

THIAGO AUGUSTO CUNHA FERREIRA

**Avaliação de longo prazo da função renal e do comportamento
de cálculos renais em pacientes após nefrectomia por
urolitíase**

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

Programa de Urologia

Orientador: Dr. Alexandre Danilovic

**São Paulo
2023**

THIAGO AUGUSTO CUNHA FERREIRA

**Avaliação de longo prazo da função renal e do comportamento
de cálculos renais em pacientes após nefrectomia por
urolitíase**

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

Programa de Urologia

Orientador: Dr. Alexandre Danilovic

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Thiago Augusto Cunha
Avaliação de longo prazo da função renal e do
comportamento de cálculos renais em pacientes após
nephrectomia por urolitíase / Thiago Augusto Cunha
Ferreira. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.
Orientador: Alexandre Danilovic.

Descritores: 1.Fatores de risco 2.Insuficiência
renal crônica 3.Nephrectomia 4.Tomografia
computadorizada por raios X 5.Urolitíase 6.Taxa de
filtração glomerular

USP/FM/DBD-213/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A Deus, fonte de toda sabedoria e inspiração. Agradeço por Sua infinita graça e pelo dom do conhecimento. A Ele toda a honra e toda a glória.

À minha amada esposa, Andréa, e aos meus filhos, Sofia e Pedro, minhas fontes de apoio incondicional, meu porto seguro e minhas maiores motivações. Agradeço por compartilhar o fardo e a alegria dessa jornada, tornando-a mais significativa e gratificante. Essa conquista é nossa, como família. Amo vocês.

Aos meus queridos pais, Jocelina e Lázaro Ferreira, que não mediram esforços para nos proporcionar uma criação baseada em valores, caráter e honra. Suas renúncias e determinação valeram a pena.

As minhas irmãs Brena e Raissa por sempre me apoiarem e incentivarem na minha jornada profissional e acadêmica.

Agradecimientos

Ao **Dr. Alexandre Danilovic**, com quem venho aprendendo a praticar uma medicina e ciência de excelência. Sempre serei grato pela oportunidade e a confiança de me orientar em uma tese de doutorado na Universidade de São Paulo. Além de chefe e mentor, considero um grande amigo que levarei em alta estima pelo resto da vida.

A **Dra. Samirah Gomes Abreu** pela sua disponibilidade e maestria em nos proporcionar a visão nefrológica para essa pesquisa. Sua contribuição foi ímpar para o sucesso desse trabalho.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Mazzuchi**, pela oportunidade e confiança de realizar esse trabalho no Setor de Endourologia e Litíase Urinária do HC-FMUSP. Seu trabalho como chefe desse grupo é exemplar.

Aos **Drs. Fabio Carvalho Vicentini e José Pontes Jr**, que durante minha residência médica foram grandes exemplos de como fazer ciência na urologia, dando-me oportunidade de participar dos primeiros trabalhos voltados para essa especialidade. A persistência de vocês em acreditar nos residentes vem dando frutos!

Ao **Prof. Dr. Willian C. Nahas**, professor titular da Divisão de Clínica Urológica do HC-FMUSP, por oferecer as condições para a realização desta tese e todo apoio da Pós-Graduação.

Ao **Dr. Alberto Azoubel Antunes**, Chefe do Programa de Pós-Graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP pela aprovação da realização do trabalho e pela condução exemplar do referido programa.

Ao **Prof. Dr. Luciano Alves Favorito**, editor chefe da Revista *International Brazilian Journal of Urology* pelas valiosas sugestões e críticas enriquecedoras no Exame de Qualificação da tese.

Aos **Drs. Giovanni S. Marchini, Fabio C.M. Torricelli, Carlos A. Batagello e Artur H. Brito**, colegas membros do Setor de Endourologia do HC-FMUSP, e ao **Dr. Rodrigo Perrella**, que foi meu preceptor na residência e se tornou um grande amigo na pós-graduação, pelas críticas e conselhos pertinentes, fundamentais para o aperfeiçoamento desse trabalho e pelos conhecimentos compartilhados durante o convívio no grupo.

Ao **Dr. Ademar Pessoa Ferreira Jr.**, urologista do corpo clínico do Hospital do Rim-SP, minha primeira inspiração para trilhar os caminhos da urologia e sua esposa **Dra. Juliana Cunha Ferreira**, nefrologista do Hospital Ipiranga – SP. Obrigado primos por todo apoio e suporte na minha jornada em São Paulo.

Aos colegas e amigos urologistas do Hospital Brigadeiro – SP, em especial aos **Drs. Saulo da Cunha Recuero** e **Anderson Queiroz Rocha**, meus “R iguais”, companheiros de trincheira, que dividiram o fardo e as conquistas nesse intenso período da minha formação.

A **Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva**, secretária da Pós-graduação da Divisão de Urologia do HC-FMUSP, pela excelência em fornecer suporte, orientações e paciência em todas as fases desse trabalho.

Ao **Sr. Marco Aurélio Oliveira**, pelo auxílio fundamental e excepcional no segmento estatístico, elevando o nível científico dessa tese.

A **todos os funcionários do Ambulatório de Urologia** do HC-FMUSP pelo apoio durante os atendimentos ambulatoriais aos pacientes envolvidos neste trabalho.

A **todos os pacientes do HC-FMUSP** que aceitaram participar voluntariamente desse trabalho, confiando em nossas condutas e contribuindo para a ciência.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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*.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução	1
2	Revisão de Literatura	4
2.1	Aspectos gerais da urolitíase	4
2.1.1	Epidemiologia	4
2.1.2	Fisiopatogênese e avaliação metabólica	5
2.2	Nefrectomia como tratamento da urolitíase	9
2.3	Urolitíase e a doença renal crônica	12
2.4	Nefrectomia, urolitíase e a evolução da função renal	14
3.	Objetivos	18
4	Materiais e Métodos	20
4.1	Pacientes	20
4.2	Avaliação pré-operatória	21
4.3	Nefrectomia	22
4.4	Seguimento pós-operatório	22
4.4.1	Função renal	23
4.4.2	Avaliação metabólica urinária e análise do cálculo	23
4.4.3	Novo evento relacionado à urolitíase	24
4.5	Análise estatística	25

5	Resultados	28
5.1	Características demográficas e clínicas pré-operatórias.....	30
5.2	Nefrectomia por urolitíase.....	32
5.3	Seguimento	32
5.4	Análise de preditores para de evolução para DRC (estágio 3)	35
5.5	Influência do DMSA-99mTc do rim retirado	39
5.6	Análise da curva de Kaplan Meier para piora de estágio de DRC	41
5.7	Modelo matemático para o valor de TFGe no ao final do seguimento.....	43
5.8	Análise de fatores de risco ocorrência de novo evento relacionado à urolitíase 47	
5.9	Análise da curva de Kaplan Meier para novo evento relacionado à urolitíase 51	
6	Discussão.....	55
7	Conclusões	64
8	Anexos.....	66
	Anexo 1. Classificação, estratificação e plano de ação segundo orientações da <i>National Kidney Foundation</i> para doença renal crônica	66
	Anexo 2. Índice de Comorbidade de Charlson	67
	Anexo 3. Classificação segundo ASA	68
	Anexo 4. Fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD - EPI) para estimativa do ritmo de filtração glomerular	69
9	Referências	71
10	Apêndices	86
	Apêndice 1 - Carta de Aprovação da CaPPesq – HC-FMUSP.	86
	Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	89
	Apêndice 3 - Manuscrito publicado na revista <i>International Brazilian Journal of Urology</i> em janeiro de 2019.	92
	Apêndice 4 – Manuscrito publicado na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões em junho de 2019.	93

Apêndice 5 – Manuscrito publicado na revista *Jornal Brasileiro de Nefrologia* em abril-junho de 2021..... 94

Apêndice 6 – Carta de confirmação de submissão do trabalho na revista *Journal of Urology*..... 95

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

51Cr	Cromo 51
aHR	<i>Adjusted Hazard Ratio</i>
AIC	Critério de informação de Akaike
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AQ	Análise química
AUA	<i>American Urological Association</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CaPPesq	Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa
DMSA-99mTc	Ácido dimercaptossuccínico
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EDTA	Ácido etilenodiamina tetraacético
EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
MgNH ₄ PO ₄ ·6H ₂ O	Fosfato-amônio-magnésiano
OH	Hidroxila
pH	Potencial Hidrogeniônico
R ²	Coefficiente de determinação
spp.	Subespécie
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG

Taxa de filtração glomerular

TFGe

Taxa de filtração glomerular estimada

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcento
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≥	Maior igual
cm	Centímetro
g	Gramma
h	Hora
Kg	Quilograma
m	Metro
m ²	Metro quadrado
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
n ^o	Número
o	Indicador ordinal masculino

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Alterações anatômicas resultantes de processos inflamatórios em rins com indicação de nefrectomia por urolitíase. A= Hidronefrose acentuada, B= aderência ao músculo psoas, C= hidronefrose com abscesso perirenal. Fonte: arquivo do autor.11
- Figura 2**- Fluxograma dos pacientes avaliados durante o estudo. *Seguimento < 6 meses; não retornaram com exames.29
- Figura 3** - Densidade de probabilidade de piora de função renal em função do valor de DMSA do rim removido.....40
- Figura 4** - Curva de Kaplan Meier para piora de estágio de doença renal crônica (DRC).....42
- Figura 5** - Distribuição dos valores observados pelos valores previstos de TFGe ao final do seguimento – tempo médio.....46
- Figura 6** - Curva de Kaplan Meier para novo evento relacionado a urolitíase. .52
- Figura 7**- Curva de Kaplan Meier para novo evento estratificado por cálculo contralateral. P-valor = teste de logrank.....53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas pré-operatórias	31
Tabela 2 - Dados do seguimento após nefrectomia por urolitíase	34
Tabela 3 - Análise univariada dos preditores de evolução para estágio 3 de DRC- variáveis pré-operatórias.....	36
Tabela 4 - Análise multivariada dos preditores de evolução para estágio 3 de DRC	38
Tabela 5 - Análise de regressão linear multivariada para o valor de TFGe final- variáveis pré-operatórias.....	44
Tabela 6 - Análise univariada de fatores de risco para ocorrência de novo evento relacionado a urolitíase.	48
Tabela 7 - Análise multivariada de preditores de novo evento	50

FERREIRA, TAC. *Avaliação de longo prazo da função renal e do comportamento de cálculos renais em pacientes após nefrectomia por urolitíase* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2023.

RESUMO

Introdução: A nefrectomia é realizada no tratamento da urolitíase em casos de perda de função renal associada a dor ou infecção renal grave. A urolitíase está associada a um aumento de risco de doença renal crônica (DRC). Não existem dados na literatura sobre o seguimento a longo prazo da função renal e da recidiva de cálculos renais após a nefrectomia por urolitíase. **Objetivos:** Identificar os fatores de risco para progressão para DRC assim como fatores de risco para a ocorrência de novos eventos relacionados a cálculos renais – aumento de cálculo pré-existente ou surgimento de novo cálculo - em pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase. **Método:** Estudo de coorte observacional prospectivo de pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase no período de janeiro de 2006 a maio de 2013. Foram coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos pré-operatórios. O seguimento pós-operatório foi realizado através de consultas periódicas. A função renal foi avaliada através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando-se a equação de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Todos os pacientes realizaram análise urinária de 24h. Os pacientes realizaram ultrassonografia renal anualmente e tomografia computadorizada para confirmar o surgimento de cálculos ou aumento de cálculos pré-existentes. Foram realizadas análises multivariadas para identificar possíveis fatores de risco de evolução para DRC e ocorrência de novo evento relacionado a urolitíase. Criou-se um modelo matemático para estimar o valor da TFGe ao final do seguimento. **Resultados:** Foram incluídos 107 pacientes no estudo sendo 78,5% do sexo feminino. No período pré-operatório 15% dos pacientes apresentavam diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), a média da TFGe era de 73,48 ($\pm 29,41$) ml/min/1,73m². Trinta e cinco pacientes (32,7%) apresentavam cálculo no rim contralateral. O tempo de seguimento médio foi de 83,5 ($\pm 35,5$) meses. Trinta e dois (29,9%) pacientes evoluíram com piora do estágio de DRC e seis (5,6%) evoluíram para diálise. Novo evento relacionado à urolitíase ocorreu em 30 (28%) casos, sendo 43,3% com aumento de cálculos pré-existentes e 56,7% com formação de novos cálculos. Hipocitratúria foi o achado mais frequente na urina de 24h (66,4%). Na análise multivariada, DM2 (p=0,004) e idade (p=0,01) foram fatores de risco de evolução para DRC, enquanto TFGe inicial foi fator protetor para esse desfecho; elaborou-se um modelo matemático através de regressão linear para a estimativa de TFGe ao final do seguimento (TFGe final = + 8,7 + 0,77*TFGe pré-operatória + 0,33*IMC – 1,2*HAS - 10,61*Charlson >1 – 0,2*DMSA). A presença de cálculo renal contralateral (p<0,01) e hipercalciúria (p=0,03) foram fatores de risco para ocorrência de novo evento relacionado à urolitíase. **Conclusões:** A presença de DM2 e idade avançada foram fatores de

risco de evolução para doença renal crônica enquanto TFGe inicial foi fator protetor para esse desfecho. Hipercalciúria e presença de cálculo renal no rim contralateral foram fatores de risco para a ocorrência de novo evento relacionado a urolitíase no seguimento a longo prazo dos pacientes submetidos a nefrectomia por cálculo urinário.

Descritores: Fatores de risco; Insuficiência Renal Crônica; Nefrectomia; Tomografia Computadorizada por Raios X; Urolitíase; Taxa de Filtração Glomerular.

FERREIRA, TAC. Long-term evaluation of renal function and behavior of renal calculi in patients after nephrectomy for urolithiasis [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2023.

SUMMARY

Introduction: Nephrectomy is performed to treat urolithiasis associated with poor kidney function and pain or severe kidney infection. Urolithiasis is related with an increased risk of chronic kidney disease (CKD). There are no data in the literature about long-term follow-up of renal function and the kidney stones recurrence after nephrectomy for urolithiasis. **Objectives:** To identify risk factors for progression to stage 3 CKD and for new stone events in patients undergoing nephrectomy for urolithiasis. **Method:** Prospective observational cohort study of patients submitted to nephrectomy for urolithiasis from January 2006 to May 2013. Preoperative demographic, clinical, laboratory and radiological data were collected. Postoperative follow-up was performed with periodic consultations. Renal function was assessed by estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI). Patients underwent 24-hour urinary analysis. Patients were submitted to computerized tomography to confirm enlargement of preexisting kidney stones or new kidney stone formation found in annual ultrasound. Multivariate analyzes were performed to identify possible predictors of progression to stage 3 CKD and the occurrence of a new event related to urolithiasis. A mathematical model was created to estimate the eGFR value at the end of the follow-up. **Results:** 107 patients were included in the study and 78.5% were female. Before nephrectomy, 15% had type 2 diabetes mellitus (T2DM); the mean eGFR was 73.48 (\pm 29.41) ml/min/1.73m². Thirty-five (32.7%) had a stone in the contralateral kidney. The mean follow-up time was 83.5 (\pm 35.5) months. Thirty-two (29.9%) progressed to a worsening stage of CKD and six (5.6%) evolved to dialysis. New stone event occurred in 30 (28%) cases, 43.3% of which representing enlargement of a preexisting kidney stone and 56.7% new kidney stone formation. Hypocitraturia was the most frequent finding in 24-hour urine (66.4%). In the multivariate analysis, T2DM (p=0.004) and age (p=0.01) were risk factors of progression to stage 3 CKD while eGFR was a protective factor; a mathematical model was created using linear regression to estimate eGFR at the end of follow-up (final eGFR = + 8.7 + 0.77*preoperative eGFR + 0.33*BMI - 1.2*SAH - 10 .61*Charlson>1 - 0.2*DMSA); the presence of contralateral kidney stones (p<0,01) and hypercalciuria (p=0.03) were risk factors for the occurrence of a new event related to urolithiasis. **Conclusions:** T2DM and advanced age were predictors of evolution to stage 3 CKD, while eGFR was a protective factor for this outcome. Hypercalciuria and stone in the contralateral kidney were risk factors for the occurrence of a new stone event in the long-term follow-up of patients undergoing nephrectomy for urolithiasis.

Keywords: Glomerular Filtration Rate; Risk factors; Renal Insufficiency, Chronic; Nephrectomy; Tomography; Urolithiasis.

1. Introdução

1 Introdução

A litíase urinária é uma doença prevalente e com alta taxa de recidiva que causa grande impacto na saúde do paciente não só agudamente, mas também no longo prazo. Estudos evidenciam um aumento de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) em portadores de cálculos urinários (1-3). Entre as hipóteses para essa associação estão episódios repetidos de obstrução das vias urinárias causando glomeruloesclerose e redução da filtração glomerular, agressão celular por processos inflamatórios relacionados ao cálculo e agressão celular direta causada por tratamentos do cálculo (4).

Nas últimas décadas, observou-se inúmeros avanços em métodos de diagnóstico por imagem e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, permitindo o tratamento precoce e a preservação da função renal na maioria dos casos de urolitíase (5). Entretanto, a nefrectomia ainda é utilizada para o tratamento de cálculo urinário, principalmente em países em desenvolvimento, devido ao difícil acesso a métodos diagnósticos e técnicas endourológicas (6). A retirada da unidade renal está indicada em situações de perda irreversível da função associada a dor ou quadros infecciosos graves que ameaçam a vida (7). No Brasil, representa aproximadamente 14% das cirurgias para o tratamento de cálculos renais (8).

Estudos prévios demonstraram que pacientes submetidos à nefrectomia em virtude de tumores renais ou com finalidade de doação para transplante apresentam perda de função renal e maior risco para evoluir para doença renal crônica terminal (9). Nossa hipótese é que a remoção de um rim em pacientes produtores de cálculos urinários pode agravar a função renal devido a presença de fatores associados à urolitíase no rim remanescente. Portanto, a avaliação da função renal após a nefrectomia por urolitíase, a busca por preditores de perda de função renal, de progressão para DRC assim como de recidiva de doença calculosa tem grande relevância para mitigar a perda de qualidade de vida desses pacientes, auxiliando no seguimento do período pós-operatório.

2. Revisão da Literatura

2 Revisão de Literatura

2.1 Aspectos gerais da urolitíase

2.1.1 Epidemiologia

A urolitíase é uma doença com alta prevalência em todo o mundo, variando conforme a área geográfica, distribuição racial e status socioeconômico da comunidade, observando-se índices de 7% a 13% na América do Norte, 5% a 9% na Europa e 1% a 5% na Ásia (10). Os maiores valores são observados no Oriente Médio, tendo como exemplo a Arábia Saudita com prevalência de 6,8% a 19,1% (11). Nas últimas duas décadas, a prevalência dessa doença vem aumentando ao redor do mundo. As razões para este aumento ainda não são totalmente conhecidas, mas as mudanças nos hábitos alimentares gerados por melhora nas condições socioeconômicas afetam os parâmetros bioquímicos urinários e a composição do cálculo, podendo representar fatores causais, assim como o acesso mais fácil a exames de imagem para o diagnóstico (12, 13). Acomete mais pessoas da raça branca, seguido de hispânicos, negros e asiáticos (14). Os dados epidemiológicos no Brasil são limitados e não há informações de base populacional sobre a incidência ou prevalência de urolitíase (10). Entretanto, o número de internações relacionadas à urolitíase vem aumentando nos últimos anos, com taxas de admissões hospitalares passando de 58.165 em 1998 para 67.306 em 2012 (8).

A nefrolitíase tem uma recidiva estimada em 10% a 23% ao ano, 50% em 5 a 10 anos e 75% em 20 anos (15). Uma vez recorrente, o risco de recidiva subsequente aumenta e o intervalo entre as recorrências é encurtado. Entre os fatores de risco para recorrência estão: idade mais jovem, sexo masculino, raça branca, história familiar de cálculos urinários, hematúria macroscópica, exame de imagem com cálculo prévio assintomático e cálculo contendo ácido úrico em sua composição (16). A litíase urinária afeta todas as idades, sexos e raças, classicamente ocorrendo com mais frequência em homens do que em mulheres na idade entre 20 e 49 anos (17). No entanto, evidências recentes demonstram uma diminuição da diferença entre os sexos, que pode estar relacionada a mudanças de hábitos alimentares e aumento da incidência de síndrome metabólica, incluindo taxas de obesidade e diabetes mellitus (10). Nos Estados Unidos da América (EUA), entre as décadas de 1970 e 2000, a relação homem: mulher passou de 3:1 para 1,3:1, com uma taxa de crescimento de 1,9% por ano nas mulheres (18).

2.1.2 Fisiopatogênese e avaliação metabólica

A urolitíase é uma doença multifatorial resultante de complexas interações entre fatores ambientais e genéticos. Fatores ambientais, como estilo de vida, obesidade, hábitos alimentares e desidratação, têm sido implicados no desenvolvimento da urolitíase, ao mesmo tempo que fatores hormonais, genéticos ou anatômicos também podem influenciar sua patogênese (15).

A formação dos cálculos urinários geralmente inicia-se com a supersaturação e cristalização de solutos, e também depende do nível de

desequilíbrio entre os inibidores urinários e os promotores da cristalização (15). O volume urinário exerce papel importante uma vez que a concentração, e não a quantidade de solutos em cristalização, é o que estabelece a formação de cálculos. Portanto, o volume urinário reduzido eleva a saturação de todos os solutos e aumenta o risco de formação de cálculos (15).

Os cálculos formados por cálcio correspondem a aproximadamente 70% dos casos, sendo a hipercaleiúria o fator de risco mais frequente, detectada em 30% a 60% dos adultos com nefrolitíase (15, 19, 20). A acidose metabólica, como a que ocorre na acidose renal tubular distal, é uma importante causa de hipercaleiúria e hipocitraturia, resultando em cálculos de cálcio (21). Outras situações como hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, imobilidade e excesso na reposição de cálcio também levam à hipercaleiúria, aumentando o risco de formação de cálculos renais com cálcio (22-26). Os cálculos de infecção ou estruvita compostos por fosfato-amônio-magnésiano ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) ou apatita [$Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$] apresentam uma frequência de 10% a 15%. Ocorrem em pacientes com infecções crônicas do trato urinário por patógenos que produzem urease, sendo os mais comuns *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* Cálculos de estruvita podem ocupar todo o sistema coletor renal, resultando em complicações infecciosas como pielonefrite xantogranulomatosa, piodese, abscesso perirrenal e sepse. Em casos graves, esses cálculos podem causar a perda da função renal, associados à dor recorrente e infecção do trato urinário, e são tratados por nefrectomia total (27). Os cálculos de ácido úrico são menos frequentes, com uma prevalência de 5% a 10%, resultantes da precipitação de urato em pH urinário abaixo de 5,0. Uma dieta rica em purinas, especialmente

aquelas contendo excesso de proteína animal pode exacerbar a formação de cálculos de ácido úrico (28, 29). Os cálculos de cistina representam menos de 2% de todos os tipos de nefrolitíase. A cistinúria é um distúrbio genético autossômico recessivo do transporte do aminoácido cistina no túbulo proximal e no trato gastrointestinal, resultando em recorrentes episódios de urolitíase (30, 31). Raramente, os cálculos podem ser resultantes do uso de alguns medicamentos como indinavir, guaifenesina, triamtereno, atazanavir e drogas derivadas da sulfa e quinolonas (32).

Um importante meio para investigação da etiopatogenia e consequentemente direcionar medidas preventivas da doença litiásica é a análise da composição dos cálculos e da urina de 24h. As diretrizes da *American Urological Association (AUA)* e da *European Association of Urology (EAU)*, sugerem realizar coletas de urina de 24h em pacientes de alto risco para formação de cálculos urinários, entre eles os portadores de rim único, além de pelo menos uma análise do cálculo quando disponível (33-35). O conjunto mínimo de testes recomendado pela AUA para avaliação de cálculo em urina de 24 h são volume de urina, cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, pH e creatinina (35). Fatores de risco urinários, como hipercalcúria, hipocitratúria, hiperoxalúria, hiperuricosúria e cistinúria combinados ou isoladamente, estão associados a formação de cálculos urinários.

O volume de urina excretado diariamente é uma medida crítica para orientar a prevenção da nefrolitíase. O baixo volume urinário é um importante fator de risco para cálculos, aumentando a supersaturação de todos os sais formadores de cálculos (36). Ao interpretar a excreção de cálcio na urina, é importante levar em consideração a ingestão de cálcio na dieta, a maioria

proveniente de laticínios e suplementos de cálcio, além da reserva óssea, resultado da reação entre deposição e desmineralização (37, 38). A hiperoxalúria é encontrada em até 30% dos pacientes com cálculo. Por causa da alta proporção de cálcio para oxalato na urina, pequenos aumentos na excreção de oxalato na urina têm um impacto significativo no risco de cálculos de oxalato de cálcio (39). O citrato é o principal ânion orgânico presente na urina dos mamíferos e é resultante do montante que não foi reabsorvido no túbulo proximal, seu principal local de reabsorção ao longo do néfron (40). Reduz o risco de formação de cálculos de cálcio quelando este mineral, reduzindo a sua quantidade disponível para se ligar ao oxalato ou ao fosfato. Além disso, o citrato tem efeitos inibitórios diretos no crescimento do cristal (35). Portanto, o baixo índice de citrato na urina é um fator de risco para a formação de cálculos de cálcio. A hipocitratúria é encontrada em aproximadamente 30% dos pacientes com cálculo, podendo ser idiopática ou secundária à acidose ou hipocalcemia (37). A cristalização de ácido úrico tem o risco aumentado com a redução progressiva do pH da urina. Em um pH de 5,3, 50% do ácido úrico estará em sua forma pouco solúvel (41), portanto, o pH urinário é um determinante mais importante do risco de cálculos de ácido úrico do que a excreção de ácido úrico. No entanto, níveis muito altos de excreção de ácido úrico podem causar precipitação dessa substância, mesmo na ausência de urina ácida ou baixo fluxo urinário (37).

O conhecimento da composição do cálculo pode ajudar a direcionar medidas preventivas e decisões terapêuticas em pacientes com cálculo renal. Os principais métodos de análise são a microscopia de polarização, análise química (AQ) e mais recentemente, a difração de raios-X e espectroscopia de

infravermelho. Apesar de apresentar resultados menos confiáveis, a AQ ainda está em uso em todo o mundo devido a restrições orçamentárias, bem como desconhecimento de suas limitações (42). Na AQ, a substância do cálculo é dissolvida e íons individuais são identificados, a partir dos quais as substâncias originais podem ser deduzidas usando escalas de cálculo específicas.

2.2 Nefrectomia como tratamento da urolitíase

Mesmo com inúmeros avanços em técnicas cirúrgicas minimamente invasivas nas últimas décadas, a nefrectomia ainda é utilizada para o tratamento da urolitíase quando ocorre a perda da função renal, geralmente resultante de obstrução urinária e hidronefrose. Além disso, a unidade renal sem função pode estar associada a dor persistente e/ou processos infecciosos intensos com risco de morte, justificando também esse tipo de tratamento (43, 44). O primeiro relato de nefrectomia para tratamento de urolitíase foi realizada pelo alemão Gustav Simon em 1871 (45). Essa cirurgia permaneceu como um pilar no tratamento de cálculos urinários, principalmente os de aspecto coraliforme, até a década de 1970, utilizada em até 40% a 67% desses casos (5, 46).

Séries internacionais mostram que a nefrolitíase é a principal causa de nefrectomia por doenças benignas (7, 47). A nefrectomia pode ser realizada tanto por via aberta quanto por laparoscopia. Em muitos casos, a presença da urolitíase e antecedente de infecções do trato urinário recorrentes ocasiona uma reação inflamatória severa que por sua vez resulta em distorção da anatomia dos tecidos perirrenais e dos planos de dissecação (figura 1), tornando à nefrectomia um desafio técnico à equipe cirúrgica, além de elevar os índices de

complicações e conversões para técnica aberta (44, 48, 49). Uma análise retrospectiva do nosso grupo avaliando 149 nefrectomias por urolitíase evidenciou que classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) elevada, sepse pré-operatória, tamanho do rim superior a 12 cm e abscesso pré-operatório estiveram associados com maior índice de complicações (44).

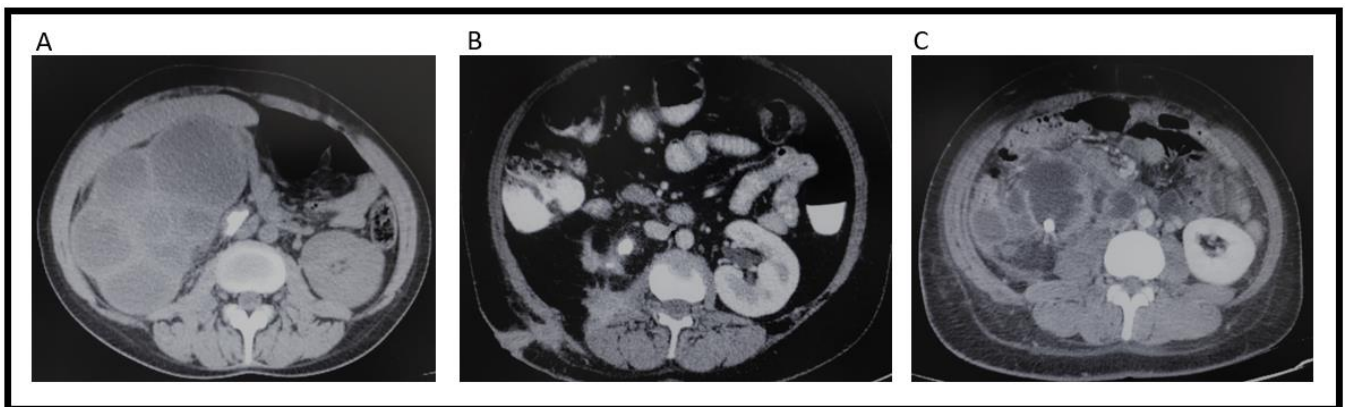


Figura 1 - Alterações anatômicas resultantes de processos inflamatórios em rins com indicação de nefrectomia por urolitíase. A= Hidronefrose acentuada, B= aderência ao músculo psoas, C= hidronefrose com abscesso perirrenal. Fonte: arquivo do autor.

2.3 Urolitíase e a doença renal crônica

Em todo o mundo, a DRC é considerada um dos principais problemas de saúde pública, sendo um fator de risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares, hospitalização e morte (50). Em 2003, a *National Kidney Foundation* definiu doença renal crônica como dano renal ou taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL / min por 1,33 m² (classe funcional 3) por 3 meses ou mais, e propôs um esquema de classificação com base na TFG (anexo 1) (51, 52). De acordo com o estudo *Global Burden of Disease* de 2010, a DRC foi classificada em 27^o na lista de causas de mortes globais em 1990, mas subiu para 18^o em 2010 (53). Diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (HAS) são as principais causas de doença renal crônica em todos os países desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento (54). Essas comorbidades são responsáveis por alterações glomerulares e tubulointersticiais, gerando alterações na fisiologia renal que resultam na doença renal crônica (52, 55).

Estudos epidemiológicos demonstram uma associação entre a presença de cálculos renais e o desenvolvimento de DRC e, eventualmente, doença renal crônica terminal (DRCT) (1). O antecedente pessoal de cálculos renais foi associado a menor TFG e a maior prevalência de DRC, em estudos transversais (56, 57). Uma meta-análise recente, incluindo sete estudos observacionais, concluiu que um histórico de cálculos renais estava associado a um aumento da estimativa de risco ajustado para DRC [odds ratio: 1,47; Intervalo de confiança de 95% (IC) (1.23–1.76)] (4). Uma coorte histórica avaliando habitantes do Condado de Olmsted em Minnessota, EUA, entre 1984 a 2012,

evidenciou que indivíduos com cálculos renais sintomáticos e recorrentes tem alto risco de evolução para doença renal em estágio terminal comparados com indivíduos não formadores de nefrolitíase (58). Outra coorte histórica, realizada em Alberta no Canadá, com pouco mais de três milhões de indivíduos seguidos entre 1997 a 2009, evidenciou que um ou mais episódios de cálculo durante o seguimento foi associado a um risco aumentado de DRCT, progressão para estágio 3-5 de DRC e duplicação de creatinina sérica (3).

As causas para a associação de DRC com cálculos renais são provavelmente multifatoriais, incluindo os efeitos cumulativos da obstrução renal transitória durante a passagem do cálculo, infecção secundária, lesão renal consequente de tratamentos de urolitíase como litotripsia extracorpórea e procedimentos endourológicos, ou mesmo deposição intratubular de cristais causando inflamação intersticial e lesão de células tubulares (59, 60). Na uropatia obstrutiva, a vasoconstrição renal e a reação inflamatória podem ocorrer em resposta ao aumento da pressão intratubular. A queda resultante na perfusão renal normaliza a pressão intratubular, mas também pode causar isquemia, que se persistir por tempo suficiente, resulta em glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial (61-63).

A associação entre cálculos renais de cálcio e perda progressiva da função renal pode ser o resultado direto da calcificação progressiva dentro do interstício renal e, especificamente, na membrana basal tubular e ao redor dos ductos de Bellini. A extensão dessa calcificação para o lúmen tubular pode causar mais danos renais, com potencial para fibrose progressiva, doença renal crônica e, finalmente, DRCT (64). Cálculos de estruvita podem causar perda da função renal através de pielonefrite crônica, múltiplos episódios de obstrução e

infecções urinárias de repetição (65, 66). O risco de DRC em formadores de cálculos de ácido úrico pode estar relacionado à hiperuricemia concomitante e cristais de ácido úrico que podem se depositar no interstício levando à inflamação, seguida por fibrose intersticial e DRC (67).

Por outro lado, DRC e cálculos renais podem compartilhar fatores de risco causais. Um exemplo desse fator de risco compartilhado é a síndrome metabólica representada por obesidade, hipertrigliceridemia, redução de lipoproteínas de alta densidade - HDL, HAS e hiperglicemia, cuja prevalência aumentou durante as últimas duas décadas, e que cada vez mais tem se mostrado um importante fator de risco para ambas as doenças (68, 69).

2.4 Nefrectomia, urolitíase e a evolução da função renal

A perda cirúrgica do parênquima renal é um fator de risco para piorar a função renal ao longo do tempo (70). A evidência mais forte para o conceito de que a remoção cirúrgica de néfrons deve ser considerada um fator de risco para DRC futura vem de estudos populacionais de doadores de rim. Em um estudo que avaliou 1.901 doadores de rins na Noruega, Mjøen *et al* relataram taxas mais altas de mortalidade por doenças cardiovasculares, mortalidade geral e DRCT - razão de risco ajustada (aHR): 1,52, 1,48 e 11,40, respectivamente - em comparação com não doadores, com um tempo médio para DRCT de 18,7 anos (71). Da mesma forma, um estudo americano usando dados da *Organ Procurement and Transplantation Network*, evidenciou que o risco absoluto de

15 anos de DRCT em doadores era de 30,8 por 10.000, em comparação com apenas 3,9 por 10.000 em não doadores (72).

Outra população estudada para avaliar a função renal após nefrectomia é a de portadores de tumores renais malignos. Em todo o mundo, o rim é o nono e o 14º sítio primário de câncer mais comum em homens e mulheres, respectivamente. O principal tratamento do câncer de rim atualmente é a nefrectomia radical ou parcial. Ao contrário dos doadores vivos que em geral são mais jovens e saudáveis, os pacientes oncológicos em geral apresentam idade mais avançada e fatores de risco tais como diabetes Mellitus, HAS, arteriosclerose e tabagismo (9). Estudos comparando indivíduos submetidos à nefrectomia radical por neoplasia renal com doadores vivos evidenciam maior índice de DRC nos pacientes oncológicos (73, 74).

A remoção de uma unidade renal em pacientes portadores de urolitíase pode causar um aumento nas taxas de filtração por glomérulo para compensar néfrons perdidos e assim aumentar as concentrações de minerais ao longo do néfron e a excreção de todos esses minerais por meio de um único rim poderia aumentar a produção de cálculos (75-77). Finalmente, acredita-se que a progressão de qualquer doença renal piora à medida que o número de néfrons diminui, então se os formadores de cálculos em geral têm uma leve tendência de perder a função renal mais rapidamente do que as pessoas normais, a retirada de um rim poderia acelerar ainda mais essa perda. A lacuna da literatura referente a dados sobre o impacto na função renal, da evolução da doença calculosa e de preditores do comportamento da função renal a longo prazo nos pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase foi o motivo que inspirou a realização deste trabalho. Nossa hipótese é que existem fatores de risco

específicos em pacientes produtores de cálculos urinários submetidos à nefrectomia que podem agravar a função renal e causar a ocorrência de novos eventos relacionados à litíase urinária. A identificação desses fatores de risco específicos poderá auxiliar a assistência médica desses pacientes a longo prazo.

3. Objetivos

3. Objetivos

O objetivo primário deste estudo é identificar os fatores de risco para progressão para DRC (estágio ≥ 3) em pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase.

O objetivo secundário é identificar os fatores de risco para a ocorrência de novos eventos relacionados a urolitíase em pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase.

4. Materiais e Métodos

4 Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de coorte observacional prospectivo de pacientes adultos submetidos à nefrectomia por urolitíase no período de janeiro de 2006 a maio de 2013. O estudo foi desenvolvido e conduzido na Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e foi aprovado pela Comissão de Ética (nº 63637416.6.0000.0068) – (apêndice 1). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos, seguindo as orientações contidas na declaração de Helsinki.

4.1 Pacientes

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

a) inclusão:

- Pacientes maiores de 18 anos;
- Pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase no período de janeiro de 2006 a maio de 2013.

b) exclusão:

- Pacientes com seguimento inferior a 6 meses;

- Portadores de infecção do trato urinário de repetição após a nefrectomia;
- Portadores de lesão de medula espinhal com mobilidade comprometida;
- Recusa em participar do estudo.

Após serem instruídos sobre todas as etapas do estudo pelos pesquisadores, todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice 2).

4.2 Avaliação pré-operatória

Foram coletados os dados demográficos dos pacientes como idade do paciente em anos, sexo, altura em metros (m), peso em quilogramas (Kg), pressão arterial sistólica e diastólica em milímetros de mercúrio (mmHg) e o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) dividindo o peso pela altura² (Kg/m²). Os exames laboratoriais coletados foram: creatinina, uréia, sódio, potássio, hemograma completo com plaquetas, coagulograma, glicemia de jejum, sedimento urinário e cultura de urina com antibiograma.

As comorbidades foram avaliadas utilizando o índice de comorbidades de Charlson ajustado para a idade (anexo 2), que estratifica o risco de morte de acordo com as comorbidades (78). Os pacientes foram classificados em relação ao risco cirúrgico segundo a classificação ASA (anexo 3).

Todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve. Foram coletados os dados referentes à unidade renal retirada como tamanho e localização do cálculo urinário, presença de hidronefrose,

borramento da gordura perirrenal, abscessos, fístulas e aderências à estruturas adjacentes, além de dados referentes ao rim contralateral como volume e comprimento do córtex e presença de cálculos (44). Uma cintilografia renal estática com ácido dimercaptossuccínico (DMSA-99mTc) foi realizada no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP em todos os pacientes com o objetivo de avaliar a função renal relativa de cada unidade renal.

4.3 Nefrectomia

As indicações para nefrectomia total por urolitíase foram:

- Perda da função renal associado à dor ou infecção do trato urinário recorrente
- Infecção grave, associada a sepse de foco urinário.

As nefrectomias foram realizadas tanto por via aberta (incisão subcostal ou lombotomia) quando por videolaparoscopia (transperitoneal ou por retroperitoneoscopia), a critério do urologista assistente.

4.4 Seguimento pós-operatório

Os pacientes foram seguidos conforme protocolo prospectivo no ambulatório de Urologia do HC-FMUSP em consultas médicas periódicas, realizadas de forma trimestral nos primeiros seis meses de pós-operatório, e anuais no restante no seguimento.

4.4.1 Função renal

Os dados laboratoriais obtidos para avaliação da função renal foram: creatinina, uréia, pH urinário, sedimento urinário e albumina em urina isolada.

A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe) vem sendo utilizada para avaliação da função renal e é projetada através de equações que ajustam a função renal para idade, gênero, superfície corpórea e etnia. Utilizamos a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) para a estimativa da TFGe conforme a anexo 4. Em 2003, a *National Kidney Foundation* definiu doença renal crônica como dano renal ou taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL / min por 1,73 m² (classe funcional 3) (50). Utilizamos a albuminúria isolada neste estudo para avaliar o grau de lesão glomerular. O valor de referência utilizado para classificarmos os pacientes como portadores de albuminúria foi > 30 mg por grama de creatinina (mg/g) (79).

4.4.2 Avaliação metabólica urinária e análise do cálculo

Ao menos uma amostra válida de urina de 24 horas (h) foi obtida de todos os pacientes após seis meses da nefrectomia. A amostra foi considerada válida na ausência de infecção do trato urinário, sem uso de diuréticos, citrato de potássio, alopurinol, reposição hormonal e apresentando valores adequados de creatinina (1.040 - 2.350 mg/24 h para homens e 740 - 1.570 mg/24 h para mulheres).

Para a avaliação metabólica foram avaliados os seguintes dados em urina de 24 h e seus respectivos métodos de análise: cálcio, colorimétrico; oxalato, enzimático; citrato, enzimático; ácido úrico, enzimático-colorimétrico;

Os valores anormais dos parâmetros urinários de 24 h, de acordo com os valores de referência dos ensaios enzimáticos usados em nossa instituição, foram os seguintes: hipercalciúria, > 300 mg/ 24 h de excreção de cálcio para homens e > 250 mg/ 24h para mulheres; hipocitratúria, < 320 mg/ 24 h de excreção de citrato; hipernatriúria, > 220 mEq/ 24 h de excreção de sódio; hiperoxalúria, > 31 mg/ 24 h de excreção de oxalato; hiperuricosúria > 800 mg/ 24 h de excreção de ácido úrico para homens e > 750 mg/ 24 h para mulheres.

As anormalidades metabólicas foram tratadas em conformidade com o protocolo da instituição durante o acompanhamento. Pacientes com hipercalciúria idiopática foram tratados com tiazídicos titulados até 50 mg/dia e pacientes com hipocitratúria foram tratados com citrato de potássio com doses variáveis de 20 a 60 mEq/dia dependendo do alvo normal do citrato urinário e dos efeitos colaterais (27).

Os cálculos presentes no rim retirado foram submetidos à análise química para identificar sua composição.

4.4.3 Novo evento relacionado à urolitíase

Uma ultrassonografia de rins e vias urinárias foi realizada pelo menos uma vez ao ano em todos os pacientes. Nos casos em que foi observado aumento ou surgimento de novo cálculo, uma TC sem contraste foi realizada para confirmação. Definimos como novo evento relacionado à urolitíase no

seguimento pós-operatório o surgimento ou aumento de cálculos renais no rim remanescente confirmado por TC (80).

4.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do software estatístico R (81). Devido à ausência de grupo comparativo, não houve necessidade de cálculo amostral. Realizou-se análise descritiva dos dados demográficos. As variáveis numéricas foram expressas em valor médio e desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas em número absoluto e porcentagem.

A fim de determinar preditores de função renal e ocorrência de novo evento relacionado a urolitíase após a nefrectomia, criou-se um modelo de regressão logística utilizando o método de seleção proposital proposto por Hosmer e Lemeshow para seleção de variáveis (82). Esse método consiste em uma série de passos iniciando pela análise univariada que utiliza o teste de razão de verossimilhança (p). Após essa análise, foram consideradas as variáveis que apresentaram nível de significância de 25%. Foi então elaborado um modelo global retirando as covariáveis que apresentaram maior p -valor para o seu coeficiente. Após esta etapa, foram incluídas as variáveis inicialmente excluídas para avaliar se há relação relevante entre as variáveis, tanto estatisticamente quando clinicamente. O último passo foi checar a adequação do modelo pelo teste de Hosmer-Lemeshow até chegar ao modelo final da regressão logística (83). A análise do pseudo-coeficiente de determinação (pseudo- R^2) de McFadden foi utilizada para avaliar a acurácia do modelo (84). O nível de significância adotado nesta análise foi 5% para o modelo final e 25% para a análise preliminar univariada.

Utilizamos o estimador de Kaplan-Meier para a análise das curvas censuradas pela progressão para estágio 3 de DRC e novo evento relacionado à urolitíase (85). Realizamos a comparação destas análises de sobrevida com variáveis supostamente relacionadas, verificando se havia diferença entre as curvas através do teste de logrank (86).

Com o intuito de prever o valor da TFGe final, criamos um modelo matemático por meio de regressão linear multivariada utilizando o método de seleção de variáveis tipo “backward”, calculando o valor do critério de informação de Akaike (AIC) (82). A qualidade do modelo foi assegurada através da análise de resíduos e do coeficiente de determinação R^2 .

5. Resultados

5 Resultados

No período avaliado, 150 pacientes foram submetidos a nefrectomia por urolitíase. Três pacientes foram excluídos por apresentarem lesão neurológica medular. Após o início do trabalho, 40 pacientes não apresentaram critérios adequados de seguimento - descontinuaram o acompanhamento ambulatorial antes de seis meses de seguimento ou não retornaram com os exames complementares solicitados – e foram excluídos (figura 2).

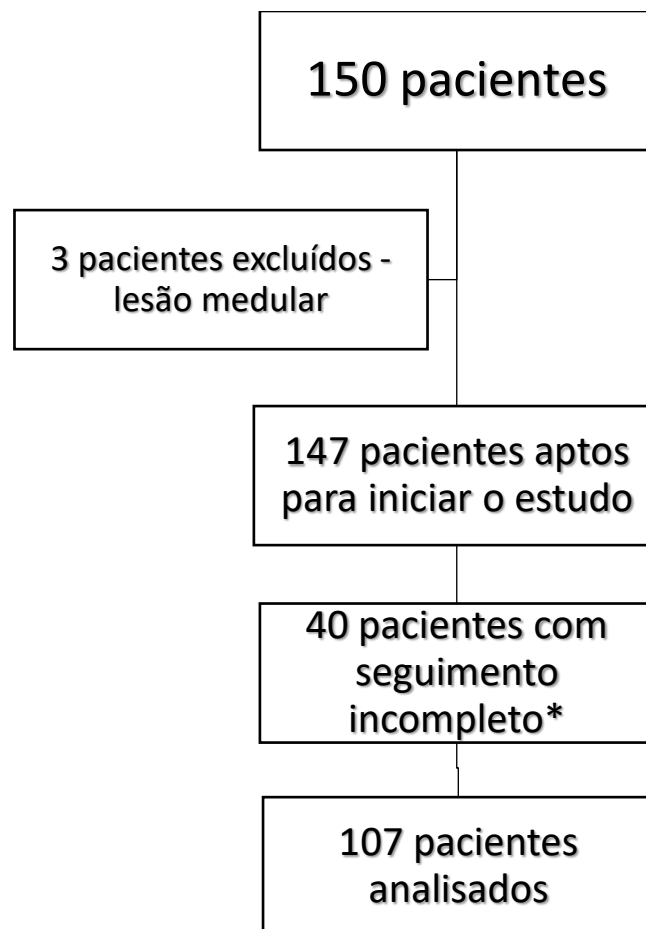


Figura 2- Fluxograma dos pacientes avaliados durante o estudo. *Seguimento < 6 meses; não retornaram com exames.

5.1 Características demográficas e clínicas pré-operatórias

A maioria dos pacientes era do sexo feminino 78,5% (84/107). A idade média foi de 49 anos, 55 (50,5%) eram da raça negra e o IMC médio foi de 26,9 Kg/m². Diabetes Mellitus foi encontrado em 16 (15%) dos casos e 70 (65,4%) apresentavam infecção urinária no período pré-operatório. Cinquenta e cinco (51,4%) participantes tinham classificação ASA 2 enquanto 39 (36,4 %) tinham o índice de comorbidades de Charlson ≥ 1 .

Em relação à função renal, 49 (45,8%) pacientes foram classificados no estágio 2 de DRC e a média geral da TFG_e foi de 73,4 ($\pm 29,4$) ml/min/1,73m². Oitenta e três pacientes apresentaram valores de DMSA-99Tc do rim afetado < 15%. Os demais dados podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas pré-operatórias

Variável	Valor
Número de pacientes	107
Gênero feminino, N (%)	84 (78,5%)
Idade, anos (média ± DP)	49 (±13)
Raça negra, N (%)	54 (50,5%)
IMC (Kg/m ²), (média ± DP)	26,9 (±5,2)
HAS, N (%)	54 (50,9%)
Diabetes Mellitus, N (%)	16 (15,0%)
Lado afetado, esquerdo, N (%)	53 (49,5%)
Infecção, N (%)	70 (65,4%)
Charlson ≥1, N (%)	39 (36,4%)
ASA, N (%)	
1	27 (25,2%)
2	55 (51,4%)
3	22 (20,6%)
4	3 (2,8%)
DMSA-99Tc do rim afetado (%), (média ± DP)	8,8 (±9,7)
DMSA-99Tc do rim afetado < 15%, N (%)	83 (77,6%)
Estágio DRC N (%)	
1	31 (29,0%)
2	49 (45,8%)
3	16 (15,0%)
4	2 (1,9%)
5	9 (8,4%)
TFGe (ml/min/1,73m ²), (média ± DP)	73,4 (±29,4)
Cálculo renal contralateral, N (%)	35 (32,7%)

N, número; %, por cento; DP, desvio padrão; ±, mais ou menos; IMC, índice de massa corpórea; Kg/m², quilograma por metro quadrado; HAS, hipertensão arterial sistêmica; ≥, maior ou igual; ASA, *American Society of Anesthesiologist*; DMSA-99mTc, ácido dimercaptossuccínico; <, menor que; DRC, doença renal crônica; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; ml/min/1,73m², mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado de superfície corporal.

5.2 Nefrectomia por urolitíase

A via laparoscópica foi utilizada em 62 (57,9%) pacientes e o procedimento foi realizado em caráter de urgência em 11 (11,5%) casos. Cálculos coraliformes foram evidenciados em 72 (67,3%) das unidades renais retiradas, enquanto os cálculos ureterais e cálculos piélicos foram responsáveis pela nefrectomia em 19 (17,8%) dos casos cada. Em relação a análise anatomopatológica do rim retirado, 36 (33,6%) casos foram diagnosticados como pielonefrite crônica, 26 (24,3%) casos como pielonefrite xantogranulomatosa, 22 (20,6%) casos como pionefrose e 15 (14%) casos como atrofia renal.

A análise química dos cálculos retirados das unidades renais comprometidas demonstrou que 67 (62,6%) eram compostos de cálcio, sendo que 56 (83,5%) dos casos eram compostos exclusivamente de oxalato de cálcio, enquanto 11 (16,5%) continham fosfato de cálcio em sua composição. Estruvita foi evidenciada em 56 (52,3%) dos casos, tanto de forma isolada quanto em associação com outras substâncias. Dois (1,9%) cálculos de cistina foram evidenciados. Notou-se também a presença de cálculos compostos por mais de uma substância em 23 (21,5%) dos pacientes.

5.3 Seguimento

O tempo de seguimento médio foi de 83,5 ($\pm 35,5$) meses. Durante esse período, 32 (29,9%) pacientes evoluíram com piora do estágio de DRC, 53

(49,5%) apresentaram microalbuminúria isolada > 30 mg/g e seis (5,6%) evoluíram para diálise. Um novo evento relacionado à urolitíase foi relatado em 30 (28,0%), sendo 43,3% de aumento de cálculos pré-existentes e 56,7% de formação de novos cálculos. Setenta e oito (72,9%) pacientes apresentaram ao menos uma alteração metabólica urinária de risco para urolitíase, sendo a hipocitratúria o achado mais frequente (66,4%) (tabela 2).

Tabela 2 - Dados do seguimento após nefrectomia por urolitíase

Variável	Valor
Seguimento, meses (média ± DP)	83,5 (±35,5)
TFGe final (ml/min/1,73m ²), (média ± DP)	67,3 (±27,4)
Desfecho	
Melhora de estágio, N (%)	15 (14%)
Piora de estágio, N (%)	32 (29,9%)
Sem alteração, N (%)	60 (56,1%)
Albuminúria >30 mg/g, N (%)	53 (49,5%)
Diálise, N (%)	6 (5,6%)
Novo evento da doença calculosa, N (%)	30 (28%)
Alguma alteração metabólica, N (%)	78 (72,9%)
Hipocitratúria, N (%)	71 (66,4%)
Hipercálcúria, N (%)	17 (15,9%)
Hiperoxalúria, N (%)	5 (4,7%)
Hipernatriúria, N (%)	6 (5,6%)
Hiperuricosúria, N (%)	6 (5,6%)
Cistinúria, N (%)	2 (1,9%)
pH urinário, (média± DP)	6,5 (±0,7)
Volume urinário, mL/24h (média± DP)	1.874,3 (±529,3)

DP, desvio padrão; ±, mais ou menos; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; ml/min/1,73m², mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado de superfície corporal; N, número; %, porcento; > maior que; mg/g, miligrama por grama; pH, potencial hidrogeniônico; mL/24h, mililitro por quilograma.

5.4 Análise de preditores para de evolução para DRC (estágio 3)

Como o intuito de avaliar a progressão para DRC (estágio ≥ 3), consideramos somente os pacientes nos estágios 1 e 2 de DRC antes da nefrectomia (80 casos). Como parte inicial do modelo de regressão logística com o intuito de identificar possíveis fatores preditores de evolução para DRC, uma análise univariada foi realizada utilizando-se variáveis pré-operatórias relevantes como visto na tabela 3.

Tabela 3 - Análise univariada dos preditores de evolução para estágio 3 de DRC-variáveis pré-operatórias

Variável	Evolução para o estágio 3. n 80		p ¹
	Sim (N = 12)	Não (N = 68)	
Feminino	8 (66,6%)	56 (82,3%)	0,2
Idade (média ± DP)	59,5 (±13,6)	45,4 (±10,9)	0,004
IMC (Kg/m ²), (média ± DP)	27,9 (±6,9)	26,8 (±4,7)	0,6
Raça negra, N (%)	6 (50%)	33 (48,5%)	0,9
Diabetes Mellitus, N (%)	6 (50%)	6 (8,8%)	0,001
HAS, N (%)	8 (66,6%)	28 (41,1%)	0,1
Classificação ASA 1, N (%)	1 (8,3%)	25 (36,7%)	0,06
Classificação ASA 2, N (%)	8 (66,6%)	37 (54,4%)	
Classificação ASA >3, N (%)	3 (25%)	6 (8,8%)	
Charlson >1, N (%)	6 (50%)	11 (16,1%)	0,01
Infecção, N (%)	6 (50%)	46 (67,6%)	0,2
TFGe (ml/min/1,73m ²) (média ± DP)	68,4 (±10,5)	88,8 (±19,7)	<0,001
Estágio 1 de DRC, N (%)	1 (8,3%)	30 (44,1%)	0,01
Estágio 2 de DRC, N (%)	11 (91,6%)	38 (55,8%)	
DMSA-99mTc do rim afetado (%) (média ± DP)	11,7 (±9,3)	7,7 (±7,4)	0,1
Cálculo renal contralateral, N (%)	4 (33,3%)	18 (26,4%)	0,6

¹Teste de razão de verossimilhança para variáveis categóricas e teste T para variáveis numéricas.

DP, desvio padrão; ±, mais ou menos, IMC, índice de massa corpórea; Kg/m², quilograma por metro quadrado; N, número; %, por cento; HAS, hipertensão arterial sistêmica; >, maior que; ASA, *American Society of Anesthesiologist*; DRC, doença renal crônica; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; ml/min/1,73m², mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado de superfície corporal; DMSA-99mTc, ácido dimercaptossuccínico.

Após a análise inicial univariada, foram consideradas para o modelo as variáveis que apresentaram $p < 0,25$ para o teste de verossimilhança. Após realizar a seleção proposital de variáveis, chegamos ao modelo final proposto na tabela 4. Os pacientes do sexo feminino apresentaram 0,14 vezes menos chances que os homens de evoluírem para o estágio 3 de DRC, ou invertendo a perspectiva, os homens apresentam 7,14 vezes mais chances de evoluírem para esse desfecho do que as pacientes do sexo feminino. A presença de Diabetes Mellitus se mostrou um fator de risco crítico, aumentando em média 34,79 vezes as chances de o paciente evoluir para um estágio 3 de DRC. No caso das variáveis independentes numéricas, a cada unidade da TFG_e pré-operatória a mais diminui as chances dos pacientes piorarem para estágios críticos em 0,84 vezes. Em relação à idade, cada ano de vida aumenta a chance de evoluir para estágio 3 de DRC em 15% (razão de chances de 1,15). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow indica que não há interações presentes entre as variáveis presentes no modelo.

Tabela 4 - Análise multivariada dos preditores de evolução para estágio 3 de DRC

Variável	Coeficiente	Razão de chances (RC)	IC 95% de RC	p
Feminino	-1,97	0,14	0,01 - 1,18	0,09
Diabetes Mellitus	3,55	34,79	4,15 - 606,26	0,004
TFGe (ml/min/1,73m ²)	-0,17	0,84	0,72 - 0,94	0,007
Idade	0,14	1,15	1,04 - 1,31	0,01

Teste de Hosmer-lemeshow, $p=0,575$; pseudo- $R^2 = 0,57$

TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; ml/min/1,73m², mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado de superfície corporal; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

5.5 Influência do DMSA-99mTc do rim retirado

Com o intuito de avaliar o impacto do valor de DMSA-99mTc do rim retirado na função renal a longo prazo, foi proposto um ponto de corte que seria expressivo para a tomada de decisão em relação ao manejo do paciente. Para esse fim, foi realizada uma regressão logística de variáveis pré-operatórias tendo como desfecho a piora de estágio de DRC. Na avaliação de linearidade da variável numérica DMSA-99mTc (um dos pressupostos do modelo de regressão logística), optou-se por transformar a variável em categórica, estabelecendo um ponto de corte, fazendo a separação da variável em quartis. O ponto de corte sugerido foi 15% em virtude de ter obtido menor valor de p. Esse valor ilustra a diferença mais significativa de comportamento através da função de densidade de probabilidade, sendo que valores de DMSA-99mTc menores que 15% têm menor probabilidade de ocasionar piora da função renal a longo prazo. A figura 3 apresenta a distribuição da densidade de probabilidade dos valores de DMSA-99mTc separados por piora de estágio de DRC.

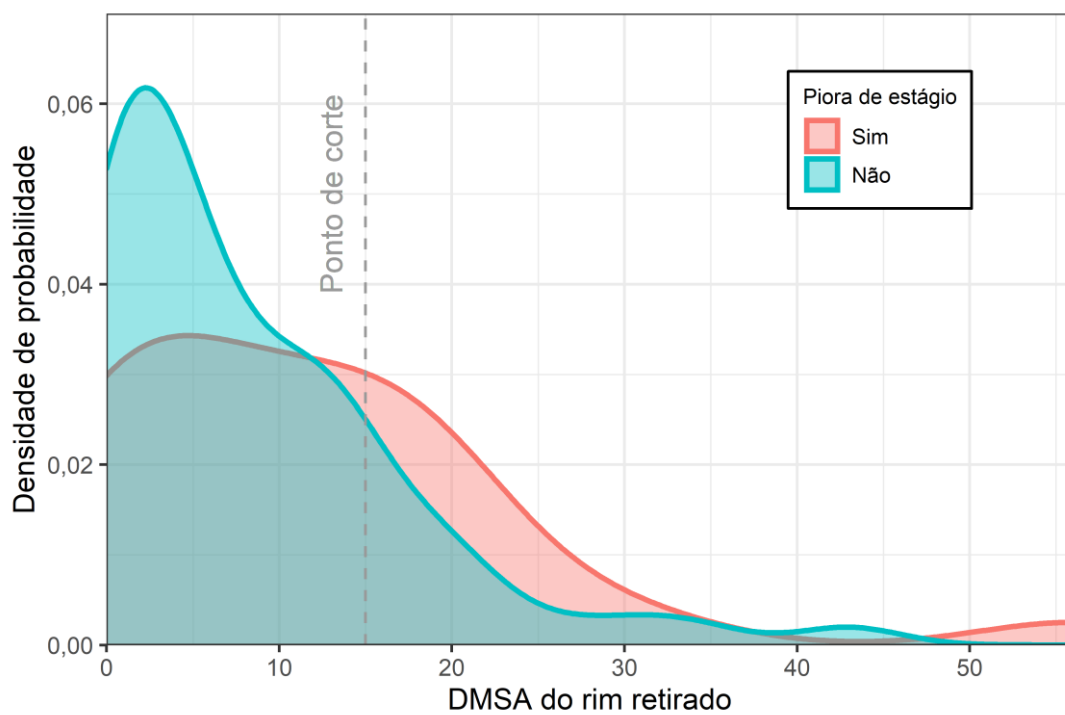


Figura 3 - Densidade de probabilidade de piora de função renal em função do valor de DMSA do rim removido

5.6 Análise da curva de Kaplan Meier para piora de estágio de DRC

A figura 4 apresenta a estimativa da curva de Kaplan Meier para o tempo de piora de estágio de DRC em meses. A área sombreada em salmão apresenta o intervalo de confiança de 95%. A mediana da função da curva é de 132 meses significando que a probabilidade que um paciente tenha sofrido piora de estágio de DRC após 132 meses é de 50%.

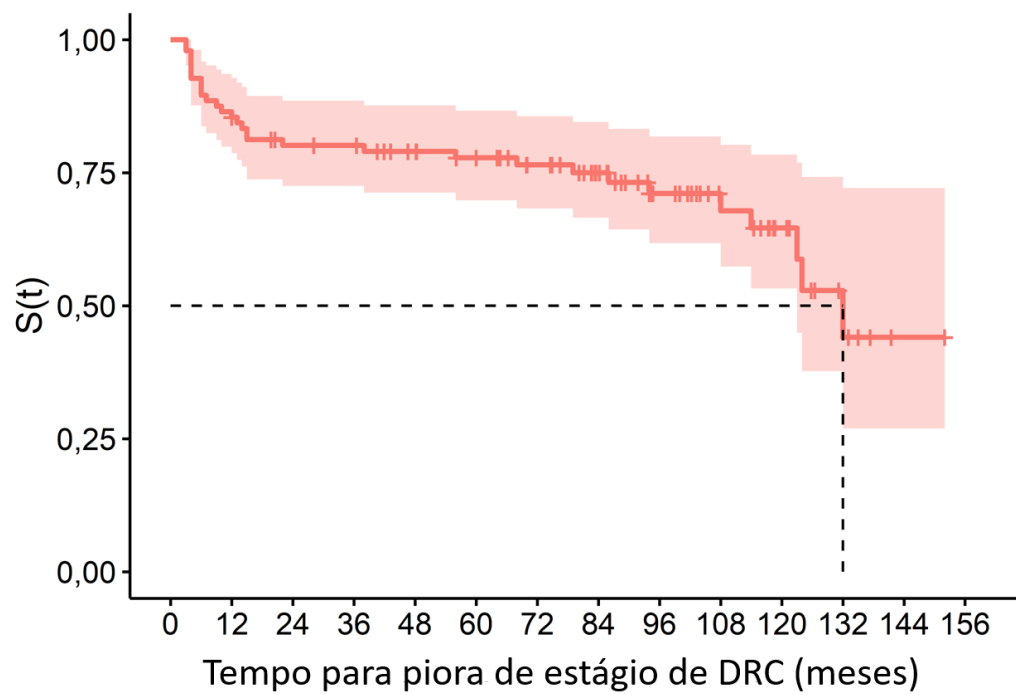


Figura 4 - Curva de Kaplan Meier para piora de estágio de doença renal crônica (DRC)

5.7 Modelo matemático para o valor de TFGe no ao final do seguimento

A tabela 5 apresenta os resultados da análise univariada e multivariada do modelo final. Vale ressaltar que nesta regressão linear multivariada o valor de p na análise univariada nem sempre determina as variáveis significantes, uma vez que podem ser influenciadas pela multicolinearidade (quando variáveis independentes são correlacionadas entre si, podem estar representando a mesma informação ou sendo ambas influenciadas por uma variável latente) com outras variáveis presentes no modelo multivariado, além da presença de efeitos de confusão, quando o efeito de uma variável é sobrepujado por outros efeitos mais discriminantes. O valor de $R^2 = 0,77$ mostrou que o modelo apresentou boa adequação.

Tabela 5 - Análise de regressão linear multivariada para o valor de TFGe final- variáveis pré-operatórias

Variável	Univariada			Multivariada		
	Coefficiente	IC 95%	p	Coefficiente	IC 95%	p
Feminino	6,59	-6,24 ; 19,41	0,311			
Idade	-0,68	-1,06 ; -0,29	<0,001			
Raça, Negro	4,35	-6,20 ; 14,91	0,415			
IMC (Kg/m ²)	-0,04	-1,05 ; 0,98	0,944	0,33	-0,18 ; 0,84	0,201
Diabetes Mellitus	-8,72	-23,47 ; 6,04	0,244			
HAS	-14,88	-25,17 ; -4,59	0,005	-1,2	-6,74 ; 4,33	0,667
ASA, 2	-13,38	-24,03 ; -2,74	0,014			
ASA, 3 e 4	-43,33	-55,90 ; -30,75	<0,001			
Charlson>1	-32,89	-41,86 ; -23,91	<0,001	-10,61	-16,91 ; -4,31	0,001
Infecção	1,39	-9,74 ; 12,52	0,805			
TFGe (ml/min/1,73m ²)	0,78	0,68 ; 0,88	<0,001	0,77	0,65 ; 0,88	<0,001
DMSA-99mTc do rim afetado (%)	-0,27	-0,81 ; 0,28	0,332	-0,2	-0,47 ; 0,07	0,151
Cálculo renal contralateral	-7,12	-18,33 ; 4,08	0,21			

R² = 0,77. IC 95%, intervalo de confiança de 95%; %, por cento; IMC, índice de massa corpórea; Kg/m², quilograma por metro quadrado; ASA, *American Society of Anesthesiologist*; HAS, hipertensão arterial sistêmica; >, maior que; DRC, doença renal crônica; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; ml/min/1,73m², mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado de superfície corporal; DMSA-99mTc, ácido dimercaptossuccínico; <, menor que.

O modelo final obtido é dado pela seguinte equação:

$$\text{TFGe final} = + 8,7 + 0,77 \cdot \text{TFGe pré-operatória} + 0,33 \cdot \text{IMC} - 1,2 \cdot \text{HAS} - 10,61 \cdot \text{Charlson} > 1 - 0,2 \cdot \text{DMSA}$$

Exemplo: paciente com IMC = 27, DMSA do rim afetado = 14, Charlson > 1, diagnóstico de HAS e TFGe pré-operatório = 93 ml/min/1,73m². O modelo ficaria:

$$\text{TFGe final} = 8,7 + 0,77 \cdot 93 + 0,33 \cdot 27 - 10,61 \cdot 1 - 0,2 \cdot 14$$

$$\text{TFGe final} = 8,7 + 71,61 + 8,91 - 10,61 - 2,8$$

$$\text{TFGe final} = 75,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$$

Ou seja, para o paciente do exemplo acima, de acordo com o modelo, seria esperada uma TFGe final de 75,8 ml/min/1,73m².

As variáveis categóricas são interpretadas como, se a comorbidade estiver presente recebe o valor de 1, caso o contrário, recebe 0. A figura 5 apresenta um gráfico de dispersão comparando o valor previsto e os valores observados da TFGe, a reta em azul apresenta a função identidade. O coeficiente de correlação de Pearson obtido foi 0,78 com $p \leq 0,001$.

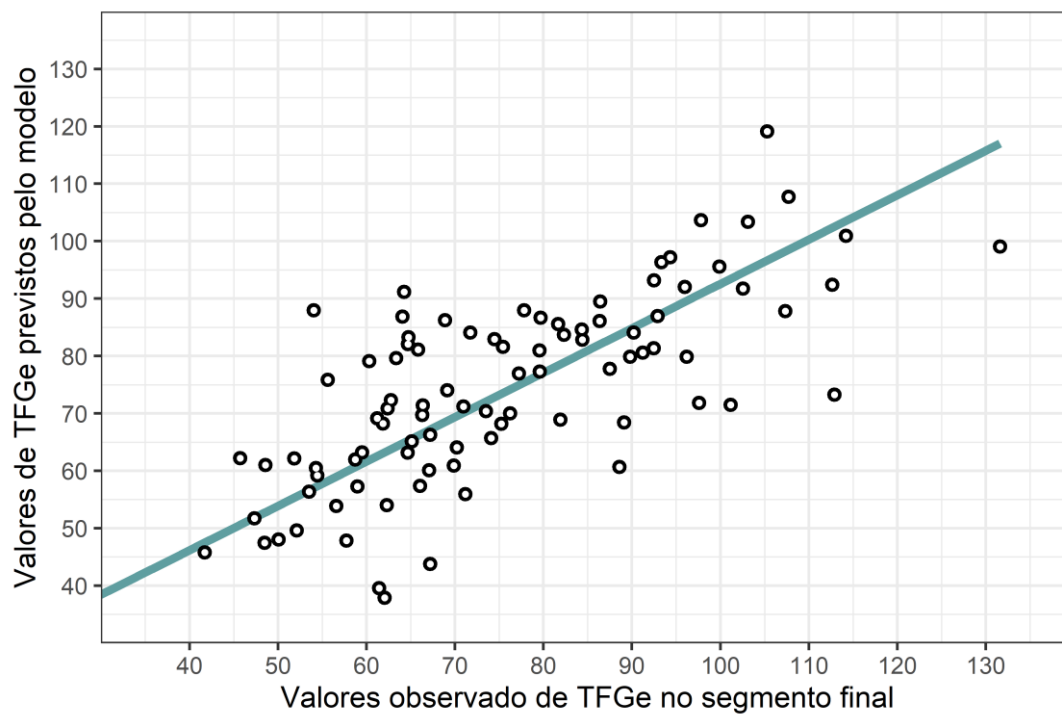


Figura 5 - Distribuição dos valores observados pelos valores previstos de TFGe ao final do seguimento – tempo médio

5.8 Análise de fatores de risco ocorrência de novo evento relacionado à urolitíase

Como anteriormente descrito, criamos um modelo de regressão logística e utilizamos o método de seleção proposital de variáveis para chegar ao modelo final de fatores de risco para ocorrência de novo evento relacionado à urolitíase durante o seguimento dos pacientes. Ao longo do seguimento, 30 pacientes apresentaram um novo evento, sendo que 13 (43,3%) tiveram aumento de cálculo pré-existente e 17 (56,7%) formaram novos cálculos. A análise univariada inicial é apresentada na tabela 6.

Tabela 6 - Análise univariada de fatores de risco para ocorrência de novo evento relacionado a urolitíase.

Variável	Presença de novo evento		p ¹
	Sim (N = 30)	Não (N = 77)	
Feminino, N (%)	22 (73,3%)	62 (80,5%)	0,4
Idade (média ± DP)	47,1 (±14,5)	49,7 (±12,4)	0,4
IMC (Kg/m ²), (média ± DP)	26,5 (±6)	27 (±4,9)	0,6
Raça negra, N (%)	17 (56,6%) ²	37 (48%)	0,4
Diabetes Mellitus, N (%)	4 (13,3%)	12 (15,5%)	0,7
Infecção, N (%)	20 (66,6%)	50 (64,9%)	0,8
TFGe (ml/min/1,73m ²), (média ± DP)	71,1 (±31,2)	74,3 (±28,8)	0,6
Transfusão, N (%)	4 (13,3%)	5 (6,4%)	0,2
Cálculo renal contralateral pré-operatório, N (%)	16 (53,3%)	19 (24,6%)	0,005
Alteração metabólica urinária, N (%)	25 (83,3%)	52 (67,5%)	0,09
Hipercalcúria, N (%)	9 (30%)	8 (10,3%)	0,01
Hipocitratúria, N (%)	23 (76,6%)	48 (62,3%)	0,1
Hiperuricosúria, N (%)	1 (3,3%)	5 (6,49%)	0,5
pH urinário (média ± DP)	6,6 (±0,7)	6,4 (±0,8)	0,3
Volume médio de urina (ml), (média ± DP)	1.854,3 (±482,1)	1.882,1 (±549,3)	0,7

¹Teste de razão de verossimilhança para variáveis categóricas e Teste T para variáveis numéricas
N, número; %, por cento; DP, desvio padrão; ±, mais ou menos, IMC, índice de massa corpórea; Kg/m², quilograma por metro quadrado; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; ml/min/1,73m², mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado de superfície corporal; DMSA-99mTc, ácido dimercaptossuccínico; pH, potencial hidrogeniônico; ml, mililitros.

O modelo final para a ocorrência de novo evento é exposto na tabela 7. As variáveis consideradas foram a presença de cálculo renal contralateral e a hipercalcúria. A presença de cálculo contralateral aumenta em 3,24 vezes a chance de o paciente passar por um novo evento. O teste de Hosmer-Lemeshow apresentou $p = 0,53$, a adequação do modelo medida através de $R^2 = 0,1$ indica que o modelo tem adequação excelente.

Tabela 7 - Análise multivariada de preditores de novo evento

Variável	Coeficiente	Razão de chances (RC)	IC 95%	p
Hipercalcúria	1,19	3,3	1,08 - 10,28	0,036
Cálculo renal contralateral pré-operatório	1,17	3,24	1,31 - 8,15	0,011

Teste de Hosmer-lemeshow, $p=0,530$; pseudo- $R^2 = 0,10$
IC 95%. Intervalo de confiança de 95%.

5.9 Análise da curva de Kaplan Meier para novo evento relacionado à urolitíase

A figura 6 apresenta a curva de Kaplan Meier para o acontecimento de novo evento relacionado a urolitíase de forma geral. Já a figura 7 apresenta a curva estratificada por presença de cálculo renal contralateral. Pelo teste de Logrank, a presença de cálculo renal contralateral é um fator significativo para o tempo para novo evento de cálculo renal, onde os pacientes com cálculo contralateral demoram menos tempo para apresentar novo evento que os pacientes sem cálculo contralateral.

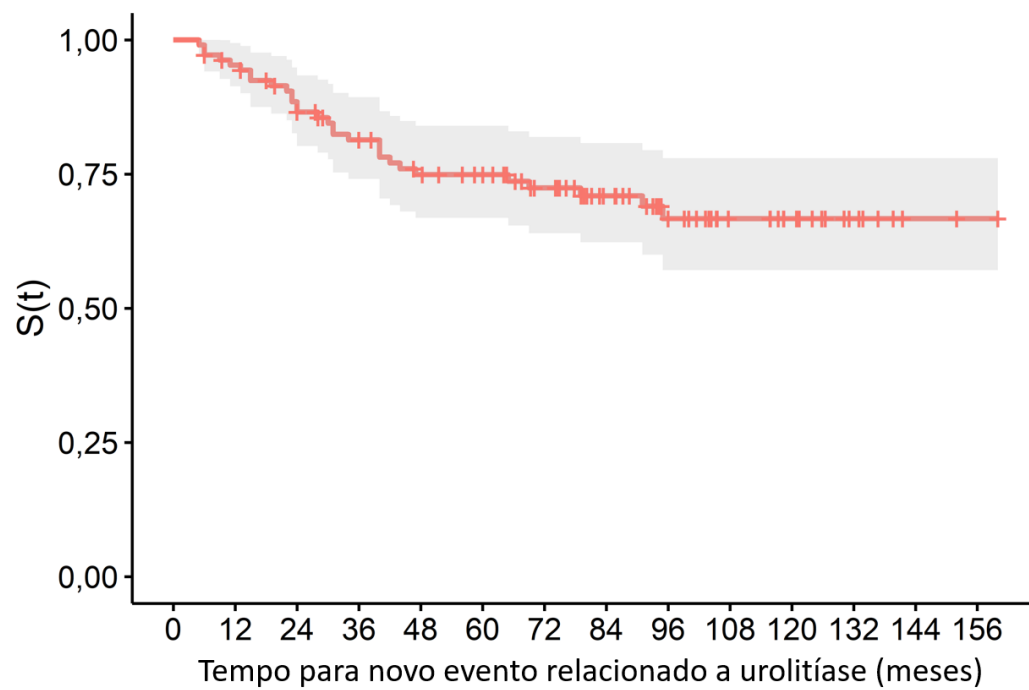


Figura 6 - Curva de Kaplan Meier para novo evento relacionado a urolitíase.

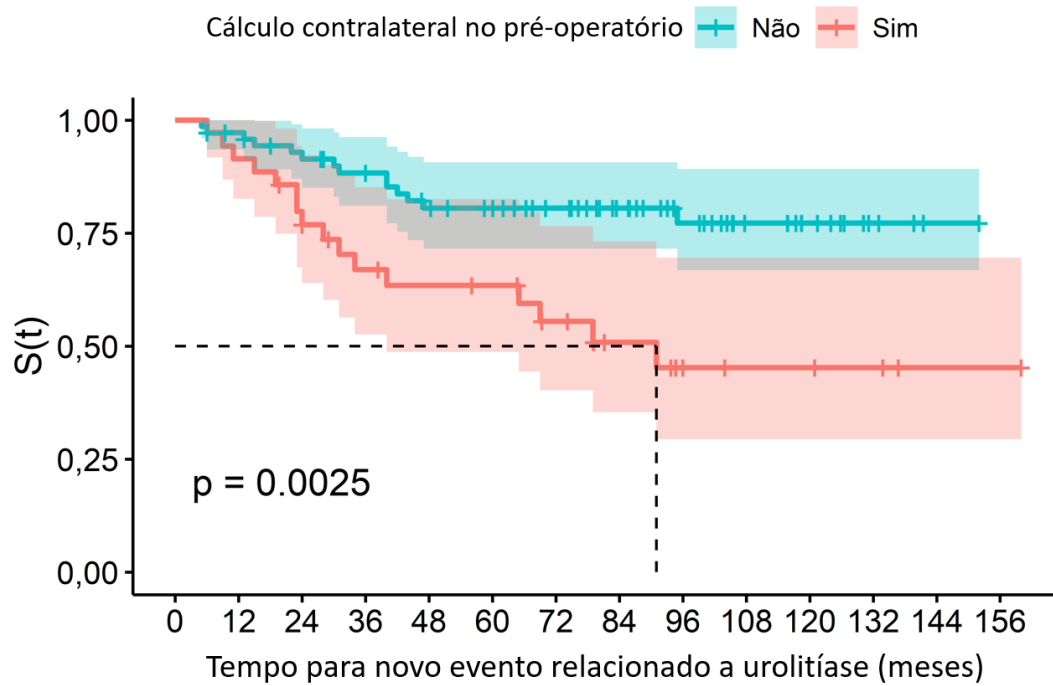


Figura 7- Curva de Kaplan Meier para novo evento estratificado por cálculo contralateral. P-valor = teste de logrank.

6. Discussão

6 Discussão

Urolitíase é uma doença recorrente e com alta prevalência que causa prejuízo para a qualidade de vida (87). Predizer a evolução da função renal e avaliar a recidiva de cálculos urinários após a nefrectomia por urolitíase auxilia a decisão terapêutica e permite acompanhar com mais atenção os casos de maior risco. Nosso estudo demonstrou que sexo masculino, diabetes mellitus e idade elevada são fatores de risco de evolução para estágio 3 de DRC, enquanto o nível de TFGe foi um fator de proteção para esse desfecho. Este estudo também identificou que a ocorrência de novo evento relacionado a cálculos urinários após nefrectomia por urolitíase está associada à presença de cálculo renal contralateral no período pré-operatório e hipercalcúria. Por fim, apresentamos um modelo matemático para prever a TFGe a longo prazo de pacientes submetidos a nefrectomia por urolitíase.

Este é o único estudo prospectivo com seguimento de longo prazo da literatura com nefrectomia por urolitíase. Anteriormente, Lee *et al.*, estudaram retrospectivamente a recidiva de cálculos urinários e a função renal de 50 pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase com seguimento médio de 70 meses, mas excluíram pacientes com cálculo urinário no rim contralateral (88). Boyce *et al.* encontram litíase renal bilateral em 10,7% de pacientes identificados em TC de baixa dose de radiação (89). Em nosso estudo, 32,7% dos pacientes especificamente submetidos à nefrectomia por cálculo também apresentavam

cálculos bilaterais. Dessa forma, o estudo de Lee *et al.* excluiu de sua análise uma parcela considerável da população de pacientes, que foi contemplada e analisada em nosso estudo. Avaliamos 107 pacientes adultos submetidos à nefrectomia por urolitíase em uma coorte observacional prospectiva por um seguimento médio superior a 83 meses. Este trabalho conta com uma casuística significativa envolvendo uma coorte específica de nefrectomia por litíase urinária (8, 75). A maior parte dos pacientes que foram excluídos do estudo (40 pacientes) não realizou o seguimento completo. Por tratar-se de um centro de atenção quaternário de saúde, muitos pacientes são referenciados de outras localidades do país, dificultando o comparecimento às consultas ambulatoriais com exames por longo prazo.

O longo período de seguimento padronizado (média de $83,6 \pm 32$ meses), a utilização de TC para confirmação de aumento ou surgimento de cálculos no rim remanescente e a realização de avaliação metabólica urinária validada em todos os pacientes são pontos fortes de destaque desse estudo. Lee *et al.*, utilizou ultrassonografia ou urografia excretora para determinar a recorrência de litíase urinária, que são métodos com baixa sensibilidade e especificidade comparada a tomografia computadorizada utilizada em nosso estudo (88, 90), o que aumenta a confiança nos resultados obtidos.

Apesar da litíase urinária ser mais prevalente no sexo masculino, quando avaliamos casos com cálculos urinários mais complexos e que necessitam de internações e procedimentos cirúrgicos, observamos uma prevalência maior de pacientes do sexo feminino (5, 91). Essa prevalência foi majoritária mesmo entre os pacientes excluídos do estudo (74% de mulheres). Quando se avalia a formação de cálculos coraliformes, perda de função renal e

nefrectomia por urolitíase, as mulheres apresentam prevalência duas vezes superior em relação aos homens (5). Um estudo avaliando 101 nefrectomias por urolitíase evidenciou que mulheres evoluem mais comumente do que homens para perda de função renal decorrente de litíase (7). As indicações para uma nefrectomia ocorrem mais frequentemente em pacientes com cálculos complexos e associados a quadro de infecção do trato urinário recorrente, o que pode ter contribuído para observarmos em nosso estudo uma predominância do sexo feminino.

A medida isolada da creatinina sérica não depende somente do funcionamento do rim, sofrendo influência da quantidade de massa muscular, dieta, sexo e idade, além de ser um marcador pouco sensível em fases iniciais de DRC (91, 92). Portanto, a melhor avaliação da função renal é feita pela mensuração da TFGe através de equações baseadas nos níveis séricos de creatinina, incluindo outras variáveis como idade, sexo, raça e superfície corporal (93). Utilizamos a equação CKD-EPI, que mostrou ser superior em acurácia em relações às demais equações disponíveis quando o nível de TFGe é > 60 mL/min/1,73 m², considerada até o momento a mais precisa para esse tipo de avaliação (94, 95). A mensuração da função renal ao longo de todo o seguimento deste estudo demonstrou que 32 (29,9%) dos pacientes pioraram o estágio de DRC e 5,6% dos pacientes evoluíram para diálise. A probabilidade que um paciente tenha sofrido piora de estágio de DRC após 132 meses foi de 50%. Lee *et al.*, não observaram piora da função renal avaliada pela creatinina, mas reconheceram que o desenho retrospectivo e o número reduzido de pacientes no estudo podem ter comprometido essa avaliação. No entanto, um estudo caso-controle de Carvalho *et al.* de 2013 corroborou nossos achados e evidenciou

uma diminuição da TFGe nos pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase em comparação com o grupo controle ($52,5 \pm 18,8$ ml/min vs. $92,9 \pm 24,2$ ml/min; $p < 0,001$) (96).

A albuminúria é um marcador de lesão glomerular utilizado principalmente nos estágios iniciais de DRC. Existe uma relação muito clara entre a presença de diabetes mellitus e esse marcador. Dados clínicos e experimentais indicam que na presença dessa comorbidade ocorre um aumento da pressão capilar glomerular e hiperfiltração, além de aumento da permeabilidade glomerular, favorecendo a excreção de albumina (97). Garg *et al.* em uma meta análise avaliando pacientes doadores renais obtiveram um risco combinado de 3,9 (IC 95% 1,2-12,6) para albuminúria em comparação com pacientes controles (98). No presente estudo, 49,5% dos pacientes apresentaram albuminúria. Mesmo sendo um importante marcador de disfunção renal, não apresentou associação significativa com piora da função renal no presente estudo.

A função renal pode ser diretamente influenciada por inúmeros fatores clínicos, sendo a presença de hipertensão arterial e diabetes mellitus as principais causas de DRC ao redor do mundo (54). Os altos níveis de glicose comprometem a função renal através de complicações na micro vascularização renal como afilamento da membrana basal glomerular, aumento da matriz mesangial, glomeruloesclerose nodular e hialinose glomerular (99). O reconhecimento da DRC (TFGe < 60 ml/min/1,73m²) nos seus estágios iniciais e o acompanhamento médico precoce são fundamentais para o controle da evolução da doença para a diminuição do aporte de indivíduos às terapias renais de substituição (100). Ellis *et al.* avaliaram de forma retrospectiva uma coorte de

709 nefrectomias por carcinoma de células renais e evidenciaram uma incidência de 59% de DRC até 12 meses após a cirurgia, além de um aumento do risco de DRC em pacientes com idade avançada (razão de chances 1,5 [IC 95% 1,4-1,6]) (101). Em nossa coorte, observamos que a presença de diabetes mellitus anterior à nefrectomia aumenta as chances de o paciente evoluir para o estágio 3 de DRC em 34,7 vezes. Avaliando uma coorte retrospectiva de 209 pacientes submetidos à nefrectomia radical por câncer de rim, Yokoyama *et al.* evidenciaram a diabetes mellitus como fator independente para piora da TFGe na análise multivariada (p 0,001; IC 95% [13,7-3,6]) em um período de três anos após o procedimento (102). Além da presença de diabetes mellitus, o sexo masculino e a idade avançada foram outros preditores de evolução para DRC (estágio 3). A avaliação destes fatores de risco propiciou a criação de uma equação matemática para prever a TFGe a longo prazo após a nefrectomia, com grande potencial de utilidade na prática clínica, permitindo selecionar os pacientes de maior risco de perda de função renal.

A captação renal relativa na cintilografia com DMSA-99mTc apresenta uma excelente correlação com a TFGe (103) e vem sendo utilizada na prática clínica para avaliar a viabilidade de uma unidade renal, o que muitas vezes corrobora para a decisão de realizar uma nefrectomia quando associado a processo infeccioso severo ou a dor recorrente. Entretanto, trabalhos recentes vêm sugerindo a não realização da nefrectomia, mesmo nos pacientes com DMSA-99mTc < 15%, sendo uma conduta segura e podendo até mesmo aumentar a função renal relativa do rim afetado em pacientes selecionados (104, 105). Tratando-se de urolitíase, ainda não existe consenso sobre um ponto de corte exato de DMSA-99mTc que poderia prever o impacto da retirada de uma

unidade renal na TFGe a longo prazo. Em nosso estudo, optamos por definir um ponto de corte de valores de DMSA-99mTc através da adequação de variáveis para a avaliação de piora de estágio de DRC. Avaliando o ponto onde a mudança de comportamento apresenta maior diferença estatística, chegou-se ao valor de 15%, sendo que, pacientes cujo rim retirado apresentava valores de DMSA-99mTc > 15% tiveram maiores chances de evoluir para piora do estágio de DRC. Esse valor de corte somente se aplica ao contexto das variáveis utilizadas no presente estudo para predizer especificamente a piora de estágio DRC.

Alguns distúrbios metabólicos relacionados ao declínio da função renal são potencialmente mais comuns e pronunciados em pacientes submetidos a nefrectomia total em comparação com cirurgias renais preservadoras de néfrons, o que pode ser explicado em parte pela perda de parênquima renal normal adicional e aumento do risco de DRC (50, 106, 107). A acidose metabólica resultante da subtração de néfrons confere um risco maior de formação de cálculos devido aos efeitos no metabolismo do cálcio, resultando em hipercalciúria, do hormônio da paratireoide e da 1,25- (OH) 2-vitamina D (108), o que estimula a busca por fatores de risco para urolitíase em pacientes submetidos a nefrectomia. Bagrodia *et al.* compararam nefrectomias radicais e cirurgias poupadoras de néfrons por tumor renal e demonstraram que história de urolitíase apresenta uma associação significativa com a formação de cálculos no período pós-operatório (107). Entretanto, esses autores avaliaram somente o pH urinário, sem levar em consideração outros parâmetros como níveis de cálcio e citrato. Em nosso estudo, a presença de cálculo contralateral e a hipercalciúria aumentaram o risco de um novo evento relacionado a cálculo urinário em 3,2 vezes e 3,3 vezes, respectivamente. Murad *et al.* avaliaram 8922 doadores

renais por um período médio de 16,5 anos e observaram uma taxa de 0,2% de casos de urolitíase após a nefrectomia (109). Fica demonstrada a importância do tratamento de cálculos em pacientes com rim único devido à grande probabilidade de um novo evento relacionado a cálculo urinário. Lee *et al.*, já havia indicado uma maior frequência de recorrência de cálculos urinários em pacientes com cálculos metabólicos do que cálculos infecciosos (88). Esse dado fica agora definitivamente demonstrado em nosso estudo com a grande influência da hipercalciúria no risco de um novo evento relacionado a cálculo urinário. Mesmo com evidências de aumento de risco de DRC em pacientes portadores de urolitíase, no presente estudo não houve associação entre fatores de risco metabólico urinário para doença litiásica ou mesmo presença de cálculo urinário no pré-operatório no rim contralateral e piora da função renal.

Um modelo preditivo de função renal pós-operatório pode impactar no planejamento e decisão de realizar uma nefrectomia. Isotani *et al.*, avaliando uma coorte de 60 pacientes submetidos a nefrectomia radical, desenvolveram um novo modelo preditivo usando uma combinação de parâmetros clínicos com cálculo de volume de córtex renal preservado e constataram que a idade, TFG_e pré-operatório, IMC e % de alteração de volume de córtex renal estão associados à TFG_e no pós-operatório (110). Também com objetivo de prever a TFG_e pós-operatória, Andrade *et al.* avaliaram 107 pacientes submetidos a nefrectomia unilateral por condições benignas e malignas e observaram na análise multivariada que idade avançada, função renal relativa elevada em cintilografia com DMSA-99mTc no rim retirado e baixo valor de depuração do radiofármaco ⁵¹Cr-Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (⁵¹Cr- *Ethylene Diamine Tetra-acetic* - ⁵¹Cr-EDTA) são fatores de risco independentes para um alto declínio de TFG_e

(111). Em uma análise retrospectiva com 202 doadores renais, Benoit *et al.* propuseram um modelo para prever a TFG_e após 1 ano da nefrectomia, obtendo a idade e a TFG_e pré-operatória como preditores independentes para TFG_e pós-operatória (112). Até o presente momento, nosso estudo é o primeiro a propor um modelo preditor de função renal após nefrectomia por urolitíase. A análise de regressão linear multivariada demonstrou que as variáveis envolvidas no modelo foram TFG_e pré-operatória IMC, HAS, Charlson>1 e DMSA do rim afetado. O valor do coeficiente de determinação $R^2=0,77$ mostra que o modelo proposto tem boa adequação.

Apesar dos importantes achados, este estudo tem algumas limitações. Houve perdas significativas de pacientes no pós-operatório devido ao longo período de acompanhamento e ao fato do estudo ter sido realizado em um centro quaternário de atenção à saúde, com muitos doentes necessitando se deslocar de outros municípios para as consultas ambulatoriais. A amostra foi heterogênea com maior representatividade do sexo feminino, explicado talvez pela tendência de maior frequência de casos complexos de urolitíase nessa população. Não houve grupo controle, uma vez que a comparação com outros perfis de pacientes (ex. doadores renais e portadores de tumores renais) poderiam acrescentar maior heterogeneidade em virtude das comorbidades envolvidas nesses grupos. A utilização da análise química, menos precisa que a análise física, para a avaliação da composição dos cálculos dos rins extraídos foi necessária, pois foi método acessível em nosso serviço para a realização deste estudo.

7. Conclusões

7 Conclusões

1- Pacientes submetidos à nefrectomia por urolitíase apresentaram piora do estágio de DRC em 29,9% e evolução para diálise em 5,6%. Os fatores de risco para o paciente evoluir para o estágio 3 de DRC foram idade e Diabetes Mellitus, enquanto o nível de TFGe foi um fator de proteção para esse desfecho. Apresentamos na tese um modelo matemático de aplicação prática imediata que possibilita estimar a taxa de filtração glomerular ao final de um seguimento médio de 83,5 ($\pm 35,5$) meses.

2- Um novo evento relacionado à urolitíase foi observado em 28% dos pacientes. Os fatores de risco para o paciente apresentar um novo evento relacionado à urolitíase foram a presença de cálculo renal contralateral no momento da nefrectomia e hipercalcúria logo após a cirurgia, aumentado em 3,2 e 3,3 vezes, respectivamente, a chance de o paciente apresentar um novo evento relacionado a urolitíase.

8. Anexos

8 Anexos

Anexo 1. Classificação, estratificação e plano de ação segundo orientações da *National Kidney Foundation* para doença renal crônica

Estágio	TFG (mL/min/1.73 m ²)	Definição	Conduta
1	≥90	Lesão renal com TFG normal	Diagnóstico e tratamento; Tratamento de comorbidades; Diminuição da progressão; Redução de risco para DRC
2	60-89	Lesão renal com leve diminuição da TFG	Estimar progressão
3	30-59	DRC moderada	Avaliar e tratar complicações
4	15-29	DRC severa	Preparar para terapia de substituição renal
5	<15 (ou diálise)	Falência renal	Terapia de substituição renal (se uremia presente)

TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica; mL/min/1.73 m², mililitros por minuto por superfície corporal; ≥, maior ou igual a; <, menor que.

Fonte: Levey et al. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-147

Anexo 2. Índice de Comorbidade de Charlson

<i>Peso</i>	<i>Condição clínica</i>
1	Infarto do miocárdio
	Insuficiência cardíaca congestiva
	Doença vascular periférica
	Demência
	Doença vascular cerebral
	Doença pulmonar crônica
	Doença do tecido conjuntivo
	Diabetes mellitus leve, sem complicação
	Úlcera gástrica
2	Hemi plegia
	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

Anexo 3. Classificação segundo ASA

<i>Valor</i>	<i>Definição</i>
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)

ASA: American Society of Anesthesiologists

Anexo 4. Fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD - EPI) para estimativa do ritmo de filtração glomerular

Negros

Mulheres e $Cr \leq 0,7$: $166 \times (Cr/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Mulheres e $Cr > 0,7$: $166 \times (Cr/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Homens e $Cr \leq 0,9$: $163 \times (Cr/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Homens e $Cr > 0,9$: $163 \times (Cr/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Branco ou outros

Mulheres e $Cr \leq 0,7$: $144 \times (Cr/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Mulheres e $Cr > 0,7$: $144 \times (Cr/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Homens e $Cr \leq 0,9$: $141 \times (Cr/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Homens e $Cr > 0,9$: $141 \times (Cr/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{\text{idade}}$

Cr: creatinina sérica, >, maior que; <, menor que; ≤, menor ou igual a.

Fonte: Levey et al., 2009 (95).

9. Referências

9 Referências

1. Uribarri J. Chronic kidney disease and kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(2):237-42.
2. Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D, Jaeger P, Cupisti A, Ticinesi A, et al. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. *J Urol.* 2017;198(2):268-73.
3. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ.* 2012;345:e5287.
4. Shang W, Li L, Ren Y, Ge Q, Ku M, Ge S, et al. History of kidney stones and risk of chronic kidney disease: a meta-analysis. *PeerJ.* 2017;5:e2907.
5. Bodempudi S, Dombrovskiy V, Olweny EO. Contemporary Analysis of Calculous Nephrectomy Utilization and Outcomes in the United States. *J Endourol.* 2019;33(8):674-9.
6. Cassell A, Jalloh M, Ndoye M, Mbodji M, Gaye O, Thiam NM, et al. Surgical Management of Urolithiasis of the Upper Tract - Current Trend of Endourology in Africa. *Res Rep Urol.* 2020;12:225-38.
7. Mao S, Jiang H, Wu Z, Fang Z, Xia G, Ding Q. Urolithiasis: the most risk for nephrectomy in nonrenal tumor patients. *J Endourol.* 2012;26(10):1356-60.
8. Marchini GS, Mello MF, Levy R, Vicentini FC, Torricelli FC, Eluf-Neto J, et al. Contemporary Trends of Inpatient Surgical Management of Stone Disease:

National Analysis in an Economic Growth Scenario. *J Endourol.* 2015;29(8):956-62.

9. Torricelli FC, Danilovic A, Marchini GS, Sant'Anna AC, Dall'Oglio MF, Srougi M. Can we predict which patients will evolve to chronic kidney disease after nephrectomy for cortical renal tumors? *Int Braz J Urol.* 2012;38(5):637-43; discussion 44.

10. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;35(9):1301-20.

11. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, et al. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol.* 2018;5(4):205-14.

12. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(1):49-59.

13. Cunha TDS, Rodriguez A, Heilberg IP. Influence of socioeconomic disparities, temperature and humidity in kidney stone composition. *J Bras Nefrol.* 2020.

14. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;12(2-3):e86-96.

15. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet.* 2006;367(9507):333-44.

16. D'Costa MR, Pais VM, Rule AD. Leave no stone unturned: defining recurrence in kidney stone formers. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):148-53.

17. Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(1):146-52.
18. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int.* 2006;69(4):760-4.
19. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34(3):287-93.
20. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med.* 1980;69(1):19-30.
21. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med.* 2003;115(1):26-32.
22. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1093-100.
23. Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax.* 1995;50(5):555-9.
24. Kohli A, Lamid S. Risk factors for renal stone formation in patients with spinal cord injury. *Br J Urol.* 1986;58(6):588-91.
25. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354(7):669-83.

26. Correia FASC, Marchini GS, Torricelli FC, Danilovic A, Vicentini FC, Srougi M, et al. Renal manifestations of sarcoidosis: from accurate diagnosis to specific treatment. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):15-25.
27. Danilovic A, Ferreira TAC, Gomes SA, Wei IA, Vicentini FC, Torricelli FCM, et al. Metabolic assessment in pure struvite stones formers: is it necessary? *J Bras Nefrol.* 2021.
28. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol.* 2011;185(4):1304-11.
29. Moe OW, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(4):895-914.
30. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(7):424-34.
31. Reis ST, Leite KRM, Marchini GS, Guimarães RM, Viana NI, Pimenta RCA, et al. Polymorphism in the PBX1 gene is related to cystinuria in Brazilian families. *J Cell Mol Med.* 2019;23(2):1593-7.
32. Barbas C, García A, Saavedra L, Muros M. Urinary analysis of nephrolithiasis markers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;781(1-2):433-55.
33. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016;69(3):475-82.
34. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(4):750-63.

35. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol*. 2014;192(2):316-24.
36. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*. 1996;155(3):839-43.
37. Ennis JL, Asplin JR. The role of the 24-h urine collection in the management of nephrolithiasis. *Int J Surg*. 2016;36(Pt D):633-7.
38. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45.
39. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int*. 2001;59(1):270-6.
40. Prot-Bertoye C, Vallet M, Houillier P. Urinary citrate: helpful to predict acid retention in CKD patients? *Kidney Int*. 2019;95(5):1020-2.
41. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011;9(3-4):207-17.
42. Gilad R, Williams JC, Usman KD, Holland R, Golan S, Tor R, et al. Interpreting the results of chemical stone analysis in the era of modern stone analysis techniques. *J Nephrol*. 2017;30(1):135-40.
43. Angerri O, López JM, Sánchez-Martin F, Millán-Rodríguez F, Rosales A, Villavicencio H. Simple Laparoscopic Nephrectomy in Stone Disease: Not Always Simple. *J Endourol*. 2016;30(10):1095-8.
44. Danilovic A, Ferreira TAC, Maia GVA, Torricelli FCM, Mazzucchi E, Nahas WC, et al. Predictors of surgical complications of nephrectomy for urolithiasis. *Int Braz J Urol*. 2019;45(1):100-7.

45. Moll F, Rathert P. The surgeon and his intention: Gustav Simon (1824-1876), his first planned nephrectomy and further contributions to urology. *World J Urol.* 1999;17(3):162-7.
46. Singh M, Chapman R, Tresidder GC, Blandy J. The fate of the unoperated staghorn calculus. *Br J Urol.* 1973;45(6):581-5.
47. Zelhof B, McIntyre IG, Fowler SM, Napier-Hemy RD, Burke DM, Grey BR, et al. Nephrectomy for benign disease in the UK: results from the British Association of Urological Surgeons nephrectomy database. *BJU Int.* 2016;117(1):138-44.
48. Hsiao W, Pattaras JG. Not so "simple" laparoscopic nephrectomy: outcomes and complications of a 7-year experience. *J Endourol.* 2008;22(10):2285-90.
49. Danilovic A, Ferreira TAC, Vicentini FC, Torricelli FCM, Marchini GS, Mazzucchi E, et al. Laparoscopic nephrectomy for urolithiasis: when is better to avoid it. *Rev Col Bras Cir.* 2019;46(3):e20192092.
50. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
51. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-47.
52. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334(1):13-8.

53. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
54. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
55. Tong X, Yu Q, Ankawi G, Pang B, Yang B, Yang H. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1983-99.
56. Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol*. 2004;14(3):222-8.
57. Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int*. 2005;67(2):685-90.
58. Dhondup T, Kittanamongkolchai W, Vaughan LE, Mehta RA, Chhina JK, Enders FT, et al. Risk of ESRD and Mortality in Kidney and Bladder Stone Formers. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):790-7.
59. Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel)*. 2018;4(2):49-57.
60. Shoag J, Halpern J, Goldfarb DS, Eisner BH. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. *J Urol*. 2014;192(5):1440-5.

61. Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int.* 1999;56(2):571-80.
62. Gaudio KM, Siegel NJ, Hayslett JP, Kashgarian M. Renal perfusion and intratubular pressure during ureteral occlusion in the rat. *Am J Physiol.* 1980;238(3):F205-9.
63. Tanner GA, Evan AP. Glomerular and proximal tubular morphology after single nephron obstruction. *Kidney Int.* 1989;36(6):1050-60.
64. Coe FL, Evan AP, Worcester EM, Lingeman JE. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res.* 2010;38(3):147-60.
65. Gupta M, Bolton DM, Gupta PN, Stoller ML. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. *J Urol.* 1994;152(4):1086-90.
66. Keddiss MT, Rule AD. Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(4):390-6.
67. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(2):225-34.
68. Kelly C, Geraghty RM, Somani BK. Nephrolithiasis in the Obese Patient. *Curr Urol Rep.* 2019;20(7):36.
69. Peralta CA, Kurella M, Lo JC, Chertow GM. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(4):361-5.
70. Ellis RJ, Cho Y, Del Vecchio SJ, McStea M, Morais C, Coombes JS, et al. Outcome Measures Used to Report Kidney Function in Studies Investigating

Surgical Management of Kidney Tumours: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2019;5(6):1074-84.

71. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. 2014;86(1):162-7.

72. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*. 2014;311(6):579-86.

73. Timsit MO, Nguyen KN, Rouach Y, Elie C, Loupy A, Fournier C, et al. Kidney function following nephrectomy: similitude and discrepancies between kidney cancer and living donation. *Urol Oncol*. 2012;30(4):482-6.

74. Lee SH, Kim DS, Cho S, Kim SJ, Kang SH, Park J, et al. Comparison of postoperative estimated glomerular filtration rate between kidney donors and radical nephrectomy patients, and risk factors for postoperative chronic kidney disease. *Int J Urol*. 2015;22(7):674-8.

75. Worcester E, Parks JH, Josephson MA, Thisted RA, Coe FL. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2003;64(6):2204-13.

76. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev*. 1979;59(1):137-64.

77. Asplin JR, Mandel NS, Coe FL. Evidence of calcium phosphate supersaturation in the loop of Henle. *Am J Physiol*. 1996;270(4 Pt 2):F604-13.

78. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

79. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(8):837-46.
80. Li X, Zhu W, Lam W, Yue Y, Duan H, Zeng G. Outcomes of long-term follow-up of asymptomatic renal stones and prediction of stone-related events. *BJU Int*. 2019;123(3):485-92.
81. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. R-project.org. 2013.
82. Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression: John Wiley & Sons; 2013.
83. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med*. 1997;16(9):965-80.
84. McFadden D. Conditional logit analysis of qualitative choice behavior. 1973.
85. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958;53(282):457-81.
86. Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)*. 1972;135(2):185-98.
87. Raja A, Hekmati Z, Joshi HB. How Do Urinary Calculi Influence Health-Related Quality of Life and Patient Treatment Preference: A Systematic Review. *J Endourol*. 2016;30(7):727-43.

88. Lee YH, Huang WC, Chang LS, Chen MT, Yang YF, Huang JK. The long-term stone recurrence rate and renal function change in unilateral nephrectomy urolithiasis patients. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 1):1386-8.
89. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, Kim DH, Bruce RJ. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography. *J Urol.* 2010;183(3):1017-21.
90. Danilovic A, Cavalanti A, Rocha BA, Traxer O, Torricelli FCM, Marchini GS, et al. Assessment of Residual Stone Fragments After Retrograde Intrarenal Surgery. *J Endourol.* 2018;32(12):1108-13.
91. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol.* 2010;23(2):125-32.
92. Massey D. Commentary: clinical diagnostic use of cystatin C. *J Clin Lab Anal.* 2004;18(1):55-60.
93. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2140-4.
94. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1963-72.
95. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

96. Carvalho M, Martin RL, Passos RC, Riella MC. Nephrectomy as a cause of chronic kidney disease in the treatment of urolithiasis: a case-control study. *World J Urol.* 2013;31(5):1141-5.
97. Zanella MT. [Microalbuminuria: cardiovascular and renal risk factors underestimated in clinical practice]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):313-21.
98. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GV, Thiessen-Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int.* 2006;70(10):1801-10.
99. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(6):361-77.
100. Kiberd BA, Clase CM. Cumulative risk for developing end-stage renal disease in the US population. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1635-44.
101. Ellis RJ, White VM, Bolton DM, Coory MD, Davis ID, Francis RS, et al. Incident Chronic Kidney Disease After Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(3):e581-e91.
102. Yokoyama M, Fujii Y, Takeshita H, Kawamura N, Nakayama T, Iimura Y, et al. Renal function after radical nephrectomy: development and validation of predictive models in Japanese patients. *Int J Urol.* 2014;21(3):238-42.
103. Taylor A. Quantitation of renal function with static imaging agents. *Semin Nucl Med.* 1982;12(4):330-44.
104. Bowen DK, Mittal S, Aghababian A, Eftekharzadeh S, Dinardo L, Weaver J, et al. Pyeloplasty is a safe and effective surgical approach for low functioning

kidneys with ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Urol.* 2021;17(2):233.e1-.e7.

105. Freitas PFS, Barbosa JABA, Andrade HS, Arap MA, Mitre AI, Nahas WC, et al. Pyeloplasty in Adults With Ureteropelvic Junction Obstruction in Poorly Functioning Kidneys: A Systematic Review. *Urology.* 2021.

106. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):735-40.

107. Bagrodia A, Malcolm JB, Diblasio CJ, Mehrazin R, Patterson AL, Wake RW, et al. Variation in the incidence of and risk factors for the development of nephrolithiasis after radical or partial nephrectomy. *BJU Int.* 2010;106(8):1200-4.

108. Wiederkehr M, Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(9-10):127-32.

109. Murad DN, Nguyen H, Hebert SA, Nguyen DT, Graviss EA, Adroque HE, et al. Outcomes of kidney donors with pre- and post-donation kidney stones. *Clin Transplant.* 2021;35(2):e14189.

110. Isotani S, Shimoyama H, Yokota I, Noma Y, Kitamura K, China T, et al. Novel prediction model of renal function after nephrectomy from automated renal volumetry with preoperative multidetector computed tomography (MDCT). *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(5):974-81.



111. Andrade HS, Srougi V, Arap MA, Mitre AI, Camargo CP, Zargar H, et al. Postoperative Renal Function in Patients Undergoing Unilateral Nephrectomy: Development of a Prediction Model Using Preoperative Risk Factors and. *J Endourol.* 2020;34(3):394-9.

112. Benoit T, Game X, Roumiguie M, Sallusto F, Doumerc N, Beauval JB, et al. Predictive model of 1-year postoperative renal function after living donor nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(5):793-801.

10. Apêndices

10 Apêndices

Apêndice 1 - Carta de Aprovação da CaPPesq – HC-FMUSP.

	<p>USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE</p>											
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA												
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E RECIDIVA DE CÁLCULOS RENAIIS APÓS NEFRECTOMIA POR UROLITÍASE.												
Pesquisador: Alexandre Danilovic												
Área Temática:												
Versão: 1												
CAAE: 63637416.6.0000.0068												
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P												
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER												
Número do Parecer: 1.905.989												
Apresentação do Projeto:												
Apresentação bastante adequada e concisa, esclarecedora sem ser prolixa.												
Objetivo da Pesquisa:												
o objetivo descrito, Avaliar a incidência e fatores de risco para insuficiência renal ao longo do acompanhamento de pacientes submetidos à nefrectomia devido à urolitíase;- Avaliar a incidência de novos cálculos urinários ao longo do acompanhamento e fatores de riscos metabólicos envolvidos na litogênese urinária de pacientes submetidos à nefrectomia devido à urolitíase. São objetivos claros pertinentes e relevantes												
Avaliação dos Riscos e Benefícios:												
Os riscos e benefícios estão definidos com clareza. A ausência de riscos não seria totalmente correta, porque há um risco mínimo de quebra do sigilo dos pacientes no manuseio dos dados, porém não se trata de informações vexatórias ou prejudiciais, portanto considero aceitável que os documentos permaneçam como estão.												
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:												
Relevante e de baixíssimo custo, bem estruturada e fazendo bom uso de dados já disponíveis.												
<table border="0"> <tr> <td>Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cerqueira Cesar</td> <td>CEP: 05.403-010</td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SAO PAULO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)2661-7585</td> <td>Fax: (11)2661-7585</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar		Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010	UF: SP	Município: SAO PAULO	Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585		E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar												
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010											
UF: SP	Município: SAO PAULO											
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585											
	E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br											
Página 01 de 03												



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.905.989

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presentes, adequadamente redigidos e compatíveis entre si.

Recomendações:

Poderia ser considerada a isenção do TCLE, já que se trata de levantamento de dados de prontuário, sem qualquer tipo de acréscimo de procedimento ou interação com o paciente/sujeito de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto apto a aprovação sem correções ou ressalvas aos autores.

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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_761122.pdf	08/01/2017 19:17:53		Aceito
Outros	Cadastro_OnLine.pdf	08/01/2017 19:17:17	Alexandre Danilovic	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Nefrectomia_por_litiase_metodologia_atualizado.docx	25/11/2016 09:46:38	Alexandre Danilovic	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/11/2016 09:43:57	Alexandre Danilovic	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada.pdf	25/11/2016 09:40:16	Alexandre Danilovic	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.905.989

Não

SAO PAULO, 02 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 2 - 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

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E FORMAÇÃO DE CÁLCULOS RENAIS APÓS NEFRECTOMIA POR UROLITÍASE**”.

Pesquisador principal – Dr. Alexandre Danilovic, INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 97330.

Departamento/Instituto – Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

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

1 – Convidamos o(a) Sr(a) a participar de desta pesquisa. Este estudo tem o objetivo de avaliar como a função renal se comporta após a retirada de um dos rins por complicações de cálculos urinários, além de observar se estes pacientes podem ou não formar cálculos no rim que permaneceu.

2 – Caso aceite participar do estudo, seus exames de controle (exames de sangue, tomografia, ultrassonografia e radiografia simples de abdômen) serão revisados e comparados para avaliar a função renal e procurar cálculos urinários no rim que permaneceu. Não há procedimentos ou administração de medicamentos alternativos em relação ao acompanhamento.

3- Não há desconforto ou riscos de qualquer natureza para o participante do estudo.

4- Não há benefício direto para o(a) senhor(a) como participante da pesquisa; Este estudo visa encontrar dados que podem melhorar o tratamento de pacientes que retiram um rim por complicações de cálculo renal.

5- As consultas médicas serão realizadas seguindo o protocolo de acompanhamento de rotina de pós-operatório do nosso hospital. Ao aceitar participar de nosso trabalho, apenas analisaremos os exames de imagem que o(a) senhor(a) fará, independente da pesquisa. O fato de participar ou não do estudo em nada afetará o início ou manutenção do seu acompanhamento do ponto de vista clínico ou cirúrgico.

6 – O(a) Sr(a) pode recusar-se à participar do estudo ou retirar seu consentimento em qualquer momento e deixar de participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

7 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas juntamente com as de outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente; suas informações poderão ser reveladas ao senhor ou senhora em qualquer momento desde que requisitadas pelo próprio paciente ou representante legal.

8- O(a) Sr(a) terá uma via deste termo de consentimento.

9 – Não há despesas pessoais para o participante ou acompanhante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação ou para acompanhante. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Alexandre Danilovic, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Aguiar, 255, 7º andar, sala 710F; Telefone: (11) 2661-8080. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E FORMAÇÃO DE CÁLCULOS RENAI APÓS NEFRECTOMIA POR UROLITÍASE".

Eu discuti com o Dr. Alexandre Danilovic ou com o Dr Thiago Augusto Cunha Ferreira sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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 (.....).....

Apêndice 3 -Manuscrito publicado na revista *International Brazilian Journal of Urology* em janeiro de 2019.



ORIGINAL ARTICLE

Vol. 45 (1): 100-107, January - February, 2019

doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0246



Predictors of surgical complications of nephrectomy for urolithiasis

Alexandre Danilovic¹, Thiago Augusto Cunha Ferreira¹, Gilvan Vinícius de Azevedo Maia¹, Fabio Cesar Miranda Torricelli¹, Eduardo Mazzucchi¹, William Carlos Nahas¹, Miguel Srougi¹

¹ *Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

ABSTRACT

Objectives: Nephrectomy due to stone disease may be a challenging procedure owing to the presence of significant inflammation and infection, involving high complication rate. The objective of our study was to identify predictors for complications of nephrectomy for urolithiasis.

Patients and Methods: A retrospective review of 149 consecutive patients > 18y submitted to simple nephrectomy for urolithiasis from January 2006 to July 2012 was performed. Clinical data, computed tomography findings and pathology report were analyzed. Postoperative complications were categorized based on Clavien - Dindo classification. Logistic multivariate regression models assessed the predictors for surgical complications of nephrectomy for urolithiasis.

Results: Eighty-three (55.7%) patients were submitted to laparoscopic nephrectomy and 66 (44.2%) to open procedure. Conversion to open surgery was necessary in 19.2% (16 / 83). On univariable analysis, higher preoperative chronic kidney stage (p = 0.02), Charlson comorbidity index ≥ 2 (p = 0.04), higher ASA score (p = 0.001), urgency due to sepsis (p = 0.01), kidney size ≥ 12 cm (p = 0.006), renal and perirenal abscess (p = 0.004 and 0.002 respectively) and visceral adhesion (p = 0.04) were associated with Clavien - Dindo score > 1. On multivariate analysis, higher ASA score (p = 0.01), urgency due to sepsis (p = 0.03), kidney size ≥ 12 cm (p = 0.04) and preoperative abscess (p = 0.04) remained significantly associated with complications. End - stage renal disease with dialysis was needed post - operatively in 3.4% (5 / 144) of patients.

Conclusions: We identified that higher ASA score, urgency due to sepsis, kidney size ≥ 12 cm and preoperative abscess were associated with Clavien - Dindo score > 1.

ARTICLE INFO

 **Alexandre Danilovic**
<http://orcid.org/0000-0002-6963-6117>

Keywords:
Nephrectomy; Urolithiasis;
Postoperative Complications

Int Braz J Urol. 2019; 45: 100-7

Submitted for publication:
April 03, 2018

Accepted after revision:
September 14, 2018

Published as Ahead of Print:
October 30, 2018

Apêndice 4 – Manuscrito publicado na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões em junho de 2019.

DOI: 10.1590/0100-6991e-20192092

Original Article

Laparoscopic nephrectomy for urolithiasis: when is better to avoid it.

Nefrectomia laparoscópica por nefrolitíase: quando é melhor evitar.

ALEXANDRE DANILOVIC¹; THIAGO AUGUSTO CUNHA FERREIRA, ACBC-SP¹; FABIO CARVALHO VICENTINI¹; FABIO CÉSAR MIRANDA TORRICELLI¹; GIOVANNI SCALA MARCHINI¹; EDUARDO MAZZUCCHI¹; WILLIAN CARLOS NAHAS¹; MIGUEL SROUGI, TCBC-SP¹

ABSTRACT

Objective: to investigate the risk factors for conversion to open surgery in laparoscopic nephrectomy (LN) for urolithiasis. **Methods:** we reviewed data on all patients over 18 years of age submitted to LN between January 2006 and May 2013 at our institution. We analyzed the Charlson's index, the ASA score, renal function by the equation and stage of MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), preoperative computed tomography (CT) findings, complications by the Clavien-Dindo classification and conversion rate. We used logistic regression analysis to determine the risk factors for conversion. **Results:** eighty-four patients underwent LN, 16 (19%) sustaining conversion to open surgery due to the strong adhesion of the renal hilum to the adjacent organs. Other causes associated with conversion were excessive bleeding (n=6) and lesion of the large intestine (n=3). In the univariate analysis, previous renal surgery, perirenal fat blurring, renal abscess, perirenal abscess, pararenal abscess, fistula, adherence to the liver or spleen, and adherence to the intestine were associated with conversion. In the multivariate analysis, pararenal abscess and adherence to the intestine were significant risk factors for conversion. **Conclusion:** pararenal abscess and bowel adhesions demonstrated in the preoperative CT are risk factors for conversion to open surgery in LN due to urolithiasis.

Keywords: Nephrectomy. Laparoscopy. Risk Factors. Urolithiasis.

INTRODUCTION

The prevalence of kidney calculi is approximately 8% of the population and its incidence is increasing over the past two decades in both men and women of different age groups¹. Renal calculus disease is a benign pathology, but can cause progressive loss of renal function, end-stage kidney disease and ultimately death². Treatment aims to preserve renal function and to eradicate kidney calculi. However, nephrectomy may be necessary in cases of severe urinary infection or chronic pain in a kidney with a poor function³.

Laparoscopy is considered the gold standard approach for nephrectomy due to less postoperative pain, short recovery and better cosmetic outcomes. However, the massive inflammatory process that sometimes is associated to complicated calculus disease

causes technical difficulties, owing to the presence of a significant fibrotic component. The ultimate presentation in this scenario is xanthogranulomatous pyelonephritis (XGP), accompanied by perirenal fat proliferation that infiltrates the renal fossa structures, including the renal hilum⁴. Owing to its severe inflammatory nature, distinct surgical complications are expected from those found in nephrectomy for donation or kidney cancer⁵. Furthermore, some patients present with adverse conditions, such as renal abscess, renocutaneous fistula and visceral or intestinal adhesions. The conversion rate to open procedure is expected to be higher in patients with renal calculus comparing with other affections⁵.

In this retrospective study, we searched for preoperative predictive factors for conversion to open surgery in laparoscopic nephrectomy (LN) for urolithiasis.




Apêndice 5 – Manuscrito publicado na revista *Jornal Brasileiro de Nefrologia* em abril-junho de 2021.

ORIGINAL ARTICLE | ARTIGO ORIGINAL

Metabolic assessment in pure struvite stones formers: is it necessary?

Avaliação metabólica em formadores de cálculo de estruvita pura: é necessário?

Authors

Alexandre Danilovic¹ 
 Thiago Augusto Cunha Ferreira¹ 
 Samirah Abreu Gomes² 
 Isabela Akemi Wei¹
 Fabio Carvalho Vicentini¹
 Fabio Cesar Miranda Torricelli¹
 Giovanni Scala Marchini¹
 Eduardo Mazzucchi¹
 Miguel Strougi¹
 William Carlos Nahas¹

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Urologia, São Paulo, SP, Brasil.
²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular, São Paulo, SP, Brasil.

Submitted on: 05/25/2020.
 Approved on: 11/02/2020.

Correspondence to:
 Alexandre Danilovic.
 E-mail: alexandre.danilovic@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0106>

ABSTRACT

Background and objective: Magnesium ammonium phosphate stones (MAP), also known as struvite stones, are associated with urinary infection and impairment of renal unit. The aim of this study is to evaluate the urinary metabolic risk factors for recurrence of renal calculi in patients submitted to nephrectomy due to MAP stones. **Methods:** We retrospectively reviewed the charts of patients > 18 years old submitted to total nephrectomy due to pure MAP stones and pure calcium oxalate (CaOx) stones from July 2006 to July 2016. Urinary metabolic parameters were assessed through 24-hour urine exams ≥ 3 months after nephrectomy. Urinary metabolic parameters and new event related to lithiasis were compared. **Results:** Twenty-eight and 39 patients were included in MAP and CaOx group, respectively. Abnormalities in 24-hour urine samples were similar between groups. Hypercalciuria occurred in 7.1 and 10.3% of patients in MAP and CaOx group, respectively ($p = 0.66$), whereas hypocitraturia was present in 65.2 and 59.0% of patients with MAP and CaOx group, respectively ($p = 0.41$). No significant difference in new events was found between MAP and CaOx groups (17.9 vs. 23.1%, respectively; $p = 0.60$). **Conclusion:** A 24-hour urine evaluation should be offered to patients submitted to nephrectomy due to pure MAP stones in order to detect metabolic risk, improve treatment, and prevent stone recurrence.

Keywords: Nephrectomy; Nephrolithiasis; Risk Factors; Struvite.

RESUMO

Contexto e objetivo: Cálculos de fosfato de amônio e magnésio (FAM), também conhecidos como cálculos de estruvita, estão associados à infecção urinária e ao comprometimento da unidade renal. O objetivo deste estudo é avaliar os fatores de risco metabólico-urinários para recorrência de cálculos renais em pacientes submetidos à nefrectomia devido a cálculo de FAM. **Métodos:** Revisamos retrospectivamente os prontuários de pacientes > 18 anos submetidos à nefrectomia total devido a cálculos de FAM puro e cálculos de oxalato de cálcio puro (OxCa) de julho de 2006 a julho de 2016. Os parâmetros metabólicos urinários foram avaliados através de exames de urina de 24 horas ≥ 3 meses após a nefrectomia. Os parâmetros metabólicos urinários e um novo evento relacionado à litíase foram comparados. **Resultados:** Vinte e oito e 39 pacientes foram incluídos nos grupos FAM e OxCa, respectivamente. As anormalidades em amostras de urina de 24 horas foram similares entre os grupos. A hipercalciúria ocorreu em 7,1 e 10,3% dos pacientes nos grupos FAM e OxCa, respectivamente ($p = 0,66$), enquanto a hipocitraturia esteve presente em 65,2 e 59,0% dos pacientes nos grupos FAM e OxCa, respectivamente ($p = 0,41$). Nenhuma diferença significativa em novos eventos foi encontrada entre os grupos FAM e OxCa (17,9 vs. 23,1%, respectivamente; $p = 0,60$). **Conclusão:** Uma avaliação de urina de 24 horas deve ser oferecida aos pacientes submetidos à nefrectomia devido a cálculos de FAM puro, a fim de detectar risco metabólico, melhorar o tratamento e prevenir a recorrência de cálculos.

Descritores: Nefrectomia; Nefrolitíase; Fatores de risco; Estruvita.

INTRODUCTION

Kidney stone incidence is rising worldwide and it has a recurrence

rate of 50% at 5 years after the first episode^{1,2}. Magnesium ammonium phosphate stones (MAP), also known as



Apêndice 6 – Carta de confirmação de submissão do trabalho na revista *Journal of Urology*.

Date: Apr 19, 2023
To: "Thiago Augusto Cunha Ferreira" drthiagoferreira@yahoo.com.br
From: "Journal of Urology" publications@auanet.org
Subject: JU Article

Apr 19, 2023

Dear Dr. Ferreira:

Your manuscript entitled Long-term follow-up of patients undergoing nephrectomy for urolithiasis. has been received by *The Journal of Urology*® and assigned manuscript number: JU-23-645.

You will be able to check on the status of your paper by logging into Editorial Manager as an Author at <https://www.editorialmanager.com/ju/>. Your login information is:

Your username is: *****

Thank you for submitting your manuscript to *The Journal of Urology*® .

Sincerely yours,

Publications
Administrator
The Journal of Urology®

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Remove my information/details). Please contact the publication office if you have any questions.