HIURY SILVA ANDRADE

**Desenvolvimento de modelo preditivo da função renal após
nephrectomias unilaterais por meio da análise prospectiva dos fatores
de risco pré-operatórios**

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

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Hiury Silva

Desenvolvimento de modelo preditivo da função renal após nefrectomias unilaterais por meio da análise prospectiva dos fatores de risco pré-operatórios / Hiury Silva Andrade. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Urologia.

Orientador: Ricardo Jordão Duarte.

Descritores: 1.Nefrectomia 2.Período pós-operatório
3.Rins 4.Evolução clínica 5.Insuficiência renal
crônica 6. Técnicas de diagnóstico por radioisótopos

USP/ FM/ DBD-122/18

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Elisabete Silva Andrade** (*in memoriam*) e **Hugo Reis Andrade**, pelo apoio e incentivo durante todas as fases da minha vida, pelo exemplo de caráter inquestionável, por sempre acreditarem em mim e nos meus sonhos e pelo seu amor incondicional. Seus esforços e sacrifícios permitiram que eu realizasse todos meus objetivos. Amo vocês.

À minha esposa, **Nayara Cioffi Batagini**, pelo amor, companheirismo e cumplicidade. Sua força e seu incentivo foram fundamentais para que eu me tornasse o que sou hoje.

Ao meu irmão **Hilton Silva Andrade**, pela amizade incontestável e pelo companheirismo em todos os momentos alegres e tristes pelos quais passamos.

À toda minha família, pelo apoio e por sempre acreditarem em mim.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, ao **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo** e ao **Instituto do Câncer do Estado de São Paulo**, por toda minha formação acadêmica de excelência.

Ao **Prof. Dr. Miguel Srougi**, Professor Titular de Urologia da FMUSP, pelo exemplo pessoal e profissional, pelos ensinamentos e pelo incentivo constante ao meu aperfeiçoamento.

Ao **Prof. Dr. Willian Carlos Nahas**, Professor Titular de Urologia da FMUSP, pelos conselhos e ensinamentos valiosos durante minha formação.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte**, Professor Livre-Docente e Chefe do Setor de Cirurgia Videolaparoscópica do Departamento de Urologia da FMUSP, agradeço pelas oportunidades e pela confiança a mim depositada, pela orientação recebida durante todo o projeto e principalmente por sua amizade.

Ao **Prof. Dr. Alberto A. Antunes**, Professor Livre-Docente e Chefe da Pós-Graduação do Departamento de Urologia da FMUSP, por aprovar a realização deste projeto e pelo incentivo acadêmico.

Ao **Dr. Jihad Kaouk**, Chefe do Grupo de Cirurgia Laparoscópica e Robótica, aos meus amigos Fellows e à toda a equipe do Departamento de Urologia da Cleveland Clinic Foundation, EUA, pela oportunidade em ampliar e aprofundar meus conhecimentos e minha técnica.

Ao **Prof. Dr. Anuar I. Mitre** e aos **Drs. Marco Arap e Victor Srougi**, colegas do Setor de Cirurgia Videolaparoscópica do Departamento de Urologia da FMUSP, pela amizade e apoio durante esta jornada.

Aos **médicos assistentes da Divisão de Uro-oncologia** do ICESP que participaram das cirurgias durante a realização do estudo.

Aos **residentes e demais colegas** do Departamento de Urologia da FMUSP que direta ou indiretamente ajudaram na concretização desta tese, em especial o **Dr. Cristiano Gomes** e o **Dr. Fabio Torricelli** por terem participado da minha banca de qualificação.

À **Dra. Cristina Pires Camargo**, médica assistente do Departamento de Cirurgia Plástica da FMUSP, pela colaboração fundamental na estatística e pelos ensinamentos compartilhados.

À **Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva**, secretária da Pós-Graduação do Departamento de Urologia, pelas orientações e suporte logístico durante a realização deste trabalho.

Às enfermeiras **Sanarely Pires e Renata Martins** do ICESP, pela grande contribuição no recrutamento dos pacientes e pelo apoio logístico.

Aos **enfermeiros, técnicos de enfermagem e profissionais** do ambulatório e enfermaria do Departamento de Urologia da FMUSP, pelo cuidado singular com que tratam os pacientes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro por meio da Bolsa PROEX (Programa de Excelência) e do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (nº 4280/14-8).

À todos os pacientes que participaram do estudo e que depositaram sua confiança em nós durante seu tratamento.

*“Se eu tivesse oito horas para cortar uma árvore,
eu gastaria seis afiando o meu machado”*

Abraham Lincoln

NORMALIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (Decreto nº 6.583 de 29/09/2008).

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia das doenças renais e sua relação com a função renal ..	2
1.2 O papel da nefrectomia no tratamento das patologias renais	4
1.3 Insuficiência renal crônica	6
1.4 Evolução da função renal e do rim remanescente após a nefrectomia .	8
1.5 Métodos de avaliação da função renal	10
1.6 Estimativa da função renal pós-operatória	13
1.7 Justificativa do estudo	14
2. OBJETIVOS	16
3. MÉTODOS.....	18
3.1 Indicações para nefrectomia.....	19
3.2 Critérios de inclusão.....	20
3.3 Critérios de exclusão.....	21
3.4 Exames de rotina assistencial.....	21
3.5 Definições utilizadas neste estudo.....	22

3.6	Técnica dos procedimentos radioisotópicos realizados no Centro de Medicina Nuclear.....	24
3.7	Tratamento.....	26
3.8	Variáveis estudadas.....	26
3.9	Análise estatística.....	27
4.	RESULTADOS.....	30
4.1	Epidemiologia das patologias renais no presente estudo.....	31
4.2	Dados demográficos e variáveis clínicas.....	33
4.3	Análise dos fatores pré-operatórios associados à queda absoluta do ritmo de filtração glomerular e elaboração do modelo preditivo.....	34
4.4	Análise da correlação entre o ^{51}Cr -EDTA e as equações de estimativa do ritmo de filtração glomerular.....	37
5.	DISCUSSÃO.....	41
6.	CONCLUSÕES.....	47
7.	ANEXOS.....	49
8.	REFERÊNCIAS.....	58

LISTA DE SIGLAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> (Sociedade Americana de Anestesiologistas)
CG	Cockroft -Gault
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (Colaboração Epidemiológica para Doença Renal Crônica)
Cr-EDTA	<i>Chromium-Ethylene Diamine Tetra-acetic</i> (Crômio-Ácido Etilenodiamino Tetra-acético)
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DMSA	<i>Dimercaptosuccinic acid</i> (Ácido dimercaptosuccínico)
DP	Desvio padrão
FRR	Função renal relativa
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	Índice de massa corpórea
IQR	<i>Interquartile Range</i> (Variação Interquartil)
IRC	Insuficiência renal crônica
ITU	Infecção do trato urinário
JUP	Junção uretero-piéllica

MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> (Modificação da Dieta na Doença Renal)
N/n	Número
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de Odds)
r	Correlação linear de Pearson
r ²	Coeficiente de determinação
RA	Rim afetado
RFG	Ritmo de filtração glomerular
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

dL	decilitro
et al.	e outros
Kg	quilograma
m	metro
mg	miligrama
min	minuto (s)
ml	milímetro (s)
mmHg	milímetro de mercúrio
%	Porcentagem
<i>e</i>	função exponencial
+	mais
-	menos
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual que
≥	maior ou igual que
°	grau (s)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Relação entre a função do rim retirado medida pelo DMSA e o aumento volumétrico compensatório no parênquima do rim contralateral.....	9
Figura 2-	Poder x tamanho amostral para a diferença entre as médias.....	28
Figura 3-	Organograma dos pacientes avaliados durante o estudo.....	31
Figura 4-	Patologias que justificaram a nefrectomia.....	33
Figura 5-	Correlação entre os valores reais do ^{51}Cr -EDTA pós-operatório com os valores estimados pelo modelo matemático utilizando o ^{51}Cr -EDTA pré-operatório.....	37
Figura 6-	Correlação entre os valores do ^{51}Cr -EDTA com os valores do RFG estimados pela equação CKD-EPI.....	38
Figura 7-	Correlação entre os valores do ^{51}Cr -EDTA com os valores do RFG estimados pela equação MDRD.....	39
Figura 8-	Correlação entre os valores do ^{51}Cr -EDTA com os valores do RFG estimados pela equação CG.....	39
Figura 9-	Correlação entre os valores reais do ^{51}Cr -EDTA pós-operatório com os valores estimados pelo modelo matemático utilizando a equação CKD-EPI.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Classificação, estratificação e plano de ação segundo orientações da <i>National Kidney Foundation</i>	7
Tabela 2-	Fórmulas para estimativa do ritmo de filtração glomerular.....	12
Tabela 3-	Classificação segundo ASA.....	23
Tabela 4-	Índice de comorbidade de Charlson.....	24
Tabela 5-	Poderes e tamanhos amostrais.....	28
Tabela 6-	Dados demográficos e clínicos pré-operatórios.....	34
Tabela 7-	Análises de Regressão Linear Univariada	35
Tabela 8-	Análise de Regressão Linear Multivariada.....	36
Tabela 9-	Valores médios do RFG estimados e mensurados.....	38

RESUMO

Andrade HS. *Desenvolvimento de modelo preditivo da função renal após nefrectomias unilaterais por meio da análise prospectiva dos fatores de risco pré-operatórios* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Os rins são alvos de diversas patologias que comprometem o seu funcionamento em graus variáveis, e em muitos casos, a nefrectomia é o melhor tratamento disponível. Atualmente existe um grande interesse na literatura no intuito de tentar prever como será a evolução da função renal do paciente após uma nefrectomia. Alguns estudos retrospectivos propuseram métodos para esta estimativa, no entanto, suas metodologias possuem falhas e seus resultados são contraditórios.

OBJETIVOS: Avaliar de maneira prospectiva os fatores prognósticos pré-operatórios associados a evolução da função renal seis meses após nefrectomias unilaterais utilizando para esta análise, um método radioisotópico de referência (^{51}Cr -EDTA). Em seguida, elaborar um modelo matemático com o objetivo de prever o ritmo de filtração glomerular (RFG) pós-operatório. Além disso, avaliar qual das equações mais usadas para estimativa do RFG por meio da creatinina sérica (Cockcroft-Gault, MDRD e CKD-EPI) tem melhor concordância com o ^{51}Cr -EDTA.

MÉTODOS: Este é um estudo prospectivo onde foram coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos pré-operatórios e seis meses após a nefrectomia, incluindo variáveis pouco ou nunca antes estudadas como a função renal diferencial na cintilografia com DMSA e o RFG mensurado por meio de estudo radioisotópico (^{51}Cr -EDTA). Análises univariadas e multivariadas foram realizadas para identificar possíveis fatores de risco independentes para a piora da função renal. Essas variáveis foram então utilizadas na elaboração de um modelo matemático cujo

objetivo foi estimar a função renal pós-operatória dos pacientes, utilizando para isso, apenas variáveis pré-operatórias. Por meio de estudos de correlação, os valores do RFG estimados pelas equações que utilizam a creatinina sérica foram comparados aos valores mensurados por meio do ^{51}Cr -EDTA para avaliar qual tinha melhor concordância com o método padrão-ouro. **RESULTADOS:** De Abril de 2014 a Janeiro de 2018, 107 pacientes foram incluídos e completaram o protocolo de pesquisa. Doenças benignas foram responsáveis pela indicação da nefrectomia em 63,6% dos casos. Na análise univariada, diversas variáveis foram identificadas como possíveis fatores associados à evolução da função renal: idade, HAS, DM, DLP, DMSA e ^{51}Cr -EDTA pré-operatórios. Entretanto, a análise multivariada demonstrou que a idade avançada ($p=0,008$), uma função relativa alta no DMSA do rim retirado ($p<0,001$) e um valor de ^{51}Cr -EDTA pré-operatório reduzido ($p<0,001$) foram as variáveis que mantiveram significância e portanto foram consideradas fatores de risco independentes. A partir destas variáveis, elaborou-se um modelo matemático para estimativa do RFG pós-operatório (^{51}Cr -EDTA pós-operatório = $37,9 - (0,29 \times \text{Idade}) - (0,42 \times \text{DMSA RA}) + (0,67 \times ^{51}\text{Cr-EDTA pré-operatório})$). Por meio de análises de correlações, demonstrou-se que os valores do RFG obtidos por meio da equação CKD-EPI apresentavam melhor concordância com os valores mensurados com o ^{51}Cr -EDTA. **CONCLUSÕES:** O presente protocolo de pesquisa demonstrou que a idade, o DMSA e o ^{51}Cr -EDTA pré-operatórios estão significativamente associados à evolução da função renal após nefrectomias unilaterais e possibilitou a construção de um modelo para prever o RFG pós-operatório. Também demonstrou que a equação CKD-EPI apresenta melhor concordância com o método considerado padrão-ouro para medida do RFG nesta população de pacientes.

ABSTRACT

Andrade HS. Prospective development of a predict model for postoperative renal function evaluation after unilateral nephrectomies using preoperative risk factors [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: The kidneys can be affected by pathologies that compromise their function in several degrees and unilateral nephrectomy is the best treatment option in many cases. However, there are still controversies about the renal function outcomes after nephrectomies and there are few retrospective studies that proposed models to estimate the postoperative glomerular filtration rate (GFR) after surgery. Moreover, they have methodological flaws and contradictory results. **OBJECTIVES:** To prospectively evaluate preoperative prognostic factors associated to renal function outcomes six months after unilateral nephrectomies with a gold-standard isotopic technique (^{51}Cr -EDTA). To formulate a model for estimate the postoperative GFR. And to evaluate which equation for GFR estimation using serum creatinine has the best concordance to the ^{51}Cr -EDTA. **METHODS:** Preoperative variables were prospectively collected and included: demographics, clinical, laboratorial and imaging studies. Univariate and multivariate analyses were done to identify the independent risk factors associated to renal function outcomes. These variables were used to create a model in order to predict the postoperative GFR. Correlation analyses were performed to evaluate which equation for GFR estimation using serum creatinine has the best concordance to the gold-standard isotope technique. **RESULTS:** One hundred and seven patients were enrolled and completed the study protocol from April 2014 to January 2018. Nephrectomy was performed for a benign disease in

63,2% of patients. After univariate and multivariate analyses, older age ($p=0,008$), higher split function of the affected kidney in DMSA scintigraphy ($p<0,001$) and lower values of preoperative $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ($p<0,001$) were identified as independent risk factors for postoperative GFR worsening. Using these variables, a mathematical model was elaborated to predict the postoperative GFR ($\text{postoperative } ^{51}\text{Cr-EDTA} = 37.9 - (0.29 \times \text{Age}) - (0.42 \times \text{DMSA}) + (0.67 \times \text{preoperative } ^{51}\text{Cr-EDTA})$). Correlation analyses showed that GFR estimated by CKD-EPI equation has the best concordance to GFR measured by $^{51}\text{Cr-EDTA}$. **CONCLUSIONS:** The present study protocol demonstrated that age, DMSA and preoperative $^{51}\text{Cr-EDTA}$ are significantly associated to postoperative renal function outcomes after unilateral nephrectomies and permitted the elaboration of a model to predict the postoperative GFR. Also demonstrated that CKD-EPI equation has the best concordance to the gold-standard technique for GFR measurement.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia das doenças renais e sua relação com a função renal

Os rins são alvos de diversas patologias, tanto benignas quanto malignas. Dentre as doenças renais mais prevalentes estão a litíase renal, a estenose da junção ureteropielica (JUP), a estenose ureteral iatrogênica, as pielonefrites incluindo as xantugranulomatosas, as obstruções arteriais (que levam à hipertensão renovascular) e as neoplasias malignas. Todas estas patologias geralmente comprometem o funcionamento renal em graus variáveis, sendo que em muitos casos, a nefrectomia total ou radical é o tratamento de escolha.^{1, 2}

A litíase urinária e as estenoses de JUP e ureteral destacam-se entre as doenças benignas que mais afetam a função renal. Ambas podem levar a uma obstrução das vias urinárias que desencadeia uma série de eventos na fisiologia do rim, iniciando-se por um aumento na pressão luminal da via excretora e do fluxo sanguíneo renal devido à vasodilatação arterial mediada por prostaglandinas.^{3, 4} Na sequência, o fluxo sanguíneo renal diminui por ação principalmente do sistema renina-angiotensina, que culmina posteriormente na diminuição da filtração glomerular e da pressão intraluminal no sistema coletor.⁵⁻⁷ O grau de comprometimento da função renal depende de diversos fatores, incluindo o tempo de obstrução, se a obstrução é total ou parcial, se é unilateral ou bilateral e se existe infecção associada.⁸⁻¹⁰ Em geral, obstruções crônicas levam à diminuição progressiva e irreversível do ritmo de filtração glomerular (RFG).^{11, 12}

A prevalência atual da litíase urinária nos Estados Unidos é de aproximadamente 8,8%,¹³ atingindo 10,6% da população masculina e 7,1% da feminina e acometendo principalmente adultos e idosos.¹³ As últimas décadas testemunharam uma elevação da prevalência tanto por mudanças demográficas e sociais (urbanização, dieta,

obesidade), quanto pelo acesso mais fácil aos exames de imagem e diagnóstico de cálculos assintomáticos em exames de rotina. Não existem dados fiéis sobre a prevalência da litíase urinária na população brasileira, no entanto, aproximadamente 67.000 internações hospitalares ocorrem anualmente no Brasil em decorrência de nefrolitíase.¹⁴ Pelo mecanismo anteriormente descrito de obstrução do sistema coletor, os cálculos ureterais crônicos e os cálculos coraliformes são os principais responsáveis pelos casos de perda de uma unidade renal.

A estenose de JUP é uma doença congênita na quase totalidade dos casos, e caso não seja diagnosticada e tratada adequadamente na infância, pode levar a destruição completa do parênquima renal no decorrer dos anos. Sua incidência é de 1/1.000-2.000 indivíduos, sendo que atualmente a maior parte é diagnosticada no período perinatal.¹⁵ Nos casos em que os pacientes referem poucos sintomas ou são assintomáticos, o diagnóstico pode ser feito apenas tardiamente. Na faixa etária adulta, o diagnóstico geralmente é feito após episódios de infecção do trato urinário alto, em investigação de dor lombar crônica inespecífica e recorrente ou por achado de exames de imagem realizados para outras finalidades.^{16, 17} A obstrução total ou parcial pode causar alterações histopatológicas progressivas como redução do número total de glomérulos, hialinização glomerular, inflamação intersticial e formação de cistos corticais, levando à exclusão funcional do rim acometido em muitos casos.^{18, 19}

Com relação a estenose ureteral, os principais fatores etiológicos nos adultos são os cálculos ureterais impactados, as fibroses de retroperitônio e as lesões iatrogênicas, em geral decorrentes de cirurgias endoscópicas, abdominais e pélvicas.²⁰ Se não diagnosticadas e prontamente tratadas na fase aguda também são responsáveis por injúria parenquimatosa progressiva e perda de unidades renais.^{21, 22}

Em relação às doenças malignas, o câncer de rim é atualmente o 3º mais prevalente entre as neoplasias malignas do trato urinário nos Estados Unidos, atrás apenas do câncer de próstata e de bexiga.²³ Estima-se que mais de 300.000 casos novos de câncer renal sejam diagnosticados no mundo anualmente com tendência de aumento da incidência,²⁴ principalmente daqueles menores que 7 cm e detectados incidentalmente,^{25, 26} novamente devido ao acesso mais fácil aos exames de imagem. O carcinoma de células renais pode estar implicado na perda da função renal pela substituição do parênquima renal funcionante pela expansão do tumor ou pelas alterações histológicas que podem estar associadas à neoplasia, como hipertrofia ou esclerose mesangial e espessamento da membrana basal glomerular.^{27, 28} Além disso, o próprio tratamento do tumor, seja por técnicas ablativas ou através da exérese cirúrgica, também cursa com uma perda variável de néfrons e consequentemente diminuição do RFG.

1.2 O papel da nefrectomia no tratamento das patologias renais

O primeiro relato de uma nefrectomia data de 1868 e foi realizada por William Hingston, em Montreal.²⁹ Nos Estados Unidos são realizadas aproximadamente 45.000 nefrectomias simples, radicais ou parciais por ano,³⁰ sendo que as simples ou radicais representam 65 a 80% do total.³¹⁻³³

A nefrectomia simples ou total é utilizada no tratamento de doenças benignas que acarretaram a perda completa ou parcial da função do rim acometido e que promovem sintomas como dor, infecções do trato urinário (ITU) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS).^{34, 35} Nos dias de hoje, o tratamento endourológico é o de escolha para litíase renal ou ureteral.^{36, 37} No caso da estenose de JUP, o tratamento preconizado é a

pieloplastia desmembrada à Anderson-Hynes, realizada preferencialmente por uma técnica minimamente invasiva.^{15, 17, 38} Nos casos de estenose de ureter, o reimplante ureteral ou a uretero-ureteroanastomose são indicados como tratamento de primeira linha.^{22, 39}

Entretanto, nos casos de perda significativa da função e parênquima renal, onde o risco de preservar o rim pouco funcionante supera o risco de sua retirada devido à possibilidade de ITUs de repetição, piodes ou dores crônicas incapacitantes, a nefrectomia está indicada. No Brasil, aproximadamente 14% dos pacientes que necessitam tratamento cirúrgico para nefrolitíase são submetidos a nefrectomia total,¹⁴ constituindo-se na terceira modalidade cirúrgica mais utilizada para o tratamento desta patologia. Na China, aproximadamente 17% das nefrectomias são devidas à nefrolitíase.⁴⁰ Nos casos de estenose de JUP e ureterais, a porcentagem de pacientes que serão submetidos à nefrectomia varia entre 8 a 23%.^{41, 42}

Existe pouca dúvida quanto à indicação de nefrectomia total em rins que provoquem algum tipo de sintoma e que são excluídos nos exames funcionais, sendo a cintilografia renal com ácido dimercaptosuccínico (*dimercaptosuccinic acid* - DMSA) o mais utilizado em nosso meio. Entretanto, naqueles pacientes em que o rim ainda apresenta função residual na cintilografia, a escolha da indicação cirúrgica é feita baseada também em outros fatores: condições clínicas e comorbidades do paciente, sintomatologia (dor, ITU de repetição, HAS, hematúria persistente), avaliação da estrutura e arquitetura renal em outros exames de imagem auxiliares, como a tomografia computadorizada (TC) e experiência do cirurgião e do serviço.

As nefrectomias radicais, parciais e as nefroureterectomias são utilizadas principalmente no tratamento de neoplasias renais e uroteliais. Apesar do aumento progressivo dos casos de nefrectomias parciais nos dias atuais, a nefrectomia radical

ainda é o principal tratamento realizado para os tumores renais em geral e os principais motivos são as características intrínsecas do tumor (tamanho, número de lesões, invasão do seio renal), presença de metástases, comorbidades, expectativa de vida dos pacientes, experiência do cirurgião e do serviço.⁴³⁻⁴⁵ Não existem dados epidemiológicos fiéis quanto ao número de nefrectomias radicais e parciais no Brasil, no entanto durante os anos de 2015 a 2017, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), centro de referência no tratamento de neoplasias urogenitais, 42% das nefrectomias realizadas para tratamento de câncer renal localizado foram radicais (dados não publicados). Isso demonstra que mesmo em centros especializados e em países desenvolvidos, a nefrectomia radical ainda é largamente utilizada para o tratamento de neoplasias renais, aumentando a importância de ferramentas que auxiliem no planejamento do tratamento, aconselhamento e seguimento destes pacientes.

1.3 Insuficiência renal crônica

Em 2003, a *National Kidney Foundation* propôs uma classificação para avaliar e estratificar a função renal dos pacientes, sendo estes divididos em cinco classes funcionais (Tabela 1). Segundo esta classificação, os pacientes que apresentem um RFG inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (classe funcional maior ou igual a 3) são portadores de insuficiência renal crônica (IRC).⁴⁶

Tabela 1. Classificação, estratificação e plano de ação segundo orientações da *National Kidney Foundation*. Adaptado de Levey et al. *Ann Inter Med* 2003;139:137-147

Estágios da IRC	RFG ml/min/1,73m²	Definição	Conduta
1	≥ 90	RFG normal	Diagnóstico, tratamento e controle de comorbidades; diminuição da progressão
2	60-89	Lesão renal com leve diminuição do RFG	Estimar progressão
3	30-59	IRC moderada	Avaliar e tratar complicações
4	15-29	IRC severa	Preparar para terapias de substituição renal
5	< 15	Falência renal	Terapias de substituição renal (se uremia presente)

IRC, insuficiência renal crônica; RFG, ritmo de filtração glomerular

A IRC é uma doença cada vez mais prevalente no dias de hoje e está fortemente associada a eventos adversos.^{46, 47} Na maior casuística já relatada, Go et al.⁴⁸ estudaram 1.120.295 indivíduos e demonstraram que as taxas de eventos cardiovasculares, hospitalizações e morte eram maiores nos pacientes com RFG menor que 60 ml/min/1,73m² e inversamente proporcionais ao RFG, atingindo um risco relativo 3,4, 3,1 e 5,9 vezes maior nos pacientes com RFG menor que 15 ml/min/1,73m². Este é um conceito bem estabelecido e que já foi demonstrado por outros autores.^{49, 50}

Doenças crônicas sistêmicas como a HAS, a Diabetes Mellitus (DM) e a Dislipidemia (DLP) são responsáveis por modificações na morfologia e funcionamento dos néfrons gerando alterações como a arterioesclerose, glomerulosclerose e fibrose intersticial.⁵¹⁻⁵⁴ Esse conjunto de agressões microscópicas estão intimamente relacionadas ao surgimento da IRC. Além disso, as patologias urológicas anteriormente descritas também afetam a arquitetura dos rins e podem ser

responsáveis por grande parte da perda de função desses órgãos, culminando em última análise com uma deterioração progressiva do RFG.

1.4 Evolução da função renal e do rim remanescente após a nefrectomia

Uma das principais preocupações do urologista ao deparar-se com um paciente que tem uma indicação de nefrectomia é se existe uma possibilidade de preservar este órgão, e caso a cirurgia seja mesmo necessária, como evoluirá a função renal no pós-operatório. Estudos mostram que as nefrectomias para doação, nas quais o rim ressecado apresenta função preservada, têm um efeito deletério na função renal global, geralmente notado até 6 meses após a cirurgia.^{55, 56} Nestes pacientes a diminuição do RFG estimado varia entre 25 - 30%, no entanto, o RFG dificilmente alcança níveis abaixo de 60 ml/min/1,73m², mesmo em seguimento maior de 10 anos.⁵⁷ Ao contrário dos doadores de órgãos, os quais na maioria dos casos são indivíduos jovens e saudáveis, os pacientes submetidos a nefrectomias simples ou radicais geralmente apresentam idade mais avançada e outras comorbidades ou fatores de risco associados (HAS, DM, DLP, história de tabagismo e outros). Estes pacientes, após a cirurgia para retirada do rim, apresentam queda significativa do RFG, podendo alcançar níveis inferiores a 60 ml/min/1,73m² em até 65-77% dos casos de nefrectomia radical⁵⁸⁻⁶⁰ e até 9-27% nos casos de nefrectomia simples.^{61, 62} Etafy et al.⁶³ compararam pacientes submetidos à nefrectomia para doação com um grupo de pacientes submetidos à nefrectomia radical em um seguimento de 15 meses. Mesmo após pareamento, a taxa de pacientes que evoluíram com RFG < 60 ml/min/1,73m² foi de 6,7 e 28%, respectivamente. Verma et al.⁶¹ compararam a evolução da função renal em pacientes submetidos à nefrectomia radical, simples e

para doação (100 pacientes em cada grupo) e demonstraram uma incidência de IRC maior ou igual a grau 3 no pós-operatório em 41,6% 8,7% e 0%, respectivamente.

Após a nefrectomia, o rim remanescente sofre diversas alterações que dependem significativamente da função renal pré-operatória do rim que será retirado. Uma das alterações compensatórias é o aumento no seu volume. Funahashi et al.⁶⁴, por meio da análise de TC e de cintilografia renal com DMSA, mostraram um aumento médio de 20 cm³ no rim remanescente após 1 semana de nefrectomias simples e radicais. Este aumento permaneceu estável nos estudos tomográficos repetidos 6 meses após a cirurgia. Demonstraram também que o aumento no volume do rim remanescente dependia da função relativa do rim retirado no DMSA (Figura 1). Quanto maior a função, maior o aumento compensatório do rim remanescente ($p < 0,001$).

Figura 1. Relação entre a função do rim retirado medida pelo DMSA e o aumento volumétrico compensatório no parênquima do rim contralateral. Adaptado de Funahashi et al. Urology 2009;74:708-12

Ben-Haim et al.⁶⁵ realizaram um estudo no qual também utilizaram a cintilografia renal com DMSA e evidenciaram um aumento médio de 18 cm³ no volume do rim remanescente após nefrectomias radicais. Estas alterações compensatórias surgiram precocemente durante a evolução (3 meses) e mantiveram-se estáveis no período de 1 ano após a cirurgia. Outro dado relevante foram os níveis sanguíneos de creatinina, que embora dentro dos limites da normalidade para o estudo, apresentaram um aumento significativo (1,04 para 1,55 mg/dL; $p < 0,001$).

1.5 Métodos de avaliação da função renal

Estudos mais antigos avaliavam a insuficiência renal no pós-operatório de nefrectomias utilizando aumentos no nível da creatinina sérica como critério diagnóstico.⁶⁶⁻⁶⁸ Entretanto, a creatinina sérica apresenta deficiências como marcador de insuficiência renal, pois sofre influência de outros fatores além da filtração glomerular, como idade, gênero, raça, peso, massa muscular, ingestão proteica, processos inflamatórios e hidratação.^{69, 70} Além disso, outros estudos já demonstraram que os níveis de creatinina sérica começam a se elevar apenas quando o RFG já está reduzido em 50%.^{46, 71}

A medida do RFG fornece a melhor estimativa global da função renal. A depuração urinária de inulina é considerada o padrão-ouro para a medida do RFG, mas por ter uma dosagem laboratorial complexa, requerendo infusão endovenosa contínua, ter um alto custo e não estar largamente disponível, tem aplicação restrita na prática clínica.^{72, 73}

Os métodos que utilizam radiofármacos para a medida do RFG são considerados como de referência ou escolha, pois apresentam excelente correlação

com a depuração urinária de inulina, constituindo-se numa ferramenta de grande utilidade na prática clínica em centros com experiência no método.^{74, 75} Os três radiofármacos mais utilizados para medida do RFG são o ^{51}Cr -EDTA, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA e o ^{125}I -Iotalamato, pois são compostos de baixo peso molecular, sendo livremente filtrados pelo glomérulo, com ligação proteica desprezível e baixa eliminação extrarrenal. A literatura sugere que o ^{51}Cr -Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (^{51}Cr -*Ethylene Diamine Tetra-acetic* - ^{51}Cr -EDTA) é o composto que apresenta a melhor correlação com a depuração de inulina, constituindo-se num dos radiofármacos de escolha para medida do RFG.^{71, 72, 76} Como limitações apresenta o fato de ser menos disponível a beira-leito, ter um custo mais elevado quando comparado à depuração urinária de creatinina em amostra de 24 horas e a necessidade de ser realizado em centros com experiência no método.

O RFG também pode ser estimado pela excreção de um marcador endógeno de filtração glomerular, como a creatinina. A depuração urinária de creatinina em amostra de 24 horas foi utilizada durante muito tempo como método de escolha para estimativa de RFG. No entanto, o exame é trabalhoso e está sujeito a erros de medida por perdas urinárias durante a coleta ou esvaziamento vesical incompleto.^{73, 75}

A forma mais simples e acessível de avaliar o RFG na prática clínica é a aplicação de fórmulas baseadas no nível sérico de creatinina, que fornecem estimativas mais precisas da função renal quando comparados a simples dosagem da creatinina sérica. As fórmulas para cálculo do RFG mais utilizadas na prática médica e na literatura são a Cockcroft-Gault (CG), a MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e a CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) e estão apresentadas na Tabela 2.^{70, 77-79} No entanto, estas equações apresentam limitações. A equação CG foi desenvolvida com pequeno número de pacientes (N de 255), em sua

maioria com função renal normal e vários estudos mostraram que a fórmula subestima o RFG em pacientes idosos (acima de 65 anos) e superestima nos pacientes obesos.⁷⁷

A equação MDRD foi a mais amplamente utilizada nas duas últimas décadas, entretanto foi desenvolvida em uma coorte de pacientes na qual a função renal era relativamente reduzida, levando a uma menor acurácia em pacientes com RFG normal.⁷⁰ A CKD-EPI é uma equação desenvolvida mais recentemente, pelos mesmos autores da equação MDRD, e na qual foi utilizada uma população mais heterogênea na análise, proporcionando assim um aumento na sua acurácia. Nos dias de hoje, a equação CKD-EPI já é largamente difundida e vem sendo utilizada cada vez mais em estudos e artigos científicos.

Tabela 2. Fórmulas para estimativa do ritmo de filtração glomerular

Autor, ano	Nome	Fórmula
Cockcroft, 1976 ⁷⁷	Cockcroft-Gault	(140 - idade) x peso/(72xCr) x 0,85 (se mulher)
Levey et al., 1999 ⁷⁰	MDRD original	170 x Cr ^{-0.999} x idade ^{-0.176} x 1,180 (se negro) x 0,762 (se mulher) x U ^{-0.170} x albumina ^{0.318}
Levey et al., 2006 ⁷⁸	MDRD reduzida	186 x Cr ^{-1.154} x idade ^{-0.203} x 0,742 (se mulher) x 1,210 (se negro)
Levey et al., 2009 ⁷⁹	CKD-EPI	Negros
		Mulheres e Cr ≤ 0,7: 166 x (Cr/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{idade}
		Mulheres e Cr > 0,7: 166 x (Cr/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
		Homens e Cr ≤ 0,9: 163 x (Cr/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{idade}
		Homens e Cr > 0,9: 163 x (Cr/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
		Branco ou outros
		Mulheres e Cr ≤ 0,7: 144 x (Cr/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{idade}
		Mulheres e Cr > 0,7: 144 x (Cr/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}
		Homens e Cr ≤ 0,9: 141 x (Cr/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{idade}
		Homens e Cr > 0,9: 141 x (Cr/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{idade}

MDRD, *modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; Cr, creatinina sérica; U, uréia sérica

Portanto, a depuração radioisotópica é o método de escolha para avaliação do RFG, principalmente nas situações em que as fórmulas apresentam pior desempenho. Atualmente é considerado uma técnica relativamente simples, pouco invasiva, de custo acessível e com grande acurácia e precisão. Após extensa revisão da literatura, não foi identificado nenhum estudo que avaliou prospectivamente uma coorte de pacientes submetidos à nefrectomia utilizando como instrumento de avaliação um método radioisotópico.

1.6 Estimativa da função renal pós-operatória

Nos casos em que a nefrectomia total ou radical é necessária, ainda restam dúvidas quanto à evolução renal no pós-operatório e quais fatores de risco podem agravar essa evolução. Diversos fatores já foram estudados em trabalhos retrospectivos, com resultados contraditórios.^{23, 32, 80-82} Variáveis como idade, gênero, presença de HAS e DM, índice de massa corpórea (IMC), história de tabagismo e RFG pré-operatório já mostraram-se significativos em alguns trabalhos, porém em outros estudos mostraram-se sem significância ou sequer chegaram a ser analisados. Além disso, poucos destes estudos avaliaram populações com doenças renais benignas.^{61, 64, 82} Portanto, não existe consenso em relação a quais fatores de risco pré-operatórios influenciam significativamente na evolução da função renal após nefrectomias e que possam ser usados universalmente.²³

A construção de modelos capazes de predizer o risco de IRC pode permitir a identificação de pacientes que se beneficiariam de estratégias de prevenção ou diminuição da disfunção renal como controle pressórico rigoroso, controle dos níveis glicêmicos, uso de estatinas e inibidores da enzima de conversão da

angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina. Tais ferramentas e estratégias podem potencialmente reduzir o risco cardiovascular global e aumentar a sobrevivência desses pacientes.

Entretanto, poucos trabalhos na literatura propuseram a elaboração de modelos matemáticos para estimar a função renal pós-operatória com finalidade prática e que pudessem ser utilizados no dia-a-dia.^{60, 66, 67, 83-85} Além do caráter retrospectivo e de não avaliarem todos os possíveis fatores de risco, eles apresentam críticas como utilizar a creatinina sérica para definição de IRC,^{66, 67} serem construídos a partir de dados de nefrectomias para doação ou de nefrectomias parciais e radicais, mesmo sabendo que a evolução da função renal nestes paciente é distinta,^{67, 84, 85} utilizarem apenas pacientes de origem asiática, cujo fenótipo e comorbidades diferem dos ocidentais, e nos quais a fórmula MDRD superestima o real ritmo de filtração glomerular.^{60, 83} Importante ressaltar que nenhum desses estudos levou em consideração a função relativa do rim que será retirado, assim como não acessaram o ritmo de filtração glomerular com exames mais acurados, como é o caso da depuração plasmática do ⁵¹Cr-EDTA.

1.7 Justificativa do estudo

Apesar do crescente uso de técnicas minimamente invasivas e das cirurgias com preservação de parênquima, além do aperfeiçoamento técnico dos cirurgiões em centros universitários e de grande volume cirúrgico, as nefrectomias radicais ou totais ainda constituem uma grande parcela das cirurgias realizadas para tratamento de muitas patologias renais no mundo, e especialmente em nosso meio.

Portanto, a concepção de um modelo universal para estimar a função renal no pós-operatório de nefrectomias totais ou radicais, utilizando para isso apenas variáveis pré-operatórias, constituiria uma ferramenta importante para urologistas e nefrologistas ao tratar, aconselhar e realizar o seguimento pós-operatório destes pacientes.

2. OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo consiste em avaliar de maneira prospectiva os fatores prognósticos pré-operatórios que podem influenciar a evolução da função renal, seis meses após nefrectomias unilaterais radicais ou totais, e elaborar um modelo matemático para estimar o RFG após a cirurgia nesses pacientes.

O objetivo secundário é avaliar qual das fórmulas para estimativa do RFG (CG, MDRD e CKD-EPI), que utilizam o valor da creatinina sérica em seus cálculos, tem a melhor correlação com o RFG mensurado por meio do ^{51}Cr -EDTA.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo clínico foi realizado na Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e foi aprovado pela Comissão de Ética de ambos os hospitais (nº 26779114.1.0000.0068 e nº 932/2016) – anexos A e B. Foram incluídos no estudo pacientes provenientes dos ambulatórios da Urologia destas instituições. Os pacientes foram convidados a participar do estudo após serem instruídos pelos pesquisadores do projeto, e receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – anexo C, podendo livremente concordar ou não com os itens do mesmo.

Este estudo fez parte do Programa de Doutorado Sanduíche no exterior, concedido pela CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), em associação ao Fellowship realizado pelo aluno por um 1 ano no Departamento de Urologia da Cleveland Clinic Foundation, Ohio, Estados Unidos da América (2014/2015) – anexo D. Também recebeu suporte da Bolsa PROEX (Programa de Excelência) da CAPES.

3.1. Indicações para nefrectomia

Foram selecionados para o estudo, pacientes com doenças benignas e malignas que apresentavam as seguintes características:

3.1.1 Doenças benignas:

Pacientes que apresentavam um rim sem função ou função relativa menor que 10% no DMSA associado a sintomas como ITU de repetição, dor ou HAS.

Em alguns pacientes cuja estrutura renal apresentava graves alterações, indícios de infecção crônica ou tentativas prévias de tratamento para preservação renal sem sucesso, admitiram-se valores da função relativa no DMSA de até 20%.

3.1.2. Doenças malignas:

Pacientes com neoplasias renais ou uroteliais diagnosticadas por meio de estudos de imagem e/ou histologia, não candidatos a cirurgias poupadoras de néfrons.

3.2. Critérios de inclusão (todos deveriam estar presentes)

3.2.1. Doenças benignas:

3.2.1.1. Rim a ser removido com função muito reduzida no DMSA, geralmente entre 0 e 20%.

3.2.1.2. Alterações significativas na arquitetura e morfologia do órgão, como: hidronefrose grau IV; redução na espessura do parênquima; presença de calculose obstrutiva ou cálculos coraliformes; atrofia; gás na via excretora.

3.2.1.3. Apresentar sintomatologia associada: dor; ITU de repetição; hematúria; HAS.

3.2.2. Doenças malignas:

3.2.2.1. Rim acometido por neoplasia localizada e que tivesse indicação de nefrectomia radical ou nefroureterectomia devido às características do tumor e impossibilidade de realização de cirurgias com preservação de parênquima (ex.: tamanho do tumor, multifocalidade, acometimento do hilo renal).

3.2.2.2. Ausência de metástases à distância.

3.2.3. Rim contralateral sem patologias ou alterações estruturais associadas.

3.2.4. Pacientes maiores de 18 anos.

3.2.5. Assinatura do TCLE.

3.3. Critérios de exclusão (necessário apenas um critério para a exclusão)

3.3.1. Casos em que a preservação do órgão poderia ser realizada, sem acréscimo de risco ao paciente, apesar da função do mesmo (como por exemplo, rins excluídos assintomáticos).

3.3.2. Tumores localmente avançados ou que acometiam órgãos vizinhos ($\geq$ T3b).

3.3.3. Necessidade de quimioterapia adjuvante ou imunoterapia.

3.3.4. Neoplasias de outros sítios primários não curadas ou que necessitaram de quimioterapia antes da nefrectomia.

3.3.5. IRC dialítica no pré-operatório

3.3.6. Recusa em participar do estudo.

3.4. Exames de rotina assistencial

Os exames auxiliares de rotina assistencial solicitados no período de até 3 meses antecedentes a cirurgia foram:

3.4.1. Exames séricos: creatinina; uréia; sódio; potássio; hemograma completo com plaquetas; coagulograma; glicemia de jejum (outros exames séricos específicos, como perfil lipídico, foram solicitados de acordo com os dados clínicos e antecedentes do paciente).

3.4.2. Exames urinários: Urina tipo 1 e cultura de urina em casos selecionados.

3.4.3. Exames de imagem: TC de abdome e pelve (se necessário); DMSA; ^{51}Cr -EDTA.

Os exames para avaliação da função renal solicitados no pós-operatório foram:

3.4.4. Creatinina sérica seis meses após a nefrectomia (outros exames séricos específicos foram solicitados de acordo com os dados clínicos e evolução do paciente).

3.4.5. ^{51}Cr -EDTA seis meses após a nefrectomia.

3.5. Definições utilizadas neste estudo

3.5.1. Raça: será registrada pelo médico assistente durante a consulta ambulatorial. Os pacientes foram classificados em negros e outros (brancos, pardos e orientais).

3.5.2. Índice de massa corpórea: calculado através da fórmula $\text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$.

3.5.3. Hipertensão arterial sistêmica: pressão arterial $> 140 \times 90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivos para controle da pressão arterial, conforme definição das últimas diretrizes do *Joint National Committee*.⁸⁶

3.5.4. Diabetes mellitus: glicemia de jejum > 125 mg/dL em duas medidas ou medida aleatória > 200 mg/dL ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais para controle de glicemia.

3.5.5. Dislipidemia: colesterol LDL > 100 mg/dL ou triglicérides > 150 mg/dL ou uso de estatinas ou outras medicações para redução do nível de colesterol ou triglicérides.

3.5.6. Tabagismo: pacientes tabagistas ativos ou com história pregressa de tabagismo.

3.5.7. Litíase renal: evidência radiológica de cálculo renal ou histórico de eliminação de cálculo ou realização de procedimentos urológicos para tratamento específico da patologia (litotripsia extracorpórea, cirurgias endourológicas, etc.).

3.5.8. Insuficiência renal crônica: foi utilizada a classificação da *National Kidney Foundation* que classifica os pacientes em cinco categorias. A presença de IRC foi considerada quando o RFG for inferior a 60 ml/min/1,73m².

3.5.9. Classificação da *American Society of Anesthesiologists* – ASA: Classificação de risco cirúrgico de acordo com a condição clínica pré-operatória (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação segundo ASA

ASA	DEFINIÇÃO
I	Saúde normal
II	Doença sistêmica leve
III	Doença sistêmica grave, não incapacitante
IV	Doença sistêmica grave, incapacitante, com ameaça grave à vida
V	Paciente moribundo, com expectativa de sobrevida mínima, independente da cirurgia
VI	Doador de órgãos (morte encefálica)

3.5.16. Índice de comorbidade de Charlson ajustado para a idade: índice que estratifica o risco de morte segundo as comorbidades do paciente. Pacientes com índice de Charlson ≥ 3 tem uma estimativa de sobrevida em 10 anos de apenas 10%. Para cada década de vida acima dos 50 anos é acrescido 1 ponto à somatória final (Tabela 4).^{87, 88}

Tabela 4. Índice de Comorbidade de Charlson

PESO	CONDIÇÃO CLÍNICA
1	Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica Demência Doença cerebro-vascular Doença pulmonar crônica Doença do tecido conjuntivo Diabetes mellitus leve, sem complicação Úlcera gástrica
2	Hemiplegia Doença renal moderada ou severa Diabetes mellitus com complicação Tumor maligno não metastático Leucemia Linfoma
3	Insuficiência hepática moderada ou severa
6	Tumor maligno metastático Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

3.6. Técnica dos procedimentos radioisotópicos realizados no Centro de Medicina Nuclear

3.6.1. Cintilografia renal com DMSA

A cintilografia renal com DMSA foi realizada no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os pacientes permaneceram em jejum por 3 horas e ingeriram 2 copos de água 1 hora antes da injeção do radiofármaco. Os pacientes receberam então o radiofármaco DMSA por via endovenosa. Quatro horas após a injeção do radiofármacos foram realizadas imagens em projeções anterior, posterior, laterais e oblíquas de abdome centralizadas na altura dos rins do paciente para análise qualitativa do estudo. Após aquisição das imagens, as áreas de interesse foram desenhadas na imagem posterior do abdome para pacientes com rins tópicos, sendo obtido o total de contagens na imagem para os rins e para duas áreas adjacentes extra-renais (consideradas como atividade de fundo/partes moles). As funções renais relativas (FRR) para cada rim foram calculadas de acordo com a equação:

$$\text{FRR} = \frac{\text{total de contagens do rim} - \text{total de contagens da atividade de fundo}}$$

$$(\text{total de contagens do rim direito} + \text{total contagens do rim esquerdo}) - (\text{total de contagens da atividade de fundo direito} + \text{total de contagens da atividade de fundo esquerdo})$$

3.6.2. Determinação da filtração glomerular por ^{51}Cr -EDTA

A determinação do ritmo de filtração glomerular com ^{51}Cr -EDTA foi realizada no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os pacientes permaneceram em jejum por 3 horas e ingeriram 2 copos de água 1 hora antes da injeção do radiofármaco. Foram orientados a evitar exercícios físicos exagerados após receberem o radiofármaco. Os pacientes tiveram o seu peso e altura medidos para cálculo da superfície corpórea. Foi realizada coleta de amostra

sanguínea 2, 4 e 6 horas após a injeção do radiofármaco. O ritmo de filtração glomerular foi calculado por análise de inclinação e intercepto da curva de depuração plasmática do ^{51}Cr -EDTA, com normalização para superfície corpórea ($1,73 \text{ m}^2$) e correção de Bröchner Mortensen.

3.7. Tratamento

O médico pesquisador explicou ao paciente os potenciais riscos e benefícios de cada modalidade de tratamento após analisar as características do paciente (sexo, idade, peso, altura, comorbidades, ASA, Charlson, estado clínico, cirurgia abdominal prévia) e do órgão afetado (variações anatômicas, anomalias congênitas, presença de infecção associada, características do tumor, etc.).

O tratamento foi selecionado após considerações a respeito da melhor via de acesso para cada paciente individualmente. As modalidades cirúrgicas disponíveis foram: Nefrectomia convencional (via aberta subcostal ou lombotomia); Nefrectomia por videolaparoscopia transperitoneal; Nefrectomia por retroperitoneoscopia; Nefrectomia por videolaparoscopia *hand-assisted*.

3.8. Variáveis estudadas

3.8.1. Dados demográficos: idade; gênero; raça.

3.8.2. Dados clínicos: peso; altura; IMC; história de tabagismo; comorbidades (HAS, DM, DLP); ASA; Charlson.

3.8.3. Dados laboratoriais: creatinina sérica pré e pós-operatória; RFG estimado por meio das fórmulas CG, MDRD e CKD-EPI.

3.8.4. Dados radiológicos: RFG mensurado por meio do ^{51}Cr -EDTA; Função renal relativa por meio do DMSA.

3.8.5. Evolução da função renal após seis meses da nefrectomia: creatinina sérica; RFG estimado (CG, MDRD e CKD-EPI); RFG mensurado por meio do ^{51}Cr -EDTA.

3.9. Análise estatística

3.9.1. Cálculo inicial do número de pacientes:

Para a definição do tamanho amostral, foi considerada: a variabilidade dos dados (dentro de cada grupo) e a diferença que deseja-se observar (entre pré e pós-operatório), além do nível de significância e do poder do teste. Foi suposto que os dados seguissem uma distribuição normal e utilizou-se a metodologia de teste t-pareado, considerando que os mesmos pacientes foram avaliados nas duas condições.

Entendeu-se por poder do teste a probabilidade de perceber que existe diferença entre as médias quando elas são realmente diferentes, portanto, quanto maior o poder melhor será o teste. A estimativa do valor da variabilidade dentro dos grupos foi baseada em estudos já realizados, considerando as variabilidades individuais e uma correlação de 0,7 entre os resultados dos pacientes no pré versus pós-operatório.

O nível de significância utilizado foi o de 5%. O valor de poder considerado suficiente foi acima de 80%. A Figura 2 e a Tabela 5 apresentam os poderes do teste versus a diferença entre as médias para vários tamanhos de amostra (cada linha do gráfico foi relacionada a um tamanho de amostra para cada um dos grupos).

Considerando que em estudos anteriores as diferenças observadas no RFG variaram entre 12 e 33 ml/min/1,73m², para observar uma diferença de 15

ml/min/1,73m², a amostra de 25 pacientes já seria suficiente (poder de 85,0%). Já para uma diferença de 10 ml/min/1,73m², o tamanho amostral necessário seria de 50 pacientes (poder = 82,3%).

Figura 2. Poder x Tamanho amostral para a diferença entre as médias

Tabela 5. Poderes e tamanhos amostrais

Diferença entre as médias	n=5	n=10	n=15	n=20	n=25	n=30	n=35	n=40	n=45	n=50
5	6,5	9,1	11,7	14,3	17,0	19,7	22,4	25,1	27,7	30,3
8	9,0	15,7	22,5	29,4	36,0	42,3	48,3	53,8	59,0	63,7
10	11,3	21,9	32,4	42,4	51,6	59,7	66,8	72,9	78,0	82,3
12	14,1	29,3	43,8	56,5	67,0	75,4	82,0	86,9	90,7	93,4
15	19,2	42,3	61,5	75,5	85,0	91,1	94,9	97,1	98,4	99,1
18	25,4	56,2	77,1	88,9	94,9	97,8	99,1	99,6	99,8	99,9
20	30,0	65,1	85,1	94,2	97,9	99,3	99,8	99,9	100,0	100,0
22	34,9	73,3	91,0	97,3	99,3	99,8	100,0	100,0	100,0	100,0
25	42,8	83,4	96,3	99,3	99,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
28	50,9	90,6	98,7	99,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
30	56,2	93,9	99,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Portanto, o tamanho amostral utilizado para atingir o poder de teste mínimo foi de 50 pacientes.

3.9.2. Cálculos estatísticos:

As variáveis categóricas (gênero, HAS, ASA, etc.) foram apresentadas como frequência absoluta (N) e porcentagem (%). As variáveis contínuas (idade, IMC, RFG, etc.) que apresentavam distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão (DP). As variáveis contínuas com distribuição não-normal (DMSA) foram apresentadas como mediana e *interquartile range* (IQR).

Foram utilizadas regressões lineares univariadas e multivariadas para identificar as variáveis pré-operatórias associadas a queda absoluta da função renal, mensurada pelo $^{51}\text{Cr-EDTA}$, após a cirurgia. Na sequência, elaborou-se um modelo matemático com o objetivo de prever quanto seria esta queda. Uma análise de correlação de Pearson (r) e de determinação (r^2) foram usadas para avaliar a acurácia do modelo.

Por meio de uma nova análise de correlação de Pearson (r) e de determinação (r^2), as fórmulas para estimativa do RFG (CG, MDRD e CKD-EPI), foram comparadas ao RFG mensurado com o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ para demonstrar qual delas tinha melhor concordância em relação ao exame padrão-ouro. A fórmula que obteve melhor concordância foi utilizada para elaborar um novo modelo, também com o objetivo de prever o valor aproximado do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ pós-operatório.

Os valores dos níveis descritivos (p) e dos intervalos de confiança (IC) foram considerados significativos quando $p < 0,05$ e $\text{IC} > 95\%$. As análises foram realizadas utilizando os programas Microsoft Excel v14 (Microsoft Inc. 2011), SPSS v20 (IBM SPSS Inc. 2011) e STATA v14 (StataCorp 2015).

4. RESULTADOS

4.1. Epidemiologia das patologias renais no presente estudo

No total foram avaliados 270 pacientes, 92 no HC-FMUSP e 178 no ICESP entre Abril de 2014 e Janeiro de 2018. Destes, 165 pacientes foram considerados aptos a participar do estudo, sendo que 107 completaram o estudo (Figura 3).

Figura 3. Organograma dos pacientes avaliados durante o estudo.

* Tumor avançado ou metastático; Neoplasias de outro sítio primário; Rim contralateral com patologia; IRC dialítica; Recusa em participar do estudo.

** Exames pré-operatórios incompletos; Mudança de conduta; Não realizaram a nefrectomia; Perda de seguimento pós-operatório; Óbito.

Dos 105 pacientes excluídos na avaliação inicial, 71 apresentavam tumor avançado ou metastático, 24 apresentavam patologias no rim contralateral (litíase, estenose de JUP, tumores renais sincrônicos ou história prévia de nefrectomia parcial), 4 tinham outros tumores primários tratados recentemente ou ainda em tratamento, 3 já realizavam hemodiálise ou diálise peritoneal e 3 recusaram-se a participar do estudo. Dos 58 pacientes que não completaram o protocolo, 32 não realizaram todos os exames pré-operatórios, em 6 casos a conduta inicial mudou no intuito de preservar o rim (pieloplastia ou ureterocalicoanastomose em rins com baixa função ou nefrectomia parcial em tumores complexos), 5 não apresentaram condições clínicas de realizar a nefrectomia ou recusaram a realizar a cirurgia (pacientes com déficit cognitivo ou institucionalizados), 12 realizaram a cirurgia mas não realizaram os exames de controle pós-operatórios, 3 evoluíram a óbito durante o seguimento (todos estes últimos realizaram nefrectomia radical devido a neoplasia renal).

Com relação às patologias que indicaram a nefrectomia, 40 pacientes apresentavam rins com baixa função e litíase, 11 e 10 pacientes tinham o diagnóstico de estenose de JUP e ureteral, respectivamente, 37 e 2 pacientes apresentavam neoplasias renais e uroteliais, respectivamente e 7 pacientes apresentavam outras indicações benignas (4 com atrofia renal e hipertensão renovascular, 1 com endometriose ureteral e 2 com tuberculose renal sem outras alterações do trato urinário). A distribuição das patologias renais está detalhada na Figura 4.

Figura 4. Patologias que justificaram a nefrectomia

*Outros benignos: endometriose, hipertensão renovascular com atrofia renal, tuberculose

4.2. Dados demográficos e variáveis clínicas

A idade e IMC médios dos pacientes analisados foram de 53,6 ($\pm$ 13,9) anos e 27,6 ($\pm$ 6,0) Kg/m², respectivamente, sendo que 66,4% eram do sexo feminino e 29,0% da raça negra. Em relação às características clínicas pré-existentes, 63 (58,9%) pacientes eram hipertensos, 21 (19,6%) eram diabéticos, 29 (27,1%) eram dislipidêmicos e 42 (39,2%) tinham história de tabagismo. A função relativa no DMSA do rim afetado por alguma das patologias estudadas teve um valor mediano de 7% (IQR 2 – 35) e o valor médio do RFG global pré-operatório medido pelo ⁵¹Cr-EDTA foi de 70,3 ($\pm$ 21,5) ml/min/1,73m². A estratificação da condição clínica e das comorbidades segundo a classificação de ASA e índice de Charlson estão detalhadas na Tabela 6.

Tabela 6. Dados demográficos e clínicos pré-operatórios.

<i>Variável</i>	<i>Valor</i>
Número de pacientes	107
Idade, anos ($\pm$ DP)	53,6 (13,9)
Gênero, feminino (%)	71 (66,4)
Raça, negra (%)	31 (29,0)
IMC, Kg/m ² ($\pm$ DP)	27,6 (6,0)
HAS, N (%)	63 (58,9)
DM, N (%)	21 (19,6)
DLP, N (%)	29 (27,1)
Tabagismo, N (%)	42 (39,2)
Lado afetado, esquerdo (%)	62 (57,9)
DMSA do rim afetado, % (IQR)	7 (2 – 35)
⁵¹ Cr-EDTA pré-operatório, ml/min/1,73m ² ($\pm$ DP)	70,3 (21,5)
Classificação de ASA, N (%)	
1	32 (29,9)
2	62 (57,9)
3	13 (12,2)
Índice de Charlson, N (%)	
0 – 2	77 (72,0)
$\geq$ 3	30 (28,0)

DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corpórea; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; DLP, dislipidemia; IQR, *interquartile range*; ASA, *American Society of Anesthesiologists*.

4.3. Análise dos fatores pré-operatórios associados à queda absoluta do RFG e elaboração do modelo preditivo

Análises de regressão linear univariada foram realizadas utilizando-se as variáveis clínicas pré-operatórias de relevância com o objetivo de avaliar os possíveis fatores de risco associados à queda absoluta do RFG, mensurado pelo ⁵¹Cr-EDTA no pós-operatório. A Tabela 7 mostra o coeficiente de correlação de cada variável.

Tabela 7. Análises de Regressão Linear Univariada

<i>Variável</i>	<i>Coefficiente de Correlação</i>	<i>Intervalo de Confiança</i>	<i>p</i>
Idade*	-0,93	-1,16 – -0,69	< 0,001
Gênero, feminino †	5,05	-3,55 – 13,65	0,25
Raça, negra †	0,91	-8,10 – 9,94	0,84
IMC*	-0,17	-0,85 – 0,51	0,62
HAS†	-17,31	-24,92 – -9,69	< 0,001
DM†	-11,43	-21,50 – -1,37	0,03
DLP†	-13,63	-22,45 – -4,80	0,003
Tabagismo†	-5,48	-13,80 – 2,82	0,19
DMSA do rim afetado*	-0,44	-0,65 – -0,23	< 0,001
⁵¹ Cr-EDTA pré-operatório*	0,72	0,58 – 0,85	< 0,001

* Pearson; † Spearman

IMC, índice de massa corpórea; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; DLP, dislipidemia.

As variáveis que obtiveram um valor de $p < 0,2$ foram selecionadas para a análise de regressão linear multivariada. O objetivo foi identificar quais eram os fatores de risco independentes associados à evolução do RFG no pós-operatório. A análise demonstrou que a idade ($p=0,008$) e o DMSA ($p < 0,001$) do rim afetado são fatores de risco para piora da função renal, isto é, quanto maior a idade e o DMSA do rim afetado, maior a queda da função renal, enquanto o ⁵¹Cr-EDTA pré-operatório ($p < 0,001$) é um fator de proteção, isto é, quanto maior o RFG pré-operatório, menor a queda do RFG pós-operatório. Os resultados da análise multivariada estão demonstrados na Tabela 8.

Tabela 8. Análise de Regressão Linear Multivariada

<i>Variável</i>	<i>Coefficiente de Correlação</i>	<i>Intervalo de Confiança</i>	<i>p</i>
Idade	-0,29	-0,50 – -0,07	0,008
HAS	-2,55	-8,00 – 2,91	0,35
DM	-0,28	-6,28 – 5,72	0,92
DLP	4,25	-1,67 – 10,18	0,15
Tabagismo	0,34	-4,29 – 4,98	0,88
DMSA do rim afetado	-0,42	-0,58 – -0,26	< 0,001
⁵¹ Cr-EDTA pré-operatório	0,67	0,55 – 0,79	< 0,001

HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; DLP, dislipidemia.

A partir desta análise, foi possível elaborar um modelo matemático utilizando as variáveis significativas no intuito de estimar o RFG após 6 meses da cirurgia. Para avaliar a acurácia entre os valores do RFG pós-operatórios estimados pela modelo em relação aos realmente mensurados com o ⁵¹Cr-EDTA, calculou-se o coeficiente de correlação de Pearson, que demonstrou um valor de $r = 0,85$ e o de determinação, que demonstrou um valor de $r^2 = 0,73$, ambos com $p < 0,001$. A interação entre os valores estudados está demonstrada na Figura 5. Para facilitar o seu uso, este modelo matemático estará disponível online, com acesso aberto, em versões na língua portuguesa e inglesa, através dos links abaixo.

$$^{51}\text{Cr-EDTA pós-operatório} = 37,9 - (0,29 \times \text{Idade}) - (0,42 \times \text{DMSA rim afetado}) + (0,67 \times ^{51}\text{Cr-EDTA pré-operatório})$$

Versão em Português: <https://urowsp.hc.fm.usp.br/formulario/calculadoraEDTA.aspx>

Versão em Inglês: <https://urowsp.hc.fm.usp.br/formulario/EDTAcalculator.aspx>

Figura 5. Correlação entre os valores reais do ^{51}Cr -EDTA pós-operatório com os valores estimados pelo modelo matemático utilizando o ^{51}Cr -EDTA pré-operatório.

4.4. Análise da correlação entre o ^{51}Cr -EDTA e as equações de estimativa do ritmo de filtração glomerular

O RFG foi estimado por meio das equações CG, MDRD e CKD-EPI, que utilizam o valor da creatinina sérica, tanto no pré como no pós-operatório, assim como foi mensurado diretamente pelo ^{51}Cr -EDTA nos dois períodos. Os valores médios do RFG encontram-se na Tabela 9. Nenhum paciente incluído no protocolo necessitou de diálise no período pós-operatório.

Tabela 9. Valores médios do RFG estimados e mensurados

<i>Método, ml/min/1,73m²</i>	<i>Pré-operatório (±DP)</i>	<i>Pós-operatório (±DP)</i>
Cockcroft-Gault	80,8 (28,3)	70,3 (27,8)
MDRD	72,7 (21,6)	61,1 (19,6)
CKD-EPI	77,3 (22,3)	65,4 (21,8)
⁵¹ Cr-EDTA	70,3 (21,5)	62,7 (21,2)

DP, desvio padrão; MDRD, *modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; ⁵¹Cr-EDTA, ⁵¹Cr-Ethylene Diamine Tetra-acetic

A partir dos valores de ⁵¹Cr-EDTA obtidos no pré e pós-operatório, realizou-se uma análise de correlação de Pearson e de determinação com o objetivo de avaliar qual das fórmulas mais utilizadas para estimativa do RFG a partir da creatinina sérica tinha melhor concordância com o exame padrão ouro e portanto, maior valor no uso clínico diário. A partir desta análise, demonstrou-se que a fórmula CKD-EPI apresentava os melhores coeficientes de correlação (r) e determinação (r^2) com o ⁵¹Cr-EDTA nesta coorte estudada. A segunda fórmula com melhor acurácia foi a MDRD e por último a CG. As Figuras 6, 7 e 8 mostram os gráficos com os resultados de cada fórmula.

Figura 6. Correlação entre os valores do ⁵¹Cr-EDTA com os valores do RFG estimados pela equação CKD-EPI.

Figura 7. Correlação entre os valores do ^{51}Cr -EDTA com os valores do RFG estimados pela equação MDRD.

Figura 8. Correlação entre os valores do ^{51}Cr -EDTA com os valores do RFG estimados pela equação CG.

Uma vez que a medida do RFG por meio do ^{51}Cr -EDTA ainda não está amplamente disponível na prática clínica diária, foram utilizados os valores do RFG obtidos a partir da fórmula CKD-EPI para elaborar um novo modelo também com o objetivo de prever o valor aproximado do ^{51}Cr -EDTA pós-operatório. Este modelo obteve um valor de correlação de Pearson (r) igual a 0,75 e de determinação (r^2) igual a 0,56, ambos com $p < 0,001$. Esta fórmula também está disponível online, com acesso aberto, em versões na língua portuguesa e inglesa, através dos links abaixo e o gráfico de interação entre os valores estudados está demonstrado na Figura 9.

$$^{51}\text{Cr-EDTA pós-operatório} = 52,4 - (0,40 \times \text{Idade}) - (0,36 \times \text{DMSA rim afetado}) + (0,48 \times \text{CKD-EPI pré-operatório})$$

Versão em Português: <https://urossp.hc.fm.usp.br/formulario/calculadoraCKD-EPI.aspx>

Versão em Inglês: <https://urossp.hc.fm.usp.br/formulario/CKD-EPIcalculator.aspx>

Figura 9. Correlação entre os valores reais do ^{51}Cr -EDTA pós-operatório com os valores estimados pelo modelo matemático utilizando a equação CKD-EPI.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como proposta a superação de diversas limitações existentes nos trabalhos anteriores. Além das vantagens de ter um desenho prospectivo, foi o primeiro trabalho que avaliou fatores de risco para piora da função renal associada à nefrectomias no qual foi utilizado um método de referência na medida do RFG, neste caso o $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Este estudo também conseguiu demonstrar a influência do DMSA do rim retirado na função renal pós-operatória, fator pouco explorado na literatura até a presente data. Além disso, conseguiu mostrar que a idade na cirurgia e o RFG pré-operatório são fundamentais na evolução da função renal após a nefrectomia. E no intuito de utilizar essas informações na prática diária, propôs modelos que estimam o RFG pós-operatório utilizando apenas variáveis pré-operatórias e que serão disponibilizados com acesso aberto a toda a comunidade médica.

Nesta análise, 63,6% das nefrectomias foram devidas a causas benignas, sendo a litíase renal a doença de maior prevalência (37,4% do total). Neste grupo de pacientes a idade média foi de 53,6 ($\pm 13,9$) anos, a função diferencial no DMSA do rim retirado foi igual a 7 (2 – 35) % e o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ pré-operatório teve o valor médio de 70,6 ($\pm 21,5$) ml/min/1,73m². As análises univariadas mostraram que diversos fatores, incluindo idade, HAS, DM, DLP, tabagismo, DMSA e $^{51}\text{Cr-EDTA}$ pré-operatórios poderiam estar associados à evolução do RFG após as nefrectomias. Esses fatores já foram identificados em estudos retrospectivos como potenciais variáveis influenciadoras,^{32, 59, 60, 64, 80, 81, 89} mas destaca-se o fato de que esses estudos utilizaram somente a creatinina sérica ou o RFG estimado para avaliar a função renal do paciente. Além disso, suas metodologias são heterogêneas (por ex.: alguns estudaram apenas nefrectomias para doação, outros apenas nefrectomias radicais enquanto outros avaliaram nefrectomias radicais e parciais simultaneamente; uma

parte incluiu pacientes com IRC pré-nefrectomia, outros não; etc.) e seus resultados foram muito distintos, isto é, variáveis significativamente associadas à piora da função renal em alguns estudos não alcançaram os mesmos níveis de significância em outros, ou inclusive nem foram estudadas. Em um dos maiores estudos populacionais já publicados sobre o tema, Klarenbach et al.³² estudaram 1.151 pacientes submetidos a nefrectomia radical em Alberta, Canadá, e identificaram efeitos adversos relacionados à função renal (IRC, insuficiência renal rapidamente progressiva ou diálise) em 10,5% dos pacientes após 32 meses da cirurgia. Diversos fatores de risco, que incluem muitos daqueles achados no presente estudo, foram associados a efeitos deletérios da função renal: idade avançada, RFG pré-operatório reduzido, DM, HAS, proteinúria e doença cardiovascular pré-existente.

No entanto, a análise multivariada do presente estudo demonstrou que a idade ($p=0,008$), o DMSA do rim afetado ($p<0,001$) e o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ($p<0,001$) pré-operatórios foram as variáveis que mantiveram-se estatisticamente significativas e foram consideradas como fatores de risco independentes relacionadas à evolução do rim contralateral no pós-operatório. Estes achados foram semelhantes ao do estudo de Funahashi et al.⁶⁴, no qual os autores conseguiram demonstrar a relação da função de rins submetidos a nefrectomias, medida pelo DMSA, com a hipertrofia compensatória do rim contralateral. Foram analisados 142 pacientes submetidos à nefrectomia por causas benignas (16%) e malignas (84%), e foi demonstrado que a hipertrofia do rim remanescente foi diretamente proporcional à função do rim removido e inversamente proporcional à idade, isto é, quanto maior o valor no DMSA do rim afetado e menor a idade do paciente, maior a hipertrofia compensatória.

Mason et al.⁹⁰ estudaram as possíveis variáveis associadas à piora da função renal em um estudo multicêntrico que incluiu 714 pacientes submetidos a nefrectomia

radical e demonstraram que após um seguimento de 26 meses, a idade avançada e um baixo RFG estimado no pré-operatório foram identificadas como variáveis de risco independentes. Benoit et al.⁸⁵ encontraram resultados semelhantes ao demonstrar que a quanto maior a idade e quanto menor o RFG estimado no pré-operatório, maior o risco de evolução desfavorável da função renal em 202 pacientes submetidos à nefrectomia total para doação. Além destes, outros trabalhos^{59, 60, 80, 81} sugerem que estas variáveis tem um papel importante ao avaliar pacientes que serão submetidos à nefrectomia e o presente estudo confirma estes achados.

Estes resultados permitiram a elaboração de um modelo que estima o valor do ⁵¹Cr-EDTA seis meses após a nefrectomia e que apresentou um coeficiente de correlação de Pearson (r) igual a 0,85, indicando uma correlação forte⁹¹ entre os valores obtidos pelo modelo e os valores reais do ⁵¹Cr-EDTA pós-operatório. Esta ferramenta tem um grande potencial na prática clínica, pois pode permitir um melhor aconselhamento dos pacientes no pré-operatório e identificar aqueles que tem um maior risco de evoluir desfavoravelmente após a cirurgia.

Além disso, o presente estudo teve como objetivo secundário, avaliar qual das fórmulas clássicas para estimativa do RFG (CG, MDRD e CKD-EPI) apresentava melhor concordância com um dos exames radioisotópicos considerados padrão-ouro (⁵¹Cr-EDTA). A análise demonstrou que a equação CKD-EPI obteve os melhores resultados, apresentando um coeficiente de correlação de Pearson (r) igual a 0,73, o que demonstra uma correlação forte, enquanto as fórmulas MDRD e CG apresentaram correlações consideradas moderadas (r = 0,69 e 0,66, respectivamente). Este achado é compatível ao estudo original no qual Levey et al.⁷⁹ compararam a clássica fórmula MDRD e a recém-desenvolvida CKD-EPI com um método radioisotópico (no caso o ¹²⁵I-Iotalamato) e demonstraram que a nova fórmula tinha

uma melhor acurácia tanto em pacientes com IRC ($\text{RFG} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$) como em pacientes com função renal preservada, semelhante à população do presente estudo.

Após identificar que a fórmula CKD-EPI também apresentava melhor concordância em relação ao $^{51}\text{Cr-EDTA}$, um novo modelo foi proposto no qual o valor do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ pré-operatório foi substituído pelo valor do CKD-EPI pré-operatório. A razão desta nova análise baseia-se no fato do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ainda não estar amplamente disponível na prática clínica diária, o que dificulta a utilização do modelo original do protocolo de pesquisa. Por outro lado, o cálculo do RFG por meio da fórmula CKD-EPI é simples e necessita apenas de poucas informações clínicas e da medida da creatinina sérica do paciente. Ao comparar os resultados do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ pós-operatório estimados pelo modelo alternativo com os valores reais do exame no sexto mês pós-cirurgia, demonstrou-se um coeficiente de correlação de Pearson (r) igual a 0,75, também indicando uma correlação forte entre os valores, entretanto menor que o modelo original.

Apesar dos importantes achados, este protocolo de pesquisa apresentou algumas limitações. O número de pacientes estudados, embora substancial para um estudo prospectivo, pode ser considerado relativamente baixo para que o poder das análises pudessem ter melhores medidas de acurácia e como em todo estudo prospectivo, a perda de pacientes tanto no pré como no pós-operatório foi significativa. Outro fator que pode ser considerado uma limitação é o caráter heterogêneo da população estudada, mas como o objetivo do estudo foi desenvolver um modelo universal e que pudesse ser utilizados em todas as situações, este fator deveria estar presente no desenho do protocolo. Por fim, o protocolo não incluiu a análise da proteinúria medida em amostra de urina de 24h devido aos erros inerentes

da coleta e a chance de aumentar a perda de pacientes aptos para análise por falta de dados pré-operatórios.

Os resultados e ferramentas derivados deste estudo demonstram um grande potencial na prática médica, principalmente de urologistas e nefrologistas. No entanto, estes achados devem idealmente ser validados em uma nova e maior coorte multicêntrica de pacientes, o que permitirá sua calibração e aumento da acurácia do modelo. Como perspectiva futura, os autores esperam seguir a mesma linha de pesquisa, aumentando o número de pacientes nas instituições originais e promovendo parcerias com outros centros que dispõem de métodos radioisotópicos para aferição do RFG, com o objetivo de fortalecer o poder do modelo e permitir uma maior disseminação do mesmo na comunidade médica.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que a idade, o DMSA e o ^{51}Cr -EDTA pré-operatórios estão significativamente associados à evolução da função renal após nefrectomias unilaterais. Estes achados possibilitaram a construção de um modelo matemático, a partir das variáveis pré-operatórias, que estima o RFG seis meses após a nefrectomia.

Além disso, demonstrou que dentre as equações mais utilizadas para a estimativa do RFG a partir dos valores da creatinina sérica, a CKD-EPI obteve melhor concordância com o ^{51}Cr -EDTA nesta coorte de pacientes.

7. ANEXOS

Anexo A: Carta de aprovação da CAPPesq – HC-FMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: IMPACTO DA NEFRECTOMIA UNILATERAL NA FUNÇÃO RENAL PÓS-OPERATÓRIA E NO RIM REMANESCENTE: ESTUDO PROSPECTIVO.

Pesquisador Responsável: Ricardo Jordão Duarte

Versão: 1

Pesquisador Executante: Hiury Silva Andrade

CAAE: 26779114.1.0000.0068

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11808

Número do Parecer: 569.279

Data da Relatoria: 26/03/2014

Apresentação do Projeto: Estudo prospectivo, observacional em que será avaliada a função renal pré e pós operatória, por meio de cintilografia renal (DMSA) e clearance de creatinina pela mensuração da creatinina urinária de 24h e 51- EDTA. -função pouco ou moderadamente reduzida, em decorrência de neoplasias renais ou uroteliais.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a influência no rim contralateral da exérese de rins excluídos ou pouco funcionantes, em decorrência de doenças benignas

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco moderado, relacionado com a cirurgia e a doença estudada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Nenhum

Recomendações: Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 27 de Março de 2014

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B: Carta de aprovação do Núcleo de Pesquisas - ICESP

São Paulo, 26 de janeiro de 2017.

Registro: NP 932/2016

Ref. Solicitação de execução de estudo: **Impacto da nefrectomia unilateral na função renal pós-operatória e no rim remanescente: estudo prospectivo**

Pesquisador Responsável: Dr. Ricardo Jordão Duarte
Pesquisador Executante: Dr. Hilary Silva Andrade

CONSIDERAÇÕES

O estudo visa avaliar de maneira prospectiva, em seguimento de médio prazo, os fatores prognósticos pré-operatórios que podem influenciar a evolução da função renal no pós-operatório de nefrectomias unilaterais radicais ou totais, estabelecendo uma fórmula para estimar o ritmo de filtração glomerular e um nomograma que indique o risco de insuficiência renal nesses pacientes. O estudo clínico será realizado na Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC- FMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início das atividades relacionadas ao estudo:

- Apresentar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da **FMUSP** para execução no ICESP conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde;
- Enviar anualmente o *status* ou relatório do estudo. Projetos sem informações por mais de 1 ano serão cancelados automaticamente e impedirá a submissão de novos projetos pelos investigadores;
- Enviar anualmente a relação de pacientes incluídos no estudo;
- Enviar resultados do projeto (publicações, defesa de tese, apresentação em congressos e outros);

Informamos que sua solicitação foi **DEFERIDA**

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral
Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral
ICESP

Versão 1.2 11 de julho de 2016

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel.: 11 3893.2000 - www.icesp.org.br

Anexo C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Impacto da Nefrectomia Unilateral na Função Renal Pós-operatória e no Rim Remanescente: Estudo Prospectivo.**
PESQUISADOR: **Dr. Hiury Silva Andrade**
CARGO/FUNÇÃO: Médico / Urologia / Pós-Graduação na Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: 129266
ORIENTADOR: **Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte**
CARGO/FUNÇÃO: Professor Livre-Docente pelo Departamento de Cirurgia na Disciplina de Urologia da Universidade de São Paulo
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: 47864
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central
2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: **RISCO MÍNIMO**
3. DURAÇÃO DA PESQUISA: **6 meses**

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

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

1 – O Sr. ou Sra. tem uma doença que afeta o funcionamento normal de um dos seus rins. Existem diversos tipos de doenças que prejudicam os rins, sendo que as mais comuns são infecções ou obstruções crônicas, alterações vasculares ou tumores. Essas doenças normalmente causam sintomas, como: dor nas costas, infecções, febre ou sangramentos na urina. Para decidir qual será o melhor tratamento, o Sr./Sra. deverá realizar uma série de exames, dentre eles: exames de sangue, exames de urina, tomografias e cintilografias. Com os resultados destes exames, os médicos escolhem qual o tratamento adequado para cada pessoa. Em alguns casos, esse tratamento é a retirada completa do rim afetado. Essa retirada é feita por meio de uma cirurgia, onde a pessoa é anestesiada e permanece inconsciente durante toda a operação, sem sentir qualquer tipo de dor. Após sua recuperação e alta do hospital, você deverá continuar seu seguimento no ambulatório, com consultas e exames periódicos.

Como o Sr./Sra. possui o outro rim normal, esperamos que este rim mantenha todas as funções necessárias para o bom funcionamento do seu organismo. Durante os retornos, iremos avaliar seus exames e acompanhar a evolução e resposta do rim que permaneceu. E caso apareça alguma alteração, ela será prontamente tratada conforme a necessidade.

O objetivo desse estudo é justamente acompanhar com exames periódicos como se comportará seu rim que não é doente após a retirada daquele com doença. Com isso, esperamos conseguir entender melhor a evolução dessas doenças que afetam os rins e assim melhorar o acompanhamento de pacientes que necessitem sua retirada.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária na pesquisa. A recusa em participar não mudará seu tratamento, nem sua posição na lista de espera para cirurgia e nem seu acompanhamento em nosso serviço.

2 – Serão realizado exames no pré-operatório que consistem em:

- a) Exames de sangue, para avaliar o funcionamento dos rins.
- b) Exames de urina, para avaliar a existência de alterações causadas pela doença.
- c) Tomografia computadorizada, para avaliar a forma e as alterações presentes nos rins.
- d) Cintilografia renal, para avaliar a função de cada rim em separado.

Todos estes exames já são solicitados normalmente antes da cirurgia e pacientes que não fazem parte do estudo também realizam os mesmos exames. Todos os exames são gratuitos e cobertos pelo SUS.

No pós-operatório esses exames serão repetidos, em datas determinadas para estudar o rim que permaneceu e como está seu funcionamento. Normalmente esses exames não são realizados em todos os pacientes, mas serão feitos no caso do Sr./Sra.

3 – Os exames de sangue serão coletados no laboratório central do HCFMUSP através da punção de uma veia periférica, normalmente do antebraço.

Os exames de urina serão coletados no laboratório central do HCFMUSP em um recipiente específico. Será necessária a coleta de toda a urina durante o período de um dia (24 horas).

A tomografia computadorizada é realizada no Instituto de Radiologia do HCFMUSP em um aparelho que capta imagens do corpo utilizando radiação. É utilizada uma dose baixa de radiação, que não traz riscos a saúde do paciente. Em alguns casos será necessária a aplicação de um líquido em uma veia periférica. Esse líquido se chama contraste e é usado para ver melhor os órgãos dentro do corpo da pessoa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

A cintilografia também é um exame que avalia os órgãos do corpo. É realizada no Instituto de Medicina Nuclear do HCFMUSP. Neste estudo, os órgãos estudados serão os rins. Também é realizada por um aparelho, sendo necessária a injeção de um líquido, parecido com o contraste. Mas, diferente da tomografia, este exame não precisa de radiação.

4 – Os riscos associados aos exames de sangue são baixos e iguais aos de qualquer exame com este tipo de coleta (dor no local da punção e hematoma – tratamento com curativo, cuidados locais, medicações para dor e infecção se necessários).

Os riscos relacionados ao exame de urina são mínimos (infecção – tratamento com medicações se necessário).

Os exames de imagem serão realizados de forma rotineira, oferecendo riscos mínimos à sua saúde: tomografia de abdome (sem contraste: risco mínimo pela baixa dose de radiação; com contraste: risco mínimo pela baixa dose de radiação, risco baixo de alergia a contraste); cintilografia renal (risco mínimo de reação alérgica aos radiofármacos); todos os riscos serão novamente ressaltados pela equipe da radiologia, serão prevenidos da melhor maneira possível, e tem tratamento específico definido e estabelecido pelo Departamento de Radiologia.

O risco de complicação por causa dos exames acima é muito baixo. Além disso, esse baixo risco é o mesmo de um paciente que não está participando do estudo. O estudo não traz riscos adicionais ao senhor por estar participando do protocolo de pesquisa. Independente de aceitar ou não fazer parte do estudo, o senhor terá o tratamento completo necessário para sua doença.

5 – Caso aceite participar do estudo, o Sr./Sra. realizará exames adicionais após a cirurgia que permitirão saber como seu rim funcionará sozinho. Além disso, poderá trazer benefícios para outros pacientes que precisaram realizar a mesma cirurgia que o senhor. Caso o senhor não queira participar do protocolo de pesquisa, saiba que seu tratamento será igual ao de quem participa, pois o protocolo não altera o tipo de tratamento.

6 – Não existem procedimentos alternativos que possam ser mais vantajosos ao senhor.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, o Sr./Sra. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é o Dr. Hiury Silva Andrade que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Jardim América, São Paulo - SP, 05403-000 / Telefone: (11) 2661-6000 Ramal 7990. Se o Sr./Sra. tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – Tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – É garantida a liberdade para retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 – O Sr./Sra. tem o direito de confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10 – O Sr./Sra. tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – O Sr./Sra. não terá despesas em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 – Nós nos comprometemos em utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Impacto da Nefrectomia Unilateral na Função Renal Pós-operatória e no Rim Remanescente: Estudo Prospectivo**.

Eu discuti com o Dr. Hiury Silva Andrade minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

Anexo D: Carta de concessão da CAPES – Bolsa para Doutorado Sanduíche no Exterior realizado na Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA.

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
SBN, Quadra 02, lote 06, Bloco L
70.040-020 - Brasília, DF
Brasil

May 14, 2014

TO WHOM IT MAY CONCERN

We hereby certify that Mr./Mrs. **HIURY SILVA ANDRADE** has been awarded a scholarship from the CAPES Foundation, an agency under the Ministry of Education of Brazil, in order to conduct part of his doctoral research as a Visiting Graduate Student at **CLEVELAND CLINIC FOUNDATION**.

The scholarship includes:

- . up to 12 monthly stipends of US\$ 1.300,00;
- . a one-time settling-in allowance of US\$ 1300,00;
- . a health insurance allowance, paid directly to the grantee, of US\$ 1080,00 /concession period;
- . displacement allowance towards the cost of travel for the itinerary below:

SÃO PAULO (BR) /CLEVELAND (US) /SÃO PAULO (BR) ;

The scholarship is valid from July/2014 to June/2015.

Sincerely,

Andréa Germano
LUIS FILIPE DE MIRANDA GROCHOCKI

General Coordinator of Scholarships Abroad

This document is public and does not need signature recognition - Article 19, interpolated proposition II, Federal Constitution of Brazil.

Andréa Carvalho Vieira Germano
Coordenadora Geral de Bolsas e Projetos
Substituta
Portaria nº 38, de 13 de março de 2014.

8. REFERÊNCIAS

1. Singh I, S. J., Assimios DG: Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction. In: Campbell-Walsh Urology, 10th edition ed. Edited by N. A. Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, pp. 1087 - 1121, 2012
2. Gupta, N. P., Hemal, A. K., Mishra, S. et al.: Outcome of retroperitoneoscopic nephrectomy for benign nonfunctioning kidney: a single-center experience. *J Endourol*, **22**: 693, 2008
3. Vaughan, E. D., Jr., Sorenson, E. J., Gillenwater, J. Y.: The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. *Invest Urol*, **8**: 78, 1970
4. Allen, J. T., Vaughan, E. D., Jr., Gillenwater, J. Y.: The effect of indomethacin on renal blood flow and uretral pressure in unilateral ureteral obstruction in awake dogs. *Invest Urol*, **15**: 324, 1978
5. Harris, R. H., Yarger, W. E.: Renal function after release of unilateral ureteral obstruction in rats. *Am J Physiol*, **227**: 806, 1974
6. Arendshorst, W. J., Finn, W. F., Gottschalk, C. W.: Nephron stop-flow pressure response to obstruction for 24 hours in the rat kidney. *J Clin Invest*, **53**: 1497, 1974
7. Dal Canton, A., Corradi, A., Stanziale, R. et al.: Glomerular hemodynamics before and after release of 24-hour bilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*, **17**: 491, 1980
8. Graham, J. B.: Recovery of kidney after ureteral obstruction. *JAMA*, **181**: 993, 1962
9. Better, O. S., Arieff, A. I., Massry, S. G. et al.: Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months' duration in man. *Am J Med*, **54**: 234, 1973

10. Rose, J. G., Gillenwater, J. Y., Wyker, A. T.: The recovery of function of chronically obstructed and infected ureters. *Invest Urol*, **13**: 125, 1975
11. Gillenwater, J. Y., Westervelt, F. B., Jr., Vaughan, E. D., Jr. et al.: Renal function after release of chronic unilateral hydronephrosis in man. *Kidney Int*, **7**: 179, 1975
12. Ravanan, R., Tomson, C. R.: Natural history of postobstructive nephropathy: a single-center retrospective study. *Nephron Clin Pract*, **105**: c165, 2007
13. Scales, C. D., Jr., Smith, A. C., Hanley, J. M. et al.: Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*, **62**: 160, 2012
14. Marchini, G. S., Mello, M. F., Levy, R. et al.: Contemporary Trends of Inpatient Surgical Management of Stone Disease: National Analysis in an Economic Growth Scenario. *J Endourol*, **29**: 956, 2015
15. Khan, F., Ahmed, K., Lee, N. et al.: Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nat Rev Urol*, **11**: 629, 2014
16. Jacobs, J. A., Berger, B. W., Goldman, S. M. et al.: Ureteropelvic obstruction in adults with previously normal pyelograms: a report of 5 cases. *J Urol*, **121**: 242, 1979
17. Arap, M. A., Torricelli, F. C., Mitre, A. I. et al.: Lessons from 90 consecutive laparoscopic dismembered pyeloplasties in a residency program. *Scand J Urol*, **47**: 323, 2013
18. Elder, J. S., Stansbrey, R., Dahms, B. B. et al.: Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, **154**: 719, 1995
19. Rosen, S., Peters, C. A., Chevalier, R. L. et al.: The kidney in congenital ureteropelvic junction obstruction: a spectrum from normal to nephrectomy. *J Urol*, **179**: 1257, 2008

20. Tyritzis, S. I., Wiklund, N. P.: Ureteral Strictures Revisited...Trying to See the Light at the End of the Tunnel: A Comprehensive Review. *J Endourol*, 2014
21. Lucarelli, G., Ditunno, P., Bettocchi, C. et al.: Delayed relief of ureteral obstruction is implicated in the long-term development of renal damage and arterial hypertension in patients with unilateral ureteral injury. *J Urol*, **189**: 960, 2013
22. Brandes, S., Coburn, M., Armenakas, N. et al.: Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int*, **94**: 277, 2004
23. Li, L., Lau, W. L., Rhee, C. M. et al.: Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. *Nat Rev Nephrol*, **10**: 135, 2014
24. Znaor, A., Lortet-Tieulent, J., Laversanne, M. et al.: International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*, **67**: 519, 2015
25. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. et al.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, **64**: 9, 2014
26. Gupta, N. P., Ishwar, R., Kumar, A. et al.: Renal tumors presentation: changing trends over two decades. *Indian J Cancer*, **47**: 287, 2010
27. Beaufils, H., Patte, R., Aubert, P. et al.: Renal immunopathology in renal cell carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, **404**: 87, 1984
28. Henriksen, K. J., Meehan, S. M., Chang, A.: Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases. *Am J Surg Pathol*, **31**: 1703, 2007
29. Poletajew, S., Antoniewicz, A. A., Borowka, A.: Kidney removal: the past, presence, and perspectives: a historical review. *Urol J*, **7**: 215, 2010

30. Quality, A. f. H. R. a. In: HCUP Nationwide Inpatient Sample (NIS). Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Rockville, MD, 2007-2009
31. Dulabon, L. M., Lowrance, W. T., Russo, P. et al.: Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. *Cancer*, **116**: 2316, 2010
32. Klarenbach, S., Moore, R. B., Chapman, D. W. et al.: Adverse renal outcomes in subjects undergoing nephrectomy for renal tumors: a population-based analysis. *Eur Urol*, **59**: 333, 2011
33. Choueiri, T. K., Schutz, F. A., Hevelone, N. D. et al.: Thermal ablation vs surgery for localized kidney cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis. *Urology*, **78**: 93, 2011
34. Beisland, C., Medby, P. C., Sander, S. et al.: Nephrectomy - indications, complications and postoperative mortality in 646 consecutive patients. *Eur Urol*, **37**: 58, 2000
35. Hsiao, W., Pattaras, J. G.: Not so "simple" laparoscopic nephrectomy: outcomes and complications of a 7-year experience. *J Endourol*, **22**: 2285, 2008
36. Assimos, D., Krambeck, A., Miller, N. L. et al.: Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. *J Urol*, 2016
37. Assimos, D., Krambeck, A., Miller, N. L. et al.: Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II. *J Urol*, 2016
38. Oberlin, D. T., McGuire, B. B., Pilecki, M. et al.: Contemporary national surgical outcomes in the treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Urology*, **85**: 363, 2015

39. Smith, A. D.: Management of iatrogenic ureteral strictures after urological procedures. *J Urol*, **140**: 1372, 1988
40. Mao, S., Jiang, H., Wu, Z. et al.: Urolithiasis: the most risk for nephrectomy in nonrenal tumor patients. *J Endourol*, **26**: 1356, 2012
41. Naeem, M., Anwar, K.: Iatrogenic injuries of renal pelvis and ureter following open surgery for urolithiasis. *J Pak Med Assoc*, **51**: 282, 2001
42. Tran, H., Arsovska, O., Paterson, R. F. et al.: Evaluation of risk factors and treatment options in patients with ureteral stricture disease at a single institution. *Can Urol Assoc J*, **9**: E921, 2015
43. Colli, J., Sartor, O., Grossman, L. et al.: Underutilization of partial nephrectomy for stage T1 renal cell carcinoma in the United States, trends from 2000 to 2008. A long way to go. *Clin Genitourin Cancer*, **10**: 219, 2012
44. Patel, S. G., Penson, D. F., Pabla, B. et al.: National trends in the use of partial nephrectomy: a rising tide that has not lifted all boats. *J Urol*, **187**: 816, 2012
45. Scosyrev, E., Messing, E. M., Sylvester, R. et al.: Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol*, **65**: 372, 2014
46. Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E. et al.: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, **139**: 137, 2003
47. Coresh, J., Astor, B. C., Greene, T. et al.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, **41**: 1, 2003

48. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D. et al.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, **351**: 1296, 2004
49. Weiner, D. E., Tighiouart, H., Amin, M. G. et al.: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*, **15**: 1307, 2004
50. Levey, A. S., de Jong, P. E., Coresh, J. et al.: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*, **80**: 17, 2011
51. Ritz, E., Orth, S. R.: Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **341**: 1127, 1999
52. Klag, M. J., Whelton, P. K., Randall, B. L. et al.: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*, **334**: 13, 1996
53. Gyebi, L., Soltani, Z., Reisin, E.: Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Curr Hypertens Rep*, **14**: 177, 2012
54. Haider, D. G., Peric, S., Friedl, A. et al.: Kidney biopsy in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol*, **76**: 180, 2011
55. Indudhara, R., Kenney, Bueschen, A. J. et al.: Live donor nephrectomy in patients with fibromuscular dysplasia of the renal arteries. *J Urol*, **162**: 678, 1999
56. Timsit, M. O., Nguyen, K. N., Rouach, Y. et al.: Kidney function following nephrectomy: similitude and discrepancies between kidney cancer and living donation. *Urol Oncol*, **30**: 482, 2012
57. Delanaye, P., Weekers, L., Dubois, B. E. et al.: Outcome of the living kidney donor. *Nephrol Dial Transplant*, **27**: 41, 2012

58. Huang, W. C., Levey, A. S., Serio, A. M. et al.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, **7**: 735, 2006
59. Barlow, L. J., Korets, R., Laudano, M. et al.: Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. *BJU Int*, **106**: 489, 2010
60. Ohno, Y., Nakashima, J., Ohori, M. et al.: Impact of tumor size on renal function and prediction of renal insufficiency after radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, **186**: 1242, 2011
61. Verma, S., Yadav, S. S., Tomar, V. et al.: Deterioration in the renal function and risk of microalbuminuria after radical, simple and donor nephrectomy: A long-term outcome. *Urol Ann*, **8**: 184, 2016
62. Barri, Y. M., Parker, T., 3rd, Daoud, Y. et al.: Definition of chronic kidney disease after uninephrectomy in living donors: what are the implications? *Transplantation*, **90**: 575, 2010
63. Etafy, M., Saleh, F., Abdel Aal, M. A. et al.: Comparison of renal function following donor nephrectomy versus radical nephrectomy for renal tumor. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, **26**: 238, 2015
64. Funahashi, Y., Hattori, R., Yamamoto, T. et al.: Change in contralateral renal parenchymal volume 1 week after unilateral nephrectomy. *Urology*, **74**: 708, 2009
65. Ben-Haim, S., Sopov, V., Stein, A. et al.: Kidney function after radical nephrectomy: assessment by quantitative SPECT of ^{99m}Tc-DMSA uptake by the kidneys. *J Nucl Med*, **41**: 1025, 2000

66. Ito, K., Nakashima, J., Hanawa, Y. et al.: The prediction of renal function 6 years after unilateral nephrectomy using preoperative risk factors. *J Urol*, **171**: 120, 2004
67. Sorbellini, M., Kattan, M. W., Snyder, M. E. et al.: Prognostic nomogram for renal insufficiency after radical or partial nephrectomy. *J Urol*, **176**: 472, 2006
68. Zorn, K. C., Gong, E. M., Orvieto, M. A. et al.: Comparison of laparoscopic radical and partial nephrectomy: effects on long-term serum creatinine. *Urology*, **69**: 1035, 2007
69. Shemesh, O., Golbetz, H., Kriss, J. P. et al.: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, **28**: 830, 1985
70. Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B. et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, **130**: 461, 1999
71. Blafox, M. D., Aurell, M., Bubeck, B. et al.: Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med*, **37**: 1883, 1996
72. Brochner-Mortensen, J., Giese, J., Rossing, N.: Renal inulin clearance versus total plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA. *Scand J Clin Lab Invest*, **23**: 301, 1969
73. Rahn, K. H., Heidenreich, S., Bruckner, D.: How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens*, **17**: 309, 1999
74. Gaspari, F., Perico, N., Remuzzi, G.: Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl*, **63**: S151, 1997
75. Florkowski, C. M., Chew-Harris, J. S.: Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*, **32**: 75, 2011

76. Brochner-Mortensen, J., Rodbro, P.: Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand J Clin Lab Invest*, **36**: 35, 1976
77. Cockcroft, D. W., Gault, M. H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**: 31, 1976
78. Levey, A. S., Coresh, J., Greene, T. et al.: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, **145**: 247, 2006
79. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H. et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, **150**: 604, 2009
80. Torricelli, F. C., Danilovic, A., Marchini, G. S. et al.: Can we predict which patients will evolve to chronic kidney disease after nephrectomy for cortical renal tumors? *Int Braz J Urol*, **38**: 637, 2012
81. Malcolm, J. B., Bagrodia, A., Derweesh, I. H. et al.: Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy. *BJU Int*, **104**: 476, 2009
82. Praga, M., Hernandez, E., Herrero, J. C. et al.: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int*, **58**: 2111, 2000
83. Yokoyama, M., Fujii, Y., Takeshita, H. et al.: Renal function after radical nephrectomy: development and validation of predictive models in Japanese patients. *Int J Urol*, **21**: 238, 2014
84. Kim, H. L., Shah, S. K., Tan, W. et al.: Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor. *J Urol*, **181**: 2451, 2009

85. Benoit, T., Game, X., Roumiguie, M. et al.: Predictive model of 1-year postoperative renal function after living donor nephrectomy. *Int Urol Nephrol*, **49**: 793, 2017
86. James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L. et al.: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, **311**: 507, 2014
87. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. et al.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, **40**: 373, 1987
88. Fowler, J. E., Jr., Terrell, F. L., Renfro, D. L.: Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. *J Urol*, **156**: 1714, 1996
89. Ahn, J. S., Kim, H. J., Jeon, H. G. et al.: Predictive preoperative factors for renal insufficiency in patients followed for more than 5 years after radical nephrectomy. *Korean J Urol*, **54**: 303, 2013
90. Mason, R., Kapoor, A., Liu, Z. et al.: The natural history of renal function after surgical management of renal cell carcinoma: Results from the Canadian Kidney Cancer Information System. *Urol Oncol*, **34**: 486 e1, 2016
91. Mukaka, M. M.: Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*, **24**: 69, 2012