destorção imediata (*treatment units*) e tardia (*control units*). O diâmetro dos pontos corresponde ao peso do caso.

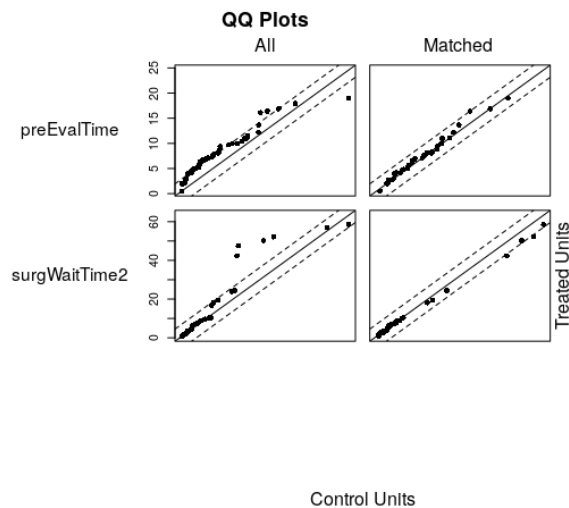


Figura 6.9: Gráfico de quartis dos escores de propensidade entre pacientes submetidos à destorção imediata (*treatment units*) e tardia (*control units*).

Procedemos desta forma para utilizar os pesos gerados pelo algoritmo de pareamento (na linha `weights = "weights"`). Para a avaliação da influência do tempo de trânsito no salvamento cirúrgico do órgão, codificamos:

```
zelig1 <- zelig(formula = salvage ~ transferTime,
               data = data5,
               burnin = 10000,
               mcmc = 300000,
               B0 = 0.5,
               thin = 3,
               model = "logit.bayes",
               cond = FALSE,
               weights = "weights",
               cite = FALSE,
               verbose = FALSE)
```

Para estimar a influência do tempo cirúrgico no mesmo *outcome*, escrevemos³²:

```
zelig2 <- zelig(formula = salvage ~ surgWaitTime + preDetorsionTime,
               data = data,
               burnin = 10000,
               mcmc = 300000,
               B0 = 0.5,
               thin = 3,
               model = "logit.bayes",
               cond = FALSE,
               weights = "weights",
               cite = FALSE,
               verbose = FALSE)
```

Os objetos `zelig1` e `zelig2` guardam as distribuições posteriores, já com os diagnósticos de convergência.

³²Codificamos ambos os modelos com distribuições prévias $\mathcal{N}(0, 1/2)$ – como escrito na linha: `B0 = 0.5`.

6.5 Comentários finais

Seria incorreto afirmar que fomos surpreendidos pelo alto índice de orquiectomia que observamos, que se alinha com o que se descortinou em um estudo anterior (CABRAL DIAS FILHO et al., 2016). Houve, ainda assim, algum espanto pelas causas que encontramos para esse mau índice que nos situa, cronologicamente, entre as décadas de 1960 e 1970 de sociedades economicamente mais avançadas (como vimos na Seção 2.1.3).

Pela proporção de pacientes afetados, a primeira causa de orquiectomia foi o longo tempo entre sintomas e atendimento médico – 298 de 505 (59%) pacientes só chegaram a um serviço médico, em qualquer nível de atenção à saúde, após seis ou mais horas do início do quadro. Uma explicação fácil, e apenas parcialmente correta para esse achado, é a falta de reconhecimento dos pacientes e responsáveis da gravidade subjacente à dor testicular aguda em um adolescente. De fato, estudos de outros países apontaram que a torção testicular é pouco conhecida pelos pacientes e pelos seus responsáveis (UBEE; HOPKINSON; SRIRANGAM, 2014; FRIEDMAN et al., 2016; YAP et al., 2018), e não há por que acreditar que tenhamos, em nosso meio, situação melhor³³.

Mas um motivo menos superficial para tais longos retardos de apresentação também se candidata: a percepção, pelos usuários do sistema público de saúde, da dificuldade de se obter atenção médica temporânea. Experiências passadas de tribulações para se obter atendimento, pelo próprio usuário ou outrem, além de informação das dificuldades operacionais e materiais das nossas unidades de emergência do sistema público, oriundas dos meios de comunicação, criam a expectativa de dificuldades em todos os passos do atendimento de uma urgência como a torção testicular. Pode-se conjecturar que, em consequência a esta percepção, os pacientes e responsáveis busquem, dentro do razoável, soluções que não impliquem uma viagem a uma unidade básica de saúde, ou mesmo a um hospital regional. Tal hipótese em parte exime dos pacientes e de suas famílias a responsabilidade por atrasos de apresentação.

Para o primeiro problema, a falta de conhecimento acerca da doença, há uma resposta teoricamente óbvia, mas de implementação logisticamente complexa e financeiramente dispendiosa: o esclarecimento, em larga escala, sobre urgências escrotais para adolescentes e homens jovens. Tal esforço educacional acarretaria tanto participações no sistema educacional quanto campanhas de informação dirigidas às famílias. Além disso, a alocação de recursos que se antecipam necessários para se implementar tal solução enfrenta acirrada competição de doenças de maior prevalência e morbimortalidade. Para o segundo problema, a solução tangencia o impossível: como mudar, para melhor, a percepção da população sobre a atenção à saúde pelo sistema público? A única resposta seria uma elevação *em masse* de nossos parâmetros de atenção à saúde, que decerto não se configura no horizonte próximo.

³³Eis aí um bom projeto de pesquisa!

No mesmo estudo, apontamos que a segunda causa de perda testicular foi o erro diagnóstico; *grosso modo*, um terço dos pacientes examinados em instituições de nível de atenção primário e secundário tiveram diagnósticos diversos à torção testicular, e em um quarto dos pacientes não se incluiu o principal diagnóstico diferencial de escroto agudo, i. e. epidimite aguda³⁴ (página 78, primeira tabela do artigo). Tais equívocos diagnósticos levaram a indicações desnecessárias de exames suplementares, que por sua vez prorrogaram o tempo de transferência interhospitalar³⁵. Como argumentamos na discussão do artigo (também na página 78), ao menos em termos de proporções numéricas, essa causa parece mais tratável: ao invés de educar o público acerca da doença, tentar-se-ia instruir o segmento médico da população³⁶. Idealmente, essa instrução teria lugar durante a graduação médica, e seria reiterada para aqueles atuando nos sistemas primário e secundário, especialmente em medicina de urgência.

Outra questão emerge desses dados. Temos da literatura que, em casos de dúvida diagnóstica em escroto agudo, é sensato solicitar investigação complementar com exames de imagem. A quase totalidade da literatura urológica³⁷, entretanto, se origina em localidades economicamente mais avançadas, onde se supõe mais fácil e rápido acesso a tais exames. Mesmo na ausência de dados de nossos serviços, não hesitamos em dizer que não é essa a nossa rotina, não em termos gerais. Não foram raras as ocasiões em que examinamos pacientes – com quadro clínico indicativo de torção testicular – que traziam em mãos solicitações de ultrassonografia com Doppler do dia anterior geradas por serviços que indicavam, mas não realizavam o exame. Tampouco é suficiente uma solução material para a questão. Ainda que se alocassem aparelhos de ultrassom com Doppler para todos os serviços de urgência, persistiria a carência de médicos especializados nessa modalidade diagnóstica. A ultrassonografia testicular com Doppler exige examinadores experientes (veja a Seção 2.1.3, páginas 38 e 39) e, destes, um alto limiar para exclusão do diagnóstico de torção.

Vimos, na seção 2.2.4, que uma quantidade considerável de recursos – em tempo e custos monetários – foi dispendida ao longo das últimas décadas para explorar estratégias farmacológicas e não farmacológicas para mitigar a lesão isquêmica em torção testicular. Um modo mais simples, e talvez mais efetivo, de se mitigar a lesão isquêmica – destorção manual no momento do primeiro exame clínico – foi o tema do Capítulo 5.

³⁴Nas instituições secundárias, paradoxalmente, a situação foi algo pior: 59 versus 62% dos pacientes foram clinicamente diagnosticados com torção testicular.

³⁵Atrasos em transferências interhospitalares são, em si, associados a piores índices de salvamento cirúrgico do testículo (BAYNE et al., 2010; PREECE et al., 2017).

³⁶Ao invés de 211926354 pessoas (IBGE..., 2020), 497612 médicos (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA..., 2020), $\approx 0.2\%$.

³⁷Médica?

A destorção manual é uma modalidade de tratamento de custo quase nulo³⁸, baixa tecnologia³⁹, mas quase ausente da literatura urológica contemporânea⁴⁰. O fato de que a destorção manual foi poucas vezes considerada de valor para exploração científica não deveria causar estranheza ao leitor (não causou nenhuma ao autor desta tese), frente ao viés tecnicista⁴¹ dos nossos tempos. Tal viés em torção testicular se manifesta, sem qualquer sutileza, na grande quantidade de publicações sobre terapias farmacológicas para atenuar a lesão de isquemia e reperfusão em torção testicular à que fizemos menção na Seção 2.2.4.

Mas uma via de baixa tecnologia não deixa de ser fisiopatologicamente sofisticada e terapêuticamente elegante. Ao autor desta tese resta claro que o maior impacto dessa manobra se daria se ela fosse do conhecimento de toda a comunidade médica, e em particular dos que trabalham em medicina de urgência e que assistem à população de risco para a doença. Dessa forma, pacientes com torção testicular de instalação recente⁴² teriam a oportunidade de ter sua isquemia mitigada na ocasião do exame inicial, onde quer que esse se dê, em um fluxo de avaliação e tratamento à semelhança do descrito na página seguinte. O maior peso desse esforço educacional incidiria, sem dúvida, sobre nós, os urologistas. Resta saber se estaremos à altura da tarefa.

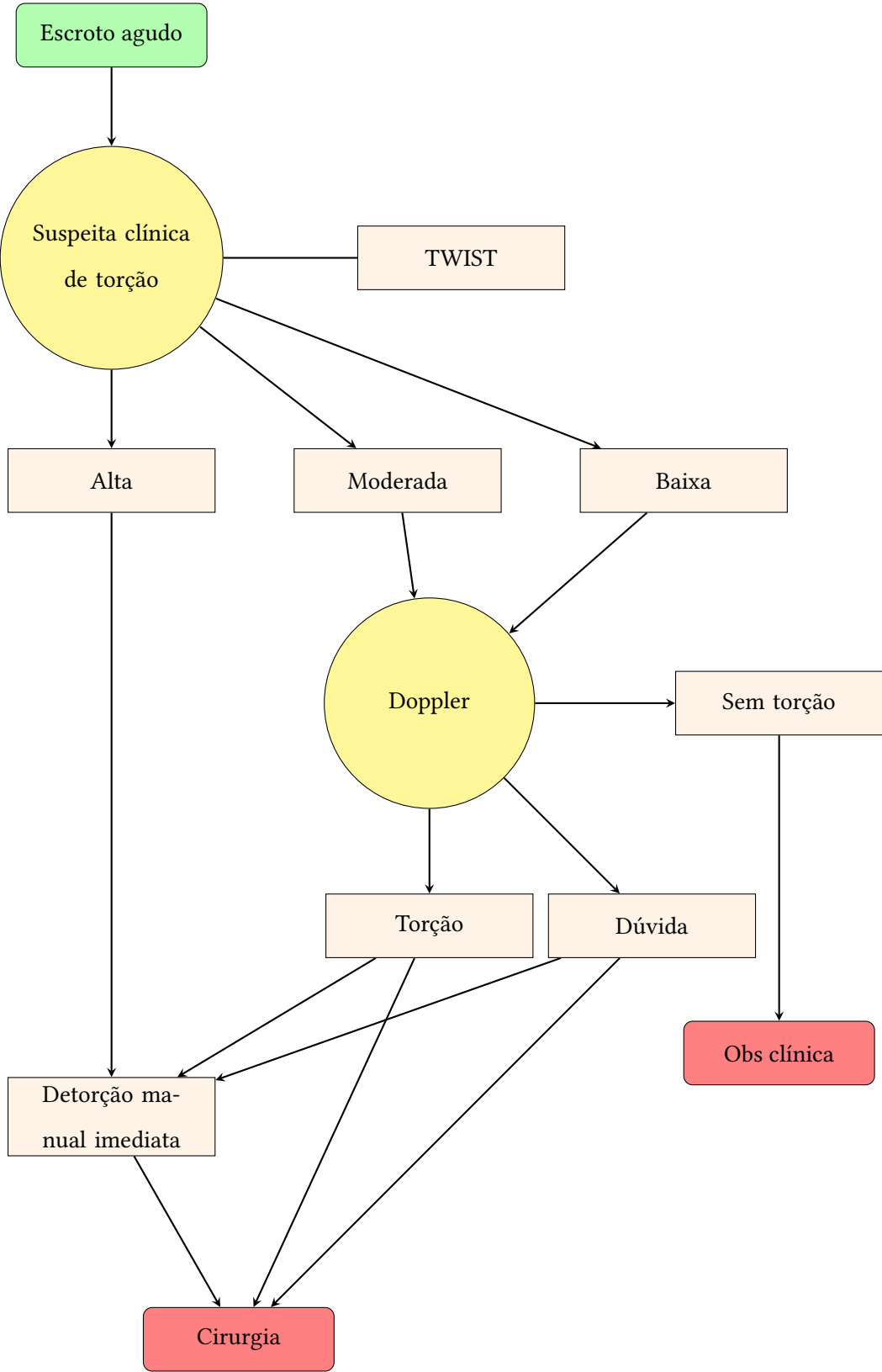
³⁸Eventualmente pode ser necessário um bloqueio de cordão.

³⁹No sentido material, de exames radiológicos e laboratoriais, e fármacos. A tecnologia (*τεκνη*) está presente no tirocínio médico para discernir o momento de usar a manobra, e na destreza para efetuá-la.

⁴⁰Uma notável e recente exceção vem de Vasconcelos-Castro et al. (2020).

⁴¹Uma corrente filosófica que coloca na tecnologia a interpretação final da realidade (SCHUURMAN, 1997, 2006). Os autores desta tese não são ludistas — e esperam ter deixado isso claro — mas não acreditam que a solução dos problemas repousem, decididamente, em tecnologia.

⁴²Os menos desafortunados.



Capítulo 7

Conclusões

No primeiro segmento de nosso trabalho, observamos que a maioria dos pacientes com torção de testículo primeiro se apresentaram, após longos atrasos, em instituições de nível de atenção à saúde primário e secundário, onde foram amiúde erroneamente diagnosticados. Tais erros diagnósticos prolongaram o tempo de transferência interinstitucional — para a instituição terciária, onde se efetuou o tratamento definitivo. A consequência destes longos retardos de apresentação e tempos de transferência foi um baixo índice de preservação cirúrgica do órgão.

Na segunda parte de nossa análise, observamos que pacientes submetidos à destorção manual no momento do primeiro exame clínico tiveram melhor desfecho cirúrgico do que aqueles que foram submetidos à manobra após transferência interinstitucional, sendo tal desfecho tanto pior quanto mais longo o tempo de transferência. Além disso, por causa de torção residual, ou recorrente, após destorção manual, o aumento do tempo de espera cirúrgico levou à redução da probabilidade de salvamento cirúrgico do órgão.

Referências bibliográficas

ABESHOUSE, B. S. Torsion of the Spermatic Cord: Report of 3 Cases and Review of the Literature. **Urology and Cutaneous Review**, v. 40, p. 688–714, 1936. Citado na p. 30.

ABEYARATNE, M. R.; AHERNE, W. A.; SCOTT, J. E. S. The Vanishing Testis. **Lancet**, v. 2, n. 7625, p. 822–824, out. 1969. DOI: 10.1016/S0140-6736(69)92275-2. Citado na p. 30.

ADHAM, I. M. et al. The Overexpression of the *Insl3* in Female Mice Causes Descent of the Ovaries. **Molecular Endocrinology**, v. 16, n. 2, p. 244–252, fev. 2002. ISSN 0888-8809. DOI: 10.1210/mend.16.2.0772. Citado na p. 50.

AKÇORA, B. et al. Gradual Detorsion of Torsioned Rat Testis Attenuates Ischemia Reperfusion Injury. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 43, n. 10, p. 1879–1884, out. 2008. ISSN 00223468. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.02.011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346808001504>>. Citado na p. 67.

AKGUR, F. M.; KILINÇ, K.; AKTUG, T.; OLGUNER, M. The Effect of Allopurinol Pretreatment Before Detorting Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 151, n. 6, p. 1715–1717, jun. 1994. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35351-X. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347-2817-2935351-X>>. Citado na p. 65.

AKGÜR, F. M. et al. Ipsilateral and Contralateral Testicular Biochemical Acute Changes After Unilateral Testicular Torsion and Detorsion. **Urology**, v. 44, n. 3, p. 413–418, set. 1994. ISSN 0090-4295. DOI: 10.1016/S0090-4295(94)80105-3. Citado nas pp. 58, 59.

ALBRICH, J. M.; MCCARTHY, C. A.; HURST, J. K. Biological Reactivity of Hypochlorous Acid: Implications for Microbicidal Mechanisms of Leukocyte Myeloperoxidase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 78, n. 1, p. 210–214, jan. 1981. ISSN 0027-8424. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC319021/>>. Citado na p. 65.

ALFERT, H. J.; CANNING, D. A. Testicular Torsion in a 62-Year Old Man. **The Journal of Urology**, v. 138, p. 149–150, 1987. Citado na p. 48.

ALLAN, W. R.; BROWN, R. B. Torsion of the Testis: a Review of 58 Cases. **British Medical Journal**, v. 1, n. 5500, p. 1396–1397, 4 jun. 1966. ISSN 0007-1447. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1844157/>>. Citado nas pp. 29, 30.

ALTAFER, L. F. Testicular Torsion in Men. **The Journal of Urology**, v. 123, n. 1, p. 37–38, jan. 1980. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)55769-

9. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2955769-9>>. Citado na p. 48.
- ANDERSON, J. B.; WILLIAMSON, R. C. Testicular Torsion in Bristol: A 25-Year Review. **The British Journal of Surgery**, v. 75, n. 10, p. 988–992, out. 1988. ISSN 0007-1323. Citado nas pp. 30, 38–40, 48.
- ANDIRAN, F. et al. Do Experimentally Induced Ipsilateral Testicular Torsion, Vas Deferens Obstruction, Intra-Abdominal Testis or Venous Obstruction Damage the Contralateral Testis Through a Common Mechanism? **BJU international**, v. 85, n. 3, p. 330–335, fev. 2000. ISSN 1464-4096. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00426.x. Citado na p. 63.
- ANGELL, J. C. Torsion of the Testicle. A Plea for Diagnosis. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 7271, p. 19–21, 5 jan. 1963. ISSN 0140-6736. Citado nas pp. 27–29.
- ARISTÓTELES. **Physics (Física)**. 4. ed. Hastings, UK: Dephi, 2013. 210 p. ISBN 978-1-9094-9628-6. Citado na p. 107.
- ARNOLD, J. B. **ggthemes: Extra Themes, Scales and Geoms for 'ggplot2'**. [S.l.], 2019. R package version 4.2.0. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=ggthemes>>. Citado na p. 73.
- ARTYUKHIN, A. A. Intersystemic Arterial Anastomoses in Testicles. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 133, n. 6, p. 623–626, jun. 2002. ISSN 0007-4888. DOI: 10.1023/a:1020266800127. Citado nas pp. 24, 52.
- ASHBY, W. B. Torsion of Testis. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5651, p. 251, 26 abr. 1969. ISSN 0007-1447. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1983108/>>. Citado na p. 25.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Normas ABNT 2020**. Normas ABNT. Library Catalog: www.normasabnt.org. 2020. Disponível em: <<https://www.normasabnt.org/>>. Citado na p. 17.
- ATALLAH, M. W.; MAZZARINO, A. F.; HORTON, B. F. Testicular Scan, Diagnosis and Followup for Torsion of Testis. **The Journal of Urology**, v. 118, n. 1, p. 120–121, jul. 1977. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)57916-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2957916-1>>. Citado na p. 33.
- ATES, U. et al. The Effects of Local and Systemic Growth Hormone Treatment on Germ Cell Population and Fertility in an Experimental Unilateral Testicular Torsion and Orchiectomy Model. **The Journal of Urology**, v. 194, n. 6, p. 1816–1822, dez. 2015. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.087. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2015.07.087>>. Citado na p. 67.
- AUDENET, F.; ROUPRÊT, M. Les Torsions du Cordon Spermatique : Aspects du Diagnostic Clinique et Principes Thérapeutiques. **Progrès en Urologie**, v. 20, n. 11, p. 810–814, nov. 2010. ISSN 11667087. DOI: 10.1016/j.purol.2010.05.016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708710001843>>. Citado na p. 22.

AYDOGDU, O. et al. Near Infrared Spectroscopy to Diagnose Experimental Testicular Torsion: Comparison with Doppler Ultrasound and Immunohistochemical Correlation of Tissue Oxygenation and Viability. **The Journal of Urology**, v. 187, n. 2, p. 744–750, fev. 2012. ISSN 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.145. Citado na p. 49.

BAJORY, Z. et al. Microcirculatory Effects of Selective Endothelin-A Receptor Antagonism in Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 192, n. 6, p. 1871–1877, dez. 2014. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.086. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2014.06.086>>. Citado na p. 61.

BAKER, L. A.; TURNER, T. T. Leydig Cell Function After Experimental Testicular Torsion Despite Loss of Spermatogenesis. **Journal of Andrology**, v. 16, n. 1, p. 12–17, fev. 1995. ISSN 0196-3635. Citado nas pp. 27, 64.

BARADA, J. H.; WEINGARTEN, J. L.; CROMIE, W. J. Testicular Salvage and Age-Related Delay in the Presentation of Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 142, n. 3, p. 746–748, set. 1989. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)38875-4. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2938875-4>>. Citado na p. 48.

BARBOSA, J. A. B. A. et al. Development and Initial Validation of a Scoring System to Diagnose Testicular Torsion in Children. **Journal of Urology**, v. 189, n. 5, p. 1859–1864, mai. 2013. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.056. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2012.10.056>>. Citado na p. 47.

BARKER, K.; RAPER, F. P. Torsion of the Testis. **British Journal of Urology**, v. 36, n. 1, p. 35–41, mar. 1964. ISSN 00071331, 1464410X. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1964.tb09477.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1964.tb09477.x>>. Citado na p. 29.

BARKLEY, C. et al. Testicular Torsion and Its Effects on Contralateral Testicle. **Urology**, v. 41, n. 2, p. 192–194, fev. 1993. ISSN 0090-4295. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90180-i. Citado na p. 62.

BARNETT, A. G. Turning Temperature Measures Outside-in. **Epidemiology**, v. 26, n. 1, e11–e12, jan. 2015. ISSN 1044-3983. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000208. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-201501000-00030>>. Citado na p. 37.

BARRETT, M. **ggdag: Analyze and Create Elegant Directed Acyclic Graphs**. [S.l.], 2020. R package version 0.2.2. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=ggdag>>. Citado na p. 73.

BARTHOLD, J. S. Abnormalities of the Testis and Scrotum and Their Surgical Management. In: CAMPBELL'S Urology. 10. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012. v. 4. p. 3587–3593. ISBN 978-0-8089-2439-5. Citado na p. 25.

BARTSCH, G.; FRANK, S.; MARBERGER, H.; MIKUZ, G. Testicular Torsion: Late Results with Special Regard to Fertility and Endocrine Function. **The Journal of Urology**, v. 124, n. 3,

p. 375–378, set. 1980. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)55456-7. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2955456-7>>. Citado na p. 36.

BARUGA, E.; MUNABI, I. G. Case Series on Testicular Torsion: An Educational Emergency for Sub-Saharan Africa. **Pan African Medical Journal**, v. 2, p. 1–4, 2013. ISSN 1937-8688. DOI: 10.11604/pamj.2013.14.18.1736. Disponível em: <<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/14/18/full/>>. Citado na p. 48.

BAUD, C.; VEYRAC, C.; COUTURE, A.; FERRAN, J. L. Spiral Twist of the Spermatic Cord: A Reliable Sign of Testicular Torsion. **Pediatric Radiology**, v. 28, p. 950–954, 1998. Citado na p. 40.

BAYES, T.; PRICE, R. Lii. an Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances. by the Late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. Communicated by Mr. Price, in a Letter to John Canton, a. M. F. R. S. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 53, p. 370–418, 1 jan. 1763. Publisher: Royal Society. DOI: 10.1098/rstl.1763.0053. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstl.1763.0053>>. Citado na p. 180.

BAYNE, A. P. et al. Factors Associated With Delayed Treatment of Acute Testicular Torsion—Do Demographics or Interhospital Transfer Matter? **The Journal of Urology**, v. 184, n. 4, p. 1743–1747, out. 2010. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.073. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2010.03.073>>. Acesso em: 12 mar. 2019. Citado na p. 135.

BECKER, E. J.; PRILLAMAN, H. M.; TURNER, T. T. Microvascular Blood Flow Is Altered After Repair of Testicular Torsion in the Rat. **The Journal of Urology**, v. 157, n. 4, p. 1493–1498, abr. 1997. ISSN 0022-5347. Citado na p. 60.

BECKER, E. J.; TURNER, T. T. Endocrine and Exocrine Effects of Testicular Torsion in the Prepubertal and Adult Rat. **Journal of Andrology**, v. 16, n. 4, p. 342–351, 1995. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/j.1939-4640.1995.tb00539.x>. ISSN 1939-4640. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1995.tb00539.x. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1939-4640.1995.tb00539.x>>. Citado na p. 64.

BECKMAN, J. S.; KOPPENOL, W. H. Nitric Oxide, Superoxide, and Peroxynitrite: The Good, the Bad, and Ugly. **The American Journal of Physiology**, v. 271, n. 5, p. c1424–1437, nov. 1996. ISSN 0002-9513. DOI: 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424. Citado na p. 59.

BENNETT, S.; NICHOLSON, M. S.; LITTLE, T. M. Torsion of the Testis: Why is the Prognosis so Poor? **British Medical Journal (Clinical Research Edition)**, v. 294, n. 6575, p. 824, 28 mar. 1987. ISSN 0267-0623. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1245874/>>. Citado na p. 36.

BENTLEY, D. F.; RICCHIUTI, D. J.; NASRALLAH, P. F.; MCMAHON, D. R. Spermatic Cord Torsion with Preserved Testis Perfusion: Initial Anatomical Observations. **The Journal of Urology**, v. 172, n. 6, p. 2373–2376, dez. 2004. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1097/

01.ju.0000145527.08591.27. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000145527.08591.27>>. Citado na p. 41.

BERENSZTEIN, E. B.; SCIARA, M. I.; RIVAROLA, M. A.; BELGOROSKY, A. Apoptosis and Proliferation of Human Testicular Somatic and Germ Cells during Prepuberty: High Rate of Testicular Growth in Newborns Mediated by Decreased Apoptosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 11, p. 5113–5118, nov. 2002. ISSN 0021-972X, 1945-7197. DOI: 10.1210/jc.2002-020032. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2002-020032>>. Citado na p. 59.

BETTS, J. M.; NORRIS, M.; CROMIE, W. J.; DUCKETT, J. W. Testicular Detorsion Using Doppler Ultrasound Monitoring. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 18, n. 5, p. 607–610, out. 1983. ISSN 0022-3468. DOI: 10.1016/s0022-3468(83)80370-4. Citado na p. 33.

BOETTCHER, M. et al. Clinical Predictors of Testicular Torsion in Children. **Urology**, v. 79, n. 3, p. 670–674, 2012. DOI: 10.1016/j.urology.2011.10.041. Citado na p. 46.

BOETTCHER, M. et al. Clinical and Sonographic Features Predict Testicular Torsion in Children: A Prospective Study. **BJU International**, v. 112, n. 8, p. 1201–1206, dez. 2013. ISSN 14644096. DOI: 10.1111/bju.12229. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/bju.12229>>. Citado nas pp. 46, 47.

BOUGHTON, B.; SCHILD, H. O. Transfer of Delayed Hypersensitivity by Lymph-Node Cells in Testis Autosensitization. **Immunology**, v. 5, n. 4, p. 522–532, jul. 1962. ISSN 0019-2805. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424072/>>. Acesso em: 15 mar. 2020. Citado na p. 62.

BOURNE, H. H.; LEE, R. E. Torsion of Spermatic Cord and Testicular Appendages. **Urology**, v. 5, n. 1, p. 73–75, jan. 1975. ISSN 00904295. DOI: 10.1016/0090-4295(75)90307-6. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090429575903076>>. Acesso em: 11 mar. 2020. Citado na p. 36.

BOYARSKY, S. Scrotal Cooling and Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 141, n. 4, p. 960, abr. 1989. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)41074-3. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2941074-3>>. Citado na p. 67.

BRIGGS, W. M. **Uncertainty: The Soul of Modeling, Probability and Statistics**. 1. ed. New York, N.Y.: Springer International Publishing, 2016. v. 1. 258 p. ISBN 978-3-319-39755-9 978-3-319-39756-6. DOI: 10.1007/978-3-319-39756-6. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-39756-6>>. Citado na p. 123.

BRINKWORTH, M. H.; WEINBAUER, G. F.; SCHLATT, S.; NIESCHLAG, E. Identification of Male Germ Cells Undergoing Apoptosis in Adult Rats. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 105, n. 1, p. 25–33, set. 1995. ISSN 0022-4251. DOI: 10.1530/jrf.0.1050025. Citado na p. 59.

BROWN, P. C.; GLYNN, L. E.; HOLBOROW, E. J. The Dual Necessity for Delayed Hypersensitivity and Circulating Antibody in the Pathogenesis of Experimental Allergic Orchitis in Guinea-Pigs. **Immunology**, v. 13, n. 3, p. 307–314, set. 1967. ISSN 0019-2805. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1409356/>>. Acesso em: 15 mar. 2020. Citado na p. 62.

BULKLEY, G. B. Free Radical-Mediated Reperfusion Injury: A Selective Review. **The British Journal of Cancer. Supplement**, v. 8, p. 66–73, jun. 1987. ISSN 0306-9443. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2149484/>>. Citado na p. 59.

BUNGE, M. **Causality and Modern Science**. 4. ed. New Brunswick, USA; London, UK: Transaction Publishers, 2011. 402 p. OCLC: 1098704764. ISBN 978-1-4128-1215-3. Citado na p. 107.

BURKITT, R. Torsion of Spermatic Cord: A Plea for Manipulative Reduction. **British Medical Journal**, v. 2, n. 4988, p. 345, 11 ago. 1956. ISSN 0007-1447. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2035127/>>. Citado na p. 26.

BURKS, D. D. et al. Suspected Testicular Torsion and Ischemia: Evaluation with Color Doppler Sonography. **Radiology**, v. 175, p. 815–821, jun. 1990. Citado na p. 39.

BURTON, J. A. Torsion of Testis. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5653, p. 382–383, 10 mai. 1969. ISSN 0007-1447. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1983232/>>. Citado na p. 26.

CABRAL DIAS FILHO, A. **Torção Testicular e Temperaturas Atmosféricas: Regressão de Séries Temporais com Modelos Não-Lineares de Tempos Tardios Distribuídos**. 2016. 85 p. Master's Thesis – Universidade de Brasília, Brasília. Citado na p. 38.

CABRAL DIAS FILHO, A.; ALVES, J. R.; BUSON FILHO, H.; GONÇALVES DE OLIVEIRA, P. The Amount of Spermatic Cord Rotation Magnifies the Time-Related Orchidectomy Risk in Intravaginal Testicular Torsion. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 42, n. 6, p. 1210–1219, 2016. ISSN 1677-5538. Citado nas pp. 16, 34, 134.

CABRAL DIAS FILHO, A.; GONÇALVES DE OLIVEIRA, P. Immediate and Delayed Effects of Atmospheric Temperature in the Incidence of Testicular Torsion. **Journal of Pediatric Urology**, v. 14, n. 2, 170.e1–170.e7, abr. 2018. ISSN 14775131. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.11.010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477513117304904>>. Citado nas pp. 38, 43.

CABRAL DIAS FILHO, A.; RODRIGUES, R.; RICCETTO, C.; GONÇALVES DE OLIVEIRA, P. Improving Organ Salvage in Testicular Torsion: Comparative Study of Patients Undergoing vs Not Undergoing Preoperative Manual Detorsion. **The Journal of Urology**, v. 197, n. 3, p. 811–817, mar. 2017. ISSN 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.087. Citado nas pp. 26, 74.

CABRAL DIAS FILHO, A. et al. Can the Snapping Sound Discriminate True from False Penile Fractures? Bayesian Analysis of a Case Series of Consecutively Treated Penile Fracture Patients. **International Journal of Impotence Research**, v. 32, n. 4, p. 446–454, jul. 2020. ISSN 1476-5489. DOI: 10.1038/s41443-019-0199-7. Citado na p. 185.

CAESAR, R. E.; KAPLAN, G. W. Incidence of The Bell-Clapper Deformity in an Autopsy Series. **Urology**, v. 44, n. 1, p. 114–116, 1994. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429594800200>>. Citado na p. 40.

CAPRARO, G. A.; COUGHLIN, B. F.; MADER, T. J.; SMITHLINE, H. A. Testicular Cooling Associated With Testicular Torsion and its Detection by Infrared Thermography: An Experimental Study in Sheep. **The Journal of Urology**, v. 180, n. 6, p. 2688–2693, dez. 2008. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.004. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2008.08.004>>. Citado na p. 49.

CAPRARO, G. A. et al. Feasibility of Using Near-Infrared Spectroscopy to Diagnose Testicular Torsion: An Experimental Study in Sheep. **Annals of Emergency Medicine**, v. 49, n. 4, p. 520–525, abr. 2007. ISSN 1097-6760. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.06.041. Citado na p. 49.

CARTWRIGHT, N. **Hunting Causes and Using Them: Approaches in Philosophy and Economics**. 1. ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2007. ISBN 978-0-521-67798-1. Citado nas pp. 107, 108.

CASEY, J. T.; LAUTZ, T. B.; ZHAO, L. C.; MAIZELS, M. Cold Weather Causing Testicular Torsion is an Urban Legend. **The Journal of Urology**, v. 185, n. 4, abr. 2011. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.1286. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2011.02.1286>>. Citado na p. 42.

CASS, A. S. Elective Orchiopexy for Recurrent Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 127, n. 2, p. 253–254, fev. 1982. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)53727-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2953727-1>>. Citado na p. 36.

CASS, A. S.; CASS, B. P.; VEERARAGHAVAN, K. Immediate Exploration of the Unilateral Acute Scrotum in Young Male Subjects. **The Journal of Urology**, v. 124, n. 6, p. 829–832, dez. 1980. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)55687-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2955687-6>>. Citado na p. 36.

CASTILLA, E. E.; SOD, R.; ANZORENA, O.; TEXIDO, J. Neonatal Testicular Torsion in Two Brothers. **Journal of Medical Genetics**, v. 12, n. 1, p. 112–113, mar. 1975. ISSN 0022-2593. DOI: 10.1136/jmg.12.1.112. Citado na p. 50.

CATTOLICA, E. V. Preoperative Manual Detorsion of the Torsed Spermatoc Cord. **The Journal of Urology**, v. 133, n. 5, p. 803–805, mai. 1985. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)49233-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2949233-0>>. Citado na p. 26.

CATTOLICA, E. V.; KAROL, J. B.; RANKIN, K. N.; KLEIN, R. S. High Testicular Salvage Rate in Torsion of the Spermatoc Cord. **The Journal of Urology**, v. 128, n. 1, p. 66–68, jul. 1982. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)52758-5. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2952758-5>>. Citado na p. 36.

CELEBI, M.; PAUL, A. G. A. Blockade of P-Selectin Reduces Neutrophil Infiltration into the Murine Testis After Ischemia-Reperfusion-Injury. **DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift**, v. 115, n. 12, p. 457–460, dez. 2008. ISSN 0341-6593. Citado na p. 61.

CERASARO, T. S.; NACHTSHEIM, D. A.; OTERO, F.; PARSONS, C. L. The Effect of Testicular Torsion on Contralateral Testis and the Production of Antisperm Antibodies in Rabbits. **The Journal of Urology**, v. 132, n. 3, p. 577–579, set. 1984. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)49750-3. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2949750-3>>. Citado na p. 62.

CHAKRABORTY, J.; HIKIM, A. P. S.; JHUNJHUNWALA, J. Torsion of the Spermatic Cord – A Long Term Study of the Contralateral Testis. **Urological Research**, v. 14, p. 257–260, 1986. Citado nas pp. 58, 62.

CHAKRABORTY, J.; HIKIM, A. P. S.; JHUNJHUNWALA, J. S. Quantitative Evaluation of Testicular Biopsies from Men with Unilateral Torsion of Spermatic Cord. **Urology**, v. 25, n. 2, p. 145–150, fev. 1985. ISSN 00904295. DOI: 10.1016/0090-4295(85)90531-X. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042958590531X>>. Citado na p. 61.

CHAKRABORTY, J.; HIKIM, A. P. S.; JHUNJHUNWALA, J. S. Stagnation of Blood in the Microvasculature of the Affected and Contralateral Testes of Men with Short-term Torsion of the Spermatic Cord. **Journal of Andrology**, v. 6, n. 5, p. 291–299, 1985. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1939-4640.1985.tb00848.x>. ISSN 1939-4640. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1985.tb00848.x. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1939-4640.1985.tb00848.x>>. Citado na p. 58.

CHAKRABORTY, J.; JHUNJHUNWALA, J.; NELSON, L.; YOUNG, M. Effects of Unilateral Torsion of the Spermatic Cord on the Contralateral Testis in Human and Guinea Pig. **Archives of Andrology**, v. 4, n. 2, mar. 1980. ISSN 0148-5016. DOI: 10.3109/01485018008986475. Citado na p. 61.

CHAO, D. T.; KORSMEYER, S. J. BCL-2 Family: Regulators of Cell Death. **Annual Review of Immunology**, v. 16, n. 1, p. 395–419, 1998. _eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.395>. DOI: 10.1146/annurev.immunol.16.1.395. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.395>>. Citado nas pp. 59, 60.

CHAPMAN, R. H.; WALTON, A. J. Torsion of the Testis and its Appendages. **British Medical Journal**, v. 1, n. 5793, p. 164–166, 15 jan. 1972. ISSN 0007-1447. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1787076/>>. Citado nas pp. 32, 36.

CHEN, J.-S.; LIN, Y.-M.; YANG, W.-H. Diurnal Temperature Change is Associated with Testicular Torsion: A Nationwide, Population Based Study in Taiwan. **The Journal of Urology**, v. 190, n. 1, p. 228–233, jul. 2013. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.013. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.02.013>>. Citado na p. 43.

CHEN, L. et al. Blood Perfusion of the Contralateral Testis Evaluated with Contrast-Enhanced Ultrasound in Rabbits with Unilateral Testicular Torsion. **Asian Journal of Andrology**, v. 11, n. 2, p. 253–260, mar. 2009. ISSN 1008-682X, 1745-7262. DOI: 10.1038/aja.2008.13. Disponível em: <<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.1038/aja.2008.13>>. Citado na p. 64.

CHENG, C. Y.; MRUK, D. D. The Blood-Testis Barrier and Its Implications for Male Contraception. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 1, p. 16–64, jan. 2012. ISSN 1521-0081. DOI: 10.1124/pr.110.002790. Citado na p. 63.

CHIU, B. et al. Seasonality of Testicular Torsion: A 10-Year Nationwide Population Based Study. **The Journal of Urology**, v. 187, n. 5, p. 1781–1785, mai. 2012. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.104. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2011.12.104>>. Citado nas pp. 38, 42, 43.

CHOI, H. et al. The Alterations of Cellular Metabolism in the Contralateral Testis Following Spermatic Cord Torsion in Rats. **The Journal of Urology**, v. 150, n. 2, p. 577–580, ago. 1993. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35555-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2935555-6>>. Citado na p. 64.

CIFTCI, A. O.; ŞENOC AK, M. E.; CAHIT TANYEL, F.; BÜYÜKPAMUKÇU, N. Clinical Predictors for Differential Diagnosis of Acute Scrotum. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 14, n. 5, p. 333–338, out. 2004. ISSN 0939-7248, 1439-359X. DOI: 10.1055/s-2004-821210. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-821210>>. Citado nas pp. 28, 45.

CLEVELAND, P. H.; RICHMAN, D. D.; OXMAN, M. N.; WORTHEN, D. M. Rapid Serological Technique for Typing Herpes Simplex Viruses. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 15, n. 3, p. 402–407, mar. 1982. ISSN 0095-1137. Citado na p. 62.

COHNHEIM, J. F. **Lectures on General Pathology**. [S.l.]: New Sydenham Society, 1889. v. 1. 544 p. (Lectures on General Pathology). Citado na p. 24.

COLLINS, K.; BROECKER, B. H. Familial Torsion of the Spermatic Cord. **Journal of Urology**, v. 141, n. 1, p. 128–129, jan. 1989. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)40618-5. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2940618-5>>. Citado na p. 50.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, Portal Médico. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_estatistica>. Acesso em: 16 ago. 2020. Citado na p. 135.

CORNER, E. M. The Wandering Testicle. English. **The Clinical Journal**, v. 25, p. 302–304, 1904. Citado na p. 23.

CORRIERE, J. N. Horizontal Lie of the Testicle: A Diagnostic Sign in Torsion of the Testis. **The Journal of Urology**, v. 107, n. 4, p. 616–617, abr. 1972. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)61093-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2961093-0>>. Citado na p. 28.

COST, N. G. et al. Pediatric Testicular Torsion: Demographics of National Orchiopexy Versus Orchiectomy Rates. **The Journal of Urology**, v. 185, n. 6, p. 2459–2463, jun. 2011. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.016. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2011.01.016>>. Citado nas pp. 41, 42.

COSTABILE, R. A. et al. Variability of Ischemia during Spermatic Cord Torsion in the Rat. **Journal of Urology**, v. 151, n. 4, p. 1070–1072, abr. 1994. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35185-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2935185-6>>. Citado na p. 39.

COUREUIL, M. et al. Caspase-Independent Death of Meiotic and Postmeiotic Cells Overexpressing P53: Calpain Involvement. **Cell Death & Differentiation**, v. 13, n. 11, nov. 2006. ISSN 1350-9047, 1476-5403. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401887. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/4401887>>. Citado na p. 59.

CUBILLOS, J. et al. Familial Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 185, n. 6, p. 2469–2473, jun. 2011. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2011.01.022. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2011.01.022>>. Citado na p. 51.

CUMMINGS, J. M.; BOULLIER, J. A.; SEKHON, D.; BOSE, K. Adult Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 167, p. 2109–2110, 2002. Citado na p. 48.

CUNNINGHAM, R. F. Familial Occurrence of Testicular Torsion. **JAMA**, v. 174, p. 1330–1331, 5 nov. 1960. ISSN 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.1960.63030100018026b. Citado na p. 50.

CVETKOVIC, T. et al. Oxidant and Antioxidant Status in Experimental Rat Testis After Testicular Torsion/Detorsion. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 9, n. 1, p. 121–128, jun. 2015. ISSN 2008-076X. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4216. Citado na p. 58.

DAKUM, N. K.; RAMYIL, V. M.; SANI, A. A.; KIDMAS, A. T. The Acute Scrotum: Aetiology, Management and Early Outcome-Preliminary Report. **Nigerian Journal of Medicine**, v. 14, n. 3, p. 267–271, set. 2005. ISSN 1115-2613. Citado na p. 48.

DANNER, C.; FRICK, J.; ROVAN, E. Testicular Function After Torsion. **International Journal of Andrology**, v. 5, n. 3, p. 276–281, jun. 1982. ISSN 0105-6263, 1365-2605. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1982.tb00256.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2605.1982.tb00256.x>>. Acesso em: 11 mar. 2020. Citado nas pp. 26, 36.

DAVOL, P.; SIMMONS, J. Testicular Torsion in a 68-Year-Old Man. **Urology**, v. 66, n. 1, p. 195, jul. 2005. ISSN 1527-9995. DOI: 10.1016/j.urology.2005.02.001. Citado na p. 48.

DAWID, A. P. Conditional Independence in Statistical Theory. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, v. 41, n. 1, p. 1–31, 1979. Publisher: [Royal Statistical Society, Wiley]. ISSN 00359246. Disponível em: <www.jstor.org/stable/2984718>. Acesso em: 22 mai. 2020. Citado na p. 18.

DEEG, K. -H.; WILD, F. Colour Doppler Imaging — a New Method to Differentiate Torsion of the Spermatic Cord and Epididymo-Orchitis. **European Journal of Pediatrics**, v. 149, n. 4, jan. 1990. ISSN 0340-6199, 1432-1076. DOI: 10.1007/BF02106285. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF02106285>>. Citado na p. 38.

DEL VILLAR, R. G.; IRELAND, G. W.; CASS, A. Early Exploration in Acute Testicular Conditions. **The Journal of Urology**, v. 108, n. 6, dez. 1972. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.

1016/S0022-5347(17)60898-X. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2960898-X>>. Citado na p. 32.

DELASIAUVE, L. F. Descente Tardive du Testicule Gauche, Prise pour une Hernie Étranglée; Operation; Gangrène du Testicule; Extirpation de cet Organe; Accidents divers; Guérison. **Revue Médicale de France Et Étranger**, v. 1, p. 363–375, 1840. Citado na p. 19.

DIAMOND, A.; SEKHON, J. S. Genetic Matching for Estimating Causal Effects: A General Multivariate Matching Method for Achieving Balance in Observational Studies. **Review of Economics and Statistics**, v. 95, n. 3, p. 932–945, jul. 2013. ISSN 0034-6535, 1530-9142. DOI: 10.1162/REST_a_00318. Disponível em: <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/REST_a_00318>. Citado na p. 195.

DIAMOND, G. A.; FORRESTER, J. S. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 300, n. 24, p. 1350–1358, 14 jun. 1979. ISSN 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJM197906143002402. Citado na p. 182.

DONOHUE, R. E.; SULLIVAN, P. Torsion of the Spermatic Cord in the Adult. **The Journal of Urology**, v. 137, 381a, jun. 1987. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)76259-3. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2976259-3>>. Acesso em: 12 mar. 2019. Citado na p. 48.

DONOHUE, R. E.; UTLEY, W. L. Torsion of spermatic cord. **Urology**, v. 11, n. 1, p. 33–36, jan. 1978. ISSN 0090-4295. Citado nas pp. 34–36.

DOWDEN, J. W. Recurring Torsion of the Spermatic Cord with an Account of Five Cases. **Transactions. Medico-Chirurgical Society of Edinburgh**, v. 24, p. 99–106, 1905. ISSN 0267-2790. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390169/>>. Citado na p. 22.

DOWDEN, J. W. Recurring Torsion of the Spermatic Cord: Operation. **British Medical Journal**, v. 1, n. 2721, p. 384, 22 fev. 1913. ISSN 0007-1447. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2298591/>>. Citado na p. 25.

DRISCOLL, P. A.; BRUME, J.; MEEHAN, S. E. Cold Weather and Testicular Torsion. **British Medical Journal (Clinical Research Edition)**, v. 286, n. 6379, p. 1751, 1983. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1548240/>>. Acesso em: 4 mai. 2017. Citado na p. 38.

DURANT, R. et al. Superoxide Anion Overproduction in Sepsis: Effects of Vitamin E and Simvastatin. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 22, n. 1, p. 34–39, jul. 2004. ISSN 1073-2322. DOI: 10.1097/01.shk.0000129197.46212.7e. Citado na p. 65.

DWAN, K. et al. Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. Edição: Nandi Siegfried. **PLoS ONE**, v. 3, n. 8, e3081, 28 ago. 2008. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0003081. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0003081>>. Acesso em: 11 mai. 2020. Citado na p. 65.

ECCLES, W. M. The Hunterian Lectures: The Anatomy, Physiology and Pathology of the Imperfectly Descended Testis. **The Lancet**, n. 4096, p. 569–576, 1 mar. 1902. Citado na p. 20.

ESSENHIGH, D. M.; STEWART, J. S. Idiopathic Scrotal Oedema. **The British Journal of Surgery**, v. 53, n. 5, p. 419–420, mai. 1966. ISSN 0007-1323. DOI: 10.1002/bjs.1800530509. Citado na p. 25.

EWERT, E. E.; HOFFMAN, H. A. Torsion of the Spermatic Cord. **The Journal of Urology**, v. 51, n. 5, p. 551–561, mai. 1944. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)70393-X. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2970393-X>>. Citado nas pp. 25, 29.

FARRINGTON, N. L.; LUCKY, M. A.; BARNES, T.; CALVERT, R. Confirmed Testicular Torsion in a 67 Year Old. **Journal of Surgical Case Reports**, v. 2014, n. 1, 8 jan. 2014. ISSN 2042-8812. DOI: 10.1093/jscr/rjt119. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3913427/>>. Citado na p. 48.

FAVORITO, L. A.; CAVALCANTI, A. G.; COSTA, W. S. Anatomic Aspects of Epididymis and Tunica Vaginalis in Patients with Testicular Torsion. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 30, n. 5, p. 420–424, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-55382004000500014&script=sci_arttext>. Citado nas pp. 29, 30.

FESER, E. **Aristotle's Revenge: The Metaphysical Foundations of Physical and Biological Science**. 1. ed. Neunkirchen-Seelscheid, Germany: Editiones Scholasticae, 2019. v. 1. 528 p. ISBN 978-3-86838-199-3. Citado na p. 107.

FIGUEROA, V. et al. Comparative Analysis of Detorsion Alone Versus Detorsion and Tunica Albuginea Decompression (Fasciotomy) with Tunica Vaginalis Flap Coverage in the Surgical Management of Prolonged Testicular Ischemia. **The Journal of Urology**, v. 188, n. 4, p. 1417–1423, out. 2012. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2012.02.017. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2012.02.017>>. Citado na p. 68.

FINOCHIETTO, R. [Torsion of the spermatic cord]. **Prensa Medica Argentina**, v. 47, p. 1123–1124, 29 abr. 1960. ISSN 0032-745X. Citado na p. 29.

FIRTH, J. L. On Torsion of the Spermatic Cord, with the Report of a Recent Case. **Bristol Medico-Chirurgical Journal (1883)**, v. 22, n. 86, p. 320–332, dez. 1904. ISSN 0007-019X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041717/>>. Citado nas pp. 19, 21.

FISCH, H. et al. Gonadal Dysfunction in Patients Following Testicular Torsion: LH and FSH Response to Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH). **The Journal of Urology**, v. 137, n. 6, 161a, jun. 1987. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)75381-5. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2975381-5>>. Citado nas pp. 58, 61.

FITZSIMMONS, J. S. Uncommon Complication of Anaphylactoid Purpura. **British Medical Journal**, v. 4, n. 5628, p. 431–432, 16 nov. 1968. ISSN 0007-1447. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1912355/>>. Citado na p. 25.

FOURNIER, G. R.; LAING, F. C.; JEFFREY, R. B.; MCANINCH, J. W. High Resolution Scrotal Ultrasonography: A Highly Sensitive but Nonspecific Diagnostic Technique. **Journal of Uro-**

- logy**, v. 134, n. 3, p. 490–493, set. 1985. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)47255-7. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2947255-7>>. Citado na p. 38.
- FRAZIER, W. J.; BUCY, J. G. Manipulation of Torsion of the Testicle. **The Journal of Urology**, v. 114, p. 410–411, 1975. Citado na p. 26.
- FREE, M. J.; SCHLUNTZ, G. A.; JAFFE, R. A. Respiratory Gas Tensions in Tissues and Fluids of the Male Rat Reproductive Tract. **Biology of Reproduction**, v. 14, n. 4, p. 481–488, 1 mai. 1976. ISSN 0006-3363, 1529-7268. DOI: 10.1095/biolreprod14.4.481. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod14.4.481>>. Citado na p. 58.
- FREUND, J.; LIPTON, M. M.; THOMPSON, G. E. Aspermatogenesis in the Guinea Pig Induced by Testicular Tissue and Adjuvants. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 97, n. 5, p. 711–726, 1 mai. 1953. ISSN 0022-1007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2136299/>>. Acesso em: 14 mar. 2020. Citado na p. 62.
- FREUND, J.; THOMPSON, G. E.; LIPTON, M. M. Aspermatogenesis, Anaphylaxis, and Cutaneous Sensitization Induced in the Guinea Pig by Homologous Testicular Extract. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 101, n. 6, p. 591–604, 1 jun. 1955. ISSN 0022-1007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2136482/>>. Acesso em: 15 mar. 2020. Citado na p. 62.
- FRIEDMAN, A. A.; AHMED, H.; GITLIN, J.; PALMER, L. S. Lack of Parental Awareness in Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 195, n. 4, abr. 2016. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.219. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2016.02.219>>. Acesso em: 12 mar. 2019. Citado na p. 134.
- FURRER, R.; MOLINARO, M. **Bayesian Inference and Stochastic Simulation: An Excursion to 15 Topics**. [S.l.]: University of Vermont, 2016. Disponível em: <<http://www.biostat.uzh.ch/fileadmin/biostat/user/2016STA480.pdf>>. Citado na p. 184.
- GANDHI, J. et al. Testicular Compartment Syndrome: An Overview of Pathophysiology, Etiology, Evaluation, and Management. **Translational Andrology and Urology**, v. 5, n. 6, p. 927–934, dez. 2016. ISSN 2223-4691. DOI: 10.21037/tau.2016.11.05. Citado na p. 68.
- GANDRUD, C. **zeligverse: Easily Install and Load Stable Zelig Packages**. [S.l.], 2017. R package version 0.1.1. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=zeligverse>>. Citado na p. 73.
- GAREL, L. et al. Preoperative Manual Detorsion of the Spermatic Cord with Doppler Ultrasound Monitoring in Patients with Intravaginal Acute Testicular Torsion. **Pediatric Radiology**, v. 30, n. 1, p. 41–44, 13 jan. 2000. ISSN 0301-0449, 1432-1998. DOI: 10.1007/s002470050012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s002470050012>>. Citado nas pp. 33, 38.

GARTMAN, E. Torsion of the Spermatic Cord and Testicular Appendages in Adult Scrotal Testis: A Review of Forty-Five Cases. **American Journal of Surgery**, v. 108, p. 802–804, dez. 1964. ISSN 0002-9610. Citado na p. 29.

GASPARRINI, A. Distributed Lag Linear and Nonlinear Models in R: The Package dlnm. **Journal of Statistical Software**, v. 43, n. 8, p. 1–20, 2011. Disponível em: <<http://www.jstatsoft.org/v43/i08/>>. Citado na p. 44.

GASPARRINI, A. **Statistical Methods in Studies on Temperature-Health Associations**. Ago. 2011. 175 p. Doctoral Thesis – London School of Hygiene e Tropical Medicine, London. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Antonio_Gasparrini/publication/291414159_Statistical_methods_in_studies_on_temperature-health_associations/links/579e5db508ae80bf6ea6d97c.pdf>. Citado nas pp. 38, 44.

GASPARRINI, A. et al. Mortality Risk Attributable to High and Low Ambient Temperature: A Multicountry Observational Study. **The Lancet**, v. 386, n. 9991, p. 369–375, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614621140>>. Citado na p. 44.

GASTWIRTH, J. L.; GEL, Y. R.; MIAO, W. The Impact of Levene's Test of Equality of Variances on Statistical Theory and Practice. **Statistical Science**, v. 24, n. 3, p. 343–360, ago. 2009. ISSN 0883-4237. DOI: 10.1214/09-STS301. arXiv: 1010.0308. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1010.0308>>. Citado na p. 51.

GELMAN, A. et al. **Bayesian Data Analysis**. 3. ed. [S.l.]: Chapman e Hall/CRC, 2014. 656 p. (Texts in Statistical Science). ISBN 13: 978-1-4398-9820-8. Citado nas pp. 182, 184.

GEMAN, S.; GEMAN, D. Stochastic Relaxation, Gibbs Distributions, and Bayesian Restoration of Images. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, PAMI-6, n. 6, p. 721–741, 1984. Citado na p. 121.

GLYMOUR, C.; ZHANG, K.; SPIRITES, P. Review of Causal Discovery Methods Based on Graphical Models. **Frontiers in Genetics**, v. 10, p. 524, 4 jun. 2019. ISSN 1664-8021. DOI: 10.3389/fgene.2019.00524. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2019.00524/full>>. Citado na p. 108.

GOING, R. M. A Case of Torsion of the Testicle. **The Lancet**, v. 167, n. 4302, p. 370–371, fev. 1906. ISSN 01406736. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)99354-7. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601993547>>. Citado nas pp. 22, 23.

GRANGER, D. N.; KORTHUIS, R. J. Physiologic Mechanisms of Postischemic Tissue Injury. **Annual Review of Physiology**, v. 57, p. 311–332, 1995. ISSN 0066-4278. DOI: 10.1146/annurev.ph.57.030195.001523. Citado nas pp. 58, 67.

GRANGER, D. N.; KORTHUIS, R. J. Physiologic Mechanisms of Postischemic Tissue Injury. **Annual Review of Physiology**, v. 57, p. 311–322, 2020. Citado na p. 67.

GREANEY, M. G. Torsion of the Testis: A Review of 22 Cases Improved Diagnosis and Earlier Correction. **British Journal of Surgery**, v. 62, n. 1, p. 57–58, jan. 1975. ISSN 00071323, 13652168. DOI: 10.1002/bjs.1800620113. Disponível em: <<http://doi.org/10.1002/bjs.1800620113>>.

wiley.com/10.1002/bjs.1800620113>. Acesso em: 11 mar. 2020. Citado na p. 36.

GREEN, D. R.; LLAMBI, F. Cell Death Signaling. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 12, p. 1–25, dez. 2015. ISSN 1943-0264. DOI: 10.1101/cshperspect.a006080. Disponível em: <<http://cshperspectives.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a006080>>. Citado na p. 61.

GREENSTEIN, A. et al. The Effect of Polyethylene Glycol-Superoxide Dismutase Administration on Histological Damage Following Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 148, p. 639–641, 1992. Disponível em: <<https://www.auajournals.org/doi/pdf/10.1016/S0022-5347-2817-2936678-8>>. Citado nas pp. 58, 64.

GÜLMEZ, I.; KARACAGIL, M.; SADE, M.; KANDEMIR, B. Effect of Testicular Torsion on the Contralateral Testis and Prevention of This Effect by Prednisolone. **European Urology**, v. 13, n. 5, p. 340–343, 1987. ISSN 0302-2838. DOI: 10.1159/000472815. Citado na p. 62.

HADZISELIMOVIC, F.; GENETO, R.; EMMONS, L. R. Increased Apoptosis in the Contralateral Testes of Patients with Testicular Torsion as a Factor for Infertility. **The Journal of Urology**, v. 160, p. 1158–1160, 1998. ISSN 0022-5347, 1527-3792. Citado na p. 63.

HADZISELIMOVIC, F.; SNYDER, H.; DUCKETT, J.; HOWARDS, S. Testicular Histology in Children with Unilateral Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 136, n. 1, p. 208–210, jul. 1986. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)44817-8. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2944817-8>>. Citado na p. 63.

HAHN, L. C.; NADEL, N. S.; GITTER, M. H.; VERNON, A. R. Testicular Scanning: A New Modality for the Preoperative Diagnosis of Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 113, n. 1, p. 60–62, jan. 1975. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)59408-2. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2959408-2>>. Citado na p. 33.

HALLACOGU, B. et al. Noninvasive Assessment of Testicular Torsion in Rabbits Using Frequency-Domain Near-Infrared Spectroscopy: Prospects for Pediatric Urology. **Journal of Biomedical Optics**, v. 14, n. 5, p. 054027, out. 2009. ISSN 1560-2281. DOI: 10.1117/1.3253318. Citado na p. 49.

HANSEN, B. B.; KLOPPER, S. O. Optimal full matching and related designs via network flows. **Journal of Computational and Graphical Statistics**, v. 15, n. 3, p. 609–627, 2006. Citado na p. 73.

HARRELL JR, F. E. **Hmisc: Harrell Miscellaneous**. [S.l.], 2019. R package version 4.2-0. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>>. Citado na p. 73.

HARRELL JR, F. E. **rms: Regression Modeling Strategies**. [S.l.], 2019. R package version 5.1-3.1. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=rms>>. Citado na p. 73.

HARRELL, F. **Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis**. [S.l.]: Springer, 2015. ISBN 3-319-19425-9. Citado nas pp. 47, 193.

HARRIS, B. H.; WEBB, H. W.; WILKINSON, A. H.; STEVENS, P. S. Protection of the Solitary Testis. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 17, n. 6, p. 950–953, dez. 1982. Citado na p. 30.

HARRISON, R. G. The Distribution of the Vasal and Cremasteric Arteries to the Testis and Their Functional Importance. **Journal of Anatomy**, v. 83, p. 267–282.2, Pt 3 jul. 1949. ISSN 0021-8782. Citado nas pp. 24, 52, 55.

HARRISON, R. G. Functional Importance of the Vascularization of the Testis and Epididymis for the Maintenance of Normal Spermatogenesis. **Fertility and Sterility**, v. 3, n. 5, p. 366–375, out. 1952. ISSN 0015-0282. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)31021-4. Citado na p. 52.

HARRISON, R. G.; BARCLAY, A. E. The Distribution of the Testicular Artery (Internal Spermatic Artery) to the Human Testis. **British Journal of Urology**, v. 20, n. 2, p. 57–66, jun. 1948. ISSN 00071331, 1464410X. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1948.tb10711.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1948.tb10711.x>>. Citado nas pp. 52, 54.

HARRISON, R. G.; LEWIS-JONES, D. I. Sympathetic Orchidopathia. **Lancet**, v. 1, n. 8264, p. 167, 16 jan. 1982. ISSN 0140-6736. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)90410-x. Citado na p. 63.

HASTINGS, W. K. Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. **Biometrika**, v. 57, n. 1, p. 97–109, 1970. Citado na p. 121.

HAYN, M. H.; HERZ, D. B.; BELLINGER, M. F.; SCHNECK, F. X. Intermittent Torsion of the Spermatic Cord Portends an Increased Risk of Acute Testicular Infarction. **The Journal of Urology**, v. 180, n. 4, p. 1729–1732, out. 2008. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.101. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2008.03.101>>. Citado na p. 41.

HAYNES, B. E.; HAYNES, V. E. Manipulative Detorsion: Beware the Twist that does not Turn. **The Journal of Urology**, v. 137, n. 1, p. 118–119, jan. 1987. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)43896-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2943896-1>>. Citado na p. 37.

HERNÁN, M. A.; ROBINS, J. M. **Causal Inference: What If**. 1. ed. Boca Ratón, Florida: CRC Press, 2020. 311 p. Citado nas pp. 188, 190.

HO, D. E.; IMAI, K.; KING, G.; STUART, E. A. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. **Journal of Statistical Software**, v. 42, n. 8, p. 1–28, 2011. Disponível em: <<http://www.jstatsoft.org/v42/i08/>>. Citado na p. 73.

HOLCOMB, G. W. Shortcomings of Color Doppler Sonography in the Diagnosis of Testicular Torsion. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 31, n. 3, p. 453, mar. 1996. ISSN 00223468. DOI: 10.1016/S0022-3468(96)90793-9. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346896907939>>. Citado na p. 39.

HOLLAND, P. W.; RUBIN, D. B. Causal Inference in Retrospective Studies. **Evaluation Review**, v. 12, n. 3, p. 203–231, 1 jun. 1988. ISSN 0193-841X. DOI: 10.1177/0193841X8801200301. Disponível em: <<http://erx.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0193841X8801200301>>. Citado na p. 188.

HORICA, C. A.; HADZISELIMOVIC, F. Ultrastrukturelle Untersuchungen des torquierten und kontralateralen Hodens bei einseitiger Hodentorsion. **Urologia Internationalis**, v. 38, n. 6, p. 340–345, 1983. ISSN 1423-0399, 0042-1138. DOI: 10.1159/000280919. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/280919>>. Citado na p. 63.

HORSTMAN, W. G.; MIDDLETON, W. D.; MELSON, G. L.; SIEGEL, B. A. Color Doppler US of the scrotum. **Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 11, n. 6, 941–957, discussion 958, nov. 1991. ISSN 0271-5333. DOI: 10.1148/radiographics.11.6.1749858. Citado na p. 38.

HOWE, A. S. et al. Degree of Twisting and Duration of Symptoms Are Prognostic Factors of Testis Salvage During Episodes of Testicular Torsion. **Translational Andrology and Urology**, v. 6, n. 6, p. 1159–1166, dez. 2017. ISSN 22234683, 22234691. DOI: 10.21037/tau.2017.09.10. Disponível em: <<http://tau.amegroups.com/article/view/16891/18031>>. Citado na p. 34.

HUANG, E. J. et al. Deleterious Effects of Testicular Venous Occlusion in Young Rats. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v. 171, n. 5, p. 382–387, nov. 1990. ISSN 0039-6087. Citado na p. 58.

HUANG, W.-Y. et al. The Incidence Rate and Characteristics in Patients with Testicular Torsion: A Nationwide, Population-Based Study. **Acta Paediatrica**, v. 102, n. 8, e363–367, ago. 2013. ISSN 1651-2227. DOI: 10.1111/apa.12275. Citado na p. 41.

AL-HUNAYAN, A. A. et al. Testicular Torsion: A Perspective from the Middle East. **Medical Principles and Practice**, v. 13, n. 5, p. 255–259, 2004. ISSN 14230151, 10117571. DOI: 10.1159/000079523. Disponível em: <<http://www.karger.com/doi/10.1159/000079523>>. Citado na p. 41.

HUNTER, J. **A Treatise on the Venereal Disease**. [S.l.]: London : Sold at no. 13, Castle-Street, Leicester-Square ; et al., 1788. 470 p. Disponível em: <<http://archive.org/details/treatiseonvenere00hunt>>. Acesso em: 6 abr. 2014. Citado na p. 19.

IBGE | Projeção Da População. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php>. Acesso em: 18 ago. 2020. Citado na p. 135.

ICHIKAWA, T. et al. Testicular Function After Spermatic Cord Torsion. **Hinyokika Kiyo. Acta Urologica Japonica**, v. 39, n. 3, p. 243–248, mar. 1993. ISSN 0018-1994. Citado na p. 61.

IMBENS, G. W.; RUBIN, D. B. **Causal Inference for Statistics, Social, and Biomedical Sciences: An Introduction**. 1. ed. New York, N.Y.: Cambridge University Press, 2015. v. 1. 646 p. Citado nas pp. 188, 191.

INGRAM, S.; HOLLMAN, A. S.; AZMY, A. Testicular Torsion: Missed Diagnosis on Colour Doppler Sonography. **Pediatric Radiology**, v. 23, n. 6, p. 483–484, out. 1993. ISSN 0301-0449, 1432-1998. DOI: 10.1007/BF02012461. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF02012461>>. Citado na p. 39.

ISHIZUKA, E. et al. A Classification for Intravaginal Torsion of the Testis. **European Urology**, v. 15, n. 1, p. 108–112, 1988. ISSN 0302-2838. DOI: 10.1159/000473408. Citado na p. 40.

ISHIZUKA, E. et al. Clinical Study of Unilateral Intravaginal Testicular Torsion and Anatomical Comparative Study of Bilateral Testis in Orchiopexy. **Hinyokika Kiyo. Acta Urologica Japonica**, v. 51, p. 85–91, 2005. Disponível em: <https://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/bitstream/2433/113555/1/51_85.pdf>. Citado na p. 40.

IUCHTMAN, M.; ZOIREFF, L.; ASSA, J. Doppler Flowmeter in the Differential Diagnosis of the Acute Scrotum in Children. **The Journal of Urology**, v. 121, n. 2, p. 221–222, fev. 1979. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)56727-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2956727-0>>. Citado na p. 33.

JABOULAY, D. M. **Chirurgie des centres nerveux, des viscères et des membres, par le Dr Jaboulay...** [S.l.]: A. Storck, 1902. Citado na p. 50.

JANETSCHEK, G.; SCHRECKENBERG, F.; MIKUZ, G.; MARBERGER, M. Experimental Testicular Torsion: Effect on Endocrine and Exocrine Function and Contralateral Testicular Histology. **Urological Research**, v. 16, p. 43–47, 1988. Citado na p. 64.

JANETSCHEK, G. et al. Unilateral Testicular Disease: Effect on the Contralateral Testis (Morphometric Study). **The Journal of Urology**, v. 138, n. 4, p. 878–882, out. 1987. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)43407-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2943407-0>>. Citado na p. 64.

JEFFERSON, R. H.; PEREZ, L. M.; JOSEPH, D. B. Critical Analysis of the Clinical Presentation of Acute Scrotum: A 9-Year Experience at a Single Institution. **The Journal of Urology**, v. 158, n. 3, p. 1198–1200, set. 1997. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)64426-4. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2801%2964426-4>>. Citado nas pp. 32, 39, 40, 44, 48.

JEONG, S. J. et al. Preventive Effects of Cyclosporine A Combined With Prednisolone and Melatonin on Contralateral Testicular Damage After Ipsilateral Torsion-Detorsion in Pubertal and Adult Rats. **Journal of Urology**, v. 184, n. 2, p. 790–796, ago. 2010. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.109. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2010.03.109>>. Citado na p. 62.

JHUNJHUNWALA, J. S.; HIKIM, A. P. S.; BUDD, C. A.; CHAKRABORTY, J. Germ Cell Degeneration in the Contralateral Testis of the Guinea Pig with Unilateral Torsion of the Spermatic Cord Quantitative and Ultrastructural Studies. **Journal of Andrology**, v. 7, n. 1, p. 16–22, 2 jan. 1986. ISSN 01963635. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1986.tb00860.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/j.1939-4640.1986.tb00860.x>>. Citado na p. 61.

JIANG, D. et al. Protective Effects of Hydrogen Rich Saline Solution on Experimental Testicular Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. **The Journal of Urology**, v. 187, n. 6, p. 2249–2253, jun. 2012. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2012.01.029. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2012.01.029>>. Citado na p. 65.

JOHENNING, P. W. Torsion of the Previously Operated Testicle. **The Journal of Urology**, v. 110, n. 2, p. 221–222, ago. 1973. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)60168-X. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2960168-X>>. Citado nas pp. 19, 49.

JOHNSEN, S. G. Testicular Biopsy Score Count—a Method for Registration of Spermatogenesis in Human Testes: Normal Values and Results in 335 Hypogonadal Males. **Hormones**, v. 1, n. 1, p. 2–25, 1970. ISSN 0018-5051. DOI: 10.1159/000178170. Citado nas pp. 58, 64.

JONES, D. J. Recurrent Subacute Torsion: Prospective Study of Effects on Testicular Morphology and Function. **The Journal of Urology**, v. 145, n. 2, p. 297–299, fev. 1991. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)38319-2. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347-2817-2938319-2>>. Citado na p. 64.

JONES, D. J.; MACREADIE, D.; MORGANS, B. T. Testicular Torsion in the Armed Services: Twelve Year Review of 179 Cases. **The British Journal of Surgery**, v. 73, n. 8, p. 624–626, ago. 1986. ISSN 0007-1233. Citado nas pp. 38, 48, 49.

KALFA, N. et al. Ultrasonography of the Spermatic Cord in Children with Testicular Torsion: Impact on the Surgical Strategy. **The Journal of Urology**, v. 172, n. 4, p. 1692–1695, out. 2004. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1097/01.ju.0000138477.85710.69. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000138477.85710.69>>. Citado na p. 40.

KALLERHOFF, M. et al. The Influence of Temperature on Changes in pH, Lactate and Morphology During Testicular Ischaemia. **British Journal of Urology**, v. 78, p. 440–445, 1996. Citado na p. 67.

KAMADA, K. et al. Flow Cytometric Dna Analysis Demonstrates Contralateral Testicular Deterioration in Experimental Unilateral Testicular Torsion of Prepubertal Rats. **Andrologia**, v. 25, n. 5, p. 239–243, 1993. ISSN 03034569, 14390272. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1993.tb02718.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1439-0272.1993.tb02718.x>>. Citado na p. 62.

KARAGUZEL, E.; KADIHASANOGLU, M.; KUTLU, O. Mechanisms of Testicular Torsion and Potential Protective Agents. **Nature Reviews Urology**, v. 11, n. 7, p. 391–399, jul. 2014. ISSN 1759-4820. DOI: 10.1038/nrurol.2014.135. Citado na p. 65.

KARAGÜZEL, G. et al. Unilateral Spermatic Cord Torsion Without Ipsilateral Spermatogenetic Material: Effects on Testicular Blood Flow and Fertility Potential. **Urological Research**, v. 32, n. 1, p. 51–54, fev. 2004. ISSN 0300-5623. DOI: 10.1007/s00240-003-0377-3. Citado na p. 64.

KEHINDE, E. O. et al. The Significance of Measuring the Time Course of Serum Malondialdehyde Concentration in Patients With Torsion of the Testis. **The Journal of Urology**, v. 169, n. 6, p. 2177–2180, jun. 2003. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1097/01.ju.0000067360.90440.2c. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000067360.90440.2c>>. Citado na p. 59.

KEHINDE, E. O. et al. Significance of Determining the Point of Reperfusion Failure in Experimental Torsion of Testis. **International Journal of Urology**, v. 12, n. 1, p. 81–89, 2005. [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1442-2042.2004.00986.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1442-2042.2004.00986.x). ISSN 1442-2042. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00986.x. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1442-2042.2004.00986.x>>. Citado nas pp. 58, 59, 65.

KERR, J. F. R.; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-ranging Implications in Tissue Kinetics. **British Journal of Cancer**, v. 26, n. 4, p. 239–257, ago. 1972. ISSN 0007-0920. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2008650/>>. Citado na p. 59.

KEYES, E. L.; COLLINGS, C. W.; CAMPBELL, M. F. Torsion of the Spermatic Cord. **The Journal of Urology**, v. 9, n. 6, p. 519–535, jun. 1923. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)73787-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2973787-1>>. Citado nas pp. 24, 26.

KIESLING, V. J.; SCHROEDER, D. E.; PAULJEV, P.; HULL, J. Spermatic Cord Block and Manual Reduction: Primary Treatment for Spermatic Cord Torsion. **The Journal of Urology**, v. 132, n. 5, p. 921–922, nov. 1984. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)49947-2. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2949947-2>>. Citado na p. 26.

KIMMINS, S.; KOTAJA, N.; DAVIDSON, I.; SASSONE-CORSI, P. Testis-Specific Transcription Mechanisms Promoting Male Germ-Cell Differentiation. **Reproduction**, v. 128, n. 1, p. 5–12, jul. 2004. ISSN 1470-1626. DOI: 10.1530/rep.1.00170. Citado na p. 59.

KING, L. M.; SEKARAN, S. K.; SAUER, D.; SCHWENTKER, F. N. Untwisting in Delayed Treatment of Torsion of the Spermatic Cord. **The Journal of Urology**, v. 112, n. 2, p. 217–221, ago. 1974. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)59690-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2959690-1>>. Citado nas pp. 32, 34.

KLINGER, M. E. Viable Testicle Five Days after an Unreduced Torsion of the Spermatic Cord. **New York State Journal of Medicine**, v. 54, n. 13, p. 1951–1952, 1 jul. 1954. ISSN 0028-7628. Citado na p. 27.

KLINGERMAN, J. J.; NOURSE, M. H. Torsion of the Spermatic Cord. **JAMA**, v. 200, n. 8, p. 673–675, 22 mai. 1967. Publisher: American Medical Association. ISSN 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.1967.03120210059009. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/333272>>. Citado na p. 36.

KLOTZ, T.; VORREUTHER, R.; HEIDENREICH, A.; ENGELMA, U. Testicular Tissue Oxygen Pressure. **The Journal of Urology**, v. 155, p. 1488–1491, abr. 1996. Citado na p. 58.

KOH, K. B. H.; DUBLIN, N.; LIGHT, T. Testicular Torsion. **Australian and New Zealand Journal of Surgery**, v. 65, p. 645–646, 1995. Citado na p. 40.

KOLBE, A.; SUN, C.-C. J.; HILL, J. L. Unpredictability of Capsulotomy in Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 139, n. 6, p. 1384–1384, jun. 1988. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)42947-8. Disponível em: <<http://www>.

jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2942947-8>. Acesso em: 12 mar. 2019. Citado na p. 68.

KOLSKI, J. M. et al. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Testicular Ischemia-Reperfusion Injury. **The Journal of Urology**, v. 160, p. 601–604, ago. 1998. Citado na p. 67.

KORBEL, E. I. Torsion of the Testis. **The Journal of Urology**, v. 111, n. 4, p. 521–522, abr. 1974. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)60004-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2960004-1>>. Citado na p. 30.

KORKES, F. et al. Testicular Torsion and Weather Conditions: Analysis of 21,289 Cases in Brazil. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 38, n. 2, p. 222–229, 2012. ISSN 1677-5538. Citado na p. 43.

KORMANO, M. Angiography of the Testicular Artery. **Acta Radiologica Diagnosis**, v. 18, p. 625–633, 1977. Citado nas pp. 24, 52.

KORMANO, M.; SUORANTA, H. Microvascular Organization of the Adult Human Testis. **The Anatomical Record**, v. 170, n. 1, p. 31–39, mai. 1971. ISSN 0003-276X, 1097-0185. DOI: 10.1002/ar.1091700103. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ar.1091700103>>. Citado na p. 56.

KOSSOW, A. S. Torsion Following Orchiopexy. **New York State Journal of Medicine**, v. 80, n. 7, p. 1136–1137, jun. 1980. ISSN 0028-7628. Citado na p. 49.

KOZMINSKI, D. J.; KRAFT, K. H.; BLOOM, D. A. Orchiopexy without Transparenchymal Fixation Suturing: A 29-Year Experience. **Journal of Urology**, v. 194, n. 6, p. 1743–1747, dez. 2015. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.089. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2015.06.089>>. Citado na p. 50.

KRARUP, T. Hödentorsion. **Ugeskrift for Laeger**, v. 138, n. 12, p. 729–734, 15 mar. 1976. ISSN 0041-5782. Citado na p. 34.

KRARUP, T. The Testes After Torsion. **British Journal of Urology**, v. 50, n. 1, p. 43–46, fev. 1978. ISSN 0007-1331. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1978.tb02764.x. Citado na p. 34.

KRETSCHMER, H. L. Transactions of the Chicago Branch of the American Urological Association: Torsion of the Spermatic Cord Report of a Case. **The Journal of Urology**, v. 24, n. 1, p. 91–100, jul. 1930. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)72885-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2972885-6>>. Citado na p. 24.

KUMAGAI, J. et al. Ins13/Leydig Insulin-Like Peptide Activates the LGR8 Receptor Important in Testis Descent. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 35, p. 31283–31286, 30 ago. 2002. ISSN 0021-9258. DOI: 10.1074/jbc.C200398200. Citado na p. 50.

KUNTZE, J. R.; LOWE, P.; AHLERING, T. E. Testicular Torsion after Orchiopexy. **The Journal of Urology**, v. 134, n. 6, p. 1209–1210, dez. 1985. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/

S0022-5347(17)47689-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2947689-0>>. Citado nas pp. 19, 49.

KUTIKOV, A. et al. Testicular Compartment Syndrome: A New Approach to Conceptualizing and Managing Testicular Torsion. **Urology**, v. 72, n. 4, p. 786-789, out. 2008. ISSN 1527-9995. DOI: 10.1016/j.urology.2008.03.031. Citado na p. 68.

LAHER, A. et al. Near-Infrared Spectroscopy in the Diagnosis of Testicular Torsion: Valuable Modality or Waste of Valuable Time? A Systematic Review. **ANZ journal of surgery**, v. 90, n. 5, p. 708-714, mai. 2020. ISSN 1445-2197. DOI: 10.1111/ans.15402. Citado na p. 49.

LAMPORT, L. **LaTeX: A Document Preparation System**. [S.l.]: Addison Wesley, 1994. 288 p. ISBN 978-0201529838. Citado na p. 17.

LAOR, E. et al. Unilateral Testicular Torsion: Abnormal Histological Findings in the Contralateral Testis—Cause or Effect? **British Journal of Urology**, v. 65, n. 5, p. 520-523, mai. 1990. ISSN 0007-1331. Citado na p. 63.

LAPLACE, P. S. **A Philosophical Essay on Probabilities**. Tradução: Dale, A. 5. ed. New York, N.Y.: Springer New York, 1995. 234 p. ISBN 978-1-4612-4184-3. Disponível em: <<http://archive.org/details/philosophicaless00lapliala>>. Citado na p. 180.

LEAPE, L. L. Torsion of the Testis: Invitation to Error. **Journal of the American Medical Association**, v. 200, n. 8, p. 93-96, 1967. Citado na p. 29.

LEBLOND, C. P.; CLERMONT, Y. Definition of the Stages of the Cycle of the Seminiferous Epithelium in the Rat. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 55, n. 4, p. 548-573, nov. 1952. ISSN 00778923, 17496632. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1952.tb26576.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1952.tb26576.x>>. Citado na p. 64.

LEE, L. M.; JOHNSON, H. W.; MCLOUGHLIN, M. G. Microdissection and Radiographic Studies of the Arterial Vasculature of the Human Testes. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 19, n. 3, p. 5, 1984. Citado na p. 52.

LEE, S. M. et al. A Nationwide Epidemiological Study of Testicular Torsion in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 29, n. 12, p. 1684, 2014. ISSN 1011-8934, 1598-6357. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.12.1684. Disponível em: <<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2014.29.12.1684>>. Citado na p. 41.

LENT, V.; STEPHANI, A. Eversion of the Tunica Vaginalis for Prophylaxis of Testicular Torsion Recurrences. **The Journal of Urology**, v. 150, n. 5, p. 1419-1421, nov. 1993. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35795-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2935795-6>>. Citado na p. 50.

LERNER, R. M.; MEVORACH, R. A.; HULBERT, W. C.; RABINOWITZ, R. Color Doppler Us in the Evaluation of Acute Scrotal Disease. **Radiology**, v. 176, n. 2, p. 355-358, ago. 1990. ISSN 0033-8419, 1527-1315. DOI: 10.1148/radiology.176.2.2195590. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.176.2.2195590>>. Citado na p. 38.

- LEVY, B. J. The Diagnosis of Torsion of the Testicle Using the Doppler Ultrasonic Stethoscope. **The Journal of Urology**, v. 113, n. 1, p. 63–65, jan. 1975. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)59409-4. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2959409-4>>. Citado na p. 33.
- LEVY, O. M. et al. Diagnosis of Acute Testicular Torsion using Radionuclide Scanning. **The Journal of Urology**, v. 129, n. 5, p. 975–977, mai. 1983. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)52495-7. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2952495-7>>. Citado na p. 33.
- LIEVANO, G. et al. New Animal Model to Evaluate Testicular Blood Flow During Testicular Torsion. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 34, n. 6, p. 1004–1006, jun. 1999. ISSN 0022-3468. DOI: 10.1016/s0022-3468(99)90778-9. Citado na p. 63.
- LISK, C. H.; WILDING, R. P. Torsion of the Testicle in Homozygous Twins. **British Journal of Urology**, v. 56, n. 5, p. 544–545, out. 1984. ISSN 0007-1331. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1984.tb06276.x. Citado na p. 50.
- LIVNE, P. M.; SIVAN, B.; KARMAZYN, B.; BEN-MEIR, D. Testicular Torsion in the Pediatric Age Group: Diagnosis and Treatment. **Pediatric Endocrinology Reviews**, v. 1, n. 2, p. 129–133, 2003. Citado nas pp. 32, 48.
- LODI, S. et al. Effect Estimates in Randomized Trials and Observational Studies: Comparing Apples With Apples. **American Journal of Epidemiology**, v. 188, n. 8, p. 1569–1577, 1 ago. 2019. ISSN 0002-9262, 1476-6256. DOI: 10.1093/aje/kwz100. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article/188/8/1569/5486454>>. Citado na p. 190.
- LONDERGAN, T. A. Testicular Torsion in a 59-Year-Old Man. **The Journal of Urology**, v. 154, p. 1480, 1995. Citado na p. 48.
- LORD, P. H. A Bloodless Operation for the Radical Cure of Idiopathic Hydrocele. **The British Journal of Surgery**, v. 51, p. 914–916, dez. 1964. ISSN 0007-1323. DOI: 10.1002/bjs.1800511212. Citado na p. 50.
- LORENZINI, F. et al. Long-Term Effects of the Testicular Torsion on the Spermatogenesis of the Contralateral Testis and the Preventive Value of the Twisted Testis Orchiopididymectomy. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 6, p. 388–395, jun. 2012. ISSN 1678-2674. DOI: 10.1590/s0102-86502012000600006. Citado na p. 64.
- LRHORFI, H.; MANUNTA, A.; RODRIGUEZ, A.; LOBEL, B. Trauma Induced Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 168, p. 2548, dez. 2002. Citado na p. 22.
- LUBASH, S. Infarction of the Testicle. **The Journal of Urology**, v. 18, n. 4, p. 421–426, out. 1927. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)73295-8. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2973295-8>>. Citado na p. 25.
- LYSIAK, J. J. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1 in the Mammalian Testis and Their Involvement in Testicular Torsion and Autoimmune Orchitis. **Reproductive biology and endocrinology : RB&E**, v. 2, p. 9, 10 mar. 2004. ISSN 1477-7827. DOI: 10.

1186/1477-7827-2-9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC404472/>>. Citado na p. 61.

LYSIAK, J. J.; NGUYEN, Q. A. T.; KIRBY, J. L.; TURNER, T. T. Ischemia-Reperfusion of the Murine Testis Stimulates the Expression of Proinflammatory Cytokines and Activation of C-Jun N-Terminal Kinase in a Pathway to E-Selectin Expression. **Biology of Reproduction**, v. 69, n. 1, p. 202-210, jul. 2003. ISSN 0006-3363. DOI: 10.1095/biolreprod.102.013318. Citado nas pp. 61, 67.

LYSIAK, J. J.; NGUYEN, Q. A. T.; TURNER, T. T. Fluctuations in Rat Testicular Interstitial Oxygen Tensions Are Linked to Testicular Vasomotion: Persistence after Repair of Torsion. **Biology of Reproduction**, v. 63, n. 5, p. 1383-1389, 1 nov. 2000. ISSN 0006-3363, 1529-7268. DOI: 10.1095/biolreprod63.5.1383. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod63.5.1383>>. Citado na p. 58.

LYSIAK, J. J. et al. Essential Role of Neutrophils in Germ Cell-Specific Apoptosis Following Ischemia/Reperfusion Injury of the Mouse Testis. **Biology of Reproduction**, v. 65, n. 3, p. 718-725, set. 2001. ISSN 0006-3363. DOI: 10.1095/biolreprod65.3.718. Citado nas pp. 60, 61, 67.

MABOGUNJE, O. A. Testicular Torsion and Low Relative Humidity in a Tropical Country. **British Medical Journal (Clinical Research Edition)**, v. 292, n. 6517, p. 363-364, 8 fev. 1986. ISSN 0267-0623. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1339345/>>. Citado nas pp. 38, 48.

MACNICOL, M. F. Torsion of the Testis in Childhood. **British Journal of Surgery**, v. 61, n. 11, p. 905-908, nov. 1974. ISSN 00071323, 13652168. DOI: 10.1002/bjs.1800611112. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.1800611112>>. Acesso em: 11 mar. 2020. Citado na p. 36.

MADARIKAN, B. Testicular Salvage Following Spermatoc Cord Torsion. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 22, p. 231-234, mar. 1987. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)42692-9. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2942692-9>>. Citado na p. 62.

MAGOHA, G. A. Testicular Torsion Salvage Rate in Nigerians in Lagos. **East African Medical Journal**, v. 66, n. 5, p. 324-327, mai. 1989. ISSN 0012-835X. Citado na p. 48.

MAHALANOBIS, P. On The Generalized Distance in Statistics. **Proceedings of the National Institute of Sciences of India**, v. 2, p. 49-55, 1936. Citado na p. 194.

MANOHAR, C. S. et al. Evaluation of Testicular Workup for Ischemia and Suspected Torsion Score in Patients Presenting with Acute Scrotum. **Urology Annals**, v. 10, n. 1, p. 20-23, 2018. ISSN 0974-7796. DOI: 10.4103/UA.UA_35_17. Disponível em: <<http://www.urologyannals.com/text.asp?2018/10/1/20/223148>>. Citado na p. 48.

MANSBACH, J. M.; FORBES, P.; PETERS, C. Testicular Torsion and Risk Factors for Orchiectomy. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 159, p. 5, 2005. Citado nas pp. 41, 48.

MARS, M.; HADLEY, G. P. Raised Intracompartmental Pressure and Compartment Syndromes. **Injury**, v. 29, n. 6, p. 403–411, jul. 1998. ISSN 0020-1383. DOI: 10.1016/s0020-1383(98)00062-x. Citado na p. 68.

MARTIN, A. D.; RUSHTON, H. G. The Prevalence of Bell Clapper Anomaly in the Solitary Testis in Cases of Prior Perinatal Torsion. **The Journal of Urology**, v. 191, n. 5, p. 1573–1577, mai. 2014. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.013. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.09.013>>. Citado na p. 29.

MAY, R. E.; THOMAS, W. E. Recurrent Torsion of the Testis Following Previous Surgical Fixation. **The British Journal of Surgery**, v. 67, n. 2, p. 129–130, fev. 1980. ISSN 0007-1323. DOI: 10.1002/bjs.1800670218. Citado na p. 49.

MCDOWALL, J. et al. The Ultrasonographic “Whirlpool Sign” in Testicular Torsion: Valuable Tool or Waste of Valuable Time? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Emergency Radiology**, v. 25, n. 3, p. 281–292, jun. 2018. ISSN 1070-3004, 1438-1435. DOI: 10.1007/s10140-018-1579-x. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10140-018-1579-x>>. Citado na p. 40.

MCKAY ILLARI, P.; RUSSO, F.; WILLIAMSON, J. (Ed.). **Causality in the Sciences**. [S.l.]: Oxford University Press, 17 mar. 2011. 882 p. ISBN 978-0-19-957413-1. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199574131.001.0001. Disponível em: <<http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199574131.001.0001/acprof-9780199574131>>. Citado na p. 107.

MCNELLIS, D. R.; RABINOVITCH, H. H. Repeat Torsion of “Fixed” Testis. **Urology**, v. 16, n. 5, p. 476–477, nov. 1980. ISSN 0090-4295. DOI: 10.1016/0090-4295(80)90598-1. Citado na p. 49.

MERKSZ, M. Fusional Anomalies of the Testis and Epididymis. **Acta Chirurgica Hungarica**, v. 37, n. 3, p. 153–170, 1997. ISSN 0231-4614. Citado na p. 40.

METCHNIKOFF, E. Sur la Spermatotoxine et L’Antispermatoxine. **Annales De l’Institut Pasteur**, v. 14, n. 1, p. 1–14, 1900. Disponível em: <<http://archive.org/details/annalesdelinst14inst>>. Acesso em: 15 mar. 2020. Citado na p. 62.

METROPOLIS, N. et al. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. **The Journal of Chemical Physics**, v. 21, n. 6, p. 1087–1092, 1953. Citado na p. 121.

MIDDLETON, W. D.; MELSON, G. L. Testicular Ischemia: Color Doppler Findings in Five Patients. **American Journal of Roentgenology**, v. 152, p. 1237–1239, jun. 1989. Disponível em: <<https://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/ajr.152.6.1237>>. Citado nas pp. 33, 38.

MIDDLETON, W. D. et al. Acute Scrotal Disorders: Prospective Comparison of Color Doppler US and Testicular Scintigraphy. **Radiology**, v. 177, p. 177–181, out. 1990. Citado na p. 38.

MILBORROW, S. **rpart.plot: Plot ‘rpart’ Models: An Enhanced Version of ‘plot.rpart’**. [S.l.], 2019. R package version 3.0.7. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=rpart.plot>>. Citado na p. 73.

MILLER, D. C.; PERON, S. E.; KECK, R. W.; KROPP, K. A. Effects of Hypothermia on Testicular Ischemia. **The Journal of Urology**, v. 143, n. 5, p. 1046–1048, mai. 1990. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10 . 1016 / S0022 - 5347 (17) 40180 - 7. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2940180-7>>. Citado na p. 67.

MOLOKWU, C. N.; SOMANI, B. K.; GOODMAN, C. M. Outcomes of Scrotal Exploration for Acute Scrotal Pain Suspicious of Testicular Torsion: A Consecutive Case Series of 173 Patients. **British Journal of Urology International**, v. 107, n. 6, p. 990–993, 2011. ISSN 1464-410X. Citado na p. 42.

MONGIAT-ARTUS, P. Torsion du Cordon Spermatique et des Annexes Testiculaires. **Annales d'Urologie**, v. 38, n. 1, p. 25–34, fev. 2004. ISSN 00034401. DOI: 10 . 1016 / S0003 - 44 01 (03) 00146 - 3. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003440103001463>>. Citado na p. 22.

MOORE, C. A. Torsion of the Spermatic Cord: A Review of Ten Cases. **The Journal of Urology**, v. 80, n. 4, p. 260–262, out. 1958. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10 . 1016 / S0022 - 5347 (17) 66175 - 5. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2966175-5>>. Citado nas pp. 26, 27.

MOR, Y. et al. Testicular Fixation Following Torsion of the Spermatic Cord—Does it Guarantee Prevention of Recurrent Torsion Events? **The Journal of Urology**, v. 175, n. 1, p. 171–173, jan. 2006. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10 . 1016 / S0022 - 5347 (05) 00060 - 1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2900060-1>>. Citado na p. 50.

MUGUTI, G. I.; KALGUDI, R. Torsion of the Testis: Review of Clinical Experience in Zimbabwe. **The Central African Journal of Medicine**, v. 40, n. 5, p. 119–122, mai. 1994. ISSN 0008-9176. Citado na p. 49.

MURPHY, F. L.; FLETCHER, L.; PEASE, P. Early Scrotal Exploration in All Cases Is the Investigation and Intervention of Choice in the Acute Paediatric Scrotum. **Pediatric Surgery International**, v. 22, n. 5, p. 413–416, mai. 2006. ISSN 0179-0358, 1437-9813. DOI: 10 . 1007 / s00383 - 006 - 1681 - 0. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00383-006-1681-0>>. Citado nas pp. 45, 46.

MUSCHAT, M. Pathological Anatomy of Testicular Torsion: Explanation of Its Mechanism. **Surgical Gynecology & Obstetrics**, v. 54, p. 758–763, 1932. Citado na p. 22.

NAGLER, H. M.; DEITCH, A. D.; DEVERE WHITE, R. Testicular Torsion: Temporal Considerations. **Fertility and Sterility**, v. 42, n. 2, p. 257–262, ago. 1984. ISSN 0015-0282. DOI: 10 . 1016 / s0015 - 0282 (16) 48023 - 4. Citado na p. 62.

NAGLER, H. M.; DEVERE WHITE, R. The Effect of Testicular Torsion on the Contralateral Testis. **The Journal of Urology**, v. 128, n. 6, p. 1343–1348, dez. 1982. ISSN 0022-5347. DOI: 10 . 1016 / s0022 - 5347 (17) 53504 - 1. Citado nas pp. 58, 62.

NASON, G. J. et al. Scrotal Exploration for Acute Scrotal Pain: A 10-Year Experience in Two Tertiary Referral Paediatric Units. **Scandinavian Journal of Urology**, v. 47, n. 5, p. 418–422, out. 2013. ISSN 2168-1805, 2168-1813. DOI: 10 . 3109 / 00365599 . 2012 . 752403.

Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365599.2012.752403>>. Citado na p. 39.

NASRALLAH, P. F.; MANZONE, D.; KING, L. R. Falsely Negative Doppler Examinations in Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 118, n. 1, p. 194–195, jul. 1977. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)57944-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2957944-6>>. Citado nas pp. 33, 34.

NGUYEN, L. et al. Effect of Unilateral Testicular Torsion on Blood Flow and Histology of Contralateral Testes. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 34, n. 5, p. 680–683, mai. 1999. ISSN 00223468. DOI: 10.1016/S0022-3468(99)90355-X. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002234689990355X>>. Citado na p. 63.

NÖSKE, H. D.; KRAUS, S. W.; ALTINKILIC, B. M.; WEIDNER, W. Historical Milestones regarding Torsion of the Scrotal Organs. **The Journal of Urology**, v. 159, n. 1, jan. 1998. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)63997-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2801%2963997-1>>. Citado na p. 19.

O'REGAN, S.; ROBITAILLE, P. Orchitis Mimicking Testicular Torsion in Henoch-Schönlein's Purpura. **The Journal of Urology**, v. 126, n. 6, p. 834–835, dez. 1981. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)54772-2. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2954772-2>>. Citado na p. 25.

OETTLÉ, A. G.; HARRISON, R. G. The Histological Changes Produced in the Rat Testis by Temporary and Permanent Occlusion of the Testicular Artery. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 64, n. 2, p. 273–297, abr. 1952. ISSN 0368-3494, 1555-2039. DOI: 10.1002/path.1700640204. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/path.1700640204>>. Citado na p. 58.

OKEKE, L. I.; IKUEROWO, O. S. Familial Torsion of the Testis. **International Urology and Nephrology**, v. 38, n. 3, p. 641–642, 2006. ISSN 0301-1623. DOI: 10.1007/s11255-006-0049-7. Citado na p. 50.

OKTAR, T. et al. Tunica Albuginea Decompression Fails to Alter the Injury of Prolonged Arterial Occlusion During Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 190, n. 1, p. 239–243, jul. 2013. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.012. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.01.012>>. Citado na p. 68.

OSEGBE, D. N.; OGUNKUA, O.; MAGOHA, G. A. Testicular Torsion Rate in Nigerians. **Tropical and Geographical Medicine**, v. 39, n. 4, p. 372–375, out. 1987. ISSN 0041-3232. Citado nas pp. 48, 49.

OZBEK, O. et al. The Protective Effect of Apocynin on Testicular Ischemia-Reperfusion Injury. **The Journal of Urology**, v. 193, n. 4, p. 1417–1422, abr. 2015. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2014.11.086. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2014.11.086>>. Citado na p. 67.

ÖZGÜR, B. C. et al. The Effect of Sildenafil and Udenafil on Testicular Damage Following Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. **The Journal of Urology**, v. 192, n. 4, p. 1272–1277, out. 2014. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.011. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2014.04.011>>. Citado na p. 66.

ÖZKAN, K. U.; KÜÇÜKAYDIN, M.; MUHTAROĞLU, S.; KONTAŞ, O. Evaluation of Contralateral Testicular Damage After Unilateral Testicular Torsion by Serum Inhibin B Levels. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 36, n. 7, p. 1050–1053, jul. 2001. ISSN 0022-3468. DOI: 10.1053/jpsu.2001.24742. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346801615045>>. Citado na p. 61.

OZMEN, S. et al. Impact of Gradual Blood Flow Increase on Ischaemia-Reperfusion Injury in the Rat Cremaster Microcirculation Model. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic surgery**, v. 61, n. 8, p. 939–948, ago. 2008. ISSN 1878-0539. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.05.017. Citado na p. 67.

PARKER, D. J. An Anatomical Variant in Monozygotic Twins Causing Testicular Torsion. **British Journal of Urology**, v. 42, n. 2, p. 240–242, abr. 1970. ISSN 0007-1331. Citado na p. 29.

PARKER, R. M.; ROBISON, J. R. Anatomy and Diagnosis of Torsion of the Testicle. **The Journal of Urology**, v. 106, n. 2, p. 243–247, ago. 1971. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)61267-9. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2961267-9>>. Citado nas pp. 29, 36.

PEARL, J. **Causality: Models, Reasoning, and Inference**. Cambridge, U.K.; New York: Cambridge University Press, 2000. 384 p. ISBN 978-0-521-89560-6 978-0-521-77362-1. Citado nas pp. 18, 107, 108, 111.

PEARL, J.; GLYMOUR, M.; JEWELL, N. P. **Causal Inference in Statistics: A Primer**. Chichester, West Sussex: Wiley, 2016. 136 p. ISBN 978-1-119-18684-7. Citado na p. 108.

PEDERSEN, J. F.; HOLM, H. H.; HALD, T. Torsion of the Testis Diagnosed by Ultrasound. **The Journal of Urology**, v. 113, n. 1, p. 66–68, jan. 1975. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)59410-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2959410-0>>. Citado na p. 33.

PERRI, A. J. et al. The Doppler Stethoscope and the Diagnosis of the Acute Scrotum. **The Journal of Urology**, v. 116, n. 5, p. 598–599, nov. 1976. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)58926-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2958926-0>>. Citado na p. 33.

PERRY, S.; HOOPINGARNER, D.; ASKINS, D. Testicular Torsion in the Older Patient. **Annals of Emergency Medicine**, v. 12, n. 5, p. 319–320, mai. 1983. ISSN 0196-0644. Citado na p. 48.

PETERSEN, M. L.; VAN DER LAAN, M. J. Causal Models and Learning from Data: Integrating Causal Modeling and Statistical Estimation. **Epidemiology**, v. 25, n. 3, p. 418–426, mai. 2014. ISSN 1044-3983. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000078. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-201405000-00013>>. Citado na p. 108.

PLATÃO. **Apology (Apologia)**. Edição: P. F. Collier e Sons. Edição: Charles H. Eliot. Tradução: Benjamin Jowett. New York: [s.n.], 1909. (The Harvard Classics). Citado na p. 15.

POPPER, K. **The Logic of Scientific Discovery**. [S.l.]: Routledge, 2002. 545 p. ISBN 978-0-415-27822-9. Citado na p. 17.

POWER, R. E. et al. Long-term Protective Effects of Hypothermia on Reperfusion Injury Post-Testicular Torsion. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 37, n. 6, p. 456–460, jan. 2003. ISSN 0036-5599, 1651-2065. DOI: 10.1080/00365590310014508. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365590310014508>>. Citado na p. 67.

PREECE, J. et al. Indicators and Outcomes of Transfer to Tertiary Pediatric Hospitals for Patients with Testicular Torsion. **Journal of Pediatric Urology**, v. 13, n. 4, 388.e1–388.e6, ago. 2017. ISSN 14775131. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.03.034. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477513117301821>>. Acesso em: 23 set. 2019. Citado na p. 135.

PREHN, D. T. A New Sign in the Differential Diagnosis Between Torsion of the Spermatic Cord and Epididymitis. **The Journal of Urology**, v. 32, n. 2, p. 191–200, ago. 1934. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)72348-8. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2972348-8>>. Citado na p. 25.

PRESHAW, R. M. Seasonal Frequency of Testicular Torsion. **Canadian Journal of Surgery**, v. 27, n. 4, p. 404–405, 1984. ISSN 0008-428X. Citado na p. 38.

PURI, P.; BARTON, D.; O'DONNELL, B. Prepubertal Testicular Torsion: Subsequent Fertility. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 20, n. 6, p. 598–601, dez. 1985. ISSN 0022-3468. DOI: 10.1016/s0022-3468(85)80006-3. Citado na p. 62.

QIAO, H. et al. Protective Effects of Polydatin on Experimental Testicular Torsion and Detorsion Injury in Rats. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 29, n. 12, p. 2367, 2017. ISSN 1031-3613. DOI: 10.1071/RD17046. Disponível em: <<http://www.publish.csiro.au/?paper=RD17046>>. Citado na p. 66.

QVIST, O. Swelling of the Scrotum in Infants and Children, and Non-Specific Epididymitis; a Study of 158 Cases. **Acta Chirurgica Scandinavica**, v. 110, n. 5, p. 417–421, 10 mar. 1956. ISSN 0001-5482. Citado na p. 25.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria, 2020. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Citado na p. 18.

RABINOWITZ, R. The Importance of the Cremasteric Reflex in Acute Scrotal Swelling in Children. **The Journal of Urology**, v. 132, n. 1, p. 89–90, jul. 1984. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)49476-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2949476-6>>. Citado na p. 28.

RAGHAVAN, C. **harmattan | Origin, Effects, & Facts**. Encyclopedia Britannica. Library Catalog: www.britannica.com. Jun. 1998. Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/harmattan>>. Acesso em: 13 mar. 2020. Citado na p. 38.

RAGHAVAN, C.; BHARDWAJ, S. M. **Himachal Pradesh**. Encyclopedia Britannica. Library Catalog: www.britannica.com/place/Himachal-Pradesh. Jan. 2020. Disponível em: <<https://www.britannica.com/place/Himachal-Pradesh>>. Acesso em: 13 mar. 2020. Citado na p. 38.

RAGHAVAN, C.; BHARDWAJ, S. M. **Kashmir**. Encyclopedia Britannica. Library Catalog: www.britannica.com/place/Kashmir-region-Indian-subcontinent. Jan. 2020. Disponível em: <<https://www.britannica.com/place/Kashmir-region-Indian-subcontinent>>. Acesso em: 13 mar. 2020. Citado na p. 38.

RALITCHKOVA, L. et al. Experimental Testicular Torsion—Early and Late Morphological and Enzymohistochemical Changes. **Zeitschrift fur experimentelle Chirurgie, Transplantation, und kunstliche Organe**, v. 23, n. 3, p. 185–188, 1990. ISSN 0232-7295. Citado na p. 58.

REDMAN, J. F.; BARTHOLD, J. S. A Technique for Atraumatic Scrotal Pouch Orchiopexy in the Management of Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 154, n. 4, p. 1511–1512, out. 1995. ISSN 0022-5347. Citado na p. 50.

REDMAN, J. F.; STALLINGS, J. W. Torsion of Testicle Following Orchiopexy. **Urology**, v. 16, n. 5, p. 502–503, nov. 1980. ISSN 0090-4295. DOI: 10.1016/0090-4295(80)90606-8. Citado na p. 49.

REYES, J. G. et al. The Hypoxic Testicle: Physiology and Pathophysiology. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2012, p. 1–15, 2012. ISSN 1942-0900. DOI: 10.1155/2012/929285. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465913/>>. Citado na p. 58.

RIBEIRO, C. T. et al. Effect of Antioxidants on Outcome of Testicular Torsion in Rats of Different Ages. **The Journal of Urology**, v. 191, n. 5, p. 1578–1585, mai. 2014. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.066. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.09.066>>. Citado na p. 66.

ROANTREE, R. P. Torsion of the Spermatic Cord. **California and Western Medicine**, v. 30, n. 5, p. 313–315, mai. 1929. ISSN 0093-4038. Citado na p. 25.

RODRIGUEZ, D. B. et al. Doppler Ultrasound Versus Testicular Scanning in The Evaluation of the Acute Scrotum. **The Journal of Urology**, v. 125, n. 3, p. 343–346, mar. 1981. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)55031-4. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2955031-4>>. Citado na p. 33.

RODRIGUEZ, L. E.; KAPLAN, G. W. An Experimental Study of Methods to Produce Intrascrotal Testicular Fixation. **The Journal of Urology**, v. 139, n. 3, p. 565–567, mar. 1988. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)42526-2. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2942526-2>>. Citado na p. 50.

ROHRER, J. M. Thinking Clearly About Correlations and Causation: Graphical Causal Models for Observational Data. **Advances in Methods and Practices in Psychological Science**, v. 1, n. 1, p. 27–42, 2018. DOI: 10.1177/25152459177456210.1177/2515245917745629. Citado na p. 108.

ROSENBLATT, M. S. Torsion of The Spermatic Cord with Gangrene. Monograph. Portland, Oregon, USA, jul. 1929. Disponível em: <<https://scholarsbank.uoregon.edu>>

u/xmlui/bitstream/handle/1794/9111/Rosenblatt_Millard_S_Torsion_of_Spermatic_Cord_with_Gangrene.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Citado na p. 25.

RYAN, P. C.; WHELAN, C. A.; GAFFNEY, E. F.; FITZPATRICK, J. M. The Effect of Unilateral Experimental Testicular Torsion on Spermatogenesis and Fertility. **British Journal of Urology**, v. 62, n. 4, p. 359–366, out. 1988. ISSN 00071331, 1464410X. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1988.tb04366.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1988.tb04366.x>>. Citado nas pp. 58, 64.

SADE, M. et al. The Effect of Testicular Torsion on the Contralateral Testis and the Value of Various Types of Treatment. **British Journal of Urology**, v. 62, n. 1, p. 69–71, jul. 1988. ISSN 0007-1331. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1988.tb04269.x. Citado na p. 62.

SASSONE-CORSI, P. CREM: A Master-Switch Governing Male Germ Cells Differentiation and Apoptosis. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 9, n. 4, p. 475–482, ago. 1998. ISSN 1084-9521. DOI: 10.1006/scdb.1998.0200. Citado na p. 66.

SAVAS, C.; OZOGUL, C.; KARAOZ, E.; BEZIR, M. Ischemia, Whether from Ligation or Torsion, Causes Ultrastructural Changes on the Contralateral Testis. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 36, n. 4, p. 302–306, 2002. ISSN 0036-5599. DOI: 10.1080/003655902320248281. Citado na p. 61.

SCHMIDT, S. [Torsion of the spermatic cord]. **Revista Brasileira De Medicina**, v. 17, p. 698–700, ago. 1960. ISSN 0034-7264. Citado na p. 29.

SCHOENFELD, E. M. et al. Near-Infrared Spectroscopy Assessment of Tissue Saturation of Oxygen in Torsed and Healthy Testes. **Academic Emergency Medicine**, v. 20, n. 10, p. 1080–1083, 2013. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/acem.12233>. ISSN 1553-2712. DOI: 10.1111/acem.12233. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acem.12233>>. Acesso em: 4 jun. 2020. Citado na p. 49.

SCHUURMAN, E. Philosophical and Ethical Problems of Technicism and Genetic Engineering. **Society for Philosophy and Technology Quarterly**, v. 3, n. 1, p. 27–44, 1997. ISSN 1091-8264. DOI: 10.5840/techne19973111. Disponível em: <http://www.pdcnet.org/oom/service?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=&rft.imuse_id=sptq_1997_0003_0001_0027_0044&svc_id=info:www.pdcnet.org/collection>. Citado na p. 136.

SCHUURMAN, E. Struggle in the Ethics of Technology. **Koers**, v. 71, n. 1, p. 155–174, 30 jul. 2006. ISSN 2304-8557, 0023-270X. DOI: 10.4102/koers.v71i1.235. Disponível em: <<http://www.koersjournal.org.za/index.php/koers/article/view/235>>. Citado na p. 136.

SEKERCI, C. A. et al. Protective Effect of Platelet Rich Plasma on Experimental Ischemia/Reperfusion Injury in Torsion of Rat Testis. **The Journal of Urology**, v. 195, n. 4, abr. 2016. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.224. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2016.02.224>>. Citado na p. 66.

SEKHON, J. S. Multivariate and Propensity Score Matching Software with Automated Balance Optimization: The Matching Package for R. **Journal of Statistical Software**, v. 42, n. 7, p. 1–52, 2011. Disponível em: <<http://www.jstatsoft.org/v42/i07/>>. Citado na p. 73.

SESSIONS, A. E. et al. Testicular Torsion: Direction, Degree, Duration and Disinformation. **The Journal of Urology**, v. 169, n. 3, 2003. Citado nas pp. 37, 40.

SHADGAN, B. et al. Diagnosis of Testicular Torsion Using Near Infrared Spectroscopy: A Novel Diagnostic Approach. **Canadian Urological Association Journal**, v. 8, n. 3, p. 249, 14 abr. 2014. ISSN 1920-1214, 1911-6470. DOI: 10.5489/cuaj.1672. Disponível em: <<http://www.cuaj.ca/index.php/journal/article/view/1672>>. Citado na p. 49.

SHARMA, S. Markov Chain Monte Carlo Methods for Bayesian Data Analysis in Astronomy. **Annual Review of Astronomy and Astrophysics**, v. 55, n. 1, p. 213–259, 18 ago. 2017. ISSN 0066-4146, 1545-4282. DOI: 10.1146/annurev-astro-082214-122339. arXiv: 1706.01629. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1706.01629>>. Citado na p. 184.

SHARP, V. J.; KIERAN, K.; ARLEN, A. M. Testicular Torsion: Diagnosis, Evaluation and Management. **American Family Physician**, v. 88, n. 12, p. 835–840, 2013. Citado na p. 25.

SHETH, K. R. et al. Diagnosing Testicular Torsion before Urological Consultation and Imaging: Validation of the TWIST Score. **The Journal of Urology**, v. 195, n. 6, p. 1870–1876, jun. 2016. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.101. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2016.01.101>>. Citado na p. 47.

SHI, J. et al. A New Idea About Reducing Reperfusion Injury in Ischemic Stroke: Gradual Reperfusion. **Medical Hypotheses**, v. 80, n. 2, p. 134–136, fev. 2013. ISSN 1532-2777. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.11.010. Citado na p. 67.

SHRIER, I.; PLATT, R. W. Reducing Bias Through Directed Acyclic Graphs. **BMC Medical Research Methodology**, v. 8, n. 1, dez. 2008. ISSN 1471-2288. DOI: 10.1186/1471-2288-8-70. Disponível em: <<http://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-8-70>>. Citado na p. 108.

SHTEYNSHLYUGER, A.; FREYLE, J. Familial Testicular Torsion in Three Consecutive Generations of First-Degree Relatives. **Journal of Pediatric Urology**, v. 7, n. 1, p. 86–91, fev. 2011. ISSN 1873-4898. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.09.016. Citado na p. 51.

SHTEYNSHLYUGER, A.; YU, J. Familial Testicular Torsion: A Meta Analysis Suggests Inheritance. **Journal of Pediatric Urology**, v. 9, n. 5, p. 683–690, out. 2013. ISSN 1873-4898. DOI: 10.1016/j.jpuro.2012.08.002. Citado na p. 51.

SHUKLA, R. B. Cold Weather and Testicular Torsion. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 287, n. 6385, p. 131, 9 jul. 1983. ISSN 0267-0623. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1548398/>>. Citado na p. 38.

SHUKLA, R. B.; KELLY, D. G.; DALY, L.; GUINEY, E. J. Association of Cold Weather with Testicular Torsion. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 285, n. 6353, p. 1459–

1460, 20 nov. 1982. ISSN 0267-0623. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500598/>>. Citado na p. 37.

SIDHU, P. S. Clinical and Imaging Features of Testicular Torsion: Role of Ultrasound. **Clinical Radiology**, v. 54, n. 6, p. 343–352, jun. 1999. ISSN 00099260. DOI: 10.1053/crad.1999.0178. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000992609901782>>. Citado na p. 39.

SINHA, H.; AMIYA, P.; CHAKRABORTY, J.; JHUNJHUNWALA, J. S. Unilateral Torsion of Spermatic Cord in Men: Effect on Leydig Cell. **Urology**, v. 29, n. 1, p. 40–44, jan. 1987. ISSN 00904295. DOI: 10.1016/0090-4295(87)90595-4. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090429587905954>>. Citado na p. 63.

SKOGLUND, R. W.; MCROBERTS, J. W.; RAGDE, H. Torsion of the Spermatic Cord: A Review of the Literature and an Analysis of 70 New Cases. **The Journal of Urology**, v. 104, n. 4, p. 604–607, out. 1970. ISSN 0022-5347. Citado na p. 30.

SMITH, G. I. Cellular Changes from Graded Testicular Ischemia. **The Journal of Urology**, v. 73, n. 2, p. 355–362, fev. 1955. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)67408-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2967408-1>>. Citado nas pp. 26, 27, 33, 58.

SMITH, S. P.; KING, L. R. Torsion of the Testis: Techniques of Assessment. **The Urologic Clinics of North America**, v. 6, n. 2, p. 429–443, jun. 1979. ISSN 0094-0143. Citado na p. 34.

SÖDER, O.; BANG, P.; WAHAB, A.; PARVINEN, M. Insulin-Like Growth Factors Selectively Stimulate Spermatogonial, but Not Meiotic, Deoxyribonucleic Acid Synthesis During Rat Spermatogenesis. **Endocrinology**, v. 131, n. 5, p. 2344–2350, nov. 1992. ISSN 0013-7227. DOI: 10.1210/endo.131.5.1425434. Citado na p. 67.

SONDA, L. P.; LAPIDES, J. Experimental Torsion of the Spermatic Cord. **Surgical Forum**, v. 12, p. 502–504, 1961. ISSN 0071-8041. Citado na p. 27.

SOZUBIR, S. et al. Loss of Insl3: A Potential Predisposing Factor for Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 183, n. 6, p. 2373–2379, jun. 2010. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2010.02.2390. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2010.02.2390>>. Citado na p. 51.

SPARKS, J. P. Torsion of the Testis. **Annals of The Royal College of Surgeons of England**, v. 49, n. 2, p. 77–91, ago. 1971. ISSN 0035-8843. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2387945/>>. Citado na p. 32.

SPARKS, J. P. Torsion of the Testis in Adolescents and Young Adults. **Clinical Pediatrics**, v. 11, n. 8, p. 484–486, 1972. Citado nas pp. 32, 37.

SPIRITES, P.; ZHANG, K. Causal Discovery and Inference: Concepts and Recent Methodological Advances. **Applied Informatics**, v. 3, n. 1, dez. 2016. ISSN 2196-0089. DOI: 10.1186/s40535-016-0018-x. Disponível em: <<http://www.applied-informatics-j.com/content/3/1/3>>. Citado na p. 108.

SPIRITES, P. Introduction to Causal Inference. **Journal of Machine Learning Research**, v. 11, p. 1649–1662, 2010. Citado na p. 108.

SRINIVASAN, A. K.; FREYLE, J.; GITLIN, J. S.; PALMER, L. S. Climatic Conditions and the Risk of Testicular Torsion in Adolescent Males. **The Journal of Urology**, v. 178, n. 6, p. 2585–2588, 2007. ISSN 0022-5347. Citado na p. 42.

STAN DEVELOPMENT TEAM. **Stan Modeling Language: User's Guide and Reference Manual**. [S.l.]: Stan Development Team, 2017. Disponível em: <www.mc-stan.org>. Citado na p. 185.

STEINHARDT, G. F.; BOYARSKY, S.; MACKEY, R. Testicular Torsion: Pitfalls of Color Doppler Sonography. **The Journal of Urology**, v. 150, n. 2, p. 461–462, ago. 1993. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35512-X. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2935512-X>>. Citado na p. 39.

STEWART, J. O.; MAITI, A. K. Familial Torsion of the Testicle. **British Journal of Urology**, v. 57, n. 2, p. 190–191, abr. 1985. ISSN 0007-1331. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1985.tb06420.x. Citado na p. 50.

STOLLER, M. L.; KOGAN, B. A.; HRICAK, H. Spermatic Cord Torsion: Diagnostic Limitations. **Pediatrics**, v. 76, n. 6, p. 929–933, dez. 1985. ISSN 0031-4005. Citado na p. 38.

STOVE, D. C. **The Rationality of Induction**. 1. ed. Oxford: Oxford University Press, 1986. 229 p. ISBN 0-19-824789-3. Citado na p. 17.

SUN, J. et al. Role of UCH-L1/Ubiquitin in Acute Testicular Ischemia-Reperfusion Injury. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 366, n. 2, p. 539–544, fev. 2008. ISSN 0006291X. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.11.176. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X07026095>>. Citado na p. 60.

SUORANTA, H. Postnatal Development of the Vascular Supply of the Human Testis. **Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte**, v. 133, n. 2, p. 184–192, 1971. ISSN 0340-2061, 1432-0568. DOI: 10.1007/BF00528023. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00528023>>. Citado nas pp. 52, 57.

SUZUKI, F.; NAGANO, T. Microvasculature of the Human Testis and Excurrent Duct System: Resin-Casting and Scanning Electron-Microscopic Studies. **Cell and Tissue Research**, v. 243, n. 1, jan. 1986. ISSN 0302-766X, 1432-0878. DOI: 10.1007/BF00221855. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00221855>>. Citado na p. 57.

TALEB, N. N. (Anti)Fragility and Convex Responses in Medicine. **arXiv:1808.00065 [physics, q-bio]**, 31 jul. 2018. arXiv: 1808.00065. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1808.00065>>. Citado na p. 34.

TALEB, N. N. Probability, Risk, and Extremes. In: NEEDHAM, D.; WEITZDÖRFER, J. (Ed.). **Extremes**. 1. ed. [S.l.]: Cambridge University Press, 7 mar. 2019. p. 46–66. ISBN 978-1-108-65472-2. DOI: 10.1017/9781108654722.004. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108654722%23CN-bp-3/type/book_part>. Acesso em: 7 mar. 2020. Citado na p. 34.

TALEB, N. N. Statistical Consequences of Fat Tails: Real-World Preasymptotics, Epistemology, and Applications. Monograph. New York, New York, USA, 2019. Acesso em: 3 jun. 2020. Citado na p. 34.

TANYEL, F. C.; BÜYÜKPAMUKÇU, N.; HIÇSÖNMEZ, A. Contralateral Testicular Blood Flow during Unilateral Testicular Torsion. **British Journal of Urology**, v. 63, n. 5, p. 522–524, mai. 1989. ISSN 00071331, 1464410X. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1989.tb05949.x. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.1989.tb05949.x>>. Citado na p. 63.

TARHAN, F.; YILDIZ, K.; KUYUMCUOĞLU, U. An Enigma: Contralateral Effects of Experimental Unilateral Testicular Torsion. **International Urology and Nephrology**, v. 28, n. 3, p. 359–366, 1996. ISSN 0301-1623. DOI: 10.1007/bf02550499. Citado na p. 64.

TASKINEN, S.; TASKINEN, M.; RINTALA, R. Testicular Torsion: Orchiectomy or Orchiopexy? **Journal of Pediatric Urology**, v. 4, n. 3, p. 210–213, jun. 2008. ISSN 1873-4898. DOI: 10.1016/j.jpuro.2007.11.007. Citado na p. 64.

TAWIL, E. A.; GREGORY, J. G. Torsion of the Contralateral Testis 5 Years After Orchiopexy. **The Journal of Urology**, v. 132, n. 4, out. 1984. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)49863-6. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2949863-6>>. Citado nas pp. 19, 49.

TAYLOR, J. N.; BAUER, D. J. Torsion of the Testicle. **The Journal of Urology**, v. 94, n. 6, p. 680–682, dez. 1965. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)63699-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2963699-1>>. Citado na p. 29.

TEXTOR, J.; VAN DER ZANDER, B. **dagitty: Graphical Analysis of Structural Causal Models**. [S.l.], 2016. R package version 0.2-2. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=dagitty>>. Citado na p. 73.

THERNEAU, T.; ATKINSON, B. **rpart: Recursive Partitioning and Regression Trees**. [S.l.], 2019. R package version 4.1-15. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=rpart>>. Citado na p. 73.

THOREK, M. Torsion of the Spermatic Cord. **Annals of Surgery**, v. 81, n. 6, p. 1142–1149, jun. 1925. ISSN 0003-4932. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1400099/>>. Citado na p. 22.

THURSTON, A.; WHITAKER, R. Torsion of Testis After Previous Testicular Surgery. **British Journal of Surgery**, v. 70, n. 4, p. 217–217, abr. 1983. ISSN 00071323, 13652168. DOI: 10.1002/bjs.1800700410. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.1800700410>>. Citado nas pp. 19, 49, 50.

TURNER, T. T. Acute Experimental Testicular Torsion: No Effect on the Contralateral Testis. **Journal of Andrology**, v. 6, n. 1, p. 65–72, jan. 1985. Citado na p. 58.

TURNER, T. T. On Unilateral Testicular and Epididymal Torsion: No Effect on the Contralateral Testis. **The Journal of Urology**, v. 138, n. 5, p. 1285–1290, nov. 1987. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)43585-3. Disponível em: <<http://www>.

jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2943585-3>. Citado na p. 64.

TURNER, T. T.; BANG, H. J.; LYSIAK, J. J. Experimental Testicular Torsion: Reperfusion Blood Flow and Subsequent Testicular Venous Plasma Testosterone Concentrations. **Urology**, v. 65, n. 2, p. 390–394, fev. 2005. ISSN 00904295. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.033. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429504010994>>. Acesso em: 17 mar. 2020. Citado na p. 60.

TURNER, T. T.; BANG, H. J.; LYSIAK, J. L. The Molecular Pathology of Experimental Testicular Torsion Suggests Adjunct Therapy to Surgical Repair. **Journal of Urology**, v. 172, n. 6, p. 2574–2578, dez. 2004. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1097/01.ju.0000144203.30718.19. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000144203.30718.19>>. Citado nas pp. 61, 64.

TURNER, T. T.; CAPLIS, L.; MILLER, D. W. Testicular Microvascular Blood Flow: Alteration After Leydig Cell Eradication and Ischemia but not Experimental Varicocele. **Journal of Andrology**, v. 17, n. 3, p. 239–248, 1996. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/j.1939-4640.1996.tb01779.x>. ISSN 1939-4640. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1996.tb01779.x. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1939-4640.1996.tb01779.x>>. Citado na p. 60.

TURNER, T. T.; LYSIAK, J. J. Oxidative Stress: A Common Factor in Testicular Dysfunction. **Journal of Andrology**, v. 29, n. 5, p. 488–498, out. 2008. ISSN 1939-4640. DOI: 10.2164/jandrol.108.005132. Citado na p. 67.

TURNER, T. T.; TUNG, K. S.; TOMOMASA, H.; WILSON, L. W. Acute Testicular Ischemia Results in Germ Cell-Specific Apoptosis in the Rat. **Biology of Reproduction**, v. 57, n. 6, p. 1267–1274, dez. 1997. ISSN 0006-3363. DOI: 10.1095/biolreprod57.6.1267. Citado nas pp. 59–61, 64, 65.

TYRRELL, J. R. J. A Case of Torsion of the Spermatic Cord. **The Indian Medical Gazette**, v. 48, n. 8, p. 331, ago. 1913. ISSN 0019-5863. Citado na p. 25.

UBEE, S.; HOPKINSON, V.; SRIRANGAM, S. Parental Perception of Acute Scrotal Pain in Children. **The Annals of The Royal College of Surgeons of England**, v. 96, n. 8, p. 618–620, nov. 2014. ISSN 0035-8843, 1478-7083. DOI: 10.1308/003588414X14055925058878. Disponível em: <<http://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/003588414X14055925058878>>. Citado na p. 134.

UCHIAMA, M.; MIHARA, M. Determination of Malonaldehyde Precursor in Tissues by Thio-barbituric Acid Test. **Analytical Biochemistry**, v. 86, p. 271, 1977. Citado na p. 59.

UDEH, F. N. Testicular Torsion: Nigerian Experience. **The Journal of Urology**, v. 134, n. 3, p. 482–484, set. 1985. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)47250-8. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2947250-8>>. Citado nas pp. 48, 49.

UGWU, B. T. et al. Testicular Torsion on the Jos Plateau. **West African Journal of Medicine**, v. 22, n. 2, p. 120–123, jun. 2003. ISSN 0189-160X. DOI: 10.4314/wajm.v22i2.27929. Citado nas pp. 38, 48.

UNAL, S. et al. The Effect of Gradually Increased Blood Flow on Ischemia-Reperfusion Injury. **Annals of Plastic Surgery**, v. 47, n. 4, p. 412–416, out. 2001. ISSN 0148-7043. DOI: 10 . 1097/00000637-200110000-00009. Citado na p. 67.

VAN CRUCHTEN, S.; VAN DEN BROECK, W. Morphological and Biochemical Aspects of Apoptosis, Oncosis and Necrosis. **Anatomia, Histologia, Embryologia: Journal of Veterinary Medicine Series C**, v. 31, n. 4, p. 214–223, ago. 2002. ISSN 0340-2096, 1439-0264. DOI: 10 . 1046 / j . 1439 - 0264 . 2002 . 00398 . x. Disponível em: <[http : // doi . wiley . com / 10 . 1046 / j . 1439 - 0264 . 2002 . 00398 . x](http://doi.wiley.com/10.1046/j.1439-0264.2002.00398.x)>. Citado na p. 60.

VAN LENT, M.; OVERBEKE, J.; OUT, H. J. Role of Editorial and Peer Review Processes in Publication Bias: Analysis of Drug Trials Submitted to Eight Medical Journals. **PloS One**, v. 9, n. 8, e104846, 2014. ISSN 1932-6203. DOI: 10 . 1371 / journal . pone . 0104846. Citado na p. 65.

VASCONCELOS-CASTRO, S.; FLOR-DE-LIMA, B.; CAMPOS, J.; SOARES-OLIVEIRA, M. Manual Detorsion in Testicular Torsion: 5 Years of Experience at a Single Center. **Journal of Pediatric Surgery**, In print, s022, fev. 2020. ISSN 00223468. DOI: 10 . 1016 / j . jped Surg . 2020 . 02 . 026. Disponível em: <[https : // linkinghub . elsevier . com / retrieve / pii / S0022346820301548](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346820301548)>. Citado nas pp. 26, 136.

VASDEV, N.; CHADWICK, D.; THOMAS, D. The Acute Pediatric Scrotum: Presentation, Differential Diagnosis and Management. **Current Urology**, v. 6, n. 2, p. 57–61, 2012. ISSN 1661-7657, 1661-7649. DOI: 10 . 1159 / 000343509. Disponível em: <[https : // www . karger . com / Article / FullText / 343509](https://www.karger.com/Article/FullText/343509)>. Citado na p. 25.

VICEDO-CABRERA, A. M. et al. Associations of Inter- and Intraday Temperature Change with Mortality. **American Journal of Epidemiology**, v. 183, n. 4, p. 286–293, 15 fev. 2016. ISSN 0002-9262, 1476-6256. DOI: 10 . 1093 / aje / kwv205. Disponível em: <[http : // aje . oxfordjournals . org / lookup / doi / 10 . 1093 / aje / kwv205](http://aje.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/aje/kwv205)>. Citado na p. 44.

VIGUERAS, R. M. et al. Testicular Torsion and Its Effects on the Spermatogenic Cycle in the Contralateral Testis of the Rat. **Laboratory Animals**, v. 38, n. 3, p. 313–320, jul. 2004. ISSN 0023-6772, 1758-1117. DOI: 10 . 1258 / 002367704323133709. Disponível em: <[http : // journals . sagepub . com / doi / 10 . 1258 / 002367704323133709](http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/002367704323133709)>. Citado na p. 64.

VIJAYARAGHAVAN, S. B. Sonographic Differential Diagnosis of Acute Scrotum: Real-time Whirlpool Sign, a Key Sign of Torsion. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 25, n. 5, p. 563–574, mai. 2006. ISSN 02784297. DOI: 10 . 7863 / jum . 2006 . 25 . 5 . 563. Disponível em: <[http : // doi . wiley . com / 10 . 7863 / jum . 2006 . 25 . 5 . 563](http://doi.wiley.com/10.7863/jum.2006.25.5.563)>. Citado na p. 40.

VISWANATHAN, A. Torsion of the Spermatic Cord and Spontaneous Recovery. **The Indian Medical Gazette**, v. 62, n. 9, p. 521, set. 1927. ISSN 0019-5863. Disponível em: <[https : // www . ncbi . nlm . nih . gov / pmc / articles / PMC5197847 /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5197847/)>. Citado na p. 25.

VOISIN, G.; DELAUNAY, A. Sur Les Lésion Testiculaires Observées Chez Des Animaux Soumis À Des Injections De Substances Adjuvantes, Seules Ou Mélangées Avec Des Extraits De Tissus Homologues. **Annales De l'Institut Pasteur**, v. 89, n. 3, p. 307–317, set. 1955. ISSN 0020-2444. Citado na p. 62.

VORSTMAN, B.; ROTHWELL, D. Spermatic Cord Torsion Following Previous Surgical Fixation. **The Journal of Urology**, v. 128, n. 4, p. 823–824, out. 1982. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)53204-8. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2953204-8>>. Acesso em: 12 mar. 2019. Citado nas pp. 19, 49.

WAKSMAN, B. H. A Histologic Study of the Auto-Allergic Testis Lesion in the Guinea Pig. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 109, n. 3, p. 311–324, 28 fev. 1959. ISSN 0022-1007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2136948/>>. Acesso em: 15 mar. 2020. Citado na p. 62.

WALLENSTEIN, S. Torsion of an Intra-Abdominal Testis. **The Journal of Urology**, v. 21, n. 2, p. 279–288, fev. 1929. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)73102-3. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2973102-3>>. Citado na p. 24.

WANG, M. et al. Testicular Torsion Postorchiopexy: A Case of Twisted Hammock. **Urology**, v. 125, p. 202–204, mar. 2019. ISSN 1527-9995. DOI: 10.1016/j.urology.2018.12.032. Citado nas pp. 49, 50.

WANG, Y. et al. Screening for a Genetic Basis for Testicular Torsion: The Insulin-3 (Insl-3) and LGR8 Genes. **The Journal of Urology**, v. 179, n. 4, p. 147–147, abr. 2008. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(08)60421-8. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2808%2960421-8>>. Citado na p. 50.

WARBASSE, J. P. Lauenstein on Strangulation of the Testicle from Torsion of the Spermatic Cord. **Annals of Surgery**, v. 20, n. 1, p. 97–108, jul. 1894. ISSN 0003-4932. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493716/>>. Citado na p. 19.

WASSERSTEIN, R. L.; SCHIRM, A. L.; LAZAR, N. A. Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$ ”. **The American Statistician**, v. 73, p. 1–19, sup1 29 mar. 2019. ISSN 0003-1305, 1537-2731. DOI: 10.1080/00031305.2019.1583913. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2019.1583913>>. Citado na p. 180.

WATSON, M. J.; BARTKOWSKI, D. P.; NELSON, N. C. Intracompartmental Pressure as a Predictor of Intratesticular Blood Flow: A Rat Model. **The Journal of Urology**, v. 193, n. 6, p. 2062–2067, jun. 2015. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2014.12.018. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2014.12.018>>. Citado na p. 68.

WEI, S. M.; YAN, Z.-Z.; ZHOU, J. Beneficial Effect of Taurine on Testicular Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. **Urology**, v. 70, n. 6, p. 1237–1242, dez. 2007. ISSN 1527-9995. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.030. Citado na p. 65.

WEI, S.-.; YAN, Z.-Z.; ZHOU, J. Protective Effect of Rutin on Testicular Ischemia-Reperfusion Injury. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 46, n. 7, p. 1419–1424, jul. 2011. ISSN 1531-5037. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.09.044. Citado na p. 66.

WEI, S.-M.; YAN, Z.-Z.; ZHOU, J. Involvement of Reactive Oxygen Species and Tata Box-Binding Protein-Related Factor 2 in Testicular Torsion/Detorsion-Induced Injury. **Urology**, v. 81, n. 2, 466.e9–14, fev. 2013. ISSN 1527-9995. DOI: 10.1016/j.urology.2012.09.021. Citado na p. 59.

WICKHAM, H. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis**. [S.l.]: Springer-Verlag New York, 2016. ISBN 978-3-319-24277-4. Disponível em: <<https://ggplot2.tidyverse.org>>. Citado na p. 73.

WILBERT, D. M. et al. Evaluation of the Acute Scrotum by Color-Coded Doppler Ultrasonography. **Journal of Urology**, v. 149, n. 6, p. 1475–1477, jun. 1993. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)36420-0. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2936420-0>>. Citado na p. 39.

WILHEM FILHO, D. et al. Spermatic Cord Torsion, Reactive Oxygen and Nitrogen Species and Ischemia-Reperfusion Injury. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 25, n. 1, p. 199–210, abr. 2004. ISSN 0098-2997. DOI: 10.1016/j.mam.2004.02.020. Citado nas pp. 59, 61.

WILLIAMS, C. R.; H., K. J.; JOSEPH, D. B. Testicular Torsion: Is There a Seasonal Predilection for Occurrence? **Urology**, v. 61, n. 3, p. 638–641, mar. 2003. ISSN 00904295. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02498-6. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429502024986>>. Citado na p. 42.

WILLIAMSON, R. C. N. Torsion of the Testis and Allied Conditions. **British Journal of Surgery**, v. 63, n. 6, p. 465–476, 1976. ISSN 1365-2168. Citado nas pp. 34–36, 40.

WILLIAMSON, R. C.; THOMAS, W. E. Sympathetic Orchidopathia. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 66, n. 4, p. 264–266, jul. 1984. ISSN 0035-8843. Citado na p. 63.

WITHERINGTON, R.; JARRELL, T. S. Torsion of the Spermatic Cord in Adults. **Journal of Urology**, v. 143, n. 1, p. 62–63, jan. 1990. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)39866-X. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2939866-X>>. Citado na p. 48.

WOODSON, H. D.; HERRING, A. L.; MYNATT, R. D. Torsion of the Spermatic Cord. **The Journal of Urology**, v. 79, n. 1, p. 127–133, jan. 1958. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)66245-1. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2966245-1>>. Citado nas pp. 27, 29.

WYLLIE, A. H. Glucocorticoid-Induced Thymocyte Apoptosis Is Associated with Endogenous Endonuclease Activation. **Nature**, v. 284, n. 5756, p. 555–556, 10 abr. 1980. ISSN 0028-0836. DOI: 10.1038/284555a0. Citado na p. 60.

XIAO, X.; MRUK, D. D.; WONG, C. K. C.; CHENG, C. Y. Germ Cell Transport Across the Seminiferous Epithelium During Spermatogenesis. **Physiology**, v. 29, n. 4, p. 286–298, jul. 2014. ISSN 1548-9221. DOI: 10.1152/physiol.00001.2014. Citado na p. 63.

YALÇIN, B.; KOMESLI, G. H.; ÖZGÖK, Y.; OZAN, H. Vascular Anatomy of Normal and Undescended Testes: Surgical Assessment of Anastomotic Channels Between Testicular and Deferential Arteries. **Urology**, v. 66, n. 4, p. 854–857, out. 2005. ISSN 00904295. DOI: 10.1016/j.

urology. 2005. 04. 038. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429505005546>>. Citado na p. 52.

YANG, S. et al. The Protective Role of Heme Oxygenase-1 Induction on Testicular Tissues After Testicular Torsion and Detorsion. **The Journal of Urology**, v. 177, n. 5, p. 1928–1933, mai. 2007. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.015. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2007.01.015>>. Citado na p. 65.

YANG, S. et al. Simvastatin Attenuates Testicular Injury Induced by Torsion-Detorsion. **The Journal of Urology**, v. 184, n. 2, p. 750–756, ago. 2010. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.103. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2010.03.103>>. Citado na p. 65.

YAP, L. C. et al. Parental Awareness of Testicular Torsion Amongst Irish Parents. **World Journal of Urology**, v. 36, n. 9, p. 1485–1488, set. 2018. ISSN 1433-8726. DOI: 10.1007/s00345-018-2269-8. Citado na p. 134.

YAZBECK, S.; PATRIQUIN, H. B. Accuracy of Doppler Sonography in the Evaluation of Acute Conditions of the Scrotum in Children. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 29, n. 9, p. 1270–1272, set. 1994. ISSN 0022-3468. DOI: 10.1016/0022-3468(94)90822-2. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022346894908222>>. Citado na p. 38.

YORK, J. P.; DRAGO, J. R. Torsion and the Contralateral Testicle. **The Journal of Urology**, v. 133, n. 2, p. 294–297, fev. 1985. ISSN 0022-5347, 1527-3792. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)48926-9. Disponível em: <<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2948926-9>>. Acesso em: 12 mar. 2019. Citado na p. 62.

YOSHIDA, K. **tableone: Create 'Table 1' to Describe Baseline Characteristics**. [S.l.], 2019. R package version 0.10.0. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=tableone>>. Citado na p. 73.

ZHANG, D. et al. Spermiogenesis Deficiency in Mice Lacking the TRF2 Gene. **Science**, v. 292, n. 5519, p. 1153–1155, 11 mai. 2001. ISSN 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1059188. Citado na p. 59.

ZHAO, L. C.; LAUTZ, T. B.; MEEKS, J. J.; MAIZELS, M. Pediatric Testicular Torsion Epidemiology Using a National Database: Incidence, Risk of Orchiectomy and Possible Measures Toward Improving the Quality of Care. **The Journal of Urology**, v. 186, n. 5, p. 2009–2013, nov. 2011. ISSN 0022-5347. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.024. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534711043734>>. Citado na p. 42.

ZHAO, S.; ZHU, W.; XUE, S.; HAN, D. Testicular Defense Systems: Immune Privilege and Innate Immunity. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 11, n. 5, p. 428–437, set. 2014. ISSN 2042-0226. DOI: 10.1038/cmi.2014.38. Citado na p. 63.

ZOELLER, G.; RINGERT, R. H. Color-Coded Duplex Sonography for Diagnosis of Testicular Torsion. **The Journal of Urology**, v. 146, p. 1288–1290, 1991. Disponível em: <<https://>>

www.auajournals.org/doi/pdf/10.1016/S0022-5347%2817%2938070-9. Citado na p. 38.

Apêndice A

Inferência Bayesiana

Métodos inferenciais Bayesianos, cada mais vistos na literatura biomédica, são uma alternativa ou complemento à análise clássica¹. Assim, dedicamos os próximos parágrafos a uma explanação sumária de sua natureza.

A.1 Teorema de Bayes

O teorema tem origem na monografia publicada postumamente por Richard Price em nome de Thomas Bayes (BAYES; PRICE, 1763), e sua formulação atual se deve, sobretudo, à Laplace (1995). O teorema expressa uma relação probabilística, consequência quase trivial das propriedades de probabilidade condicional. Começamos com a definição de probabilidade condicional para quaisquer eventos A, B definidos em um espaço amostral² SS que atenda aos axiomas probabilísticos:

$$0 \leq P(A) \leq 1 \quad (\text{A.1})$$

$$0 \leq P(B) \leq 1 \quad (\text{A.2})$$

e também:

$$\int_{SS} = 1 \quad (\text{A.3})$$

ou:

¹ou frequentista, ou Fisheriana. Aqui estamos em concerto com Wasserstein, Schirm e Lazar (2019).

²*Sample space*.

$$\sum_{SS} = 1 \quad (\text{A.4})$$

além de:

$$P(A) + P(\neg A) = 1 \quad (\text{A.5})$$

e:

$$P(A, B) = P(B) \times P(A|B) \quad (\text{A.6})$$

Onde $P(\cdot)$ é, como de costume, probabilidade, $P(A, B)$ é a conjunção da ocorrência de A e B , e $P(A|B)$ é a probabilidade de A dado B .

Como:

$$P(A, B) = P(B, A) \quad (\text{A.7})$$

também temos:

$$P(B, A) = P(A) \times P(B|A) \quad (\text{A.8})$$

substituindo, obtemos:

$$P(A) \times P(B|A) = P(B) \times P(A|B) \quad (\text{A.9})$$

dividindo ambos os lados por $P(A)$, terminamos com:

$$P(B|A) = \frac{P(B) \times P(A|B)}{P(A)} \quad (\text{A.10})$$

Lembrando que $P(A)$ é a probabilidade total de A , ou seja:

$$P(A) = P(A) \times P(A|B) + P(A) \times P(A|\neg B) \quad (\text{A.11})$$

Onde $P(A|\neg B)$ é o complemento de $P(A|B)$.³

³ $P(A|B) + P(A|\neg B) = 1 \quad \therefore \quad P(A|\neg B) - 1 = -P(A|B)$

Essa formulação do teorema, embora simplista, ajuda-nos a entender como podemos atualizar nossas expectativas conforme recebemos informação adicional acerca do fenômeno em questão⁴, e amiúde usa-se essa formulação para ilustrar o uso do teorema em testes diagnósticos.

Mais especificamente, para mostrar como a prevalência interfere na probabilidade de existência de uma determinada condição na ausência de um teste perfeito (*i.e.*, com acurácia < 1). Notando⁵ $P(D)$ como a probabilidade de doença, $P(T)$ como a probabilidade de um teste positivo, com as probabilidades condicionais $P(D|T)$ como probabilidade de doença com o teste positivo, $P(T|D)$ como a probabilidade de teste positivo na presença da doença e $P(T|\neg D)$ como a probabilidade do teste positivo na ausência de doença, temos:

$$P(D|T) = \frac{P(T|D) \times P(D)}{P(T)} \quad (\text{A.12})$$

Expandindo o denominador, obtemos:

$$P(D|T) = \frac{P(T|D) \times P(D)}{P(T|D) \times P(D) + P(T|\neg D) \times P(\neg D)} \quad (\text{A.13})$$

E lembrando que $P(\neg T|\neg D)$ é o complemento de $P(T|\neg D)$, e que $P(\neg D) = 1 - P(D)$, chegamos a:

$$P(D|T) = \frac{P(T|D) \times P(D)}{P(T|D) \times P(D) + (1 - P(T|\neg D)) \times (1 - P(D))} \quad (\text{A.14})$$

Ou seja, a possibilidade da doença após teste positivo é igual à sensibilidade do teste, $P(T|D)$; multiplicada pela prevalência da doença, $P(D)$ sobre a sensibilidade multiplicada pela prevalência somada a 1– especificidade, $P(\neg T|\neg D)$ multiplicada por 1– prevalência (DIAMOND; FORRESTER, 1979).

Essa formulação é uma sóbria advertência para que não se confundam características de quaisquer testes diagnósticos com a probabilidade de existência da doença. Extendendo um pouco mais o exemplo, podemos supor que em um determinado local a probabilidade da ultrassonografia com Doppler corretamente diagnosticar torção testicular seja de 90% ($P(T|D) = 0.9$ e que a probabilidade de esse exame não diagnosticar torção testicular na ausência de torção testicular também seja igual a 90% ($P(\neg T|\neg D) = 0.9$), e assumindo que a prevalência⁶ da doença⁷ seja $1 : 100 = 0.01$. Substituindo:

⁴Aí é que está a diferença deste arcabouço analítico frente ao paradigma clássico, que não inclui as distribuições prévias no aparato inferencial. Na análise clássica, o desiderato também é chegar ao *likelihood*, que deve ser maximizado (na verdade, minimiza-se o negativo de seu logaritmo, que é a mesma coisa). De fato, ambos os métodos oferecem resultados iguais se utilizarmos distribuições prévias não-informativas (*flat priors*) para regressão Bayesiana. Também daí vem a antipatia de Gelman et al. (2014) pelo termo Bayesiano – para Gelman, estamos tão-somente lidando com probabilidades.

⁵No sentido de notação simbólica.

⁶É inadequado discutir prevalência de torção testicular – a doença existe por horas, ou, desafortunadamente, alguns dias. Mas nosso propósito é discutir as implicações do teorema.

⁷O número é alto, mas estamos assumindo que estamos examinando uma população previamente selecionada.

$$P(D|T) = \frac{0.9 \times 0.01}{0.9 \times 0.01 + (1 - 0.9) \times (1 - 0.01)} \quad (\text{A.15})$$

$$P(D|T) = \frac{0.9 \times 0.1}{(0.9 \times 0.1) + (0.1 \times 0.99)} \quad (\text{A.16})$$

$$P(D|T) = \frac{0.09}{0.189} \quad (\text{A.17})$$

$$P(D|T) \approx 0.476 \quad (\text{A.18})$$

Isto é, 47.6%.

Podemos verificar que esse número muda se utilizamos informações clinico-epidemiológicas para seleccionar quem será submetido ao teste. Suponhamos que não tenhamos leucocitúria no exame sumário de urina, e que em consequência a prevalência agora seja estimada em $1 : 8 = 0.125$:

$$P(D|T) = \frac{0.9 \times 0.125}{0.9 \times 0.125 + (1 - 0.9) \times (1 - 0.125)} \quad (\text{A.19})$$

$$P(D|T) = \frac{0.9 \times 0.125}{(0.9 \times 0.125) + (0.1 \times 0.875)} \quad (\text{A.20})$$

$$P(D|T) = \frac{0.1125}{0.2} \quad (\text{A.21})$$

$$P(D|T) \approx 0.563 \quad (\text{A.22})$$

Uma melhora absoluta de aproximadamente 8.2%, que veio a cabo simplesmente pela mudança da estimativa da prevalência em virtude da aquisição de informação clínica adicional.

Temos um nome para cada item da equação A.10. $P(B|A)$ é a PROBABILIDADE POSTERIOR, $P(B)$ é a PROBABILIDADE PRÉVIA, $P(A)$ é a PROBABILIDADE TOTAL, e $P(A|B)$ é a POSSIBILIDADE DOS DADOS⁸. Frequentemente, vê-se o teorema formulado nestes termos. Assim, para o caso de probabilidades discretas, e com os termos em inglês, temos:

$$posterior = \frac{prior \times likelihood}{\sum_{SS} prior \times likelihood} \quad (\text{A.23})$$

para o caso contínuo, temos:

$$posterior = \frac{prior \times likelihood}{\int_{SS} prior \times likelihood} \quad (\text{A.24})$$

⁸Este termo não se traduz bem para o português. Em Inglês, temos *likelihood* para a possibilidade – evitamos o termo probabilidade porque sua somação ($\sum$) ou integralização ($\int$) não totaliza um. Os outros termos são, respectivamente, *posterior probability*, para probabilidade posterior, e *prior probability*, para probabilidade anterior.

ou mesmo:

$$posterior \propto prior \times likelihood \quad (A.25)$$

Uma vez que o denominador é uma constante de normalização. A dificuldade de calcular esse denominador, todavia, foi a causa da demora na disseminação dessa modalidade de análise. Mesmo problemas relativamente simples produzem integrais de difícil avaliação no denominador. Por exemplo, um modelo linear, como os que utilizamos em nossas análises, com *likelihood*:

$$x_i \sim \mathcal{N}(\mu_i, \sigma_i)$$

Sintetiza a expressão:

$$p(\mu_i, \sigma_i^2 | x_i) = \frac{p(x_i | \mu_i, \sigma_i^2) p(\mu_i, \sigma_i^2)}{\int p(x_i | \mu_i, \sigma_i^2) p(\mu_i, \sigma_i^2) d\mu d\sigma}$$

A expansão do denominador, para n casos, resulta na dupla integral:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\frac{\mu^2}{2\sigma^2}} \prod_{i=1}^n \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x_i - \mu)^2}{2\sigma^2}} d\mu d\sigma = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\frac{\mu^2}{2\sigma^2}} \left(\frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \right)^n e^{-\frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2} d\mu d\sigma$$

Ressalta-se que esse é um caso simples. Quase sempre — especialmente quando se têm mais parâmetros — a integral do denominador não tem solução analítica⁹.

A.2 Cadeias de Markov–Monte Carlo

Foi a dificuldade e, frequentemente, a impossibilidade de avaliar integrais como a acima, que se torna maior ainda quando se deseja computar momentos da distribuição, e. g., expectativas, dispersões, a força motriz para o desenvolvimento de métodos para gerar amostras da distribuição posterior, com a expectativa desses valores passando a ser a constante de normalização. Os algoritmos de Metropolis (Seção A.2.1), Metropolis-Hastings (Seção A.2.2) e Gibbs (Seção A.2.3) produzem amostras de distribuições-alvo que, pelas propriedades acíclicas e ergódicas das cadeias de Markov, convergem para a distribuição posterior (GELMAN et al., 2014; FURRER; MOLINARO, 2016; SHARMA, 2017).

⁹Uma integral intratável, em mais de um sentido.

A.2.1 Metropolis

O algoritmo de Metropolis amostra a distribuição posterior propondo novos valores para o parâmetro θ a partir de seu valor presente, e aceitando ou não esse novo valor em proporção com a probabilidade desse, de acordo com a probabilidade dos dados condicionada ao novo valor.

Algorithm 1 Algoritmo de Metropolis (*random walk*)

```

procedimento ESTIMAR ( $P(\theta|x)$ , uma vez que  $P(\theta|x) \propto P(x|\theta) \times P(\theta)$ )
  enquanto  $t \leq k$  execute                                ▷  $k$  é o número de iterações
     $\theta_0 = \theta_t$ 
     $\theta_{t+1} = \theta_t + \mathcal{N}(0, \sigma^2)$                             ▷  $\mathcal{N}$  é a distribuição normal
     $r = \frac{P(x|\theta_{t+1})P(\theta_{t+1})}{P(x|\theta_t)P(\theta_t)}$ 
    caso  $r \geq 1$  então
       $\theta_t \leftarrow \theta_{t+1}$ 
    ou
      Gere  $\kappa \sim \mathcal{U}(0, 1)$                                     ▷  $\mathcal{U}$  é a distribuição uniforme
      caso  $r \geq \kappa$  então
         $\theta_t \leftarrow \theta_{t+1}$ 
      ou
         $\theta_{t+1} \leftarrow \theta_t$ 
      fim caso
    fim caso
  fim enquanto
  Acumule o vetor  $(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_i)$ 
fim procedimento
  
```

A.2.2 Metropolis-Hastings

A modificação de Hastings possibilita que os valores de θ sejam restritos, e.g. $\theta \geq 0$. Isso é feito multiplicando-se a razão de Metropolis pelo fator de Hastings, $\frac{\mathcal{J}(\theta_t|\theta_{t+1})}{\mathcal{J}(\theta_{t+1}|\theta_t)}$. Quando $\mathcal{J}(\theta_{t+1}|\theta_t) = \mathcal{J}(\theta_t|\theta_{t+1})$ recuperamos o algoritmo de Metropolis.

A.2.3 Gibbs

O algoritmo de Gibbs permite que se determine mais de um parâmetro da distribuição posterior, e não há um passo de aceitação ou rejeição dos novos valores dos parâmetros – que são amostrados condicionalmente aos demais. Esse foi o algoritmo que utilizamos ¹⁰.

¹⁰Um algoritmo especialmente adaptado a amostragens multidimensionais e, por conseguinte, à análise hierárquica, é o algoritmo MONTE CARLO HAMILTONIANO, implementado pelo programa *Stan* (STAN DEVELOPMENT TEAM, 2017), que utilizamos em outra de nossas análises (CABRAL DIAS FILHO et al., 2020).

Algorithm 2 Algoritmo de Metropolis-Hastings

procedimento ESTIMAR ($P(\theta|x)$, uma vez que $P(\theta|x) \propto P(x|\theta) \times P(\theta)$)

enquanto $t \leq k$ **execute** ▷ k é o número de iterações

$\theta_0 = \theta_t$

$\theta_{t+1} \sim \mathcal{J}(\cdot)$ ▷ $\mathcal{J}(\cdot)$ é uma distribuição assimétrica, e. g. Log-Normal

$r = \frac{P(x, \theta_{t+1})P(\theta_{t+1})}{P(x, \theta_t)P(\theta_t)} \times \frac{\mathcal{J}(\theta_t|\theta_{t+1})}{\mathcal{J}(\theta_{t+1}|\theta_t)}$

caso $r \geq 1$ **então**

$\theta_t \leftarrow \theta_{t+1}$

ou

Gere $\kappa \sim \mathcal{U}(0, 1)$ ▷ $\mathcal{U}$ é a distribuição uniforme

caso $r \geq \kappa$ **então**

$\theta_t \leftarrow \theta_{t+1}$

ou

$\theta_{t+1} \leftarrow \theta_t$ ▷ Repete θ na próxima iteração

fim caso

fim caso

fim enquanto

Acumule o vetor $(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_i)$

fim procedimento

Algorithm 3 Algoritmo de Gibbs, três parâmetros

procedimento ESTIMAR ($P(\theta_1, \theta_2, \theta_3|x)$, uma vez que $P(\theta_1, \theta_2, \theta_3|x) \propto P(x|\theta_1, \theta_2) \times P(\theta_1, \theta_2, \theta_3)$)

enquanto $t \leq k$ **execute** ▷ k é o número de iterações

$\theta_{1_0}, \theta_{2_0}, \theta_{3_0} = \theta_{t_1}, \theta_{t_2}, \theta_{t_3}$

Ordenamento dos índices: $\theta_{t_1}, \theta_{t_2}, \theta_{t_3}; \theta_{t_3}, \theta_{t_2}, \theta_{t_1}; \theta_{t_2}, \theta_{t_3}, \theta_{t_1}$

Amostragem de $P(\theta_{t+1_1}) \leftarrow P(\theta_{t_1}|\theta_{t_1}, \theta_{t_2}, x)$

Amostragem de $P(\theta_{t+1_2}) \leftarrow P(\theta_{t_2}|\theta_{t_1}, \theta_{t_3}, x)$

Amostragem de $P(\theta_{t+1_3}) \leftarrow P(\theta_{t_3}|\theta_{t_1}, \theta_{t_2}, x)$

fim enquanto

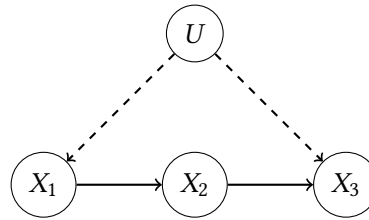
Acumule os vetores $(\theta_{1_{1,\dots,1}}, \theta_{2_{1,\dots,i}}, \theta_{3_{1,\dots,i}})$

fim procedimento

Apêndice B

Critério da via anterógrada (*frontdoor criterion*)

Esse critério de identificação de efeitos causais deriva do *backdoor criterion*. Embora não o tenhamos utilizado em nossa análise, incluímo-no no interesse de completitude. Supondo o GAD G :



Onde U são variáveis não observadas. Primeiro, estima-se o efeito causal de X_1 em X_2 , uma vez que não há uma via retrógrada desbloqueada, por causa da colisão em X_3 , ou seja:

$$P(x_2|\hat{x}_1) = P(x_2|x_1)$$

Com $\hat{x} = do(X = x)$, como antes.

Há uma via retrógrada entre X_2 e X_3 , $X_2 \leftarrow X_1 \leftarrow U \rightarrow X_3$, e condicionamos X_1 para obter:

$$P(x_3|\hat{x}_1) = \sum_{x_2} P(x_2|x_1) \sum_{x'_1} P(x_3|x'_1, x_3)P(x'_1)$$

Apêndice C

Estrutura de resultados potenciais

A estrutura de resultados potenciais complementa a análise gráfica (HERNÁN; ROBINS, 2020) e integra o arcabouço teórico-prático de nossa análise. Assim, seguimos com uma revisão das condições para identificação de efeitos causais em estudos observacionais como o nosso.

C.1 Identificabilidade

Efeitos causais em estudos observacionais podem ser identificados mediante três condições: INTERCAMBIALIDADE, POSITIVIDADE E CONSISTÊNCIA¹ (HOLLAND; RUBIN, 1988; IMBENS; RUBIN, 2015; HERNÁN; ROBINS, 2020).

C.2 Intercambialidade

Em ensaios clínicos randomizados marginais (não condicionais), indivíduos expostos e não expostos são intercambiáveis: os expostos, caso não tivessem sido expostos, teriam o mesmo resultado agregado, e. g., médio, que os não expostos, e vice-versa². Com Y^a como o resultado potencial e A como a designação de tratamento, $A = 0, 1$, temos:

$$Y^a \perp\!\!\!\perp A$$

¹*Exchangeability, positivity, consistency.*

²Um processo de randomização adequado, ao tornar a atribuição de tratamento (exposição) independente das covariáveis, permite tal inferência. Com adequada randomização, associação é causalidade.

Sem randomização, a alocação de tratamento pode se associar com um ou mais preditores, e existe a possibilidade de desequilíbrio na distribuição dos preditores entre o grupo tratado e o controle³. Formalmente, para o resultado Y , tratamento A e covariáveis L , temos:

$$Y^a \not\perp\!\!\!\perp A \mid L$$

Porque:

$$A \not\perp\!\!\!\perp L$$

Mas, para que exista intercambialidade, queremos:

$$Y^a \perp\!\!\!\perp A \mid L$$

Textualmente: o resultado potencial Y^a , $a = 0, 1$ é independente da designação ao tratamento A quando condicionado às covariáveis L . Essa assumption requer que o conjunto L de fato inclua todas as variáveis confundidoras. Dá-se o nome confundimento não-mensurado⁴ à quase existência de variáveis não mensuradas U que interferem com a designação de tratamento. Na prática, esse problema pode ser minimizado com o uso de modelos causais elaborados com amplo conhecimento da matéria em estudo.

C.3 Positividade

Positividade se traduz na probabilidade não-nula de tratamento para todos os níveis das covariáveis de interesse. Sem positividade, não há como simular o que aconteceria nos estratos da população de estudo em que não há elementos.

Como acima, considerando L como o conjunto de covariáveis de interesse, e l como um valor específico qualquer de L , temos:

$$P[A = a \mid L = l] > 0 \forall l, P[L = l] \neq 0$$

Com $\forall x$ denotando o operador lógico "para todo e qualquer valor de x ".

³Geralmente há.

⁴*Unmeasured confounding*.

C.4 Consistência

Assume-se consistência quando o resultado observado para os expostos é igual ao resultado contrafactual de ter havido exposição, e vice-versa.

Consistência demanda que se especifique, o mais precisamente possível, quais são os resultados contrafatuais Y^a , descrevendo exatamente⁵ do que se trata a . Além disso, os resultados contrafatuais Y^a devem corresponder aos resultados observados Y . Caso contrário, arrisca-se o confronto com múltiplas versões do tratamento, tornando os resultados contrafatuais Y^a vagos, e o efeito causal mal definido.

C.5 O estudo-alvo

Quanto mais um estudo observacional se aproxima de um estudo randomizado (condicional), maior a chance de as suposições acima serem válidas. Este (hipotético) estudo clínico se denomina ESTUDO-ALVO⁶.

Nessa estrutura conceitual, o investigador formula um estudo randomizado. Esse, entretanto, não será implementado, por impedimentos éticos, falta de recursos (financeiros, de pessoal), falhas organizacionais, excessiva regulação burocrática, ou mesmo a necessidade de obtenção de resultados temporâneos associados à disponibilidade de um banco de dados pre-existente⁷. Entretanto, um estudo observacional de uma questão de pesquisa suficientemente próxima (ou a mesma, eventualmente) poderá ser implementado, e nele tentar-se-á emular o estudo randomizado (LODI et al., 2019; HERNÁN; ROBINS, 2020).

Caso a emulação seja bem-sucedida, não se verão diferenças entre os resultados desses estudos. Os componentes-chave de um estudo-alvo não são diferentes de um ensaio clínico, incluindo, decerto, critérios de elegibilidade, tipificação do tratamento e resultados, protocolos de seguimento e análise estatística.

A questão de interesse pode ser formulada mais diretamente, e ainda assim permanecer transponível para uma linguagem simbólico-formal passível de avaliação quantitativa. Por exemplo, em nosso segundo estudo, a questão de interesse foi: houve diferença na probabilidade de salvamento cirúrgico do testículo entre pacientes submetidos à destorção no momento do diagnóstico clínico e pacientes submetidos à destorção após transferência interinstitucional? Frente a uma resposta afirmativa a essa pergunta, segue-se: qual a direção e tamanho deste efeito, de acordo com o tempo de transferência

⁵Claro que há níveis e subníveis de detalhes, e um investigador moderadamente obsessivo pode facilmente se perder nos pormenores. Basta que a especificação de a seja significativa (*meaningful*) para os propósitos do estudo. Veja também a Seção 6.1.

⁶*Target trial*.

⁷Precisamente nosso caso.

interinstitucional, considerando o tempo até o diagnóstico e o tempo de espera para a cirurgia? Ou seja, se quer saber $Pr(O_{pexia}|md_i)$, $P(O_{pexia}|\neg md_i)$, assim como $P(O_{pexia}|T_{transfer}, T_{preDx}, T_{preCir})$.

C.6 Efeitos individuais

A identificação de efeitos causais individuais é, via de regra, impossível⁸, já que não se pode, ao mesmo tempo, tratar e não tratar o mesmo indivíduo. Por ilustração, não se pode destorcer imediata e tardiamente o testículo do mesmo paciente e observar os efeitos da manobra no salvamento cirúrgico do órgão. Pode-se, todavia, conceber o resultado da conduta alternativa à efetivamente tomada como um contrafactual.

Define-se um CONTRAFATUAL como a resposta a uma questão condicional⁹: o que aconteceria se o mesmo indivíduo¹⁰ fosse exposto ao tratamento alternativo¹¹. Um contrafactual pode ser interpretado como um marcador para resultados potenciais não observados, ou seja, para uma comparação *ceteris paribus* (IMBENS; RUBIN, 2015). A estrutura conceitual de contrafactualidade exige, como vimos acima, a existência de estados causais bem definidos aos que todos os membros da população estudada possam ser expostos, ou seja, a estrutura exige positividade. Conforme nossa notação explicitada acima, denota-se a variável aleatória de um resultado potencial binário de um indivíduo exposto (ao tratamento) como:

$$Y^1$$

Para a variável aleatória de um resultado potencial de um indivíduo não exposto escreve-se:

$$Y^0$$

Conforme a convenção notacional, os valores concretizados para cada indivíduo i das variáveis aleatórias acima são, respectivamente:

$$y^1$$

e:

$$y^0$$

⁸Com exceção dos estudos clínicos cruzados, *crossover studies*. Estes, todavia, ainda requerem premissas fortes, como a não-modificação do efeito do tratamento (ou da ausência deste) com o tempo.

⁹A *what-if question*.

¹⁰Ou, pedanticamente, à mesma unidade de pesquisa.

¹¹Ou tratamentos alternativos, não há exigência lógico-teórica obrigando-nos à dicotomização.

O EFEITO CAUSAL INDIVIDUAL do tratamento ou exposição para cada indivíduo i pode ser representado como a diferença ou razão entre y^1 e y^0 . Tomando δ_{dr} como diferença de risco e δ_{rr} como razão de risco, temos:

$$\delta_{dr,i} = y_i^1 - y_i^0 \quad (C.1)$$

$$\delta_{rr,i} = \frac{y_i^1}{y_i^0} \quad (C.2)$$

Definindo, como de costume, a variável aleatória de exposição ou não (ao tratamento) como $D = 1, 0$ e, ainda seguindo a convenção, a concretização de seus valores para cada indivíduo i como $d = 1, 0$. A partir daí, define-se o resultado **observado** Y como:

$$y_i = y_i^1$$

Para indivíduos onde $d_i = 1$.

Analogicamente, definimos:

$$y_i = y_i^0$$

para aqueles em que $d_i = 0$. Desta maneira, o resultado Y , conforme observado pelo investigador, pode ser simbolicamente representado como:

$$Y = DY^1 + (1 - D)Y^0 \quad (C.3)$$

Para cada paciente i , escreve-se:

$$y_i = d_i y_i^1 + (1 - d_i) y_i^0 \quad (C.4)$$

Que é a representação simbólica do que se afirmou no começo da exposição, e explica o nome **resultados potenciais**. O investigador nunca observa o resultado potencial para o estado controle (não exposto) Y^0 naqueles que foram expostos ao tratamento $D = 1$. Pela mesma via, não é possível observar o resultado potencial Y^1 nos indivíduos não expostos ao tratamento, $D = 0$. Daí a afirmação de que o problema da inferência causal é, na verdade, um problema de falta de dados¹².

¹²A missing data problem.

C.7 Efeitos causais agregados

Como vimos, é quase sempre impossível calcular efeitos causais individuais, mas, com suposições razoáveis¹³, pode-se calcular efeitos causais agregados. O primeiro é o EFEITO MÉDIO DO TRATAMENTO NOS TRATADOS¹⁴, definido como:

$$\frac{1}{\sum_{i=1}^n t_i} \sum_{i: t_i=1}^n \{Y_i(t_i = 1) - E[Y_i(t_i = 0)]\} \quad (\text{C.5})$$

Onde $t_i = 1, 0$ significa tratamento ou não tratamento para cada indivíduo i , e Y_i o resultado em cada indivíduo i .

VALORES ESPERADOS¹⁵ são simulações de probabilidades (habitualmente, de sucesso – neste estudo, de orquidopexia), dados os valores das covariáveis $X_i = x_i$. Para valores dos preditores x para cada indivíduo i , ou seja, x_i , e para cada coeficiente j , β_j , temos:

$$E(Y) = \frac{1}{1 + e^{-x_i \beta_j}} \quad (\text{C.6})$$

Essas foram as quantidades computadas em nosso segundo estudo.

Nossa última quantidade de interesse é a DIFERENÇA DE RISCO¹⁶ entre expostos e não expostos. Colocando $P(Y = 1|x_1)$ como a probabilidade de sucesso (orquidopexia, em nosso caso) nos expostos e $P(Y = 1|x_0)$ como a probabilidade de sucesso nos não expostos, escreve-se:

$$\text{FD} = P(Y = 1|x_1) - P(Y = 1|x_0) \quad (\text{C.7})$$

Assim, deve-se encontrar um modo de bipartir o *dataset* de forma que se possa comparar o salvamento cirúrgico do testículo entre pacientes que foram submetidos à destorção manual imediata ou tardia. A conduta habitual é construir um modelo – no caso, da família binomial¹⁷ – incluindo o máximo de covariáveis que o tamanho da matriz de dados permita¹⁸. Mas sabemos, depois de nossa revisão de análise gráfica causal, que tipo de artilharia a esmo não é aconselhável, pela possibilidade tanto de falhar em reconhecer estruturas de confundimento, quanto de, inadvertidamente, criar confundimento ajustando-se para nodos em colisão.

¹³Que acabamos de listar.

¹⁴*Average treatment effect on the treated*, ATT.

¹⁵*Expected values*.

¹⁶Também denominada **primeiras diferenças** (assim mesmo, no plural), *first differences*, FD.

¹⁷Uma regressão logística ou probítica, geralmente a primeira.

¹⁸A regra prática é adicionar um preditor para cada 15 casos do resultado menos frequente (HARRELL, 2015).

C.8 Pareamento

As distribuições das variáveis explanatórias podem divergir nos grupos estudados e confundir seus efeitos no tratamento. O objetivo do pareamento é gerar intercambialidade (Seção C.2) baseada nas variáveis observadas, ou seja:

$$T \perp\!\!\!\perp U \mid X$$

Com T representando o tratamento, e X, U variáveis observadas e não observadas. O confundimento originado de X, U pode ser removido ao se alcançar o balanceamento das covariáveis, ou:

$$T \perp\!\!\!\perp X$$

O escore de propensidade ($\mathcal{PS}$, *propensity score*) é a probabilidade condicional de designação para tratamento, dadas as covariáveis. Pareamento de acordo com o verdadeiro escore de propensidade ($\mathcal{PS}_t$, *true propensity score*) ajusta o *dataset*¹⁹ para variáveis confundidoras observáveis:

$$\mathcal{PS}_t(X_i) \equiv P(T_i = 1 \mid X_i) = E(T_1 \mid X_i) \quad (\text{C.8})$$

Com a propriedade de que a designação de tratamento e variáveis observadas são condicionalmente independentes, dado o verdadeiro escore de propensidade, $\mathcal{PS}_t(X)$, isto é:

$$X \perp\!\!\!\perp T \mid \mathcal{PS}_t(X) \quad (\text{C.9})$$

Assim, o verdadeiro escore de propensidade produzirá, assintoticamente, equilíbrio entre as variáveis do grupo tratado e controle.

Temos, depois da análise do nosso GAD²⁰, as variáveis para pareamento:

$$O_{pexia} \perp\!\!\!\perp T_{transfer} \mid \mathcal{PS}_t(T_{preDx}, T_{preCir}) \quad (\text{C.10})$$

Mas ainda desconhecemos o verdadeiro escore de propensidade (i. e., a forma de $\mathcal{PS}_t$). Na prática, tentam-se aproximações do $\mathcal{PS}_t$ por algum processo iterativo, e se avalia o balanceamento entre grupos tratamento e controle por alguma métrica, como a distância de Mahalanobis (1936), e essa foi nossa solução para o problema.

¹⁹Na verdade, cria-se um segundo *dataset* com uma pseudopopulação a cujos membros se atribuem pesos proporcionais a suas probabilidades de inclusão.

²⁰No segundo estudo.

C.8.1 Distância de Mahalanobis

A distância de Mahalanobis ($\mathcal{MD}$) mede a distância multivariada entre indivíduos em diferentes grupos. Ela é formalmente definida por:

$$\mathcal{MD}(X_i, X_j) = [(X_i - X_j)^T S^{-1} (X_i - X_j)]^{\frac{1}{2}} \quad (\text{C.11})$$

Com S sendo a matriz de variância-covariância de X e X^T sua transposição.

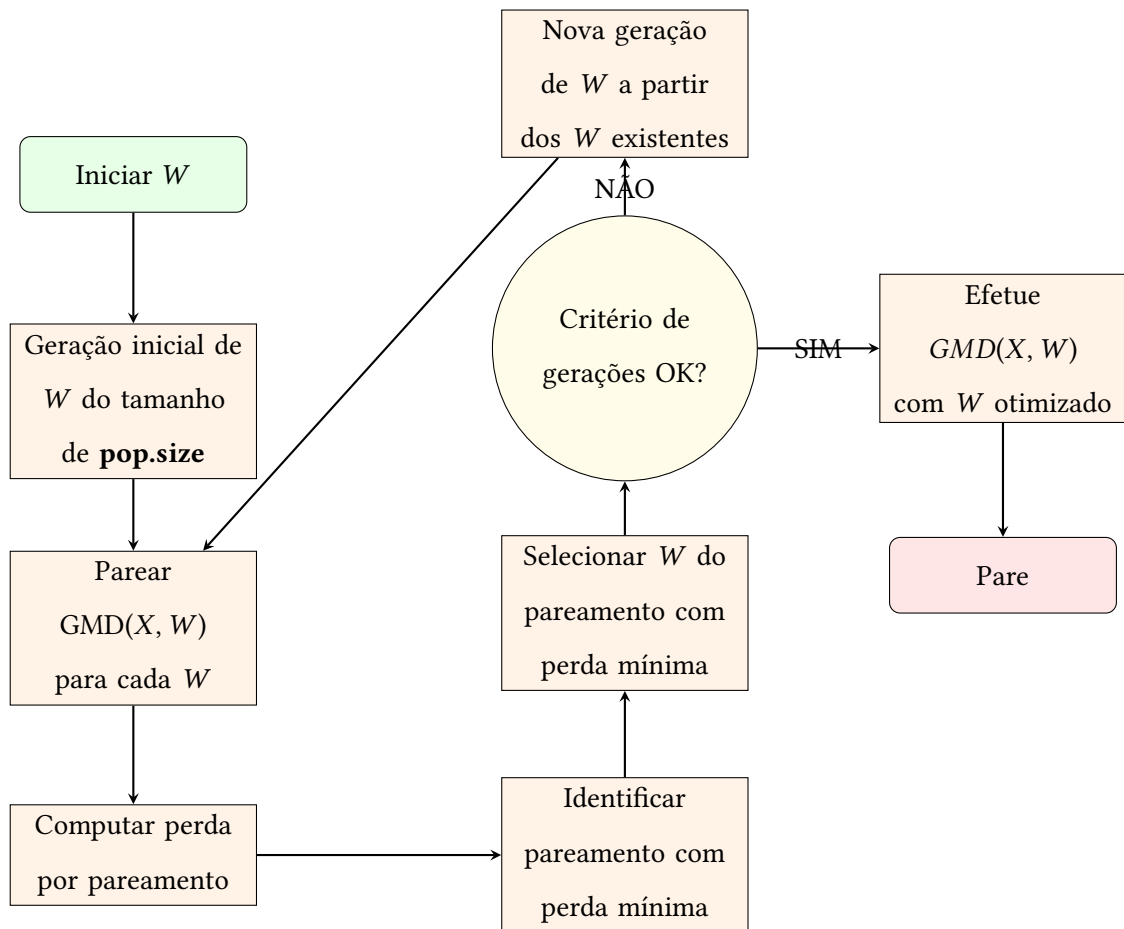
C.8.2 Generalização da métrica de distância

O algoritmo de pareamento genético procura, dentro de uma população de métricas de distância, aquela que produz o melhor balanceamento de covariáveis. Assim, ele alivia dos ombros do investigador a tarefa de buscar, por tentativa e erro, os parâmetros de distância para o melhor pareamento (DIAMOND; SEKHON, 2013). Cada membro desta população de métricas de distância corresponde a uma distribuição de pesos W para as variáveis selecionadas para balanceamento. O algoritmo almeja minimizar a distância de Mahalanobis generalizada ($\mathcal{GMD}$, *Generalized Mahalanobis Distance*):

$$\mathcal{GMD}(X_i, X_j, W) = [(X_i - X_j)^T (S^{-1/2})^T W S^{-1/2} (X_i - X_j)]^{\frac{1}{2}} \quad (\text{C.12})$$

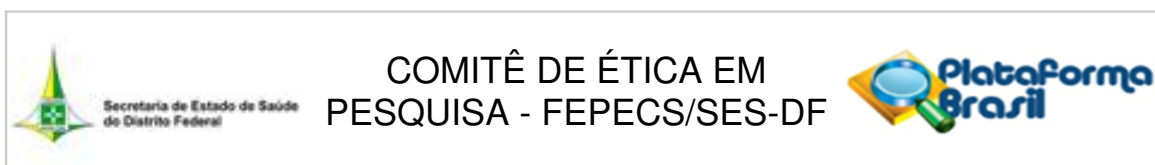
Onde W é uma matriz $k \times k$ positiva definida e $S^{-1/2}$ é a decomposição de Cholesky de S , i.e., $S = S^{-1/2} (S^{-1/2})^T$.

O algoritmo busca soluções entre as duas métricas, o escore de propensidade e a distância de Mahalanobis. Caso a $\mathcal{GMD}$ obtenha seu menor valor com a substituição de X , na equação C.12, pelo escore de propensidade $\mathcal{PS}(X)$, o balanceamento genético é equivalente ao escore de propensidade. Caso a $\mathcal{GMD}$ seja minimizada com atribuição de zero ao escore de propensidade e 1 às covariáveis, o algoritmo atinge seu desiderato na distância de Mahalanobis. Embora qualquer medida de balanceamento entre variáveis possa ser utilizado, o padrão do algoritmo é baseado em valores p de testes de Kolmogorov-Smirnov e testes-t pareados. Segue o algoritmo, em forma diagramática.



Anexos

Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de Fatores de Risco para Orquiectomia em Torção de Testículo

Pesquisador: Aderivaldo Cabral Dias Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45229515.6.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.076.823

Data da Relatoria: 25/05/2015

Apresentação do Projeto:

A torção de testículo é a principal causa de perda deste órgão na infância e puberdade, e é uma emergência cirúrgica. O tempo de isquemia é o principal fator prognóstico, e o limite de 6 horas é aceito como o intervalo máximo entre a instalação do quadro clínico e tratamento, para preservação funcional do órgão. Um maior número de rotações do funículo espermático é citado como possível fator de risco, assim como a idade do paciente. Contudo, a literatura não traz nenhuma análise regressiva do peso relativo destes fatores no prognóstico da doença. Nosso objetivo primário é quantificar a influência prognóstica do tempo de isquemia, idade do paciente e magnitude da rotação do funículo espermático, com relação à preservação testicular, com o uso de regressão logística bivariada e multivariada. Como objetivo secundário, tencionamos avaliar o padrão de ocorrência da doença em nossa região, estimando incidência (absoluta por ano e por faixa etária por ano) e sazonalidade.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a probabilidade de orquiectomia analisando idade, número de giros do funículo espermático e intervalo de tempo entre sintomas e tratamento como fatores de risco.

Objetivo Secundário:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

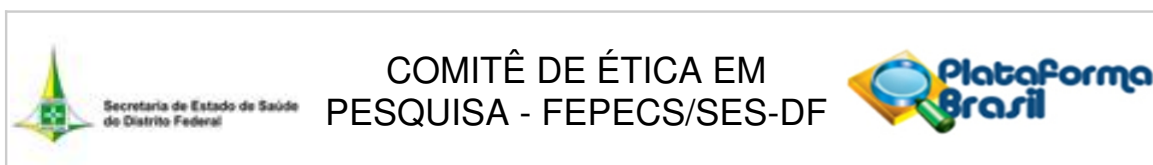
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.076.823

Avaliar a taxas regionais de incidência absoluta por ano (casos / população masculina ano), relativa à faixa etária por ano, e a existência de sazonalidade, de torção de testículo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os objetivos do estudo estão claramente definidos. Os sujeitos foram adequadamente identificados. A beneficência para os usuários está clara. Os possíveis benefícios apresentam-se com maior magnitude em relação aos riscos aos sujeitos da pesquisa. Os antecedentes científicos que justificam a pesquisa foram apresentados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Análise retrospectiva dos registros médicos dos pacientes tratados por torção testicular em nossa instituição, nos últimos 2 anos. Análise bivariada, paramétrica e não - paramétrica. Ajuste de um modelo linear generalizado (logístico) para quantificação da magnitude da influência das variáveis independentes sobre a variável dependente, orquiectomia. Análise de sazonalidade com um modelo de série temporal sazonal autoregressivo integrado de média em movimento - SARIMA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Fazem parte do projeto de pesquisa: folha de rosto devidamente preenchida, termo de concordância do diretor do HBDF, Curriculum vitae do pesquisador responsável, planilha de orçamento, referências bibliográficas, cronograma e TCLE.

Recomendações:

*Corrigir na metodologia o tópico sobre riscos, pois segundo a CNS 466/2012 artigo V.2 toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variados sejam eles considerados nas dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual desses. Descrever os riscos, mesmo que seja extravasamento de dados via informática que possa expor o sigilo e a privacidade dos sujeitos de pesquisa.

*O pedido de dispensa do TCLE para estudos retrospectivo só será aceito nos casos em os sujeitos da pesquisa não poderão ser localizados pelo pesquisador, não foi definido na metodologia o período em que ocorreram as internações, solicitamos maiores esclarecimentos. Nos casos em que os sujeitos da pesquisa ainda serão internados, caracteriza-se com estudo prospectivo, portanto não será aceito pedido de dispensa do TCLE. Relembramos que os prontuários médicos são de propriedade dos pacientes.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

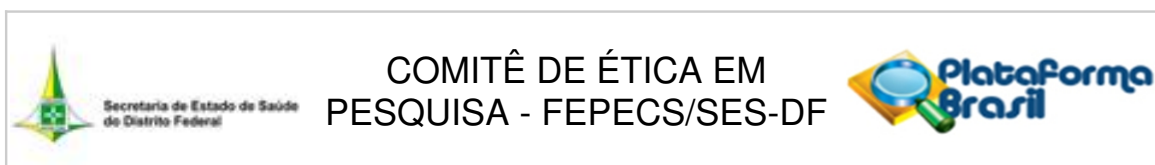
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.076.823

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto com as pendências acima citadas. As respostas às pendências deverão ser apresentadas ao CEP, via Plataforma Brasil, no prazo máximo de 60 dias, conforme DODF N º 4 de 05 de janeiro de 2012 artigo 23 capítulo II.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 25 de Maio de 2015

Assinado por:

Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

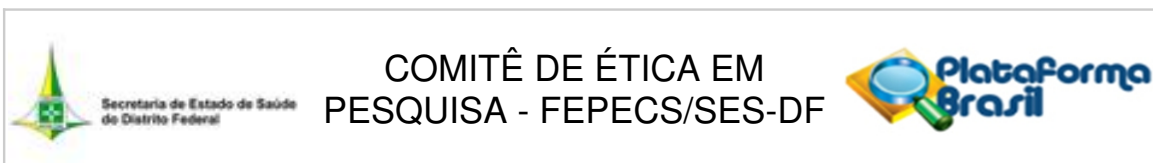
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

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

Título da Pesquisa: Análise de Fatores de Risco para Orquiectomia em Torção de Testículo

Pesquisador: Aderivaldo Cabral Dias Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45229515.6.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.107.518

Data da Relatoria: 15/06/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa que busca a "Análise de Fatores de Risco para Orquiectomia em Torção de Testículo"

Objetivo da Pesquisa:

Não ocorreram mudanças em relação ao parecer nº 1.076.823.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No parecer nº 1.076.823 foi solicitado esclarecimentos em relação aos riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Pesquisador esclarece e sana as pendências levantadas pelo CEP nos seguintes termos.

"Conforme recomendações expressas no Parecer Consubstanciado, efetuei as alterações nos referidos campos do projeto de pesquisa."

No que diz respeito aos riscos reconhece que existem riscos relacionados ao sigilo profissional mas que adotará criptografia de todas as informações e de que os pacientes não sofreram exposição de identidade sendo removidos suas identificações e adotando numeração aleatória.

Esclarece ainda que o período de estudo será de janeiro de 2012 a janeiro de 2014.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

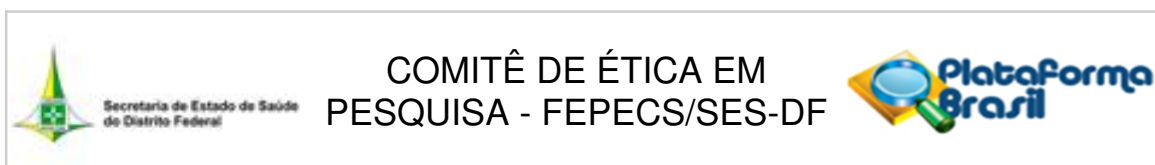
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.107.518

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não ocorreram mudanças em relação ao parecer nº 1.076.823.

Recomendações:

No parecer nº 1.076.823 foi solicitado esclarecimentos em relação aos riscos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Acatando o pedido de dispensa de TCLE - resta APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 15 de Junho de 2015

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

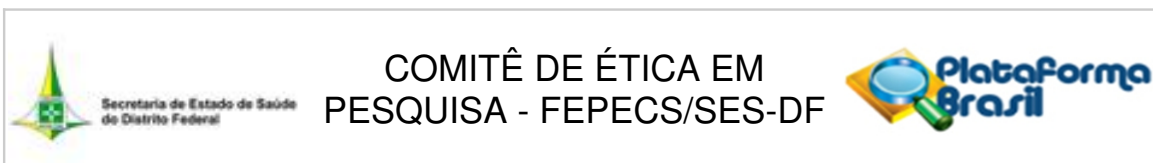
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de Fatores de Risco para Orquiectomia em Torção de Testículo

Pesquisador: Aderivaldo Cabral Dias Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45229515.6.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Solicitação de Ampliação da Casuística

Justificativa: Como a coleta dos dados foi relativamente fácil e rápida, peço a inclusão do período

Data do Envio: 08/08/2015

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.197.230

Apresentação da Notificação:

Como a coleta dos dados foi relativamente fácil e rápida, peço a inclusão do período que vai de janeiro de 2014 a janeiro de 2015 no estudo; com o propósito de aumentar a casuística e melhorar a análise do aparente padrão sazonal da doença.

Objetivo da Notificação:

Como a coleta dos dados foi relativamente fácil e rápida, peço a inclusão do período que vai de janeiro de 2014 a janeiro de 2015 no estudo; com o propósito de aumentar a casuística e melhorar a análise do aparente padrão sazonal da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterado em relação ao Parecer Consubstanciado de 15/06/2015 do CEP/FEPECS.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

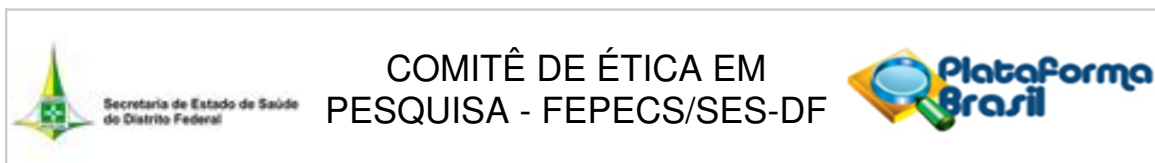
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.197.230

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Notificação não fere as normas da CNS 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Notificação não fere as normas da CNS 466/12.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Notificação aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Pedido_Aumento_Tempo_Estudo.docx	08/08/2015 08:15:14		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 24 de Agosto de 2015

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

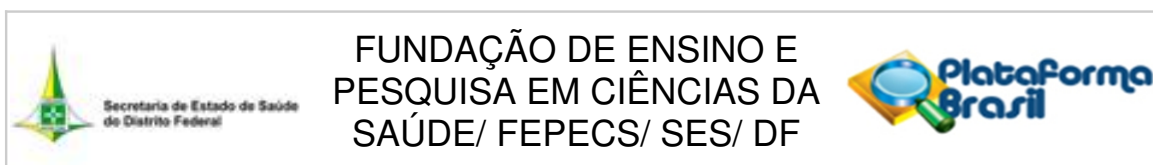
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

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

Título da Pesquisa: Análise de Fatores de Risco para Orquiectomia em Torção de Testículo

Pesquisador: Aderivaldo Cabral Dias Filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45229515.6.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: Relatório parcial.

Data do Envio: 03/03/2020

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.947.222

Apresentação da Notificação:

Observamos que os volumes testiculares até agora recuperados (73 até este dia) dos testículos não-afetados de pacientes cirurgicamente tratados por torção testicular distribuem-se normalmente com média de 13.1 mL, sendo que o testículo de menor volume mediu 5.0 mL. Esta distribuição de volumes é compatível com a hipótese de que distribuição de valor extremo tipo II das idades dos pacientes se deve ao condicionamento da torção testicular a um determinado volume do órgão. Todavia, a recuperação destes dados tem sido lenta, uma vez que muitos dos relatórios radiológicos encontram-se nos prontuários físicos dos pacientes, amiúde arquivados fora do hospital.

Pode-se detectar, na revisão destes prontuários, 9 casos de torção bilateral metacrônica, evento raramente reportado na literatura urológica (1–5), e que destes 9 pacientes 6 evoluíram com hipogonadismo grave com necessidade de reposição androgênica. Tratam-se, portanto, de casos

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

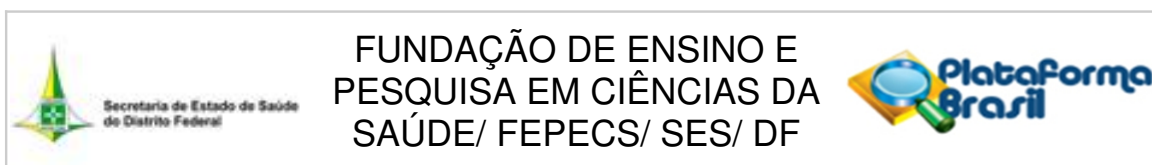
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.947.222

graves, que demandam investigação acerca do padrão de apresentação e, principalmente, da possibilidade destes pacientes terem sido submetidos à orquidopexia no primeiro evento de torção (5,6,3). Como existe a possibilidade da existência de outros pacientes com torção metacrônica, solicita-se permissão para ampliar nosso período de identificação de casos até 31 de Dezembro de 2018. Não há necessidade de inclusão de outras variáveis, sendo cada evento de torção identificado individualmente. Ressalta-se que manter-se-á a anonimidade dos pacientes e confidencialidade dos dados, conforme disposto no projeto de pesquisa.

Objetivo da Notificação:

Como existe a possibilidade da existência de outros pacientes com torção metacrônica, solicita-se permissão para ampliar nosso período de identificação de casos até 31 de Dezembro de 2018. Não há necessidade de inclusão de outras variáveis, sendo cada evento de torção identificado individualmente. Ressalta-se que manter-se-á a anonimidade dos pacientes e confidencialidade dos dados, conforme disposto no projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Uma vez que se trata de uma doença de apresentação aguda e que foi tratada via pronto-socorro, e que estudaremos apenas os registros médicos desta internação de urgência, no período designado, não há riscos associados com intervenções, procedimentos, administração de medicações, entrevistas. Os riscos do estudo estão associados apenas com a quebra do sigilo do banco de dados e exposição da identidade dos pacientes.

Benefícios:

A identificação e eventual quantificação dos fatores de risco para perda do órgão servirá como auxílio para otimizar o diagnóstico e tratamento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Notificação de 03/03/2020 associada com Emenda, pois solicita-se permissão para ampliar nosso período de identificação de casos até 31 de Dezembro de 2018. Não há necessidade de inclusão de outras variáveis, sendo cada evento de torção identificado individualmente. Ressalta-se que manter-se-á a anonimidade dos pacientes e confidencialidade dos dados, conforme disposto no projeto de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita-se desmembrar a Emenda da Notificação que é o relatório parcial. Solicitamos que a

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

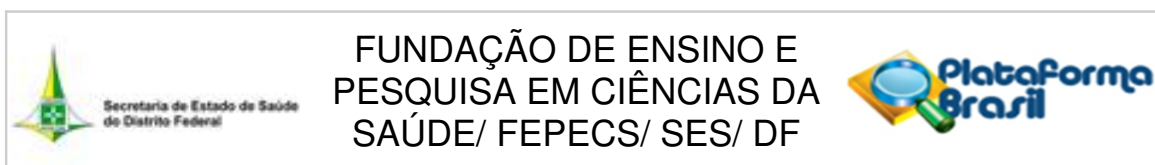
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.947.222

Emenda e Relatório parcial sigam o novo modelo do site CEP/FEPECS/SES/DF.

Recomendações:

Solicita-se desmembrar a Emenda da Notificação que é o relatório parcial. Solicitamos que a Emenda e Relatório parciais sigam o modelo do site CEP/FEPECS/SES/DF.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Notificação Aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	Relatorio_parcial_PB_02032020.doc	03/03/2020 17:05:12	Aderivaldo Cabral Dias Filho	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 01 de Abril de 2020

Assinado por:
Marcondes Siqueira Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

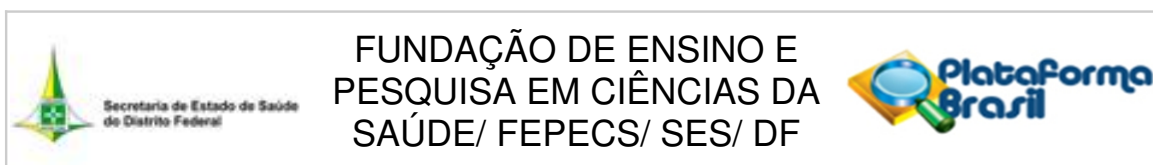
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

CEP: 70.710-904

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Análise de Fatores de Risco para Orquiectomia em Torção de Testículo

Pesquisador: Aderivaldo Cabral Dias Filho

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 45229515.6.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.947.160

Apresentação do Projeto:

A torção de testículo é a principal causa de perda deste órgão na infância e puberdade, e é uma emergência cirúrgica. O tempo de isquemia é o principal fator prognóstico, e o limite de 6 horas é aceito como o intervalo máximo entre a instalação do quadro clínico e tratamento, para preservação funcional do órgão. Um maior número de rotações do funículo espermático é citado como possível fator de risco, assim como a idade do paciente. Contudo, a literatura não traz nenhuma análise regressiva do peso relativo destes fatores no prognóstico da doença. Nosso objetivo primário é quantificar a influência prognóstica do tempo de isquemia, idade do paciente e magnitude da rotação do funículo espermático, com relação à preservação testicular, com o uso de regressão logística bivariada e multivariada. Como objetivo secundário, tencionamos avaliar o padrão de ocorrência da doença em nossa região, estimando incidência (absoluta por ano e por faixa etária por ano) e sazonalidade.

Objetivo da Pesquisa:

Pode-se detectar, na revisão destes prontuários, 9 casos de torção bilateral metacrônica, evento raramente reportado na literatura urológica (1–5), e que destes 9 pacientes 6 evoluíram com hipogonadismo grave com necessidade de reposição androgênica. Tratam-se, portanto, de casos graves, que demandam investigação acerca do padrão de apresentação e, principalmente, da possibilidade destes pacientes terem sido submetidos à orquidopexia no primeiro evento de torção (5,6,3). Como existe a possibilidade da existência de outros pacientes com torção

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

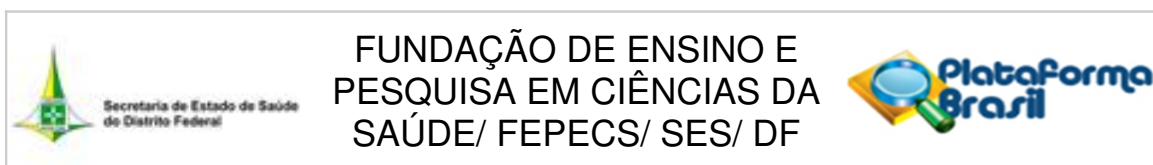
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

CEP: 70.710-904

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.947.160

metacrônica, solicita-se permissão

para ampliar nosso período de identificação de casos até 31 de Dezembro de 2018. Não há necessidade de inclusão de outras variáveis, sendo cada evento de torção identificado individualmente. Ressalta-se que manter-se-á a anonimidade dos pacientes e confidencialidade dos dados, conforme disposto no projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Uma vez que se trata de uma doença de apresentação aguda e que foi tratada via pronto-socorro, e que estudaremos apenas os registros médicos desta internação de urgência, no período designado, não há riscos associados com intervenções, procedimentos, administração de medicações, entrevistas. Os riscos do estudo estão associados apenas com a quebra do sigilo do banco de dados e exposição da identidade dos pacientes.

Benefícios:

A identificação e eventual quantificação dos fatores de risco para perda do órgão servirá como auxílio para otimizar o diagnóstico e tratamento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Identificação dos pacientes pelo registro de internações pós-operatórias por torção testicular no serviço de emergência em urologia da Unidade de

Urologia do Hospital de Base do Distrito Federal - todos os pacientes com diagnóstico de torção testicular são operados - entre janeiro de 2012 e janeiro de 2014. O tratamento da torção de testículo é emergencial e após o tratamento os pacientes recebem alta do serviço.

Inclusão e codificação e tabulação das variáveis em planilha eletrônica. Importação e análise dos dados com os programas estatísticos: R e

Mathematica - análise paramétrica (idade, tempo até tratamento, número de voltas) e regressão logística, sendo a variável resposta orquiectomia (0) orquidopexia (1).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentação de Notificação e Emenda.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

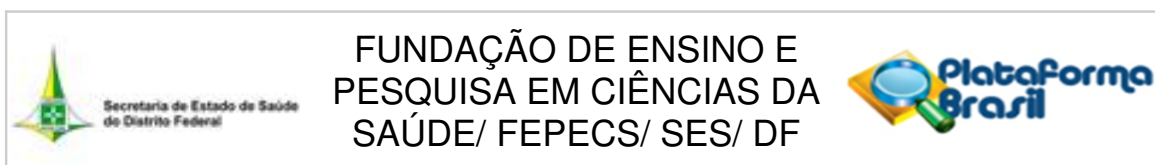
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.947.160

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda Aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1521260_E2.pdf	05/03/2020 12:36:31		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Solicitacao_ampliacao_coleta_PB_0203_2020.pdf	05/03/2020 12:32:05	Aderivaldo Cabral Dias Filho	Aceito
Outros	solicitacao_inclusao_variavel_vol_testicular.doc	22/04/2018 14:29:53	Aderivaldo Cabral Dias Filho	Aceito
Outros	relatorio_torcao_testicular_FEPECS_2018.doc	22/04/2018 14:28:59	Aderivaldo Cabral Dias Filho	Aceito
Outros	Resposta de Pendências.docx	26/05/2015 11:38:34		Aceito
Outros	Resposta de Pendências.odt	26/05/2015 11:38:04		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_preenchida_19052015.pdf	19/05/2015 08:33:02		Aceito
Outros	termo_concordancia_torcao_testicular.jpg	28/03/2015 08:51:43		Aceito
Outros	planilha_de_custos_torcao_testis.doc	15/12/2014 00:40:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	liberacao_TCLE.pdf	15/12/2014 00:30:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Multivariate_Testicular_Torsion_7_projeto.docx	15/12/2014 00:27:30		Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Aderivaldo_Cabral_Dias_Filho.pdf	15/12/2014 00:15:53		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

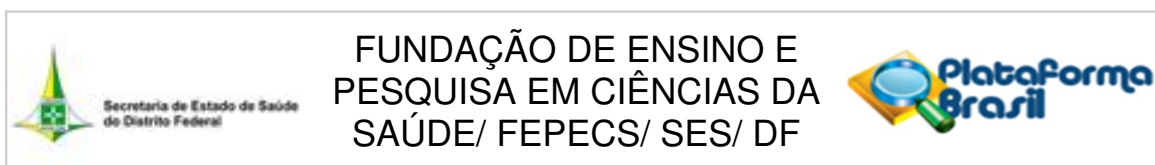
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

CEP: 70.710-904

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.947.160

BRASILIA, 01 de Abril de 2020

Assinado por:
Marcondes Siqueira Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Guias do PROCESS

PROCESS CHECKLIST			
Section	Item	Checklist Description	Page Number
Title	1	The words "case series" and the area of focus should appear in the title (e.g. disease, exposure/intervention or outcome).	1
Abstract	2a	Introduction What is the unifying theme of the case series.	2
	2b	Methods Describe what was done, how and when was it done and by whom.	
	2c	Results What was found.	
	2d	Conclusion What have we learned and what does it mean	
Introduction	3	Explain the scientific background and rationale for the case series. What is the unifying theme - common disease, exposure, intervention and outcome, etc. Why is this study needed?	3-4
Methods	4a	Registration and ethics State the research registry number in accordance with the declaration of Helsinki - "Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject" (this can be obtained from; ResearchRegistry.com or ClinicalTrials.gov or ISRCTN). Even retrospective studies should be registered prior to submission. State whether ethical approval was needed and if so, what the relevant judgement reference from the IRB or local ethics committee was? If ethical approval was not needed, state why.	5
	4b	Study design State the study is a case series and whether prospective or retrospective in design, whether single or multi-centre and whether cases are consecutive or non-consecutive.	5
	4c	Setting Describe the setting(s) and nature of the institution in which the patient was managed; academic, community or private practice setting? Location(s), and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	5
	4d	Participants Describe the relevant characteristics of the participants (comorbidities, tumour staging, smoking status, etc). State any eligibility (inclusion/exclusion) criteria and the sources and methods of selection of participants. Describe length and methods of follow-up.	5
	4e	Pre-intervention considerations e.g. Patient optimisation: measures taken prior to surgery or other intervention e.g. treating hypothermia/hypovolaemia/hypotension in burns	5

		patients, ICU care for sepsis, dealing with anticoagulation/other medications and so on.	
	4f	Types of intervention(s) deployed To include reasoning behind treatment offered (pharmacological, surgical, physiotherapy, psychological, preventive) and concurrent treatments (antibiotics, analgesia, anti-emetics, nil by mouth, VTE prophylaxis, etc). Medical devices should have manufacturer and model specifically mentioned.	5
	4g	Peri-intervention considerations Administration of intervention (what, where, when and how was it done, including details for surgery; anaesthesia, patient position, use of tourniquet and other relevant equipment, preparation used, sutures, devices, surgical stage (1 or 2 stage, etc) and operative time. Pharmacological therapies should include formulation, dosage, strength, route and duration). Authors are encouraged to use figures, diagrams, photos, video and other multimedia to explain their intervention.	5
	4h	Who performed the procedure(s) Operator experience (position on the learning curve for the technique if established, specialisation and prior relevant training).	Not Applicable
	4i	Quality control What measures were taken to reduce inter or intra-operator variation. What measures were taken to ensure quality and consistency in the delivery of the intervention e.g. independent observers, lymph node counts, etc	Not Applicable
	4j	Post-intervention considerations e.g. post-operative instructions and place of care. Important follow-up measures - diagnostic and other test results. Future surveillance requirements - e.g. imaging surveillance of endovascular aneurysm repair (EVAR) or clinical exam/ultrasound of regional lymph nodes for skin cancer.	Not Applicable
Results	5a	Participants Report numbers involved and their characteristics (co-morbidities, tumour staging, smoking status, etc).	8-10
	5b	Changes Any changes in the interventions during the course of the case series (how has it evolved, been altered or tinkered with, what learning occurred, etc) together with rationale and a diagram if appropriate. Degree of novelty for a surgical technique/device should be mentioned and a comment on learning curves should be made for new techniques/devices.	Not Applicable
	5c	Outcomes and follow-up Clinician assessed and patient-reported outcomes (when appropriate) should be stated with inclusion of the time periods at which assessed. Relevant photographs/radiological images should be provided e.g. 12-month follow-up.	8-10
	5d	Intervention adherence/compliance and tolerability How was this assessed. Describe loss to follow-up (express as a percentage and a fraction) and any explanations for it.	Not Applicable

	5e	Complications and adverse or unanticipated events Described in detail and ideally categorised in accordance with the Clavien-Dindo Classification. How they were prevented, mitigated, diagnosed and managed. Blood loss, wound complications, re-exploration/revision surgery, 30-day post-op and long-term morbidity/mortality may need to be specified.	Not Applicable
Discussion	6a	Summarise key results	11
	6b	Discussion of relevance Relevant literature, implications for clinical practice guidelines, how have the indications for a new technique/device been refined and how do outcomes compare with established therapies and the prevailing gold standard should one exist and any relevant hypothesis generation.	11-14
	6c	Strengths and limitations of the study	14
	6d	The rationale for any conclusions?	11-14
Conclusions	7a	State the key conclusions from the study	15
	7b	State what needs to be done next, further research with what study design.	15
Additional Information	8a	State any conflicts of interest	19
	8b	State any sources of funding	20

PROCESS CHECKLIST			
Section	Item	Checklist Description	Page Number
Title	1	The words "case series" and the area of focus should appear in the title (e.g. disease, exposure/intervention or outcome).	Not included*
Abstract	2a	Introduction What is the unifying theme of the case series.	3
	2b	Methods Describe what was done, how and when was it done and by whom.	
	2c	Results What was found.	
	2d	Conclusion What have we learned and what does it mean	
Introduction	3	Explain the scientific background and rationale for the case series. What is the unifying theme - common disease, exposure, intervention and outcome, etc. Why is this study needed?	4-5
Methods	4a	Registration and ethics State the research registry number in accordance with the declaration of Helsinki - "Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject" (this can be obtained from; ResearchRegistry.com or ClinicalTrials.gov or ISRCTN). Even retrospective studies should be registered prior to submission. State whether ethical approval was needed and if so, what the relevant judgement reference from the IRB or local ethics committee was? If ethical approval was not needed, state why.	6
	4b	Study design State the study is a case series and whether prospective or retrospective in design, whether single or multi-centre and whether cases are consecutive or non-consecutive.	6
	4c	Setting Describe the setting(s) and nature of the institution in which the patient was managed; academic, community or private practice setting? Location(s), and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6
	4d	Participants Describe the relevant characteristics of the participants (comorbidities, tumour staging, smoking status, etc). State any eligibility (inclusion/exclusion) criteria and the sources and methods of selection of participants. Describe length and methods of follow-up.	6
	4e	Pre-intervention considerations e.g. Patient optimisation: measures taken prior to surgery or other intervention e.g. treating hypothermia/hypovolaemia/hypotension in burns	6-7

		patients, ICU care for sepsis, dealing with anticoagulation/other medications and so on.	
	4f	Types of intervention(s) deployed To include reasoning behind treatment offered (pharmacological, surgical, physiotherapy, psychological, preventive) and concurrent treatments (antibiotics, analgesia, anti-emetics, nil by mouth, VTE prophylaxis, etc). Medical devices should have manufacturer and model specifically mentioned.	7
	4g	Peri-intervention considerations Administration of intervention (what, where, when and how was it done, including details for surgery; anaesthesia, patient position, use of tourniquet and other relevant equipment, preparation used, sutures, devices, surgical stage (1 or 2 stage, etc) and operative time. Pharmacological therapies should include formulation, dosage, strength, route and duration). Authors are encouraged to use figures, diagrams, photos, video and other multimedia to explain their intervention.	7
	4h	Who performed the procedure(s) Operator experience (position on the learning curve for the technique if established, specialisation and prior relevant training).	6-7
	4i	Quality control What measures were taken to reduce inter or intra-operator variation. What measures were taken to ensure quality and consistency in the delivery of the intervention e.g. independent observers, lymph node counts, etc	7
	4j	Post-intervention considerations e.g. post-operative instructions and place of care. Important follow-up measures - diagnostic and other test results. Future surveillance requirements - e.g. imaging surveillance of endovascular aneurysm repair (EVAR) or clinical exam/ultrasound of regional lymph nodes for skin cancer.	7
Results	5a	Participants Report numbers involved and their characteristics (co-morbidities, tumour staging, smoking status, etc).	9-10
	5b	Changes Any changes in the interventions during the course of the case series (how has it evolved, been altered or tinkered with, what learning occurred, etc) together with rationale and a diagram if appropriate. Degree of novelty for a surgical technique/device should be mentioned and a comment on learning curves should be made for new techniques/devices.	Not Applicable
	5c	Outcomes and follow-up Clinician assessed and patient-reported outcomes (when appropriate) should be stated with inclusion of the time periods at which assessed. Relevant photographs/radiological images should be provided e.g. 12-month follow-up.	9-10
	5d	Intervention adherence/compliance and tolerability How was this assessed. Describe loss to follow-up (express as a percentage and a fraction) and any explanations for it.	Not Applicable

	5e	Complications and adverse or unanticipated events Described in detail and ideally categorised in accordance with the Clavien-Dindo Classification. How they were prevented, mitigated, diagnosed and managed. Blood loss, wound complications, re-exploration/revision surgery, 30-day post-op and long-term morbidity/mortality may need to be specified.	Not Applicable
Discussion	6a	Summarise key results	12
	6b	Discussion of relevance Relevant literature, implications for clinical practice guidelines, how have the indications for a new technique/device been refined and how do outcomes compare with established therapies and the prevailing gold standard should one exist and any relevant hypothesis generation.	12-16
	6c	Strengths and limitations of the study	15-16
	6d	The rationale for any conclusions?	12-15
Conclusions	7a	State the key conclusions from the study	17
	7b	State what needs to be done next, further research with what study design.	17
Additional Information	8a	State any conflicts of interest	20
	8b	State any sources of funding	21

*We the authors admit that we were unable to include the expression "case series" in the manuscript's title without seriously comprimizing its readability.

Study: Testicular Torsion Should Be Manually Detorsed at Diagnosis and Promptly Operated: A Propensity Score Matched Analysis of the Influence of Interhospital Transfer and Surgical Wait Times on Organ Surgical Salvage

Autorizações para uso de figuras

8/30/2020

RightsLink Printable License

**BMJ PUBLISHING GROUP LTD. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Publishing Group Ltd.") consists of your license details and the terms and conditions provided by BMJ Publishing Group Ltd. and Copyright Clearance Center.

License Number 4899081264974

License date Aug 30, 2020

Licensed Content
Publisher BMJ Publishing Group Ltd.

Licensed Content
Publication The BMJ

Licensed Content Title Torsion of the Testis: a Review of 58 Cases

Licensed Content
Author W. R. Allan, R. B. Brown

Licensed Content Date Jun 4, 1966

Licensed Content
Volume 1

Type of Use Dissertation/Thesis

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

1/5

8/30/2020

RightsLink Printable License

Requestor type	Individual
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table/extract
Number of figure/table/extracts	1
Description of figure/table/extracts	Figure 3, page 1397
Will you be translating?	No
Circulation/distribution	10
Title	Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular
Institution name	Universidade Estadual de Campinas
Expected presentation date	Oct 2020
Portions	Figure 3, page 1397
Requestor Location	Aderivaldo Cabral Dias Filho SQSW 300 bloco P ap 103

8/30/2020

RightsLink Printable License

Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher Tax ID GB674738491

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

BMJ Group Terms and Conditions for Permissions

When you submit your order you are subject to the terms and conditions set out below. You will also have agreed to the Copyright Clearance Center's ("CCC") terms and conditions regarding billing and payment <https://s100.copyright.com/App/PaymentTermsAndConditions.jsp>. CCC are acting as the BMJ Publishing Group Limited's ("BMJ Group's") agent.

Subject to the terms set out herein, the BMJ Group hereby grants to you (the Licensee) a non-exclusive, non-transferable licence to re-use material as detailed in your request for this/those purpose(s) only and in accordance with the following conditions:

1) **Scope of Licence:** Use of the Licensed Material(s) is restricted to the ways specified by you during the order process and any additional use(s) outside of those specified in that request, require a further grant of permission.

2) **Acknowledgement:** In all cases, due acknowledgement to the original publication with permission from the BMJ Group should be stated adjacent to the reproduced Licensed Material. The format of such acknowledgement should read as follows:

"Reproduced from [publication title, author(s), volume number, page numbers, copyright notice year] with permission from BMJ Publishing Group Ltd."

3) **Third Party Material:** BMJ Group acknowledges to the best of its knowledge, it has the rights to licence your reuse of the Licensed Material, subject always to the caveat that images/diagrams, tables and other illustrative material included within, which have a separate copyright notice, are presumed as excluded from the licence. Therefore, you should ensure that the Licensed Material you are requesting is original to BMJ Group and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version). If the credit line on any part of the material you have requested in any way indicates that it was reprinted or adapted by BMJ Group with permission from another source, then you should seek permission from that source directly to re-use the Licensed Material, as this is outside of the licence granted herein.

4) **Altering/Modifying Material:** The text of any material for which a licence is granted may not be altered in any way without the prior express permission of the BMJ Group. Subject to Clause 3 above however, single figure adaptations do not require BMJ Group's approval; however, the adaptation should be credited as follows:

"Adapted by permission from BMJ Publishing Group Limited. [publication title, author, volume number, page numbers, copyright notice year]"

5) **Reservation of Rights:** The BMJ Group reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the licence details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment Terms and Conditions.

6) **Timing of Use:** First use of the Licensed Material must take place within 12 months of the grant of permission.

<https://s100.copyright.com/App/DispatchServlet>

3/5

8/30/2020

RightsLink Printable License

7). Creation of Contract and Termination: Once you have submitted an order via Rightslink and this is received by CCC, and subject to you completing accurate details of your proposed use, this is when a binding contract is in effect and our acceptance occurs. As you are ordering rights from a periodical, to the fullest extent permitted by law, you will have no right to cancel the contract from this point other than for BMJ Group's material breach or fraudulent misrepresentation or as otherwise permitted under a statutory right. Payment must be made in accordance with CCC's Billing and Payment Terms and conditions. In the event that you breach any material condition of these terms and condition or any of CCC's Billing and Payment Terms and Conditions, the license is automatically terminated upon written notice from the BMJ Group or CCC or as otherwise provided for in CCC's Billing and Payment Terms and Conditions, where these apply. Continued use of materials where a license has been terminated, as well as any use of the Licensed Materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute intellectual property rights infringement and BMJ Group reserves the right to take any and all action to protect its intellectual property rights in the Licensed Materials.

8. Warranties: BMJ Group makes no express or implied representations or warranties with respect to the Licensed Material and to the fullest extent permitted by law this is provided on an "as is" basis. For the avoidance of doubt BMJ Group does not warrant that the Licensed Material is accurate or fit for any particular purpose.

9. Limitation of Liability: To the fullest extent permitted by law, the BMJ Group disclaims all liability for any indirect, consequential or incidental damages (including without limitation, damages for loss of profits, information or interruption) arising out of the use or inability to use the Licensed Material or the inability to obtain additional rights to use the Licensed Material. To the fullest extent permitted by law, the maximum aggregate liability of the BMJ Group for any claims, costs, proceedings and demands for direct losses caused by BMJ Group's breaches of its obligations herein shall be limited to twice the amount paid by you to CCC for the license granted herein.

10. Indemnity: You hereby indemnify and hold harmless the BMJ Group and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims, costs, proceeding or demands arising out of your unauthorized use of the Licensed Material.

11. No Transfer of License: This license is personal to you, and may not be assigned or transferred by you without prior written consent from the BMJ Group or its authorized agent(s). BMJ Group may assign or transfer any of its rights and obligations under this Agreement, upon written notice to you.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of BMJ Group, by CCC on the BMJ Group's behalf).

13. Objection to Contrary terms: BMJ Group hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment Terms and Conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment Terms and Conditions (which to the extent they are consistent are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and BMJ Group (and CCC) and the Licensee concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment Terms and Conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: BMJ Group or CCC may, within 30 days of issuance of this license, deny the permissions described in this license at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you should you have not been able to exercise your rights in full. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice from BMJ Group or CCC will not, to the fullest extent permitted by law, alter or invalidate the denial. For the fullest extent permitted by law in no event will BMJ Group or CCC be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to BMJ Group and/or CCC for denied permissions.

15. Restrictions to the license:

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

4/5

8/30/2020

RightsLink Printable License

15.1 Promotion: BMJ Group will not give permission to reproduce in full or in part any Licensed Material for use in the promotion of the following:

- a) non-medical products that are harmful or potentially harmful to health: alcohol, baby milks and/or, sunbeds
- b) medical products that do not have a product license granted by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) or its international equivalents. Marketing of the product may start only after data sheets have been released to members of the medical profession and must conform to the marketing authorization contained in the product license.

16. Translation: This permission is granted for non-exclusive world English language rights only unless explicitly stated in your licence. If translation rights are granted, a professional translator should be employed and the content should be reproduced word for word preserving the integrity of the content.

17. General: Neither party shall be liable for failure, default or delay in performing its obligations under this Licence, caused by a Force Majeure event which shall include any act of God, war, or threatened war, act or threatened act of terrorism, riot, strike, lockout, individual action, fire, flood, drought, tempest or other event beyond the reasonable control of either party.

17.1 In the event that any provision of this Agreement is held to be invalid, the remainder of the provisions shall continue in full force and effect.

17.2 There shall be no right whatsoever for any third party to enforce the terms and conditions of this Agreement. The Parties hereby expressly wish to exclude the operation of the Contracts (Rights of Third Parties) Act 1999 and any other legislation which has this effect and is binding on this agreement.

17.3 To the fullest extent permitted by law, this Licence will be governed by the law of England and shall be governed and construed in accordance with the laws of England. Any action arising out of or relating to this agreement shall be brought in court situated in England save where it is necessary for BMJ Group for enforcement to bring proceedings to bring an action in an alternative jurisdiction.

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4899031132224
License date	Aug 30, 2020
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet
Licensed Content Title	TORSION OF THE TESTICLE A Plea for Diagnosis
Licensed Content Author	J.C. Angell
Licensed Content Date	Jan 5, 1963
Licensed Content Volume	281
Licensed Content Issue	7271

8/30/2020

RightsLink Printable License

Licensed Content Pages 3

Start Page 19

End Page 21

Type of Use reuse in a thesis/dissertation

Portion figures/tables/illustrations

Number of
figures/tables/illustrations 1

Format both print and electronic

Are you the author of this
Elsevier article? No

Will you be translating? No

Title Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para
Apresentação, Transferência Interinstitucional e
Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da
Torção Testicular

Institution name Universidade Estadual de Campinas

Expected presentation
date Oct 2020

Portions Figure 1 in page 20

Requestor Location Aderivaldo Cabral Dias Filho

8/30/2020

RightsLink Printable License

SQSW 300 bloco P ap 103

Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]."
Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

8/30/2020

RightsLink Printable License

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk [here](#)). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without

8/30/2020

RightsLink Printable License

publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier

8/30/2020

RightsLink Printable License

homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. For journal authors: the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

6/10

8/30/2020

RightsLink Printable License

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under

8/30/2020

RightsLink Printable License

that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way

8/30/2020

RightsLink Printable License

as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

8/30/2020

RightsLink Printable License

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.10

Questions? customer care@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number 4899040798894

License date Aug 30, 2020

Licensed Content
Publisher Elsevier

Licensed Content
Publication Urology

Licensed Content Title Torsion of spermatic cord

Licensed Content Author Robert E. Donohue, William L.F. Utley

Licensed Content Date Jan 1, 1978

Licensed Content Volume 11

Licensed Content Issue 1

Licensed Content Pages 4

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

1/10

8/30/2020

RightsLink Printable License

Start Page	33
End Page	36
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular
Institution name	Universidade Estadual de Campinas
Expected presentation date	Oct 2020
Portions	Figure 2 in page 34
Requestor Location	Aderivaldo Cabral Dias Filho SQSW 300 bloco P ap 103

8/30/2020

RightsLink Printable License

Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]."
Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

8/30/2020

RightsLink Printable License

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk [here](#)). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without

8/30/2020

RightsLink Printable License

publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier

8/30/2020

RightsLink Printable License

homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. For journal authors: the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

6/10

8/30/2020

RightsLink Printable License

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under

8/30/2020

RightsLink Printable License

that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way

8/30/2020

RightsLink Printable License

as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

8/30/2020

RightsLink Printable License

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.10

Questions? customer care@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number 4899011107162

License date Aug 30, 2020

Licensed Content
Publisher Elsevier

Licensed Content
Publication The Lancet

Licensed Content Title A CASE OF TORSION OF THE TESTICLE.

Licensed Content Author R.M. Going

Licensed Content Date Feb 10, 1906

Licensed Content Volume 167

Licensed Content Issue 4302

Licensed Content Pages 2

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

1/10

8/30/2020

RightsLink Printable License

Start Page	370
End Page	371
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	6
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular
Institution name	Universidade Estadual de Campinas
Expected presentation date	Oct 2020
Portions	Figures 1 to 6 in page 371
Requestor Location	Aderivaldo Cabral Dias Filho, MD SQSW 300 bloco P ap 103

8/30/2020

RightsLink Printable License

Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]."
Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

8/30/2020

RightsLink Printable License

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk [here](#)). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without

8/30/2020

RightsLink Printable License

publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier

8/30/2020

RightsLink Printable License

homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. For journal authors: the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

6/10

8/30/2020

RightsLink Printable License

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under

8/30/2020

RightsLink Printable License

that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way

8/30/2020

RightsLink Printable License

as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

8/30/2020

RightsLink Printable License

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.10

Questions? customer care@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License
Number 4899051384374

License date Aug 30, 2020

Licensed
Content John Wiley and Sons
Publisher

Licensed
Content BJU International
Publication

Licensed
Content Title THE DISTRIBUTION OF THE TESTICULAR ARTERY
(INTERNAL SPERMATIC ARTERY) TO THE HUMAN
TESTIS

Licensed
Content A. E. BARCLAY, R. G. HARRISON
Author

Licensed Nov 26, 2008

8/30/2020

RightsLink Printable License

Content Date

Licensed
Content Volume 20

Licensed
Content Issue 2

Licensed
Content Pages 10

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor type University/Academic

Format Print and electronic

Portion Figure/table

Number of figures/tables 2

Will you be translating? No

Title Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular

Institution name Universidade Estadual de Campinas

8/30/2020

RightsLink Printable License

Expected
presentation date Oct 2020

Portions Figure 16, page 59; Figure 21, page 63

Aderivaldo Cabral Dias Filho
SQSW 300 bloco P ap 103

Requestor
Location Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher
Tax ID EU826007151

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

8/30/2020

RightsLink Printable License

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts.** You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

4/8

8/30/2020

RightsLink Printable License

interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto

- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF

8/30/2020

RightsLink Printable License

THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.

8/30/2020

RightsLink Printable License

- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

7/8

8/30/2020

RightsLink Printable License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:**v1.10 Last updated September 2015**

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License
Number 4899041087826

License date Aug 30, 2020

Licensed
Content John Wiley and Sons
Publisher

Licensed
Content BJU International
Publication

Licensed
Content Title The Testes After Torsion

Licensed
Content TORBEN KRARUP
Author

Licensed Nov 21, 2008
Content Date

8/30/2020

RightsLink Printable License

Licensed
Content
Volume 50

Licensed
Content
Issue 1

Licensed
Content
Pages 4

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor
type University/Academic

Format Print and electronic

Portion Figure/table

Number of
figures/tables 1

Will you be
translating? No

Title Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para
Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção
Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular

Institution
name Universidade Estadual de Campinas

8/30/2020

RightsLink Printable License

Expected
presentation
date

Oct 2020

Portions

Figure 1 in page 44

Aderivaldo Cabral Dias Filho
SQSW 300 bloco P ap 103

Requestor
Location

Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher
Tax ID

EU826007151

Total

0.00 USD

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

3/8

8/30/2020

RightsLink Printable License

- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts,** You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during

8/30/2020

RightsLink Printable License

the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto

- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES.

8/30/2020

RightsLink Printable License

THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and

8/30/2020

RightsLink Printable License

conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any

8/30/2020

RightsLink Printable License

medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License
Number 4899080311153

License date Aug 30, 2020

Licensed
Content John Wiley and Sons
Publisher

Licensed
Content BJU International
Publication

Licensed
Content Title Outcomes of scrotal exploration for acute scrotal pain
 suspicious of testicular torsion: a consecutive case series of
 173 patients

Licensed
Content Chris M. Goodman, Bhaskar K. Somani, Chidi N. Molokwu
Author

Licensed Sep 21, 2010

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

1/8

8/30/2020

RightsLink Printable License

Content Date

Licensed
Content Volume 107

Licensed
Content Issue 6

Licensed
Content Pages 4

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor
type University/Academic

Format Print and electronic

Portion Figure/table

Number of
figures/tables 1

Will you be
translating? No

Title Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para
Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção
Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular

Institution
name Universidade Estadual de Campinas

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

2/8

8/30/2020

RightsLink Printable License

Expected
presentation date Oct 2020

Portions Figure 5, page 992

Aderivaldo Cabral Dias Filho
SQSW 300 bloco P ap 103

Requestor
Location Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher
Tax ID EU826007151

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

8/30/2020

RightsLink Printable License

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

4/8

8/30/2020

RightsLink Printable License

interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto

- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF

8/30/2020

RightsLink Printable License

THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.

8/30/2020

RightsLink Printable License

- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

7/8

8/30/2020

RightsLink Printable License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:**v1.10 Last updated September 2015**

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	4899030690616
License date	Aug 30, 2020
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Journal of Urology
Licensed Content Title	Cellular Changes from Graded Testicular Ischemia
Licensed Content Author	Gilbert I. Smith
Licensed Content Date	Nov 11, 2018
Licensed Content Volume	73
Licensed Content Issue	2

8/30/2020

RightsLink Printable License

Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted on a password protected website?	No
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	No
Intend to modify/adapt the content	No
Title	Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular
Institution name	Universidade Estadual de Campinas
Expected presentation date	Oct 2020

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

2/7

8/30/2020

RightsLink Printable License

Portions	Figure 2 in page 356
	Universidade Estadual de Campinas SQSW 300 bloco P ap 103
Requestor Location	Brasilia, Distrito Federal 70673054 Brazil Attn: Universidade Estadual de Campinas
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Wolters Kluwer Health Inc. Terms and Conditions

1. **Duration of License:** Permission is granted for a one time use only. Rights herein do not apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works. This permission shall be effective as of the date of execution by the parties for the maximum period of 12 months and should be renewed after the term expires.
 - i. When content is to be republished in a book or journal the validity of this agreement should be the life of the book edition or journal issue.
 - ii. When content is licensed for use on a website, internet, intranet, or any publicly accessible site (not including a journal or book), you agree to remove the material from such site after 12 months, or request to renew your permission license
2. **Credit Line:** A credit line must be prominently placed and include: For book content: the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication; For journal content: the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page; If a journal is published by a learned society the credit line must include the details of that society.
3. **Warranties:** The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, authors of the material, or to Wolters Kluwer Health, Inc.

8/30/2020

RightsLink Printable License

4. **Indemnity:** You hereby indemnify and hold harmless Wolters Kluwer Health, Inc. and its respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims, costs, proceeding or demands arising out of your unauthorized use of the Licensed Material
5. **Geographical Scope:** Permission granted is non-exclusive and is valid throughout the world in the English language and the languages specified in the license.
6. **Copy of Content:** Wolters Kluwer Health, Inc. cannot supply the requestor with the original artwork, high-resolution images, electronic files or a clean copy of content.
7. **Validity:** Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer Health, Inc. imprint (J.B Lippincott, Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg - English Language, Raven Press, Paul Hoeber, Springhouse, Ovid), and the Anatomical Chart Company
8. **Third Party Material:** This permission does not apply to content that is credited to publications other than Wolters Kluwer Health, Inc. or its Societies. For images credited to non-Wolters Kluwer Health, Inc. books or journals, you must obtain permission from the source referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of the image(s), table(s) or other content.
9. **Adaptations:** Adaptations are protected by copyright. For images that have been adapted, permission must be sought from the rightsholder of the original material and the rightsholder of the adapted material.
10. **Modifications:** Wolters Kluwer Health, Inc. material is not permitted to be modified or adapted without written approval from Wolters Kluwer Health, Inc. with the exception of text size or color. The adaptation should be credited as follows: Adapted with permission from Wolters Kluwer Health, Inc.: [the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication] or [the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page].
11. **Full Text Articles:** Republication of full articles in English is prohibited.
12. **Branding and Marketing:** No drug name, trade name, drug logo, or trade logo can be included on the same page as material borrowed from *Diseases of the Colon & Rectum*, *Plastic Reconstructive Surgery*, *Obstetrics & Gynecology (The Green Journal)*, *Critical Care Medicine*, *Pediatric Critical Care Medicine*, *the American Heart Association publications* and *the American Academy of Neurology publications*.

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

4/7

8/30/2020

RightsLink Printable License

13. **Open Access:** Unless you are publishing content under the same Creative Commons license, the following statement must be added when reprinting material in Open Access journals: "The Creative Commons license does not apply to this content. Use of the material in any format is prohibited without written permission from the publisher, Wolters Kluwer Health, Inc. Please contact permissions@lww.com for further information."
14. **Translations:** The following disclaimer must appear on all translated copies: Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.
15. **Published Ahead of Print (PAP):** Articles in the PAP stage of publication can be cited using the online publication date and the unique DOI number.
 - i. Disclaimer: Articles appearing in the PAP section have been peer-reviewed and accepted for publication in the relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as PAP may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic version of the issue. Accordingly, Wolters Kluwer Health, Inc., the editors, authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.
16. **Termination of Contract:** Wolters Kluwer Health, Inc. must be notified within 90 days of the original license date if you opt not to use the requested material.
17. **Waived Permission Fee:** Permission fees that have been waived are not subject to future waivers, including similar requests or renewing a license.
18. **Contingent on payment:** You may exercise these rights licensed immediately upon issuance of the license, however until full payment is received either by the publisher or our authorized vendor, this license is not valid. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of Wolters Kluwer Health, Inc.'s other billing and payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher

8/30/2020

RightsLink Printable License

reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

19. **STM Signatories Only:** Any permission granted for a particular edition will apply to subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and do not involve the separate exploitation of the permitted illustrations or excerpts. Please view: [STM Permissions Guidelines](#)
20. **Warranties and Obligations:** LICENSOR further represents and warrants that, to the best of its knowledge and belief, LICENSEE's contemplated use of the Content as represented to LICENSOR does not infringe any valid rights to any third party.
21. **Breach:** If LICENSEE fails to comply with any provisions of this agreement, LICENSOR may serve written notice of breach of LICENSEE and, unless such breach is fully cured within fifteen (15) days from the receipt of notice by LICENSEE, LICENSOR may thereupon, at its option, serve notice of cancellation on LICENSEE, whereupon this Agreement shall immediately terminate.
22. **Assignment:** License conveyed hereunder by the LICENSOR shall not be assigned or granted in any manner conveyed to any third party by the LICENSEE without the consent in writing to the LICENSOR.
23. **Governing Law:** The laws of The State of New York shall govern interpretation of this Agreement and all rights and liabilities arising hereunder.
24. **Unlawful:** If any provision of this Agreement shall be found unlawful or otherwise legally unenforceable, all other conditions and provisions of this Agreement shall remain in full force and effect.

For Copyright Clearance Center / RightsLink Only:

1. **Service Description for Content Services:** Subject to these terms of use, any terms set forth on the particular order, and payment of the applicable fee, you may make the following uses of the ordered materials:
 - i. **Content Rental:** You may access and view a single electronic copy of the materials ordered for the time period designated at the time the order is placed. Access to the materials will be provided through a dedicated content viewer or other portal, and access will be discontinued upon expiration of the designated time period. An order for Content Rental does not include any rights to print, download, save, create additional copies, to distribute or to reuse in any way the full text or parts of the materials.
 - ii. **Content Purchase:** You may access and download a single electronic copy of the materials ordered. Copies will be

8/30/2020

RightsLink Printable License

provided by email or by such other means as publisher may
make available from time to time. An order for Content
Purchase does not include any rights to create additional copies
or to distribute copies of the materials

Other Terms and Conditions:

v1.18

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll
free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4899070514920
License date	Aug 30, 2020
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte
Licensed Content Title	Postnatal development of the vascular supply of the human testis
Licensed Content Author	Hannu Suoranta
Licensed Content Date	Dec 31, 1969
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute

8/30/2020

RightsLink Printable License

Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title	Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular
Institution name	Universidade Estadual de Campinas
Expected presentation date	Oct 2020
Portions	Figure 2, page 186
Requestor Location	Universidade Estadual de Campinas SQSW 300 bloco P ap 103 Brasilia, Distrito Federal 70673054 Brazil Attn: Universidade Estadual de Campinas
Total	0.00 USD

8/30/2020

RightsLink Printable License

Terms and Conditions

**Springer Nature Customer Service Centre GmbH
Terms and Conditions**

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

- 1. 1.** The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.
- 1. 2.** The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).
- 1. 3.** If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

2. Scope of Licence

- 2. 1.** You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.
- 2. 2.** A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.
- 2. 3.** Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com

8/30/2020

RightsLink Printable License

for these rights.

2. 4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

2. 5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

3. Duration of Licence

3. 1. A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

4. Acknowledgement

4. 1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

5. Restrictions on use

5. 1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

5. 2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

8/30/2020

RightsLink Printable License

5. 3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

6. Ownership of Rights

6. 1. Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

7. Warranty

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

8. Limitations

8. 1. **BOOKS ONLY:** Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

9. Termination and Cancellation

9. 1. Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

8/30/2020

RightsLink Printable License

9. 2. Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

Appendix 1 — Acknowledgements:

For Journal Content:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Adaptations/Translations:

Adapted/Translated by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

Note: For any republication from the British Journal of Cancer, the following credit line style applies:

Reprinted/adapted/translated by permission from [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: : [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from The [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Book content:

Reprinted/adapted by permission from [the Licensor]: [Book Publisher (e.g. Palgrave Macmillan, Springer etc) [Book Title] by [Book author(s)] [COPYRIGHT] (year of publication)]

8/30/2020

RightsLink Printable License

Other Conditions:

Version 1.2

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4899061380587
License date	Aug 30, 2020
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte
Licensed Content Title	Postnatal development of the vascular supply of the human testis
Licensed Content Author	Hannu Suoranta
Licensed Content Date	Dec 31, 1969
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute

8/30/2020

RightsLink Printable License

Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title	Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular
Institution name	Universidade Estadual de Campinas
Expected presentation date	Oct 2020
Portions	Figure 12, page 38
Requestor Location	Aderivaldo Cabral Dias Filho SQSW 300 bloco P ap 103 Brasilia, Distrito Federal 70673054 Brazil Attn: Universidade Estadual de Campinas
Total	0.00 USD

8/30/2020

RightsLink Printable License

Terms and Conditions

**Springer Nature Customer Service Centre GmbH
Terms and Conditions**

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

- 1. 1.** The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.
- 1. 2.** The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).
- 1. 3.** If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

2. Scope of Licence

- 2. 1.** You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.
- 2. 2.** A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.
- 2. 3.** Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com

8/30/2020

RightsLink Printable License

for these rights.

2. 4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

2. 5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

3. Duration of Licence

3. 1. A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

4. Acknowledgement

4. 1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

5. Restrictions on use

5. 1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

5. 2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

8/30/2020

RightsLink Printable License

5. 3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

6. Ownership of Rights

6. 1. Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

7. Warranty

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

8. Limitations

8. 1. **BOOKS ONLY:** Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

9. Termination and Cancellation

9. 1. Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

8/30/2020

RightsLink Printable License

9. 2. Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

Appendix 1 — Acknowledgements:

For Journal Content:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Adaptations/Translations:

Adapted/Translated by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

Note: For any republication from the British Journal of Cancer, the following credit line style applies:

Reprinted/adapted/translated by permission from [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: : [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from The [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Book content:

Reprinted/adapted by permission from [the Licensor]: [Book Publisher (e.g. Palgrave Macmillan, Springer etc)] [Book Title] by [Book author(s)] [COPYRIGHT] (year of publication)]

8/30/2020

RightsLink Printable License

Other Conditions:

Version 1.2

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4899070716745
License date	Aug 30, 2020
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Cell and Tissue Research
Licensed Content Title	Microvasculature of the human testis and excurrent duct system
Licensed Content Author	Dr. Fumie Suzuki et al
Licensed Content Date	Jan 1, 1986
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute

8/30/2020

RightsLink Printable License

Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title	Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular
Institution name	Universidade Estadual de Campinas
Expected presentation date	Oct 2020
Portions	Figure 3, page 81
Requestor Location	Aderivaldo Cabral Dias Filho SQSW 300 bloco P ap 103 Brasilia, Distrito Federal 70673054 Brazil Attn: Universidade Estadual de Campinas
Total	0.00 USD

8/30/2020

RightsLink Printable License

Terms and Conditions

**Springer Nature Customer Service Centre GmbH
Terms and Conditions**

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

- 1. 1.** The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.
- 1. 2.** The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).
- 1. 3.** If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

2. Scope of Licence

- 2. 1.** You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.
- 2. 2.** A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.
- 2. 3.** Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com

8/30/2020

RightsLink Printable License

for these rights.

2. 4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

2. 5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

3. Duration of Licence

3. 1. A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

4. Acknowledgement

4. 1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

5. Restrictions on use

5. 1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

5. 2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

8/30/2020

RightsLink Printable License

5. 3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

6. Ownership of Rights

6. 1. Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

7. Warranty

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

8. Limitations

8. 1. **BOOKS ONLY:** Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

9. Termination and Cancellation

9. 1. Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

8/30/2020

RightsLink Printable License

9. 2. Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

Appendix 1 — Acknowledgements:

For Journal Content:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Adaptations/Translations:

Adapted/Translated by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

Note: For any republication from the British Journal of Cancer, the following credit line style applies:

Reprinted/adapted/translated by permission from [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: : [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)]

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from The [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)]

For Book content:

Reprinted/adapted by permission from [the Licensor]: [Book Publisher (e.g. Palgrave Macmillan, Springer etc)] [Book Title] by [Book author(s)] [COPYRIGHT] (year of publication)

8/30/2020

RightsLink Printable License

Other Conditions:

Version 1.2

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

8/30/2020

RightsLink Printable License

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 30, 2020

This Agreement between Universidade Estadual de Campinas -- Aderivaldo Cabral Dias Filho ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License
Number 4899040396913

License date Aug 30, 2020

Licensed
Content John Wiley and Sons
Publisher

Licensed
Content British Journal of Surgery
Publication

Licensed
Content Title Torsion of the testis and allied conditions

Licensed
Content R. C. N. Williamson
Author

Licensed Dec 7, 2005
Content Date

8/30/2020

RightsLink Printable License

Licensed
Content
Volume 63

Licensed
Content
Issue 6

Licensed
Content
Pages 12

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor
type University/Academic

Format Print and electronic

Portion Figure/table

Number of
figures/tables 1

Will you be
translating? No

Title Inferência Bayesiana e Causal do Tempo para
Apresentação, Transferência Interinstitucional e Destorção
Manual no Prognóstico Cirúrgico da Torção Testicular

Institution
name Universidade Estadual de Campinas

8/30/2020

RightsLink Printable License

Expected presentation date

Oct 2020

Portions Figure 2 on page 466

Universidade Estadual de Campinas
SQSW 300 bloco P ap 103

Requestor Location

Brasilia, Distrito Federal 70673054
Brazil
Attn: Universidade Estadual de Campinas

Publisher Tax ID EU826007151

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

3/8

- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts,** You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during

8/30/2020

RightsLink Printable License

the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto

- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES.

8/30/2020

RightsLink Printable License

THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and

8/30/2020

RightsLink Printable License

conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any

8/30/2020

RightsLink Printable License

medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library

<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Autorizações para reprodução de artigos

3/3/2021

Gmail - Permissão para reimpressão de artigo em tese de Doutorado



Aderivaldo Cabral Dias Filho <aderivaldo.uro@gmail.com>

Permissão para reimpressão de artigo em tese de Doutorado**International Brazilian Journal of Urology**

3 de março de 2021

<brazjurol@brazjurol.com.br>

13:34

Para: Aderivaldo Cabral Dias Filho <aderivaldo.uro@gmail.com>

International Braz J Urol

Official Journal of the Brazilian Society of Urology

Address: Rua Real Grandeza, 108, sala 101 - Rio de Janeiro - Brazil - 22281-034
E-mail: brazjurol@brazjurol.com.br; Website: www.intbrazjurol.com.br

Prezado Professor Cabral Dias Filho,

O professor tem nosso total consentimento para utilização do artigo confirme sua solicitação.

Parabens!!

Estamos a sua disposição para qualquer nova solicitação.

Atenciosamente,

Luciani A Favorito

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=6d651d600b&view=pt&search=all&permmsgid=msg-f%3A1693229273387092708&simpl=ms...> 1/3

3/3/2021

Gmail - Permissão para reimpressão de artigo em tese de Doutorado
International Braz J Urol

Luciano A. Favorito
Editor-in-Chief
Univ. do Est. do Rio de Janeiro – UERJ,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Francisco J. B. Sampaio
Emeritus Editor
Unidade de Pesquisa Urogenital,
Univ. do Est. do Rio de Janeiro – UERJ,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Sidney Glina
Emeritus Editor
Disciplina de Urologia,
Faculdade de Medicina do ABC,
Santo André, SP, Brasil

Anuar I. Mitre
Associate Editor
Univ. of Sao Paulo, USP, Sao
Paulo, Brasil

Cássio Ricetto
Associate Editor
Univ. de Estadual de Campinas –
UNICAMP Campinas, SP, Brasil

Cristiano Mendes Gomes
Associate Editor
Hospital de Clínicas da
Univ. de São Paulo, São Paulo, SP,
Brasil

Fábio C. M. Torricelli
Associate Editor
Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da USP, Sao Paulo,
SP, Brasil

Hamilton Zampolli
Associate Editor,
Div. de Urologia, Instituto do Câncer
Arnaldo Vieira de Carvalho, São Paulo,
SP, Brasil

José de Bessa Jr.
Associate Editor
Universidade Estadual de
Feira de Santana, Feira de Santana,
BA, Brasil

José Murillo Bastos Netto
Associate Editor,
Universidade Federal de Juiz
de Fora – UFJF, Juiz de Fora, MG,
Brasil

Leonardo O. Reis
Associate Editor
Universidade Estadual de
Campinas – UNICAMP Campinas, SP,
Brasil

Philippe E. Spiess
Associate Editor,
H. Lee Moffitt Cancer Center
Tampa, FL, USA

Rafael Sanchez-Salas
Associate Editor
Department of Urology, Institut
Mutualiste Montsouris, Paris,
France

Rodolfo Borges do Reis
Associate Editor
Fac. de Med. da Univ. de São Paulo
Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP,
Brasil

Ronaldo H. Baroni
Associate Editor, Radiology Section
Hospital Albert Einstein
São Paulo, SP, Brasil

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=6d651d600b&view=pt&search=all&permmsgid=msg-f%3A1693229273387092708&simpl=ms...> 2/3

3/3/2021

Gmail - Permissão para reimpressão de artigo em tese de Doutorado

Sandro Esteves Associate Editor Androfert, Campinas, Sao Paulo, Brasil	Stênio de Cássio Zequi Associate Editor Div. de Urol., AC Camargo Cancer Center - Fund. A. Prudente, SP, Sao Paulo, Brasil	Valter Javaroni Associate Editor Hospital Federal do Andaraí Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
--	--	---

[Texto das mensagens anteriores oculto]