UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CRISTIANO TRINDADE DE ANDRADE

EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A NEFRECTOMIA POR NEOPLASIA E EM DOADORES RENAIS APÓS UM ANO DA CIRURGIA.

ANALYSIS OF RENAL FUNCTION AFTER ONE YEAR OF SURGERY IN PATIENTS UNDERGOING RADICAL NEPHRECTOMY FOR RENAL CANCER AND LIVING KIDNEY DONORS.

CAMPINAS
2017

CRISTIANO TRINDADE DE ANDRADE

EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A NEFRECTOMIA POR NEOPLASIA E EM DOADORES RENAIS APÓS UM ANO DA CIRURGIA.

ANALYSIS OF RENAL FUNCTION AFTER ONE YEAR OF SURGERY IN PATIENTS UNDERGOING RADICAL NEPHRECTOMY FOR RENAL CANCER AND LIVING KIDNEY DONORS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Fisiopatologia Cirúrgica.

Thesis presented to Postgraduate Program in Sciences. School of Medical Sciences. University of Campinas – UNICAMP for obtaining the master degree. Concentration Area – Surgical Physiopathology.

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DE MESTRADO DEFENDIDA PELO ALUNO CRISTIANO TRINDADE DE ANDRADE E ORIENTADO PELO PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA.

CAMPINAS
2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica

Universidade Estadual de Campinas

Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas

Ana Paula de Morais e Oliveira - CRB 8/8985

Andrade, Cristiano Trindade de, 1980-

An24e Evolução da função renal em pacientes submetidos a nefrectomia por neoplasia e em doadores renais após um ano da cirurgia / Cristiano Trindade de Andrade. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Marcelo Lopes de Lima.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Nefrectomia. 2. Transplante de rim. 3. Testes de função renal. I. Lima, Marcelo Lopes de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Analysis of renal function after one year of surgery in patients undergoing radical nephrectomy for renal cancer and living kidney donors

Palavras-chave em inglês:
Nephrectomy

Kidney transplantation

Kidney function tests

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica
Titulação: Mestre em Ciências
Banca examinadora:
Marcelo Lopes de Lima [Orientador]

Cássio Luis Zanettini Ricetto

Ricardo Jordão Duarte

Data de defesa: 28-11-2017
Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CRISTIANO TRINDADE DE ANDRADE

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA

MEMBROS:

1. PROF. DR. MARCELO LOPES DE LIMA

2. PROF. DR. CÁSSIO LUIS ZANETTINI RICCETTO

3. PROF. DR. RICARDO JORDÃO DUARTE

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

A ata com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA 28/11/2017

AGRADECIMENTOS

Desafio tão grande quanto escrever a tese é conseguir condensar em poucas linhas os meus agradecimentos por mais uma etapa concluída.

Agradeço inicialmente ao meu orientador Prof. Dr. Marcelo Lopes de Lima pelo exemplo, confiança, amizade e incentivo para seguir em frente no árduo caminho da construção do conhecimento no meio acadêmico.

Agradeço a Profa. Dra. Marilda Mazzali pela ajuda essencial na elaboração e aperfeiçoamento da tese.

Agradeço ao Prof. Dr. Cássio Luís Zanettini Riccetto e ao Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus pelas considerações importantes durante a qualificação da tese e que certamente contribuíram para o crescimento do trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Ubirajara Ferreira pelo exemplo, pelo aprendizado constante e incentivo para o crescimento profissional.

Agradeço a Mariana Bertoncelli Tanaka por me ajudar com a coleta de dados.

Agradeço a Universidade Estadual de Campinas, instituição responsável pelo meu crescimento pessoal e profissional.

DEDICATÓRIA

A Deus por poder estar aqui...

Ao meu avô José por me ensinar com seu exemplo o significado de SER MÉDICO...

Aos meus pais, Alexandre e Eliana, pelo amor e apoio incondicional...

E, em especial, a minha esposa Regiane e meu filho Theo por renovarem em mim a vontade de ser sempre uma pessoa melhor.

“ A nossa maior glória não reside no fato de nunca cairmos, mas sim em levantarmo-nos sempre depois de cada queda”

Oliver Goldsmith

RESUMO

Introdução: A manutenção da função renal, em seguimentos prolongados, nos doadores vivos do transplante renal é paradoxal, comparada à perda funcional observada após nefrectomia radical por neoplasia. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução da filtração glomerular no primeiro ano após a nefrectomia radical para doação renal ou para tratamento de neoplasia e identificar possíveis fatores de risco para evolução para doença renal crônica. **Metodologia:** Foram avaliados 79 pacientes submetidos a nefrectomia radical entre janeiro de 2008 e setembro de 2013. Para análise, os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com a indicação da nefrectomia: grupo doador (nefrectomia unilateral para doação renal) e grupo tumor (nefrectomia radical por neoplasia renal). Os parâmetros analisados incluíram: dados demográficos, presença de comorbidades, tamanho do tumor e a taxa de filtração glomerular (eTFG) estimada pela fórmula CKD-EPI, nos tempos 0 (procedimento) e 12 meses após a cirurgia. A regressão linear múltipla foi utilizada para análise da influência das variáveis estudadas na evolução da função renal. **Resultados:** A queda da eTFG no grupo doador ao longo de 1 ano foi 31,3 %, sendo que 25,6% dos pacientes atingiram eTFG < 60 ml/min/1.73m^2. Foi identificado como fator de risco a presença de sobrepeso (p=0,0268). No grupo tumor a queda da eTFG foi de 18,8%, porém 57,5% dos pacientes atingiram eTFG < 60 ml/min/1.73m2. Para este grupo, foram fatores de risco a presença de comorbidades como diabetes e hipertensão arterial (p=0,0354) no momento da nefrectomia. Pacientes com tumor renal > 15 cm (p=0.0230) não apresentaram alteração significativa na eTFG após o procedimento, enquanto pacientes com tumores < 7 cm apresentaram a maior variação de eTFG (p=0,0285). **Conclusão:** Nessa série, o sobrepeso no momento da nefrectomia foi fator de risco para pior evolução da função renal entre doadores renais. A presença de comorbidades e o tamanho do tumor foram associados com pior evolução da eTFG pós nefrectomia radical por tumor renal.

Palavras-chave: Nefrectomia; doação renal; função renal.

ABSTRACT

Introduction: The reported long term safety of living kidney donation looks like a paradox compared to the impaired renal function observed after radical nephrectomy for renal cancer. The aim of this study was to evaluate risk factors for changes in glomerular filtration rate in patients who underwent nephrectomy kidney donation or treatment fo renal tumors within the first year after surgery. **Methodology**: Retrospective analysis of medical records from 79 patients submitted to nephrectomy from January 2008 to September 2013. Patients were divided into 2 groups, according to nephrectomy indication: group donor (nephrectomy for renal donation) and group tumor (radical nephrectomy). Analyzed information included: demographic data; presence of comorbidities; tumor size and estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the CKD-EPI formula, at baseline (before nephrectomy) and after 12 months of follow up. A multiplle linear regression was used for statistical analysis. **Results**: In donor group, decrease in eGFR within the first year was of 31.3%, and 25.6% of patients were classified as CKD, with eGFR ≤ 60 ml/min/ 1.73m^2. Risk factor for CKD included overweight (p=0.0268). In the tumor group, decrease in tumor group, eGFR decrease was of 18.8% from baseline, however, 57.5% of these patients were classified as CKD. The main risk factor for lower eGFR in tumor group was the presence of comorbidities (p = 0.0354). Analysis of tumor size showed that while patients with tumors > 15 cm presented a slight variation in eGFR, radical nephrectomy for tumors ≤ 7 cm was associated with higher changes in eGFR. **Conclusion:** In this series, overweight at the time of nephrectomy was risk factors for lower renal function among renal donors. The presence of comorbidities and tumor size negativelly influenced postoperative eGFR recovery after radical nephrectomy in the tumor group.

Keywords: Nephrectomy; Kidney donation; Renal function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição dos pacientes entre os grupos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Figura 2: Variação da eTFG no decorrer de 12 meses, entre os grupos.

Figura 3: Percentual de pacientes evoluíram com eTFG ≤ 60 ml/min/1,73m^2 após a nefrectomia, de acordo com os grupos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Contra-indicações para doação renal (doador vivo) no programa de transplante renal do HC UNICAMP.

Tabela 2: Estágios da doença renal crônica, de acordo com a taxa de filtração glomerular.

Tabela 3: Características demográficas dos pacientes estudados, de acordo com os grupos.

Tabela 4: Evolução da taxa de filtração glomerular no decorrer de 12 meses de acompanhamento, entre os grupos.

Tabela 5: Fatores de risco eTFG ≤ 60 ml/min/1,73m^2, 12 meses após a nefrectomia, para o grupo doador.

Tabela 6: Avaliação de fatores de risco para atingir TFG pós nefrectomia menor que 60 ml/min/1,73 entre pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Tabela 7: Avaliação de fatores de risco para atingir TFG pós nefrectomia menor que 60 ml/min/1,73 entre pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Tabela 8: Influência do tamanho do tumor na variação da eTFG no período de acompanhamento de um ano após a nefrectomia no grupo de tumores.

LISTA DE ABREVIATURAS

BMI- Body Mass Index

CKD-Epi - *Chronic Kidney Disease Epidemiology*

Cm – Centímetro

DM- Diabetes mellitus

DRC- Doença renal crônica

eTFG – Taxa de filtração glomerular estimada

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

IMC – Índice de massa corpórea

NP- Nefrectomia parcial

NR- Nefrectomia radical

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO..... 14

OBJETIVOS..... 22

MATERIAL E MÉTODOS..... 23

RESULTADOS.....25

DISCUSSÃO.....32

CONCLUSÃO.....37

REFERÊNCIAS 38

ANEXOS.....41

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INTRODUÇÃO

O efeito da nefrectomia unilateral sobre a adaptação da função renal do rim remanescente e suas implicações clínicas foram objeto de estudo ao longo dos anos(1) . Diversos estudos realizados na última década mostraram que a nefrectomia radical (NR) foi um fator de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica, definida como taxa de filtração glomerular (TFG) menor ou igual a 60 ml/min/1,73m^2, tanto precoce como tardiamente após a cirurgia. O impacto da NR impulsionou o desenvolvimento da cirurgia poupadora de néfrons, representada pela nefrectomia parcial (NP) (2). Estudos comparando as duas técnicas mostraram que para tumores pequenos, o efeito terapêutico oncológico da NP é comparável ao da NR, com menor risco de evolução para doença renal crônica (DRC). Huang e cols(3) mostraram que mesmo para pacientes com 2 rins funcionantes e com função renal preservada no pré-operatório, apenas 35% dos pacientes submetidos a NR apresentavam TFG maior que 60 ml/min/1,73m2 após 3 anos do procedimento, comparado a 80% do grupo submetido a NP(3). Este mesmo grupo mostrou que a mortalidade cardiovascular, tanto para eventos novos como para agravamento de doença preexistente era maior no grupo NR (4).

A adaptação da filtração glomerular à perda e massa renal não ocorre de maneira homogênea. Estudos acompanhando pacientes submetidos a nefrectomia radical por tumor mostraram redução abrupta da TFG no primeiro mês após o procedimento(3). Estudos de acompanhamento tardio destes pacientes mostraram alta incidência de DRC em 1 e 3 anos de acompanhamento, com recuperação gradual da filtração glomerular em 5 e 10 anos(1-3). Como a incidência de DRC após nefrectomia radical varia entre os diferentes estudos, diversos fatores foram cogitados como risco potencial, incluindo a idade superior a 60 anos, a presença de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença cardiovascular preexistente, além da taxa de filtração glomerular pré-operatória(5-7) .

Entretanto, para outro grupo de indivíduos submetidos a nefrectomia unilateral para doação renal, a ocorrência de DRC não é tão frequente. Os

critérios para doação são rígidos e recomenda-se que, doadores com taxa de filtração glomerular menor que 80 ml/min não sejam considerados viáveis. A evolução para DRC terminal após a doação renal é ainda mais rara, ocorrendo em 0,3 a 0,5 %(8). No entanto, algumas características dos pacientes podem contribuir para a piora da função renal.

A idade do doador é um fator de risco controverso. Pacientes com mais de 60 anos apresentam maior taxa de decaimento da filtração glomerular. Dols e colaboradores (8) demonstraram que 81% dos pacientes com mais de 60 anos evoluíam com TFG menor que 60 ml/min/1.73m^2 comparado com 31% dos pacientes mais jovens, um ano após a nefrectomia(8).

As comorbidades preexistentes ou diagnosticadas durante o acompanhamento parecem ser fator primordial na piora da função renal após nefrectomia. Timsit e colaboradores (9)compararam a evolução da função renal em pacientes submetidos à nefrectomia para doação com os submetidos à nefrectomia radical oncológica em pacientes sem comorbidades e demonstrou um padrão de diminuição da TFG similar em ambos os grupos, após um ano da cirurgia(9).

A função renal inicial, na ocasião da cirurgia, também tem impacto na evolução. Pacientes com TFG inicial entre 60 e 89ml/min/1,73m^2 tiveram mais chance de evoluir com TFG menor que 60 ml/min/1,73m^2 ao final de 12 meses após a nefrectomia(5).

Por esses motivos, pacientes candidatos a doação renal são avaliados rigorosamente antes da cirurgia. As contra-indicações clássicas para doação são demonstradas na tabela 1.

Tabela 1: Contra-indicações para doação renal (doador vivo) no programa de transplante renal do HC UNICAMP.

Idade < 18 anos.
Hipertensão arterial, mesmo que controlada.
Diabetes mellitus, mesmo que controlado.
Proteinúria > 300 mg/L ou macroalbuminúria.
Hematúria glomerular.
TFG< 80 mL/min/1,73m^2.
Nefrolitíase atual ou história pregressa de eliminação de cálculos.
Infecções ativas (hepatite B, C ou HIV) e tuberculose.
Doenças psiquiátricas ou incapacidade mental demonstrada.
IMC ≥ 35 kg/m^2.
Trombofilia ou distúrbios de coagulação.

A manutenção da função renal, em seguimentos prolongados, nos doadores vivos do transplante renal é paradoxal, comparada à perda funcional observada após nefrectomia radical por neoplasia. Esta pior evolução de nefrectomias radicais por tumor comparada à nefrectomia unilateral para doação renal foi observada por outros estudos(5, 9). Diversos fatores de risco foram considerados para o pior prognóstico, incluindo idade mais avançada, taxa de filtração glomerular inicial, índice de massa corporal, presença de comorbidades como hipertensão arterial e diabetes e também o tamanho do tumor (10-13). Identificar as semelhanças e diferenças entre o grupo de doadores e pacientes nefrectomizados por neoplasia é um importante passo no entendimento da resposta adaptativa à perda de massa renal(9).

1.1. Aspectos históricos

1.1.1. Nefrectomia total:

Em 1869, o cirurgião alemão Gustav Simon realizou a primeira nefrectomia bem sucedida, por acesso retroperitoneal, em uma paciente de 46 anos com fístula ureterovaginal (14). Após três tentativas de correção cirúrgica da fístula, sem sucesso, a nefrectomia tornou-se a única opção para Simon. Como naquela época, havia dúvida se um paciente poderia viver apenas com um dos rins, Simon fez trinta nefrectomias em cachorros antes de realizar a cirurgia em humanos. A evolução dos materiais cirúrgicos, a melhora da anestesia, o conhecimento sobre transfusões sanguíneas e introdução dos antibióticos tornaram a técnica mais segura e reprodutível (14, 15).

Outro marco importante na história da nefrectomia ocorreu em 1991, quando Ralph Clayman realizou a primeira nefrectomia laparoscópica. Um novo campo de atuação na Urologia, com uso de técnicas minimamente invasivas tinha início. A primeira nefrectomia em humanos, assistida por robô, ocorreu em 1995, porém tornou-se popular apenas a partir do ano 2000(16).

1.1.2. Nefrectomia para doação renal:

Em 1945, Ernest K. Landsteiner realizou o primeiro transplante renal no Peter Bent Brigham Hospital, em Boston. Tratava-se de um implante de um rim de doador falecido em uma jovem puérpera, que desenvolveu insuficiência renal ao longo da gestação. Entretanto, o transplante não obteve sucesso. Apenas em 1954, Joseph E. Murray realizou o primeiro transplante renal bem sucedido, entre gêmeos univitelinos. O transplante renal, entre

parentes, tornou-se uma possibilidade terapêutica para os pacientes com doença renal crônica(17).

Apenas na década de 80, com o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, é que houve um crescimento exponencial dos transplantes, com aumento significativo das nefrectomias para doação renal. Entretanto, a realização de cirurgia de médio porte em indivíduos saudáveis, por lombotomia, ainda era uma dificuldade para a doação renal em vida. Em 1995, 41 anos após a primeira nefrectomia aberta para doação, Lloyd E Ratner realizou a primeira nefrectomia laparoscópica para transplante intervivos, na John's Hopkins University School of Medicine, em Baltimore(17).

1.1.3. Nefrectomia parcial:

Em 1887, Vicenz Czerny realizou a primeira nefrectomia parcial em um paciente com angiossarcoma, mostrando ser possível tal procedimento . No entanto, apenas nos anos 1960, com a identificação da irrigação segmentar renal por Poutasse, é que a técnica pode ser aprimorada, através do clampeamento seletivo . Nesta mesma década, Kerr e Klotz introduziram a hipotermia renal, permitindo um maior tempo cirúrgico(15) . Até os anos 80, a utilização de nefrectomia parcial era restrita, uma vez que os diagnósticos de câncer renal habitualmente ocorriam de forma tardia, com tumores maiores. Na década de 80, com o aprimoramento dos métodos de imagem, o aumento de diagnósticos de tumores menores que 4 cm permitiu a abordagem precoce, disseminando a técnica de nefrectomia parcial. A observação de resultados oncológicos semelhantes, comparando-se a nefrectomia parcial com a nefrectomia radical para tumores menores que 4cm permitiu que a nefrectomia parcial se tornasse o procedimento padrão ouro nesses casos (14, 18, 19).

1.1.4. Marcos históricos na evolução da nefrectomia:

- 1869 Nefrectomia retroperitoneal, Gustav Simon (Heidelberg).
- 1876 Nefrectomia transperitoneal, Emil Kocher (Berna).
- 1887 Nefrectomia parcial, Vincenz Czerny (Heidelberg).
- 1954 Nefrectomia do doador vivo, Joseph Murray (Boston).
- 1991 Nefrectomia laparoscópica, Ralph Clayman (St. Louis).

1.2. Avaliação da função renal:

A avaliação da função renal através da medida da taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser realizada de diferentes maneiras, utilizando um método indireto, como fórmulas com cálculos baseados na creatinina sérica (Cockroft Gault, MDRD e CKD-Epi) ou por medida direta, através do clearance de creatinina, clearance de EDTA-Cr^5, ou clearance de inulina, considerado o padrão ouro para avaliação de taxa de filtração glomerular(20-23).

A fórmula do MDRD **(**Modification of Diet in Renal Disease) tem uma versão completa e simplificada. A versão completa é de difícil aplicação na prática clínica, pois exige além da dosagem sérica da creatinina, a dosagem de nitrogênio ureico e albumina. A fórmula de Cockcroft-Gault estima a depuração da creatinina, mas é preciso corrigir o resultado obtido para uma superfície corporal de 1,73m^2 (21). Nos últimos anos, a fórmula CKD-Epi *(Chronic Kidney Disease Epidemiology)* tem sido sugerida para o cálculo da TFG, especialmente para clearance maior que 60 ml/min, no qual a dispersão é menor, se comparada a fórmula do MDRD(20).

Fórmula CKD-Epi

$eTFG = 141 \times \min(Cr / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Cr / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{idade} \times 1,018$ [se mulher] x 1,159 [se negro]

onde: eTFG (taxa estimada de filtração glomerular estimada - ml/ min /1,73 m^2); Cr (creatinina sérica, mg/dL); κ = 0,7 (mulheres) ou 0,9 (homens); α = -0,329 (mulheres) ou -0,411 (homens); min (indica o mínimo de Cr/κ ou 1); max (indica o máximo de Cr/κ ou 1); idade (anos).

De acordo com a taxa de filtração glomerular, a doença renal crônica é classificada em diferentes estágios, definidos pela *National Kidney Foundation (NKF)*. Tabela 2:

Tabela 2: Estágios da doença renal crônica, de acordo com a taxa de filtração glomerular.

Estágio	Taxa de filtração glomerular
I	≥ 90 ml/min
II	60- 89 ml/min
III	30- 59 ml/min
IV	15-29 ml/min
V	< 15 ml/min

2. Justificativa:

O delineamento do presente trabalho teve início a partir do questionamento das possíveis diferenças entre o grupo de pacientes que submeteram-se à nefrectomia radical por tumor e à nefrectomia unilateral para doação para transplante. A principal questão estava relacionada à adaptação da filtração glomerular frente a redução aguda da massa renal. Em pacientes com indicação de ressecção de tumores renais, a preservação da função renal é hoje tão importante quanto a qualidade oncológica do procedimento. Prova disto é o aumento do número de nefrectomias parciais e procedimentos ablativos nos últimos anos. Entretanto, para o grupo de doadores renais a nefrectomia unilateral é considerada segura, com baixa incidência de doença renal crônica tardia. Frente a estes resultados conflitantes, optamos por avaliar dois grupos de pacientes, com o objetivo de estabelecer um padrão de adaptação funcional a perda de massa renal e identificar possíveis fatores de risco para progressão para doença renal crônica. Diante da importância do tema e das controvérsias existentes, no presente trabalho foi realizada análise retrospectiva da evolução da função renal, durante o primeiro ano pós nefrectomia, em dois grupos de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

- Avaliar a evolução da função renal em pacientes que se submeteram a nefrectomia radical para tratamento de tumor e nefrectomia para doação renal, após um ano da cirurgia.

Objetivos Secundários

- Identificar fatores de risco relacionados à evolução desfavorável da função renal (idade no momento da nefrectomia, presença de comorbidades, índice de massa corpórea, TFG pré-operatória).
- Avaliar o impacto do tamanho do tumor sobre a evolução da função renal.

MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal, realizado em um hospital terciário (Hospital de Clínicas da UNICAMP), utilizando informações obtidas a partir de prontuários médicos de pacientes submetidos a nefrectomia unilateral, para doação renal ou tratamento de câncer renal, entre janeiro de 2008 e setembro de 2013.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp (CAAES 42450914.8.0000.5404), com dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2. Critérios de inclusão:

a. Pacientes que se submeteram à nefrectomia unilateral entre janeiro/2008 e setembro/2013 para doação renal;
b. Pacientes que se submeteram à nefrectomia unilateral oncológica entre janeiro/2008 e setembro/2013;
c. Idade maior que 18 anos no momento do procedimento;
d. Acompanhamento pós nefrectomia igual ou maior que 12 meses.

3.3. Critérios de Exclusão:

a. Presença de tumor sincrônico no rim contralateral;
b. Pacientes com doença renal crônica terminal pregressa ao procedimento cirúrgico;
c. Óbito ou perda de acompanhamento em período inferior a 12 meses;
d. Presença de metástase no momento do diagnóstico;
e. Diagnóstico anatomopatológico de sarcoma ou carcinoma urotelial.

3.4. Divisão de grupos:

Para análise, os pacientes foram divididos em 2 grupos:

Grupo doador - nefrectomia para doação renal.

Grupo tumor - nefrectomia radical para tratamento de neoplasia renal.

3.5. Parâmetros analisados:

3.5.1. Dados demográficos: gênero, idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), presença de hipertensão arterial, presença de diabetes, tabagismo.

3.5.2. Função renal: medida direta pela creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) pela fórmula do CKD-Epi (17). A filtração glomerular foi estimada utilizando os valores de creatinina sérica imediatamente antes da cirurgia e após 12 meses de acompanhamento.

3.5.3. Fatores de risco avaliados: idade no momento da nefrectomia, índice de massa corpórea, TFG pré-operatória, presença de comorbidades (hipertensão arterial ou diabetes).

3.5.4. Informações sobre o tumor: tamanho do tumor.

Para a análise, foi considerado normal IMC menor do que 25 Kg/m^2 , sobrepeso IMC maior ou igual a 25 e menor do que 30 e obeso IMC maior ou igual a 30 Kg/m^2.

3.6. Análise Estatística

Resultados numéricos foram expressos em média ± desvio padrão. Variáveis qualitativas foram expressas em percentual. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de médias entre 2 grupos de amostras independentes. O teste de Wilcoxon para dados pareados foi utilizado para a comparação entre os momentos antes e depois de um mesmo grupo. O teste exato de Fisher foi utilizado na associação entre duas variáveis qualitativas (eTFG pós 60ml/min e eTFG pré 60-89ml/min). Já a correlação de Pearson foi utilizada para correlacionar duas variáveis numéricas (eTFG, idade e IMC). A regressão linear múltipla foi utilizada para análise de probabilidade

para a evoluir para eTFG menor que 60ml/min/1,73 entre as variáveis estudadas.

Todos os testes de hipóteses desenvolvidos nesse estudo consideraram 5% de significância, ou seja, a hipótese nula foi rejeitada quando p-valor foi menor ou igual a 0,05 (24).

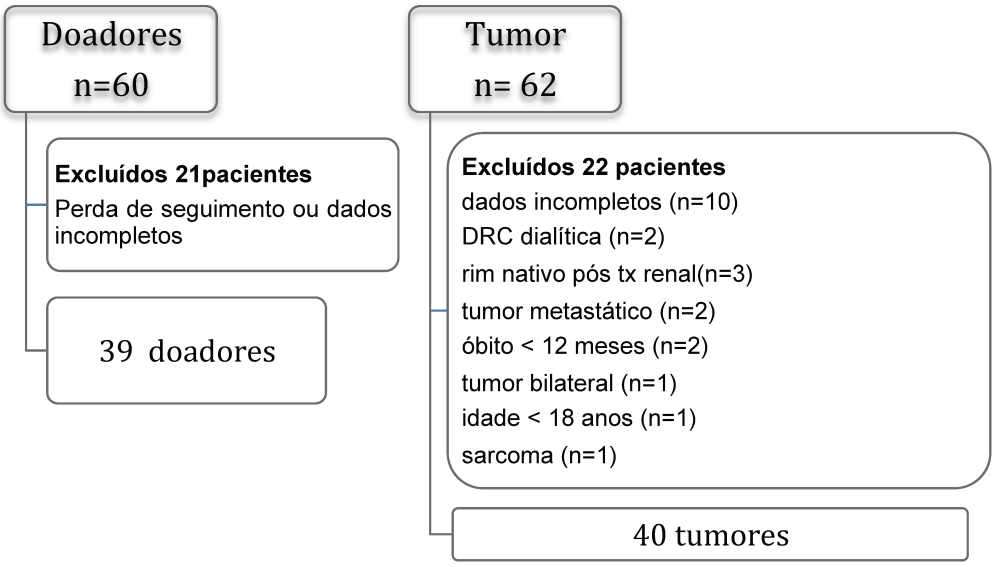
RESULTADOS

4.1. População de estudo

Entre janeiro de 2008 e setembro de 2013 foram identificados 130 prontuários de pacientes consecutivos que foram submetidos à nefrectomia unilateral. Deste total, foram considerados somente aqueles com diagnóstico de neoplasia ou para doação renal, sendo excluídos 8 casos (sete por processos inflamatórios e um caso de necrose de papila renal). Os 122 pacientes restantes foram divididos em 2 grupos, de acordo com a indicação da nefrectomia: doação renal (n=60) ou nefrectomia radical por tumor renal (n=62).

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 39 pacientes do grupo doador e 40 pacientes do grupo tumor. No grupo doador, 21 casos foram excluídos por perda de seguimento, transferência para outro serviço ou informações incompletas. No grupo tumor foram excluídos 22 pacientes, por doença renal crônica ou nefrectomia de rim nativo pós transplante renal (n=5), tumor bilateral ou metastático (n=3), informações incompletas (n=10), óbito < 12 meses (n=2) e outras causas (n=2). [Figura 1].

Figura 1: Distribuição dos pacientes entre os grupos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.



4.2. Características dos pacientes estudados

As características demográficas dos pacientes incluídos estão demonstradas na tabela 3. Observa-se que os pacientes do grupo tumor eram mais idosos, com eTFG pré operatória menor e apresentavam, por ocasião da cirurgia, maior incidência de comorbidades, como diabetes e hipertensão arterial.

Tabela 3: Características demográficas dos pacientes estudados, de acordo com os grupos.

	Grupo doador	**Grupo tumor**
Número de pacientes	39	40
Idade (anos)	42,5 ± 9,45	64,1 ±7,5
Gênero (masculino:feminino)	16 : 23	18: 22
Hipertensão arterial [n(%)]	0	24 (60%)
Diabetes [n(%)]	0	12 (30%)
IMC (kg/m^2)	25,6 ± 3,2	27,3 ± 4,5
eTFG pré nefrectomia (ml/mi/1,73m^2)	95,5 ± 15,2	75,3 ± 18,2 $^{£}$

IMC- índice de massa corporal. eTFG – taxa de filtração glomerular estimada. $^{£}$ p<0,05. **4.3. Evolução da filtração glomerular**

A análise da filtração glomerular pré e pós cirúrgica mostrou que, em ambos os grupos houve redução significativa da taxa de filtração glomerular, sendo a redução mais significativa para o grupo doador (29,9 ± 11,2 ml/min/1,73m^2 *versus* 14,2 ± 18,3 ml/min/1,73m^2, p<0,05). [Tabela 4].

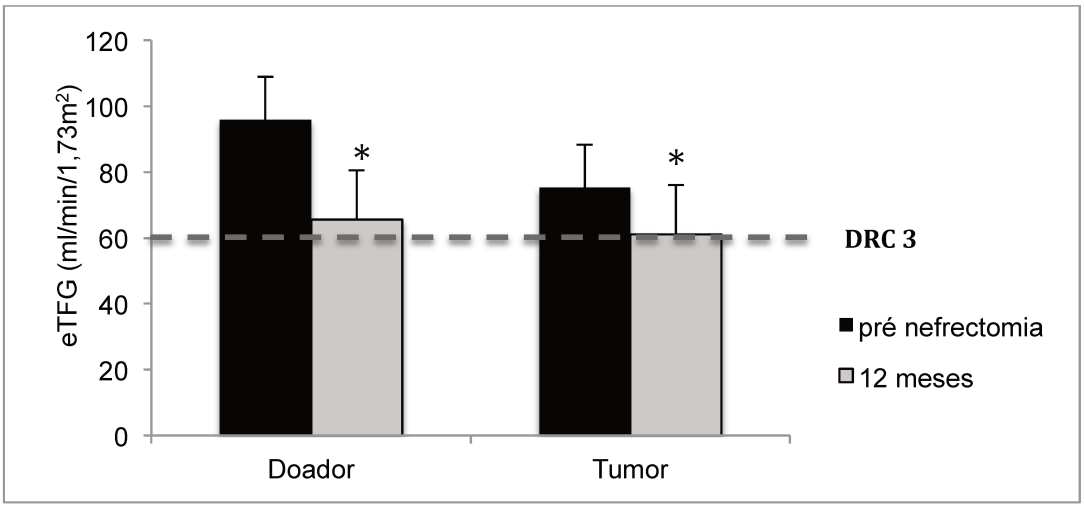
Tabela 4: Evolução da taxa de filtração glomerular no decorrer de 12 meses de acompanhamento, entre os grupos.

	Grupo doador	**Grupo tumor**
eTFG pré nefrectomia (ml/min/1,73m^2)	95,5 ± 15,2	75,3 ± 18,2 ^{a}
eTFG após12 meses (ml/min/1,73m^2)	65,6 ± 13,0	61,1 ± 18,4
Variação de eTFG (ml/min/1,73m^2)	29,9 ± 11,2	14,2 ± 18,3 ^{b}

a p<0,05 entre grupos; b p<0,001 entre grupos

Ambos os grupos apresentavam eTFG ao redor de 60 ml/min ao final de 12 meses de acompanhamento. A redução do eTFG no grupo doador foi mais acentuada. [Figura 2].

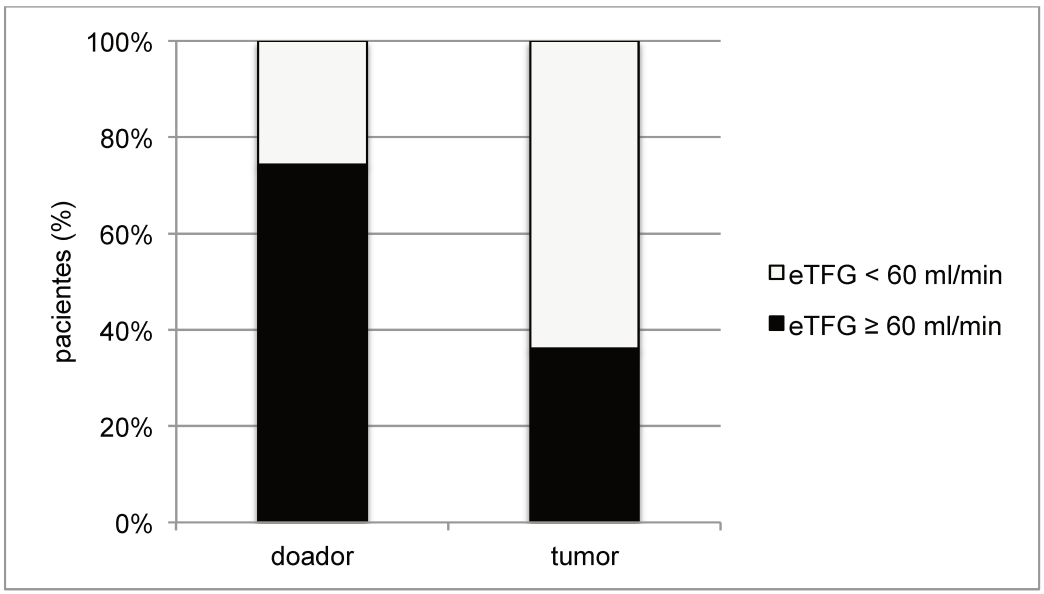
Figura 2: Variação da eTFG no decorrer de 12 meses, entre os grupos.



* p<0,05 *versus* pré nefrectomia.

Apesar da filtração glomerular comparável, ao final de 12 meses, entre os grupos, o percentual de pacientes com doença renal crônica, definida como eTFG menor ou igual a 60ml/min/1,73m^2 por mais de 3 meses, foi maior no grupo tumor (57,5% *versus* 25,6%, p<0.05). [Figura 3].

Figura 3: Percentual de pacientes evoluíram com eTFG ≤ 60 ml/min/1,73m^2 após a nefrectomia, de acordo com os grupos.



4.4. Fatores de risco para DRC pós nefrectomia

Considerando que apenas parte dos pacientes apresentou função renal adequada ao final do primeiro ano de acompanhamento, avaliamos cada grupo em separado para identificar possíveis fatores de risco para o desfecho desfavorável. Cada grupo foi dividido em 2 subgrupos, com eTFG < 60 ml/min/1,73m^2 ou eTFG ≥ 60 ml/min/1,73m^2.

4.4.1. Grupo doador

No grupo doadores renais, a análise multivariada identificou como fatores de risco para eTFG < 60 ml/min/1,73m^2 ao final de 12 meses: idade superior a 50 anos (p <0,0001) e maior IMC (p=0.00094). Já na análise multivariada, apenas doadores com sobrepeso (IMC ≥ 28,9 kg/m^2) apresentaram chance maior de evoluir com eTFG ≤ 60 ml/min/1.73m^2 no primeiro ano pós-operatório. [Tabela 5].

Tabela 5: Fatores de risco eTFG ≤ 60 ml/min/1,73m^2, 12 meses após a nefrectomia, para o grupo doador.

	Odds ratio	**95% IC**
IMC (kg/m2)	**2,2**	**(1,3-3,7)**
Idade > 50 anos	1,5	(0,1-18,6)

4.4.2. Grupo tumor

Para análise dos fatores de risco do grupo tumor foi considerado como desfecho desfavorável eTFG < 60 ml/min/1,73m^2 ao final de 12 meses. Observamos que a presença de comorbidades (p=0.0034) e idade maior que 60 anos (p= 0.0235) foram fatores de risco na análise univariada [Tabela 6].

Tabela 6: Avaliação de fatores de risco para atingir TFG pós nefrectomia menor que 60 ml/min/1,73 entre pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Variável	Presente	N	eTFG 12 m	p
Comorbidades	Sim	25	52,8±15,4	0,0034
	Não	15	73,4±16,1	
Idade > 60 a	Sim	25	55,6±18,9	0,0235
	Não	15	69,0±15,0	
eTFG pre <90	Sim	24	61,3±18,3	0,1991
	Não	16	59,8±19,4	

No entanto, na análise multivariada, apenas a presença de comorbidades (hipertensão arterial e/ou diabetes) foi significativa (p= 0.0354), com risco 7 vezes maior de redução da TFG e, 1 ano [Tabela 7].

Tabela 7: Avaliação de fatores de risco para atingir TFG pós nefrectomia menor que 60 ml/min/1,73 entre pacientes submetidos à nefrectomia radical.

	Odds ratio	95% IC
Idade	2,2	(0,4-13)
eTFG pre entre 60-89	3,1	(0,6 – 14,9)
Comorbidades	**7,0**	**(1,1-43,3)[a]**

[a] p< 0,05

4.5. Tamanho do tumor como fator de risco

Outro fator considerado foi o tamanho do tumor. Nesta série, o tamanho médio dos tumores foi de 9,5 ± 4,47 cm. Foi avaliada a influência do tamanho do tumor na variação da filtração glomerular, utilizando o cálculo da diferença da eTFG pré e 12 meses após a cirurgia. Nefrectomia radical para tumores ≥ 15 cm (p= 0.0230) foi associada à menor variação da eTFG (1,1 ± 0,3 ml/min/1,73m^2), enquanto que nefrectomias para tumores ≤ 7 cm cursaram com uma perda significativa de filtração glomerular (23,2 ± 14,1 ml/min/1,73m^2, p = 0,0648). A regressão linear multivariada mostrou risco de atingir TFG < 60 ml/min/1,73m^2 para nefrectomia em pacientes com tumores ≤ 7cm (p=0.0285). [Tabela 8].

Tabela 8: Influência do tamanho do tumor na variação da eTFG no período de acompanhamento de um ano após a nefrectomia no grupo de tumores.

	eTFG pre	eTFG pos	Variação eTFG	p
Tumor ≤ 7 cm	80,7±18,8	57,5±15,9	23,2±14,1	0,02
Tumor ≥ 15cm	58,5±19,1	57,4±18,6	1,1±10,3	0,02

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados ajudaram a esclarecer as semelhanças e diferenças na evolução da função renal em pacientes que foram submetidos a nefrectomia radical ou nefrectomia unilateral para doação renal.

A redução da eTFG no primeiro ano de cirurgia no grupo doadores foi de 29,9 ml/min/1.73m^2. No entanto, a maioria dos pacientes manteve filtração glomerular ao redor de 70ml/min/1,73m2 no pós-operatório. Esta baixa incidência de disfunção renal é consequência das características da seleção, onde pacientes com eGFR menor que 80 ml/min/1,73m^2 não são considerados aptos para a doação. Os critérios de seleção de doadores, com exclusão de comorbidades como hipertensão arterial, intolerância a glicose, hiperuricemia, dislipidemia, albuminúria ou síndrome metabólica também tornam este grupo melhor adaptável a perda aguda de massa renal, pela presença de néfrons de reserva suficientes para manter a filtração glomerular precoce (25).Entretanto, nesta série, 25,6% dos doadores renais atingiraram eTFG menor que 60ml/min/1,73 m^2 , índice um pouco maior do que aquele relatado na série de Ibrahim (2009), que demonstrou 14,5% dos doadores nessa faixa de risco, realizando avaliação de eTFG em diferentes momentos ao longo de 30 anos de observação (26).Esta diferença pode ser justificada pela adaptação lenta do rim contralateral à perda aguda de massa renal, com redução aguda inicial da TFG e recuperação lenta, em até 5 anos pós nefrectomia(25-27). No estudo de Ibrahim et al, dos 3698 doadores avaliados, apenas 11 evoluíram doença renal crônica com necessidade de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante), em média 22,5 ± 10,4 anos após a doação. Meta-análise avaliando evolução de função renal pós nefrectomia de doador vivo, comparando diferentes populações, mostrou redução da TFG nos primeiros 6 meses, com recuperação gradual até o quinto ano pós nefrectomia, quando foi atingido o estado de equilíbrio. Nesta mesma análise, outros marcadores de progressão de doença, como proteinúria e aumento de risco cardiovascular foram observados tardiamente, mas relacionados a raça, com pior evolução para afro descendentes(28).

Para os pacientes submetidos à nefrectomia radical por tumor, a redução da taxa de filtração glomerular foi de cerca de 14 ml/min/1,73m^2,

porém 57,5% atingiram eTFG menor ou igual a 60ml/min/1,73m^2 ao final de 12 meses de acompanhamento, achado semelhante ao de estudos prévios(10, 13, 29, 30). Este grupo de pacientes, ao contrário dos doadores, apresenta um maior número de fatores de risco de mau prognóstico, incluindo a idade mais avançada, menor eTFG pré-operatória e presença de comorbidades como hipertensão arterial e diabetes. Estudos anteriores avaliando a adaptação da função renal após nefrectomia radical por tumor, com diferentes tempos de acompanhamento, mostraram que, após 3 anos de cirurgia, a chance de apresentar eTFG maior que 60 ml/min/1,73m^2 era de cerca de 35% (3, 19). Entretanto, em estudos com acompanhamento mais longo, foi observada recuperação da filtração glomerular em 5 e 10 anos (29, 31).

Esta pior evolução de nefrectomias radicais por tumor comparada à nefrectomia unilateral para doação renal foi observada por outros estudos. Diversos fatores de risco foram considerados para o pior prognóstico, incluindo idade mais avançada, taxa de filtração glomerular inicial, índice de massa corporal, presença de comorbidades como hipertensão arterial e diabetes e também o tamanho do tumor, que poderia indicar a possibilidade de cirurgias poupadoras de néfrons, como a nefrectomia parcial (10-13). Vários estudos sugeriram algoritmos para predizer o risco de desenvolvimento de disfunção renal pós nefrectomia radical. Entretanto, além de serem restritos a populações específicas, as fórmulas superestimavam a função renal imediata, e não foram eficientes para predizer alterações tardias (10, 12).

Entre os fatores de risco de pior prognóstico, tanto para doadores como para pacientes com tumor renal, a idade mais avançada surge como fator de risco independente em diferentes estudos, porém a idade de corte permanece controversa (7, 10, 12, 32). Na presente série, a idade no momento da nefrectomia não foi fator de risco independente para eTFG menor que 60 ml/min/1,73m^2 no pós-operatório. No entanto, a comparação da idade entre os grupos foi significativa, com cerca de 20 anos mais idosos no grupo tumor, que apresentou incidência significativamente maior de DRC ao final de 1 ano. Também observamos que doadores maiores de 50 anos apresentaram tendência a menores valores de eTFG pós-operatória

(p=0,0989).Estes achados são compatíveis com o estudo de Dols et al (2011) que demonstrou que cerca de 81% do doadores com mais de 60 anos evoluíram com TFG menor que 60 ml/min/1,73m^2, enquanto apenas 31% dos pacientes mais jovens encontravam-se nessa faixa de risco, mas nenhum paciente evoluiu para DRC estágio IV (8). Outros estudos demonstraram que, apesar de uma redução da taxa de filtração glomerular pós nefrectomia para doadores idosos, não houve influência na sobrevida do órgão transplantado, sugerindo que a doação renal de indivíduos com mais de 60 anos é segura, mas necessita de acompanhamento adequado(6, 7, 25). Para os pacientes submetidos à nefrectomia por tumor, Kawamura et al(1) demonstraram que idade acima de 65 anos esteve associada com recuperação mais lenta e menos efetiva da filtração glomerular, após nefrectomia radical, por um período de observação de até 10 anos (1).Outros estudos com séries menores encontraram resultados semelhantes, para pacientes maiores de 60 anos (3, 11, 33).

Outro fator de risco para progressão de doença renal é a obesidade e suas comorbidades, como síndrome metabólica. Estudos anteriores demonstraram o maior IMC como fator de risco para piora da TFG após a cirurgia (6, 7, 28, 31). Bello e cols (6)relataram que a frequência de hipertensão arterial sistêmica aumentava em 10% para cada aumento de 1 unidade no IMC, o que provavelmente explica a pior evolução desse grupo de pacientes(6). Em nosso estudo, sobrepeso foi fator de risco para pior evolução para o grupo doador, com 2,2 vezes maior risco de eTFG menor que 60 ml/min/1,73m^2 ao final de 1 ano. Este maior risco pode ser explicado pelos hábitos alimentares de pacientes com sobrepeso, com dietas industrializadas, ricas em sódio, que predispõe ao desenvolvimento de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, com impacto negativo na função renal ao longo do tempo.

A hipertensão arterial sistêmica e o diabetes são fatores de risco tradicionais para desenvolvimento e progressão da doença renal. Nesta série, presença de comorbidades foi fator de risco independente para pior prognóstico no grupo tumor. No grupo doador, como comorbidades eram fatores de exclusão do potencial doador, estas variáveis não foram analisadas. Essa observação leva ao questionamento se, um grupo de

pacientes saudáveis que se submetessem à nefrectomia radical teriam um mesmo padrão de perda da função renal que o grupo de doadores renais. Timsit et al fizeram essa comparação, concluindo que a perda esperada de função renal no grupo de doadores renais e pacientes nefrectomizados por neoplasia com poucas comorbidades seria de 30% em 4 anos (9). Na presente série a queda da TFG em pacientes saudáveis (doadores renais) foi de 31,3%, comparável ao estudo de Timsit, enquanto que a presença de comorbidades, no grupo tumor, foi associada à perda de filtração glomerular. As menores taxas de eTFG, tanto no pré como no pós operatório foram observadas nos pacientes com hipertensão arterial e /ou diabetes, semelhante ao descrito em estudos anteriores (10, 12, 32, 34).

A taxa de filtração glomerular pré nefrectomia pode influenciar o desfecho tardio, uma vez que a redução da TFG reflete a perda de néfrons funcionantes. Estudos sugerem que TFG menor que 90ml/min/1,73m^2 pré operatória seja fator de risco independente para evolução para DRC no pós-operatório (5, 12, 30). Na presente série, redução de filtração ao longo de 12 meses foi mais acentuada no grupo doador. Entretanto, para o grupo tumor, a redução de cerca de 15 ml/min/1,73m^2 na TFG resultou em um maior percentual de pacientes classificados como DRC estágio 3 (eTFG <60ml/min/1,73m^2). Este achado pode ter sido consequência da menor eTFG, ao redor de 80 ml/min/1,73m^2 (classificação funcional DRC estágio 2), destes pacientes no pré-operatório, com menor reserva funcional renal e menor capacidade adaptativa, agravadas pela idade, hipertensão arterial e diabetes.

O tamanho do tumor ao redor de 9,5 cm em nossa série, comprometendo o parênquima também pode ter contribuído para a pior evolução da função renal no grupo tumor comparado aos doadores. O tamanho do tumor isolado influenciou na evolução da função renal pós-operatória. Pacientes com tumores maiores que 15 cm não apresentaram alteração significativa na filtração glomerular após o procedimento (variação de 1,1 ± 10,3 ml/min/1,73m^2). Esse fato sugere que a infiltração tumoral no parênquima sadio do rim leva a prejuízo da função renal, levando rins com tumores grandes a manifestar-se como rins funcionalmente exclusos ou com reserva funcional desprezível. Ao contrário, nefrectomia radical em pacientes

com tumores menores que 7 cm cursou com a maior variação da filtração glomerular observada, de 23,2 ±14,1 ml/min/1,73m^2. Este achado é compatível com o estudo anterior, de Ohno et al (2011), que demonstraram que nefrectomia radicais para tumores menores que 7 cm foram associadas com perda significativa da função renal (30).

Em nossa série, mais da metade dos pacientes com nefrectomia radical eram classificados como DRC estágio 3 ao final de 1 ano. Estudos prévios, como o de Huang et al, demonstraram que a probabilidade de pacientes submetidos a nefrectomia radical estarem com eTFG maior que 60ml/min/1,73m^2 após três anos da cirurgia era de apenas 35 % (3). Malcom et al relataram que 44,7% dos pacientes submetidos a nefrectomia radical evoluíam para essa faixa de risco no pós-operatório (Malcom et al, 2009). Uma das alternativas para preservação de função renal seria a nefrectomia parcial, porém seu efeito protetor foi demonstrado para tumores menores que 4cm(35). Na impossibilidade de cirurgias que preservem massa renal, a nefrectomia radical deve ser realizada com cautela e com monitoramento rigoroso de função renal e comorbidades, especialmente para pacientes com idade superior a 60 anos e com filtração glomerular pré operatória < 90 ml/min/1,73m^2(2, 3).

As limitações do estudo são o desenho retrospectivo e o pequeno número de pacientes avaliados. No entanto, a presente série traz grande contribuição para prática clínica podendo servir de base para realização de normogramas para estimar o impacto da nefrectomia na eTFG, considerando os diversos fatores de risco. A preocupação com a preservação da função renal faz parte de uma boa programação cirúrgic

CONCLUSÃO

Nesta série, o grupo de doadores renais, apesar de maior perda absoluta de eTFG, apresentou menor evolução para DRC. Ao contrário, o grupo tumor apresentou maior prevalência de DRC ao final de um ano, apesar de perder cerca de 15ml/min de eTFG em 1 ano, sugerindo que a reserva funcional renal no momento da nefrectomia é fundamental para determinar a velocidade de progressão da perda funcional renal.

Foram fatores de risco independentes, para pior prognóstico, a presença de comorbidades para os pacientes com tumor renal e o sobrepeso para o grupo doador. Nesta série, a idade não foi fator de risco para pior prognóstico.

A avaliação do impacto do tamanho do tumor sobre a variação da eTFG mostrou nefrectomia radical para tumores menores que 7 cm foi associada a maior perda de filtração glomerular em 1 ano. Para tumores maiores de 15 cm não observamos variação significativa da filtração glomerular, provavelmente como consequência da pequena quantidade de parênquima renal remanescente sem invasão tumoral.

REFERÊNCIAS

1. Kawamura N, Yokoyama M, Fujii Y, Ishioka J, Numao N, Matsuoka Y, et al. Recovery of renal function after radical nephrectomy and risk factors for postoperative severe renal impairment: A Japanese multicenter longitudinal study. Int J Urol. 2016;23(3):219-23.
2. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol. 2009;181(1):55-61; discussion -2.
3. 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.
4. Takeshita H, Yokoyama M, Fujii Y, Chiba K, Ishioka J, Noro A, et al. Impact of renal function on cardiovascular events in patients undergoing radical nephrectomy for renal cancer. Int J Urol. 2012;19(8):722-8.
5. Hew MN, Opondo D, Cordeiro ER, van Donselaar-van der Pant KA, Bemelman FJ, Idu MM, et al. The 1-year decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) after radical nephrectomy in patients with renal masses and matched living kidney donors is the same. BJU Int. 2014;113(5b):E49-55.
6. Bello RC, Bello VA, Rosa TT, Junqueira LF, Jr., Freitas E, Veiga JP. Male Gender and Body Mass Index Are Associated With Hypertension and Reduced Kidney Function 5 or More Years After Living Kidney Donation. Transplant Proc. 2015;47(10):2816-21.
7. Mjoen G, Oyen O, Midtvedt K, Dahle DO, Norby G, Holdaas H. Age, gender, and body mass index are associated with renal function after kidney donation. Clin Transplant. 2011;25(6):E579-83.
8. Dols LF, Kok NF, Roodnat JI, Tran TC, Terkivatan T, Zuidema WC, et al. Living kidney donors: impact of age on long-term safety. Am J Transplant. 2011;11(4):737-42.
9. 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.
10. Jeon HG, Jeong IG, Lee JW, Lee SE, Lee E. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. Urology. 2009;74(5):1064-8.
11. Barlow LJ, Korets R, Laudano M, Benson M, McKiernan J. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. BJU Int. 2010;106(4):489-92.
12. 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.
13. Shimada S, Saito H, Kawasaki Y, Yamashita S, Adachi H, Kakoi N, et al. Clinical predictors of the estimated glomerular filtration rate 1 year after radical nephrectomy in Japanese patients. Investig Clin Urol. 2017;58(4):228-34.
14. Poletajew S, Antoniewicz AA, Borowka A. Kidney removal: the past, presence, and perspectives: a historical review. Urol J. 2010;7(4):215-23.

15. Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. Urol Clin North Am. 2008;35(4):543-9; v.
16. Kerbl DC, McDougall EM, Clayman RV, Mucksavage P. A history and evolution of laparoscopic nephrectomy: perspectives from the past and future directions in the surgical management of renal tumors. J Urol. 2011;185(3):1150-4.
17. Tilney NL. Transplantation and its biology: from fantasy to routine. J Appl Physiol (1985). 2000;89(5):1681-9.
18. Clark AT, Breau RH, Morash C, Fergusson D, Doucette S, Cagiannos I. Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-hour creatinine clearance. Eur Urol. 2008;54(1):143-49.
19. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. Urology. 2002;59(6):816-20.
20. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? BMC Nephrol. 2010;11:8.
21. 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.
22. Monteiro MC, Alonso G, Ajzen H, Pereira AB. Assessment of glomerular filtration rate utilizing subcutaneously injected 51Cr-EDTA. Braz J Med Biol Res. 1994;27(11):2557-64.
23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130(6):461-70.
24. Sprent P. Statistics in medical research. Swiss Med Wkly. 2003;133(39-40):522-9.
25. Grams ME, Sang Y, Levey AS, Matsushita K, Ballew S, Chang AR, et al. Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate. N Engl J Med. 2016;374(5):411-21.
26. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med. 2009;360(5):459-69.
27. Lim J, Kong YG, Kim YK, Hong B. Risk Factors Associated with Decreased Renal Function after Hand-Assisted Laparoscopic Donor Nephrectomy: A Multivariate Analysis of a Single Surgeon Experience. Int J Med Sci. 2017;14(2):159-66.
28. Li SS, Huang YM, Wang M, Shen J, Lin BJ, Sui Y, et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. Medicine (Baltimore). 2016;95(24):e3847.
29. Yokoyama M, Fujii Y, Iimura Y, Saito K, Koga F, Masuda H, et al. Longitudinal change in renal function after radical nephrectomy in Japanese patients with renal cortical tumors. J Urol. 2011;185(6):2066-71.
30. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hashimoto T, Iseki R, Hatano T, et al. Impact of tumor size on renal function and prediction of renal insufficiency after radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. J Urol. 2011;186(4):1242-6.
31. Malcolm JB, Bagrodia A, Derweesh IH, Mehrazin R, Diblasio CJ, Wake RW, et al. Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal

insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy. BJU Int. 2009;104(4):476-81.
32. Fantin JPP, de Carvalho Neiva R, Gatti M, de Arruda PF, de Arruda JGF, Antoniassi T, et al. Risk factors for acute renal failure in nephrectomized patients treated in a university hospital. Transl Androl Urol. 2017;6(2):277-81.
33. Chung JS, Son NH, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Jeong CW, et al. Trends in renal function after radical nephrectomy: a multicentre analysis. BJU Int. 2014;113(3):408-15.
34. Naik BI, Colquhoun DA, McKinney WE, Smith AB, Titus B, McMurry TL, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury after spine surgery using the RIFLE classification. J Neurosurg Spine. 2014;20(5):505-11.
35. Antoniewicz AA, Poletajew S, Borowka A, Pasierski T, Rostek M, Pikto-Pietkiewicz W. Renal function and adaptive changes in patients after radical or partial nephrectomy. Int Urol Nephrol. 2012;44(3):745-51.

ANEXOS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Função renal do rim remanescente após nefrectomia indicada por câncer ou para doação renal: Existe diferença na recuperação funcional e qual o impacto a médio e longo prazo?

Pesquisador: Cristiano Trindade de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42450914.8.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.004.877

Data da Relatoria: 24/03/2015

Apresentação do Projeto:

Resumo: Diversos estudos apontam o benefício da cirurgia poupadora de nefrons em câncer renal. Os argumentos utilizados a favor incluem o não prejuízo oncológico, a menor deterioração da função glomerular, além da melhora da sobrevida global quando comparados com pacientes submetidos à nefrectomia radical. No entanto, raramente pacientes submetidos à nefrectomia para doação renal evoluem para doença renal crônica terminal (0,3 a 0,5 %). O motivo para aparente contradição parece estar relacionado às comorbidades associadas e à diferença de idade entre doadores renais e pacientes com câncer renal. Objetivos: comparar a evolução da função renal em pacientes submetidos a nefrectomia radical e nefrectomia para doação renal. O objetivo secundário é avaliação de comorbidades associadas em ambos os grupos. Metodologia: Estudo retrospectivo, longitudinal de coorte, que será realizado em centro único terciário. Serão selecionados pacientes submetidos a nefrectomia entre janeiro de 2008 e setembro de 2013. Critérios de inclusão: (a) idade > 18 anos; (b) nefrectomia total unilateral, realizada no HC Unicamp, entre 01/2008 e 09/2013, (c) acompanhamento mínimo após nefrectomia de 6 meses. Critérios de exclusão: (a) pacientes com neoplasia metastática ou com doença localmente avançada (pT4, N1-2) ou com doença residual que necessite de terapia adjuvante, (b) presença de tumor sincrônico no rim contralateral, (c) pacientes com doença renal crônica antes do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

procedimento cirúrgico; (d) óbito ou perda de acompanhamento em período inferior a 6 meses. Para análise, os pacientes serão divididos em 2 grupos, de acordo com a indicação da nefrectomia: grupo CR (nefrectomia por câncer) e grupo DD (nefrectomia para doação renal). Parâmetros analisados incluem dados demográficos, comorbidades, e função renal, medida pela taxa de filtração glomerular, nos tempos pré nefrectomia, mês 6 , 12, 24, 36 e 60 pós procedimento.

Hipótese: As evidências do benefício da nefrectomia parcial sobre a nefrectomia radical, em relação a função renal e sobrevida global trazem questionamentos sobre as diferenças encontradas nos pacientes submetidos a nefrectomia para doação. Quais são os motivos que levam pacientes submetidos a nefrectomia por câncer a evoluir mais frequentemente para doença renal crônica? Será que tal fato está relacionado com as comorbidades presentes no momento da nefrectomia ou a própria neoplasia pode influenciar nessa evolução?O presente trabalho realizará uma análise retrospectiva da evolução da função renal nos dois grupos de pacientes, com o intuito de determinar qual o grau de deterioração da função renal e identificar fatores que possam interferir no processo.

Metodologia Proposta: Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal de coorte que será realizado em centro único terciário (Hospital de Clínicas da UNICAMP). Os dados do trabalho serão obtidos através de revisão de prontuários médicos. O presente trabalho terá aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp. Por se tratar de estudo retrospectivo, será solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido. Critérios de inclusão:1. Pacientes submetidos a nefrectomia unilateral entre janeiro/2008 e setembro/20132. Idade > 18 anos no procedimento3. Acompanhamento pós nefrectomia 6 mesesCritérios de Exclusão1. pacientes com neoplasia metastática ou com doença localmente avançada (pT4, N1-2) ou com doença residual que necessite de terapia adjuvante, 2. presença de tumor sincrônico no rim contralateral, 3. pacientes com doença renal crônica antes do procedimento cirúrgico;4. óbito ou perda de acompanhamento em período inferior a 6 meses.Para análise, os pacientes serão divididos em 2 grupos:Grupo CR – submetidos a nefrectomia unilateral por câncer renalGrupo Do- submetidos a nefrectomia unilateral para doação renal.Parâmetros analisados: 1. Função renal: A avaliação da função renal será realizada pelas equações MDRD (do inglês Modification in Diet and Renal Disease) e CKD-Epi (do inglês Chronic Kidney Disease Epidemiology), previamente validadas (Levey et al), e calculadas a partir dos níveis séricos de creatinina medidos por técnica automatizada e calibrada. De acordo com a taxa de filtração glomerular, os sujeitos de pesquisa serão classificados para os diferentes estágios da doença renal crônica definidos pela National Kidney Foundation, conforme tabela abaixo: Estágio I -Taxa de filtração glomerular 90 ml/min; II - 60- 89 ml/min; III – 30 a 59

ml/min; IV – 15 a 29 ml/min; V - 15 ml/min. A medida da taxa de filtração glomerular será calculada, nos tempos pré nefrectomia, mês 6 , 12, 24, 36 e 60 pós procedimento. Dados demográficos coletados incluirão: gênero, idade, comorbidades (diabetes, hipertensão arterial, doença cardíaca, dislipidemia) pré e pós nefrectomia. Informações sobre a cirurgia incluem complicações cirúrgicas, comorbidades peri-operatórias e necessidade de drogas vasoativas. Análise estatística Os dados coletados serão inseridos em planilha Excell para posterior análise estatística. Dados numéricos serão expressos em média ± desvio padrão. Comparação entre grupos será realizada utilizando programa estatístico SPSS-v 15. Será considerado como significância estatística se p 0,05. Critério de Inclusão: Critérios de inclusão: 1. Pacientes submetidos à nefrectomia unilateral entre janeiro/2008 e setembro/2013 2. Idade > 18 anos no procedimento 3. Acompanhamento pós nefrectomia - 6 meses Critério de Exclusão: Critérios de Exclusão 1. pacientes com neoplasia metastática ou com doença localmente avançada (pT4, N1-2) ou com doença residual que necessite de terapia adjuvante, 2. presença de tumor sincrônico no rim contralateral, 3. pacientes com doença renal crônica antes do procedimento cirúrgico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Comparar a evolução da função renal em pacientes submetidos a nefrectomia radical e nefrectomia para doação renal Objetivo Secundário: 1. Avaliar a incidência de comorbidades em cada grupo estudado. 2. Avaliar o impacto de complicações cirúrgicas e de peri operatório na recuperação da função renal pós nefrectomia3. Comparar a evolução da função renal para diferentes grupos etários.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Segundo o pesquisador, "não apresenta riscos" por tratar-se de estudo retrospectivo através de revisão de prontuários Benefícios: Identificar os fatores envolvidos com a maior de perda de função renal em pacientes submetidos à nefrectomia por câncer. Não haverá benefícios aos pacientes que tiverem seus prontuários analisados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é uma tese de mestrado da área de nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Estudo retrospectivo com proposta de revisão de prontuários de pacientes atendidos no período de 2008 a 2013.

Cronograma com previsão de início da coleta de dados para janeiro/2015, antes da aprovaçãoo do CEP.

Projeto relevante e bem desenhado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Folha de rosto assinada pelo coordenador de assistência do Hospital das Clínicas da UNICAMP.
Pede dispensa do TCLE Por se tratar de estudo retrospectivo, será solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Sem pendências.

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de

projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve envia-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

CAMPINAS, 30 de Março de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)