

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente

Isabel Poggiali Antezana

EVOLUÇÃO CLÍNICA, ULTRASSONOGRÁFICA E FATORES DE RISCO PARA
LESÃO RENAL EM CRIANÇAS COM RIM ÚNICO CONGÊNITO

Belo Horizonte

2016

Isabel Poggiali Antezana

**EVOLUÇÃO CLÍNICA, ULTRASSONOGRÁFICA E FATORES DE RISCO PARA
LESÃO RENAL EM CRIANÇAS COM RIM ÚNICO CONGÊNITO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira
Professor Titular do Departamento de Pediatria;
Faculdade de Medicina, UFMG

Co-Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Cristina
Simões e Silva; Professora Titular do
Departamento de Pediatria; Faculdade de
Medicina, UFMG

Belo Horizonte

2016

Antezana, Isabel Poggiali.
AN627e Evolução clínica, ultrassonográfica e fatores de risco para lesão renal em crianças com rim único congênito [recurso eletrônico]. / Isabel Poggiali Antezana. - - Belo Horizonte: 2016.
87f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eduardo Araújo de Oliveira.
Coorientador (a): Ana Cristina Simões e Silva.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Rim Único. 2. Anormalidades Urogenitais. 3. Prognóstico. 4. Insuficiência Renal Crônica. 5. Proteinúria. 6. Dissertação Acadêmica. I. Oliveira, Eduardo Araújo de. II. Silva, Ana Cristina Simões e. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: WJ 342.5

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA ISABEL POGGIALI ANTEZANA

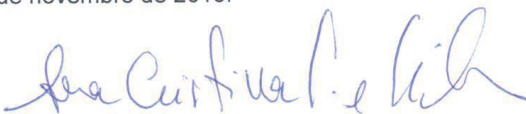
Realizou-se, no dia 07 de novembro de 2016, às 08:30 horas, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada “**EVOLUÇÃO CLÍNICA, ULTRASSONOGRÁFICA E FATORES DE RISCO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS COM RIM ÚNICO CONGÊNITO**”, apresentada por **ISABEL POGGIALI ANTEZANA**, número de registro 2012709820, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente, perante a seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva - Coorientadora (UFMG), José Maria Penido Silva (UFMG), Olberes Vitor Braga de Andrade (FCMSCSP), Roberta Maia de Castro Romanelli (UFMG), Rosilu Ferreira Barbosa (FHEMIG).

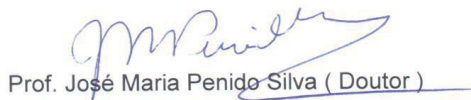
A Comissão considerou a tese:

☒ Aprovada

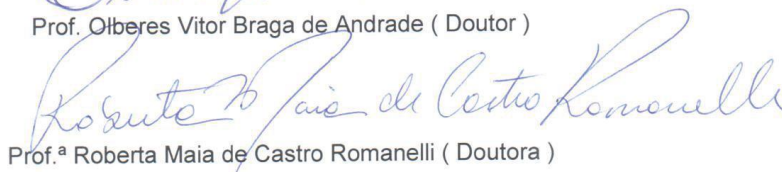
☐ Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 07 de novembro de 2016.


Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva (Doutora)


Prof. José Maria Penido Silva (Doutor)


Prof. Olberes Vitor Braga de Andrade (Doutor)


Prof.^a Roberta Maia de Castro Romanelli (Doutora)


Prof.^a Rosilu Ferreira Barbosa (Doutora)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-graduação: Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-reitor de Pesquisa: Prof. Ado Jório

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Prof. Luiz Armando C. de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-graduação: Prof. Edson Samesima Tatsuo

Departamento de Pediatria:

Chefe Profa. Cláudia Regina Lindgren Alves

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador: Jorge Andrade Pinto

Membros do Colegiado da Pós-graduação:

Profa. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Titular

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular

Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular

Profa. Juliana Gurgel – Titular

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Arabele Teixeira De Lacerda (membro discente)

Aos meus filhos César e Diego, com todo meu amor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Eduardo Araújo de Oliveira, pela oportunidade e confiança. E por enriquecer minha pesquisa com sua orientação e ajuda valiosa.

À Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva, por sua sensatez ao me guiar e pelo estímulo constante. Sempre disponível e otimista motivando e impulsionando-me durante o percurso.

À Nefrologia Pediátrica da UFMG, por ter me acolhido.

Aos alunos de iniciação científica, companheiros de ambulatório, pela colaboração.

Aos meus colegas de trabalho, do Mater Dei, que tanto me ajudaram ao fazerem meus plantões nos momentos em que eu mais precisava de tempo.

A todas as crianças e adolescentes participantes, por contribuírem de forma generosa para a consolidação deste projeto e pelo aprendizado que me proporcionaram.

A minha querida irmã Mariana, que não hesitou em me ajudar quando eu mais precisei. Assumindo meus pacientes com o carinho e dedicação de como se fossem os seus.

Ao Daniel, por seu amor que me faz tão feliz e pelo companheirismo que me fortalece e me ajuda a seguir adiante.

E aos meus pais, Paulo e Túlcia. Meus exemplos de vida e trabalho. A eles devo minha formação pessoal e profissional. Esta conquista também é de vocês.

ABSTRACT

Solitary functioning kidney (SFK) is an important condition in the spectrum of congenital anomalies of the kidney urinary tract. The aim of this study was to describe the risk factors for renal injury in a cohort of patients with congenital SFK.

In this retrospective cohort study, 162 patients with SFK were systematically followed up (median, 8.5 years). The primary endpoint was time until the occurrence of a composite event of renal injury, which includes proteinuria, hypertension, and chronic kidney disease (CKD). A predictive model was developed using Cox proportional hazards model and evaluated by c statistics.

Among 162 children with SFK included in the analysis, 132 (81.5%) presented multicystic dysplastic kidney, 20 (12.3%) renal hypodysplasia, and 10 (6.2%) unilateral renal agenesis. Of 162 patients included in the analysis, 10 (6.2%) presented persistent proteinuria, 11 (6.8%) had hypertension, 9 (5.6%) developed CKD stage ≥ 3 , and 18 (11%) developed the composite outcome. After adjustment by the Cox model, three variables remained as independent predictors of the composite event: creatinine (HR, 3.93; $P < 0.001$), recurrent urinary tract infection (UTI) (HR, 5.05; $P = 0.002$), and contralateral renal length at admission (HR, 0.974; $P = 0.002$). The probability of the composite event at 10 years of age was estimated as 3%, 11%, and 56% for patients assigned to the low-risk, medium-risk, and high-risk groups, respectively ($P < 0.001$).

Our findings have shown an overall low risk of renal injury for most of infants with congenital SFK. Nevertheless, our prediction model enabled the identification of a subgroup of patients with an increased risk of renal injury over time.

Keywords: Solitary functioning kidney, Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, Renal function, Prognosis, Proteinuria

RESUMO

Rim único congênito (RUC) é uma condição importante dentro do espectro de anomalias congênitas do trato urinário renal. O objetivo deste estudo foi descrever os fatores de risco para lesão renal em uma coorte de pacientes com rim único congênito.

Neste estudo de coorte retrospectivo, 162 pacientes com RUC foram sistematicamente acompanhados (mediana, 8,5 anos). O desfecho primário foi o tempo até a ocorrência de um evento composto de lesão renal, que inclui proteinúria, hipertensão e doença renal crônica (DRC). Um modelo preditivo foi desenvolvido usando o modelo de riscos proporcionais de Cox e avaliado estatisticamente.

Entre 162 crianças com RUC incluídas na análise, 132 (81,5%) apresentaram rim displásico multicístico, 20 (12,3%) hipodisplasia renal e 10 (6,2%) agenesia renal unilateral. Dos 162 pacientes incluídos na análise, 10 (6,2%) apresentaram proteinúria persistente, 11 (6,8%) tinham hipertensão, 9 (5,6%) desenvolveram DRC estágio ≥ 3 e 18 (11%) desenvolveram o desfecho composto. Após ajuste pelo modelo de Cox, três variáveis permaneceram como preditores independentes do evento composto: creatinina (HR, 3,93; $P < 0,001$), infecção recorrente do trato urinário (ITU) (HR, 5,05; $P = 0,002$) e comprimento renal contralateral na admissão (HR, 0,974; $P = 0,002$). A probabilidade do evento composto aos 10 anos de idade foi estimada em 3%, 11% e 56% para pacientes atribuídos aos grupos de baixo, médio e alto risco, respectivamente ($P < 0,001$).

Nossos achados mostraram um baixo risco geral de lesão renal para a maioria dos bebês com rim único ao nascimento. No entanto, nosso modelo de predição permitiu a identificação de um subgrupo de pacientes com risco aumentado de lesão renal ao longo do tempo.

Palavras-chave: rim único congênito; anomalias congênitas do rim e do trato urinário; função renal; prognóstico; proteinúria.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARU	Agenesia renal unilateral
CAKUT	<i>Congenital anomalies of kidney and urinary tract</i>
CNV	Copy number variations
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DMSA	Cintilografia estática com ⁹⁹ Tc-ácido dimercaptosuccínico
DRC	Doença renal crônica
DTPA	Cintilografia dinâmica com ⁹⁹ Tc-ácido diaminotetraetilpentacético
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IQR	Intervalo interquartil
ITU	Infecção do trato urinário
MAPA	Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
OJUP	Obstrução da junção ureteropélvica
PA	Pressão arterial
RDM	Rim displásico multicístico
RFG	Ritmo de filtração glomerular
RR	Risco relativo
RUC	Rim único congênito
RVU	Refluxo vesicoureteral
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
UCM	Uretrocistografia miccional
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
Referências.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Artigo de revisão.....	15
Referências.....	27
3 OBJETIVOS.....	36
3.1 Objetivo geral.....	36
3.2 Objetivos específicos.....	36
4 MÉTODOS.....	37
4.1 Desenho do estudo.....	37
4.2 Local, população e período de estudo.....	37
4.3 Critérios de inclusão.....	37
4.4 Critérios de exclusão.....	38
4.5 Protocolo do estudo.....	38
4.6 Desfecho clínico de interesse.....	41
4.7 Definições	41
4.8 Possíveis fatores preditores e definições.....	42
4.9 Análise estatística	44
4.10 Metodologia da revisão da literatura	45
4.11 Aspectos éticos	45
REFERÊNCIAS.....	45
5 RESULTADOS.....	47
5.1 Artigo Original 1 - Evolução Clínica e Fatores de Risco de Lesão Renal em Crianças com Rim Único Congênito.....	47
5.2 Artigo Original 2 - Hipertrofia Renal Compensatória em Crianças com Rim Único Funcionante Congênito: Correlações e Relevância Clínica	67
6 COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES.....	82
ANEXOS.....	85

1. INTRODUÇÃO

Rim único congênito significa a ausência anatômica ou funcional de uma unidade renal desde o nascimento e tem uma prevalência estimada de 1:1300. É uma enfermidade quase sempre assintomática, e a distinção entre a agenesia, hipoplasia acentuada ou displasia com subsequente atrofia pode ser difícil na prática clínica ou, até mesmo, à avaliação ultrassonográfica (1). Embora a maioria das crianças com rim único congênito seja saudável, elas apresentam risco aumentado para outras anomalias, especialmente no trato urinário (2,3).

Durante as últimas três décadas, o rim único tem sido motivo de atenção por uma possível progressão para lesão renal e doença renal crônica com o passar dos anos. Essas preocupações foram levantadas a partir da clássica teoria de hiperfiltração (4,5) e dos estudos relacionados aos modelos de redução da massa renal (6,7). Em resposta à perda funcional ou ausência de um rim, ocorre crescimento compensatório da unidade contralateral, fenômeno que parece se iniciar ainda na vida fetal (8,9). Entretanto, em contrapartida a este mecanismo de compensação, existe uma sobrecarga glomerular em curso, com alta pressão capilar e hiperfiltração nos néfrons, podendo evoluir para glomeruloesclerose. Logo, o efeito em longo prazo do rim único parece ser prejudicial, elevando o risco de piora da função renal (10).

A possibilidade de lesão renal em pacientes com rim único foi corroborada pelo estudo de Sanna-Cherchi em 2009, mostrando que, aos 30 anos, 50% dos pacientes com rim único irão precisar de diálise (11). Outro fator que parece ter importante influência para o risco aumentado de doença renal crônica (DRC) nos portadores de rim único é sua associação com outras anomalias urológicas (12,13).

Apesar de a possibilidade de pior prognóstico em longo prazo ser cada vez mais defendida pelo crescente número de estudos de coorte, os achados ainda são conflitantes (14). Infelizmente, muitos indivíduos com um rim único funcional e função renal preservada não são seguidos até a idade adulta, e, portanto, a disponibilidade de dados de longo prazo é limitada. Além disso, observa-se na literatura ampla variação à respeito dos critérios de inclusão nos estudos e métodos de aferição da pressão arterial, proteinúria e taxa de filtração glomerular. Ressalta-se também que a diferenciação dos pacientes com risco aumentado de evolução para DRC, a detecção precoce da piora da função renal e a melhor forma de acompanhamento desses pacientes ainda são desafios para os especialistas.

A importância global da DRC destaca a necessidade de maior compreensão dos fatores determinantes de sua progressão, a definição de melhores biomarcadores para sua detecção precoce, bem como novas estratégias para intervenção clínica no sentido de preservar a função renal. Isto se torna ainda mais relevante ao se considerar a história natural do rim único congênito, uma vez que a absoluta maioria desses pacientes sobreviverão até a idade adulta. Espera-se que os resultados deste estudo possam somar e contribuir para a definição de uma estratégia efetiva e baseada em evidências científicas na abordagem do rim único congênito.

De acordo com as normas do Curso de Pós-Graduação em Pediatria, esta tese está sendo apresentada em duas partes distintas e complementares. A primeira é constituída pelos seguintes tópicos: revisão da literatura, sob formato de artigo de revisão, seguida de objetivos e pacientes e métodos. A segunda parte engloba resultados, discussão e conclusões e será apresentada no formato de dois artigos originais: (1) Evolução Clínica e Fatores de Risco de Lesão renal em Crianças com Rim Único Funcionante Congênito (2) Hipertrofia Renal Compensatória em Crianças com Rim Único Funcionante Congênito: Correlações e Relevância Clínica, e por fim, os comentários finais e anexos. As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada artigo ou seção. Para as citações do texto foi utilizado o sistema denominado Vancouver (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication - www.icmje.org).

REFERÊNCIAS

1. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihara Y, Mayumi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int.* 2002 Sep 6;61(5):1840–4.
2. Kaneyama K, Yamataka A, Satake S, Yanai T, Lane GJ, Kaneko K, et al. Associated Urologic Anomalies in Children with Solitary Kidney. Vol. 39, *Journal of Pediatric Surgery*. 2004. p. 85–7.
3. Dursun H, Bayazit AK, Büyükçelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Associated anomalies in children with congenital solitary functioning kidney. Vol. 21, *Pediatric Surgery International*. 2005. p. 456–9.
4. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM.

- Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 1981 Jul 1;241(1):F85 LP-F93.
5. Brenner BM, Lawler E V, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996;49(6):1774–7.
 6. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int*. 2005 Sep 6;68:S68–77.
 7. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(10):1881-7
 8. John U, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Misselwitz J. Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(7):567–71.
 9. Van Vuuren SH, van der Doef R, Cohen-Overbeek TE, Goldschmeding R, Pistorius LR, de Jong TPVM. Compensatory enlargement of a solitary functioning kidney during fetal development. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Dec 1;40(6):665–8.
 10. Westland R, Abraham Y, Bokenkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JAE. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: The KIMONO study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):764–72.
 11. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*. 2009;76:528–33.
 12. Kolvek G, Podracka L, Rosenberger J, Stewart RE, van Dijk JP, Reijneveld S a. Solitary functioning kidney in children--a follow-up study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(4):272–8.
 13. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital Solitary Kidney in Children: Size Matters. *J Urol*. 2016 Oct;196(4):1250–6.

2. REVISÃO LITERATURA

2.1 Artigo de revisão

Aspectos Atuais no Manejo e Evolução do Rim Único Congênito

Isabel Poggiali¹, Ana Cristina Simões e Silva¹, Eduardo A Oliveira et al.

INTRODUÇÃO

Os rins são um par de órgãos essenciais para a manutenção do equilíbrio do organismo. Sua disfunção, que caracteriza a doença renal crônica (DRC), é importante causa de morbimortalidade em todo o mundo. Nesse contexto, a presença de um rim único congênito tem sido objeto de investigação científica e preocupação clínica, considerando que, teoricamente, há apenas metade da massa renal funcionante e um único rim precisa se adaptar para manter a homeostase. Acredita-se, de acordo com a teoria da hiperfiltração de Brenner, que uma redução no número de néfrons funcionantes leva a alterações hemodinâmicas nos glomérulos existentes, com consequente hipertensão glomerular, proteinúria e glomeruloesclerose (1,2). Tal agressão progressiva ao tecido renal poderia ser causa de insuficiência desse órgão com o passar dos anos.

Alguns estudos não encontraram anormalidades na evolução de crianças com rim único (3–5), enquanto outros corroboram tal teoria (6–8). Ao revisar a literatura observa-se que, poucos são os estudos com longo tempo de seguimento, com avaliações após puberdade e início da vida adulta (9,10). Sendo assim, o acompanhamento e prognóstico em longo prazo desses pacientes ainda geram discordâncias e debates.

O desafio persiste em definir quais pacientes têm risco e qual o melhor método para detectar precocemente os primeiros sinais de lesão renal, podendo assim tomar medidas eficazes para evitar a DRC e, em alguns casos, inclusive falência renal.

Esta revisão busca sintetizar os importantes relatos na literatura acerca do rim único congênito, levantando questões que ajudem a esclarecer o prognóstico e implicações clínicas para esses pacientes. Deve ser ressaltado, entretanto, que o rim único funcionante de causas adquiridas após o nascimento, seja por exérese cirúrgica ou

cuja disfunção ocorreu ao longo da infância secundário a uropatias obstrutivas, não será abordado nesta revisão.

CONCEITOS

Rim único congênito pode significar ter apenas um rim anatomicamente desenvolvido na vida embrionária ou ter os dois rins, porém um deles não funcionando desde o nascimento. É usualmente assintomático e identificado por exames de imagem, mais comumente por meio de ultrassonografia fetal de rotina ao longo da gestação, e com esclarecimento diagnóstico de certeza na investigação pós-natal do trato urinário. No entanto, ainda se pode observar nos dias atuais, o achado ocasional do rim único em exames de imagem por outras indicações clínicas ou em autópsias (20). Após suspeição ultrassonográfica, a confirmação do rim ausente ou não funcional é feita por meio de exames que quantificam a função do órgão, como a cintilografia renal estática (DMSA) (11).

Considera-se portador de rim único funcional aquele indivíduo com agenesia renal unilateral (ARU), ou com importante hipoplasia ou displasia renal, sendo observada função excretora apenas no órgão contralateral. A entidade nosológica típica deste último quadro é o rim displásico multicístico unilateral.

A agenesia renal unilateral é a forma mais comum de rim único congênito, caracterizada pela completa ausência de tecido renal e usualmente acompanhada da ausência do ureter do mesmo lado. Resulta de falha primária completa na embriogênese e é considerada relativamente frequente, ocorrendo numa frequência que varia na literatura de 1:1000 (12,13) a 1:2000 (14). Contudo, deve ser ressaltada a dificuldade de se estabelecer com certeza a frequência de uma entidade quase sempre assintomática.

O rim hipoplásico é aquele que, apesar de apresentar o formato normal de um rim, possui uma diminuição congênita no número de néfrons. É significativamente menor que o habitual, mas pode apresentar alguma função residual à avaliação cintilográfica (15).

Já o termo displasia se refere ao rim que começou a se formar, mas sofreu falhas no processo de diferenciação celular (12). Podem ser pequenos e sólidos ou grandes e císticos, identificados histologicamente pela distorção da arquitetura corticomedular. Os rins displásicos geralmente estão associados a um ureter atrésico e ausência de função excretora (15). Rim displásico multicístico (RDM) é sua apresentação mais comum,

sendo encontrado numa incidência em torno de 1:3267 (16) a 1:4300 (17). Aparece ao US como uma massa com variados cistos não comunicantes circundados por tecido fibromuscular conectivo com pouco ou nenhum parênquima renal normal, glomérulos imaturos e túbulos primitivos (18,19).

Com o avanço tecnológico e disseminação da ultra-sonografia constatou-se que o rim displásico, mais frequentemente relatado o RDM, é uma desordem dinâmica, com evidente tendência à involução, ainda na vida embrionária (20,21) ou já no primeiro ano de vida (22). Diante dessa situação é comum a utilização do termo aplásico. A diferenciação exata entre ARU e a aplasia renal pode ser difícil na prática clínica. E um rim considerado ausente pode ser na realidade originado da involução de um rim displásico ou de uma forma extrema de hipoplasia (23). Até mesmo em autópsias a macroscopia pode haver dúvida diagnóstica, sendo necessária a identificação microscópica de parênquima renal rudimentar do rim involuído (24). Em teoria, para se comprovar o diagnóstico de agenesia seria necessária a confirmação de que o metanefro nunca tenha se formado (12).

O rim único congênito pode ocorrer como uma anomalia isolada ou fazer parte de síndromes multiorgânicas. Embora a maioria dos indivíduos com rim único congênito é assintomática e saudável, existe um risco aumentado de associação com outras anomalias, principalmente de ARU e malformações do trato urogenital feminino (25). A gravidade das anomalias parece estar relacionada ao momento do desenvolvimento embrionário em que o defeito se origina: se após a quarta semana de gestação observa-se apenas a agenesia renal, enquanto, se antes de 4 semanas, ocorrem também as malformações uroginecológicas, como útero didelfo, obstrução trompas e vagina (23). Outras anomalias não renais são descritas em associação com rim único congênito numa frequência de 31% (14) chegando até 44 %, incluindo alterações cardíacas, hematológicas e no trato gastrointestinal (26).

EMBRIOLOGIA E INTERFERÊNCIA GENÉTICA

O rim único congênito é uma importante consequência clínica de uma anormalidade na nefrogênese. O desenvolvimento do rim e trato urinário requer complexas interações e processos de sinalização entre tecidos embrionários. Evento importante e essencial para a formação de glomérulos, túbulos e ductos é a comunicação entre o broto ureteral com as células mesenquimais do blastema metanéfrico (12). Dessa

forma, um insulto, genético ou ambiental, que perturbe tal interação pode levar à diferentes anomalias congênitas no rim e trato urinário (CAKUT).

É cada vez mais reconhecida, por meio de várias linhas de evidências, a forte contribuição genética na patogênese de tais anomalias. Pesquisas sugerem alta sensibilidade da nefrogênese na desregulação da expressão de genes, sejam por mutações, defeitos de transcrição ou regulação (27,28). Explicações para o melhor entendimento da patogênese das malformações renais derivam principalmente das síndromes multiorgânicas que incluem CAKUT. Em várias dessas desordens foram definidas mutações específicas em genes que expressam o desenvolvimento renal do trato renal (12,29). São exemplos os genes HNF1B (cistos renais e síndrome diabetes), PAX2 (renal-coloboma), EYA1 e SIX1 (síndrome braquio-oto-renal) e SALL1 (Towes-Brocks) (27).

Entretanto, estudos constataram também que mutações em um mesmo gene podem gerar efeitos pleotróficos diferentes na formação do trato urinário, ocasionando assim ampla sobreposição de fenótipos. Exemplos são a detecção da mesma mutação identificados em: 1) diferentes formas de CAKUT encontradas em indivíduos com mesma síndrome (30), 2) familiares com acometimentos variados no trato renal 3) pacientes com malformações renais isoladas sem associação com síndromes específica. De forma contrária, mutações em genes diferentes já foram associadas ao mesmo fenótipo, como por exemplo, EYA1 e PAX2 levando a rins hipoplásicos (27).

Ainda há muito que se esclarecer sobre a penetrância incompleta dos genes e variados fenótipos na mesma linhagem. Genes modificados ou variações no meio fetal inicialmente foram considerados ser a explicação. No entanto, conceitos mais atuais associam a variação do número de cópias (CNV) num segmento de DNA como a principal causa das anomalias do trato urinário. A demonstração de raras CNV evidenciou papel significativo do desequilíbrio genômico na determinação de fenótipos do desenvolvimento renal, inclusive em indivíduos com rim único funcionante (31,32).

RELEVÂNCIA CLÍNICA

Pacientes com apenas um rim funcionante, seja por agenesia, hipoplasia ou displasia, caracterizam-se por redução importante da massa renal e, conseqüentemente, cerca da metade do número de nefrões considerado normal para um indivíduo. Apesar de o número exato de néfrons em humanos variar entre os indivíduos, estima-se que

uma média de 1 milhão de néfrons se formam por rim (33). Tal número pode variar, influenciado por determinados fatores existentes ainda no período fetal como uso de drogas na gestação, malnutrição fetal, peso ao nascer e prematuridade, que determinam menor número de néfrons (34–37). Em presença de um rim único desde a embriogênese, pode-se observar hiperplasia deste rim, com mais elementos renais, porém, mesmo assim, em menor quantidade ao se comparar com indivíduos saudáveis com duas unidades renais (38). Além disso, sabe-se que não há formação de mais néfrons no período pós natal, com término da nefrogênese por volta de 34-36 semanas de gestação (35).

A relevância clínica da redução na massa renal foi inicialmente aventada por Brenner e colaboradores há cerca de três décadas, ao descrever a clássica teoria da hiperfiltração (1). A hipótese determina que uma redução da massa renal ocasione um ciclo vicioso de hiperfiltração glomerular compensatória. Inicialmente observa-se alteração no balanço do sódio e hipertensão glomerular seguidas de glomeruloesclerose. Em longo prazo, a hiperfiltração glomerular pode resultar em lesão renal, isto é, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e microalbuminúria e, eventualmente, resultar em diminuição do ritmo de filtração glomerular e evolução para DRC (1,2). Nesse contexto, conclui-se que crianças com um rim único funcionante desde o nascimento estariam sujeitas a esse processo por um período de tempo muito longo, e, por isso, sob maior risco de redução da função renal (6,39).

DESFECHOS CLINICOS

Estudos publicados acerca do prognóstico do rim único congênito indicam que a função renal se mantém estável durante muitos anos (3,9,40,41). Contudo, os trabalhos variam muito em relação ao tempo de seguimento e tamanho de amostra, vários são retrospectivos e com dados incompletos sobre informações relevantes, e, principalmente, não apresentam homogeneidade de diagnósticos, incluindo em suas amostras diferentes causas de rim único, como a nefrectomia ou displasia por obstrução do trato urinário tardia (41–44).

Importantes diferenças podem ocorrer entre os tipos de rim único congênito, no que diz respeito aos desfechos relativos à função renal (8). Por exemplo, no caso do RDM, a literatura mostra bom prognóstico em longo prazo. Muitos pesquisadores sugerem interrupção do seguimento dos pacientes após diferentes períodos de tempo

(4,5,45). Todavia, não se tem um consenso, com relato, por exemplo, de 17% de proteinúria em pacientes com RDM em um tempo médio de cinco anos de acompanhamento (46).

Por outro lado, diversos trabalhos incluíram em sua amostra pacientes com rim único de causas secundárias, ou adquiridas. Um exemplo é o estudo KIMONO, uma pesquisa realizada na Holanda cujos modelos longitudinais evidenciaram um declínio da função renal a partir da puberdade (47). A continuação do estudo em 2013, ao ampliar sua amostra para 407 crianças com rim único (223 de causas congênicas), detectou que 37 % desenvolveram sinais de lesão renal. Observou-se lento declínio do ritmo de filtração glomerular (RFG) a partir de nove anos de idade e evolução para DRC após 15 anos, independentemente da causa do rim único (48).

Em 2008, Schreuder e cols. concluíram que a redução congênita da massa renal causada por URA e RDM, leva a uma piora considerável da função renal ao passar dos anos, com 50% dos pacientes apresentando hipertensão, microalbuminúria ou utilizando medicação renoprotetora. Embora a frequência de complicações observadas neste estudo tenha sido bastante elevada, há que se ressaltar algumas limitações metodológicas (49). O estudo foi retrospectivo com várias informações ausentes e o diagnóstico de hipertensão foi estabelecido com apenas uma mensuração (49). Sob outra perspectiva, ao se avaliar apenas ARU, estima-se, com base em revisão de estudos descritos na literatura, que 1 em cada 5 pacientes, apresente alguma evidência de lesão renal ao longo de seu acompanhamento (14).

A preocupação em se identificar precocemente sinais de piora da função renal se justifica pela possibilidade de atenuar a progressão para DRC. Tal desfecho tornou-se motivo de maior inquietação após publicação do estudo de Sanna-Cherchi em 2009. Seu modelo prevê que aos 30 anos de idade, 50% dos pacientes com rim único necessitarão de diálise (8). Achados similares em relação ao prognóstico foram relatados quase duas décadas antes por Argueso e cols., que detectou insuficiência renal em 13% dos pacientes adultos com ARU (6). Alguns questionamentos podem ser levantados em relação ao estudo de Argueso e cols. como, por exemplo, a definição inadequada da depuração de creatinina em percentis (6). No entanto, o estudo abordou um tempo longo de seguimento e excluiu pacientes com outras anomalias do trato urinário associadas ao rim único, o que poderia superestimar o valor encontrado.

Kolvec e cols., em 2014, avaliou pacientes com rim único e detectou que 11,9 % apresentou RFG < 60, indicando DRC estágio 3, e 4,8% da amostra apresentou DRC

em estágio terminal (42). O achado foi similar à revisão sistemática incluindo 43 estudos, realizada um ano antes, que detectou RFG abaixo de 60 ml/min/1.73m² em 10% dos pacientes com ARU (14). Ainda assim, outras casuísticas não detectaram evolução para DRC, apesar de muitos constatarem o leve declínio do RFG com o passar dos anos, porém sem atingir valores abaixo de 90 ml/min/1.73m² (3,50).

A hipertensão arterial tem sido relatada com uma frequência variável. Publicações de coortes exclusivas de RDM ou não encontraram tal complicação (45) ou detectaram numa frequência baixa, entre 4 a 6% (46,50–52). Narchi e cols., em sua importante metanálise sobre o tema, enfatizaram que o risco de HAS não é maior que na população em geral. Porém não excluíram o risco de HAS em longo prazo devido a sobrecarga do rim único funcionante, afirmando a importância de estudos prospectivos com longo período de acompanhamento (53).

Resultados diferentes são descritos ao analisarmos estudos que incluem outras causas de rim único. Considerando-se apenas pacientes com ARU, a HAS é relatada numa frequência de 16% (14). No estudo KIMONO já citado, foi encontrado 22% de hipertensão arterial em pacientes com rim único funcionante, congênito e adquirido. Tal coorte de 407 pacientes também permitiu concluir que pacientes com hipertensão tinham mais chance de apresentar proteinúria, piora do RFG ou de usar medicamentos renoprotetores, quando comparados com aqueles sem elevação da pressão arterial (PA) (48).

Em 2001, um estudo transversal observou, ao utilizar a Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), que crianças com rim único por agenesia renal tinham PA em 24h mais elevada quando comparada com controles e com aqueles pós nefrectomia (54). Outras séries mais recentes que incluem pacientes com rim único compararam a aferição isolada da PA com a medição em 24h e observam frequências mais altas com a MAPA, de 17 até 26% (55,56).

ANOMALIAS UROLÓGICAS ASSOCIADAS

A literatura também tem mostrado que a presença de anomalias urológicas associadas ao rim único é fator de risco independente para a piora da função renal (46–48,57). De modo que é possível perceber que, casuísticas que excluíram esses pacientes com uropatias associadas ao rim único constaram melhor prognóstico na evolução de suas coortes (40,58).

Experiências recentes confirmam que, com um rim único funcional, as anomalias associadas são cruciais para o prognóstico, e que esses casos sem dúvida requerem maior assistência. Segundo Kolvek e cols., pacientes com rim único, congênito ou adquirido, associados à presença de outras formas de CAKUT desenvolveram lesão renal em um tempo médio menor, 10 anos versus 19 anos nos casos de ausência de anomalias associadas (42). Outra série recém-publicada, incluindo pacientes apenas com rim único congênito, mostrou que a probabilidade de sobrevida em 10 anos sem o evento ($\text{RFG} < 90\text{ml/min/1.73m}^2$) declina de 88% para 54% nos pacientes com anomalias associadas (59).

Outras anomalias do trato urinário vinculadas ao rim único são encontradas em um a cada 3 pacientes, sendo as mais prevalentes o refluxo vesicoureteral (RVU) e a obstrução da junção ureteropélica (OJUP) (26,60). Apesar de alguns autores afirmarem que a incidência das uropatias ser maior em vigência da agenesia renal do que no RDM (61,62), inclusive descrevendo frequência de até 48% (63), importantes revisões sistemáticas, exclusivas acerca desses dois diagnósticos, encontraram o mesmo resultado, uma incidência de 30% nos dois casos (14,17).

O mais comum e significativo defeito urológico associado ao rim único congênito é o RVU. Alguns trabalhos publicados relacionaram a presença do RVU a um rim menor ao nascimento (64) e, até mesmo, durante o primeiro ano de vida (65). Visto que esses pacientes tem apenas uma unidade renal funcional, um refluxo com infecções ascendentes pode ser extremamente danoso, levando a cicatrizes renais e pior evolução clínica (66). No entanto, alguns autores, ao avaliarem separadamente o impacto do RVU em indivíduos com rim único, não encontraram pior função renal nem pior prognóstico (8,67). A explicação pode estar no fato de que o RVU é, na maioria dos casos descritos, leve, grau I ou II, e muitos apresentam resolução espontânea (65,67–69).

HIPERTROFIA COMPENSATÓRIA

O aumento funcional fisiológico em um rim único promove crescimento renal compensatório em tal unidade. Esse processo provavelmente inicia-se ainda na vida intra-uterina (70). Recentemente, Van Vuuren e cols. publicaram resultados de avaliação ultra-sonográfica fetal em que encontraram 88% de hipertrofia no rim único congênito ainda intra-útero, evidenciada já a partir da 20ª semana de gestação (71).

Resultado similar já havia sido descrito, uma década antes, quando se sugeriu que a hipertrofia renal compensatória poderia ser detectada no terceiro trimestre de gestação ou, em alguns casos, até mesmo ao final do segundo trimestre (72).

Ainda em 1971, Laufer e Griscom enfatizaram que, em neonatos e crianças pequenas que nasceram com um único rim funcional, tal unidade seria usualmente maior que o normal, como consequência de aceleração do crescimento renal que começa logo no início da vida. Esses autores mostraram que tal período de aceleração é temporário, média de 18 meses, e seguido pela restauração da taxa normal de crescimento parecida com a de rins normais bilaterais, embora, claro, com valor médio final mais alto (73). Estudos posteriores concordaram com tal achado, porém houve variação no estabelecimento do período do tempo médio descrito (74, 51).

Ao comparar imagens de rins únicos em portadores de displasia multicística unilateral com controles normais, Abidari e cols. salientaram que os primeiros eram significativamente maiores nas primeiras quatro semanas após o nascimento (74). Weinstein, Goodman e Iragori relataram em sua casuística de 80 pacientes que o real crescimento compensatório e estabelecimento da função do rim contralateral ao RDM são frequentemente estabelecidos ainda no primeiro ano de vida. Seus dados destacaram que mais da metade (59,1%) das unidades contralaterais ao RDM já havia alcançado o percentil 95 de volume ao completar um ano de idade e cerca de 90% estavam pelo menos próximo de atingir tal grau de hipertrofia (5). Em casuística anterior no nosso serviço, constatou-se que o crescimento mais acelerado do rim contralateral ao RDM ocorre nos primeiros 24 meses de vida (51). Todavia, esta resposta à perda funcional do tecido displásico ou ausente parece diminuir com o avançar da idade, sendo que, na vida adulta, pouca ou nenhuma hipertrofia parece ser possível (73).

Em estudos de seguimento descritos na literatura, a hipertrofia compensatória do rim único pode ser identificada em incidência extremamente variável, oscilando de 20 a 90% (46,47,52,60,75). Importante metanálise sobre RDM detectou frequência de hipertrofia compensatória de 77% após acompanhamento de pelo menos 10 anos (17). A razão para tamanha discrepância pode ser atribuída às diferenças metodológicas entre os estudos. Os tamanhos amostrais são muito variáveis, assim como o desenho dos estudos em relação ao tempo de seguimentos, critérios de inclusão e exclusão e, principalmente, devido à técnica de avaliação ultra-sonográfica utilizada.

Várias são as limitações oferecidas pelo US ao se avaliar o tamanho renal e tentativas para minimizá-las poderiam levar a resultados mais concordantes em relação

à hipertrofia compensatória e, conseqüentemente, ao prognóstico destes pacientes. Exemplos disso são a variação inter-observador, o posicionamento dos pacientes, o equipamento utilizado e os diferentes métodos de comparação seja por comprimento ou volume, correlacionados ao peso, estatura, idade ou índice de massa corporal (IMC) (76). Além disso, uma vez que o crescimento nos primeiros anos de vida de um rim único funcionante não se dá da mesma forma que rins normais bilaterais, talvez a comparação deva ser feita apenas com o esperado para a anomalia. Alguns autores já propuseram nomogramas específicos para esse rim único hipertrofiado (74,77–79).

Inicialmente, a tendência da unidade renal solitária de aumentar é vista como uma resposta adaptativa positiva. Logo, especula-se que, diante de falhas nesse mecanismo compensatório e ausência da hipertrofia, esses indivíduos estariam sujeitos a pior prognóstico com o passar dos anos. Em recente publicação, La Scuola e cols. compararam as medidas das unidades renais de seus pacientes portadores de rim único com os valores esperados para crianças com tal anomalia, segundo nomograma proposto para tal. Concluíram que o crescimento renal abaixo do esperado para a hipertrofia compensatória é o fator de risco isolado mais importante para piora da função renal (59). De forma semelhante, outras séries também relataram maior evidência de lesão renal naqueles pacientes em que o rim cresceu menos (48,78). Chances maiores de DRC foram relacionadas a um comprimento renal menor que 120 mm na vida adulta (80) e também a rins menores ao nascimento, com inclusive maior chance de evoluir para estágio terminal (81). Ao correlacionar a HAS e função renal em 66 crianças com rim único congênito, Dursun e cols. mostraram que a medida da PA é inversamente proporcional ao tamanho renal, reforçando a hipótese acima relatada (56).

Entretanto, assim como vários outros aspectos acerca do prognóstico do rim único, ainda não se tem um consenso na literatura. Alguns autores não encontraram tal relação entre hipertrofia compensatória e piora da função renal (46,57). Em 2012, por exemplo, Hayes e cols. verificaram que 94% dos pacientes que evoluíram para DRC estágio 2 já apresentavam a hipertrofia compensatória (82). Uma possível explicação poderia ser o fato de não terem analisado rins hipodisplásicos, considerando apenas casos de RDM e ARU que possuem melhor prognóstico.

De modo oposto, pode-se encontrar na literatura estudos levando a possibilidade de que tal crescimento compensatório do rim único pode ser deletério em longo prazo. Wasilewska e cols., em 2006, mostraram forte associação do aumento de cistatina C diante de hipertrofia do rim único, enquanto os níveis de creatinina e RFG ainda

estavam normais. Seu estudo, porém, incluiu população mais velha e sem anomalias urológicas associadas (75). Outro estudo, ao avaliar a PA em pacientes com ARU, observou que o aumento do rim pode estar relacionado à elevação da PA (54). O motivo para tais discrepâncias pode ser decorrente não só das diferenças metodológicas entre os estudos como também às variações no número de néfrons, grau de hipertrofia e níveis variados de hiperfiltração por néfron. Nesse sentido, a depuração da inulina em crianças com rim único se associou com hipertrofia do rim, ou seja, rins maiores tiveram maior RFG (83).

CONSIDERAÇÕES E DESAFIOS

É cada vez mais reconhecida a necessidade de acompanhamento clínico regular dos pacientes com rim único funcionante, e por vários anos (84). Entretanto, protocolos uniformes de seguimento ainda não foram estabelecidos e não são consenso na literatura (85). O desafio para tal está em definir quais são os pacientes de maior risco e qual o melhor método para avaliá-los. Corbani, Ghiggeri e Sanna-Cherchi sugeriram avaliações a cada 3 a 5 anos para pacientes sem anomalias urológicas associadas, pela monitoração da PA, microalbuminúria e RFG; enquanto, para pacientes com anomalias associadas, a periodicidade dessa avaliação deveria ser anual (86). Por outro lado, Westland e cols., em 2014, afirmam que o intervalo máximo de 1 ano entre as consultas se justifica, uma vez que curvas de sobrevida de injúria renal mostraram que, a cada ano, cerca de 4% de crianças com rim único desenvolve algum indício de lesão renal (48). Esses autores propõem avaliações de PA e albuminúria pelo menos duas vezes ao ano em crianças com anomalias associadas, e defendem que o tempo proposto permite intervenções em tempo hábil como uso de medicações renoprotetoras (48). Em publicação mais recente, La Scola e cols. consideram que, ao se confirmar crescimento compensatório adequado do rim único, a realização de US de controle e medida do RFG pode ser espaçada, com intervalos crescentes após 3 anos de idade (59).

Quanto à evolução desses pacientes, uma vez que o declínio do RFG tem-se mostrado um fenômeno lento e há necessidade de detecção precoce de lesão renal, nos deparamos com as questões sobre qual o melhor método de avaliação. Há várias décadas a creatinina tem sido utilizada como marcador de DRC e injúria renal aguda. No entanto, é de conhecimento geral que a creatinina se eleva tardiamente em pacientes portadores destas condições clínicas e o seu nível sérico depende de fatores como idade,

sexo, estado nutricional e massa muscular (87). No momento, não há um substituto adequado para determinar com acurácia o RFG e estudos multicêntricos são necessários (88). Os métodos que parecem ser padrão ouro na avaliação da RFG baseiam-se na depuração de substâncias exógenas, tais como inulina, iohexol. Contudo, além de apresentarem alto custo, são de difícil mensuração e invasivos (89,90). Diante de tais questões, a dosagem sérica de Cistatina C foi sugerida como um melhor marcador para refletir o RFG de pacientes com rim único funcional, quando comparada com a creatinina na fórmula de Schwartz (90–92). O já citado estudo de Wasilewska e cols. mostrou, por exemplo, ao comparar pacientes com rim único e controles, forte associação do aumento de cistatina C após 12 anos de idade com a hipertrofia renal, enquanto os níveis de creatinina e RFG ainda estavam normais (75). Por outro lado, apesar de cistatina C ser melhor marcador para detectar a piora da função renal, a creatinina pode ser melhor para o acompanhamento da função renal em indivíduos já com doença renal instalada (93).

Divergências também são encontradas nos estudos sobre rim único a respeito do método utilizado para a mensuração da excreção urinária de proteína. Pode-se encontrar desde a utilização do padrão e menos sensível fita reagente (50,82), à relação proteína/creatinina urinárias (46,59), microalbuminúria em amostra única (56) e em urina de 24h (43,48). A padronização do método utilizado, preferencialmente o padrão ouro de excreção em 24h, poderia elucidar as dúvidas que ainda persistem.

Pesquisas atuais focam na busca por novos biomarcadores com melhor sensibilidade e especificidade para prever as mudanças na condição renal antes que se tornem irreversíveis. Gadalean e cols. avaliaram biomarcadores urinários, N-acetil-beta-glucosamidase (NAG) e alpha 1-microglobulina, em 37 pacientes com rim único e concluíram ser uma boa alternativa, não invasiva, para prever lesões tubulares (94). Outro recente estudo transversal mediu a atividade enzimática e exoglicosidades na urina de paciente com rim único e comparou com controles. Foi observada evidência de injúria tubular pela atividade enzimática aumentada no rim único, além de forte associação com as taxas urinárias de albumina/creatinina e microalbuminúria (95). Contudo, ambos concordam que estudos com amostras maiores e seguimentos mais longos são necessários para confirmar esses achados.

CONCLUSÕES

Sem dúvida, compreender a etiopatogenia, história natural, evolução clínica e prognóstico do rim único congênito contribuirá para a qualidade de vida dos pacientes e diminuirá a morbidade relacionada ao comprometimento da função renal. Apesar das dificuldades em se realizar estudos de longo prazo e prospectivos, é fundamental que tais estudos sejam realizados para definir a melhor forma de abordagem de pacientes com rins únicos desde o nascimento. Para tal, é fundamental buscar e padronizar as melhores formas de avaliação tanto ultrassonográficas quanto da mensuração da função renal. Além disso, a abordagem genética dos pacientes com rim único congênito também contribuirá para definição de risco e aconselhamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Brenner BM, Lawler E V, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996;49(6):1774–7.
2. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 1981 Jul 1;241(1):F85 LP-F93.
3. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1988;2(2):177–82.
4. Psooy K. Long-term urological follow-up of multicystic dysplastic kidneys: Is it still indicated in 2007? *Can Urol Assoc J.* 2007;1(2).
5. Weinstein A, Goodman TR, Iragorri S. Simple multicystic dysplastic kidney disease: end points for subspecialty follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(1):111–6.
6. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(5):412–6.
7. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):1014–20.
8. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract.

Kidney Int. 2009;76:528–33.

9. Hegde S, Coulthard MG. Renal agenesis and unilateral nephrectomy: what are the risks of living with a single kidney? *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):439–46.
10. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JAE. Clinical implications of the solitary functioning kidney. Vol. 9, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2014. p. 978–86.
11. Daly MJ, Henry RE. Defining renal anatomy and function with 99mtechnetium dimercaptosuccinic acid: clinical and renographic correlation. *J Urol.* 1981;126(1):5–9.
12. Woolf AS, Welham SJM, Hermann MM, Winyard PJD. Maldevelopment of the human kidney and lower urinary tract: an overview. 2003;
13. Sheih C-P, Liu M-B, Hung C-S, Yang K-H, Chen W-Y, Lin C-Y. Renal Abnormalities in Schoolchildren. *Pediatrics.* 1989 Dec 1;84(6):1086 LP-1090.
14. Westland R, Schreuder MF, Ket JCF, van Wijk JAE. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jul 1;28(7):1844–55.
15. Woolf AS. Renal Hypoplasia and Dysplasia: Starting to Put the Puzzle Together. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct 1;17(10):2647–9.
16. Winding L, Loane M, Wellesley D, Addor M-C, Arriola L, Bakker MK, et al. Prenatal diagnosis and epidemiology of multicystic kidney dysplasia in Europe. *Prenat Diagn.* 2014 Nov 1;34(11):1093–8.
17. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JAE. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* . 2009 Jun 1;24(6):1810–8.
18. Thomsen SH, Levine E, Meilstrup WJ, Van Slyke AM, Edgar AK, Barth CJ, et al. Renal cystic diseases. *Eur Radiol.* 1997;7(8):1267–75.
19. Matsell D. Renal dysplasia: New approaches to an old problem. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(4):535–43.
20. Hitchcock R, Burge DM. Renal agenesis: An acquired condition? *J Pediatr Surg.* 1994;29(3):454–5.
21. Helin I, Persson P-H. Prenatal Diagnosis of Urinary Tract Abnormalities by Ultrasound. *Pediatrics.* 1986 Nov 1;78(5):879 LP-883.

22. Rabelo EAS, Oliveira EA, Silva JMP, Oliveira DS, Colosimo EA. Ultrasound progression of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *Urology*. 2006;68(5):1098–102.
23. Zaffanello M, Brugnara M, Zuffante M, Franchini M, Fanos V. Are children with congenital solitary kidney at risk for lifelong complications? A lack of prediction demands caution. Vol. 41, *International Urology and Nephrology*. 2009. p. 127–35.
24. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihara Y, Mayumi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int*. 2002 Sep 6;61(5):1840–4.
25. Shapiro E, Goldfarb DA, Ritchey ML. The congenital and acquired solitary kidney. *Rev Urol*. 2003;5(1):2–8.
26. Dursun H, Bayazit AK, Büyükçelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Associated anomalies in children with congenital solitary functioning kidney. Vol. 21, *Pediatric Surgery International*. 2005. p. 456–9.
27. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of Mutations in Renal Developmental Genes in Children with Renal Hypodysplasia: Results of the ESCAPE Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Oct 1;17(10):2864–70.
28. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levtchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Dec 1;26(12):3843–51.
29. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJD. Evolving Concepts in Human Renal Dysplasia. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr 1;15(4):998–1007.
30. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1675–84.
31. Westland R, Verbitsky M, Vukojevic K, Perry BJ, Fasel DA, Zwijsenburgh PJG, et al. Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney. *Kidney Int*. 2015;
32. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, et al. Copy-Number Disorders Are a Common Cause of Congenital Kidney Malformations. *Am J Hum Genet*. 2012 Sep 24;91(6):987–97.

33. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(9):1529–33.
34. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int*. 2005 Sep 6;68:S68–77.
35. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(10):1881–7.
36. Moritz KM, Singh RR, Probyn ME, Denton KM. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(1):F1.
37. Schmidt Idam, Chellakooty M, Boisen Ka, Damgaard Idan, Mau Kai C, Olgaard K, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int*. 2016 Sep 6;68(2):731–40.
38. Maluf NS. On the enlargement of the normal congenitally solitary kidney. *Br J Urol*. 1997;79(6):836–41.
39. Westland R, Abraham Y, Bokenkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JAE. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: The KIMONO study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):764–72.
40. Jaoud PA, Dubourg L, Bacchetta J, Berthiller J, Ranchin B, Cochat P. Congenital versus acquired solitary kidney: Is the difference relevant? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2188–94.
41. Vu K-H, Van Dyck M, Daniels H, Proesmans W. Renal outcome of children with one functioning kidney from birth. A study of 99 patients and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2008;167(8):885–90.
42. Kolvek G, Podracka L, Rosenberger J, Stewart RE, van Dijk JP, Reijneveld S a. Solitary functioning kidney in children--a follow-up study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(4):272–8.
43. Shirzai A, Yildiz N, Biyikli N, Ustunsoy S, Benzer M, Alpay H. Is microalbuminuria a risk factor for hypertension in children with solitary kidney? *Pediatr Nephrol*. 2014;29(2):283–8.
44. Hellerstein S, Chambers L. Solitary kidney. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(7):652–8.
45. Onal B, Kogan BA. Natural History of Patients With Multicystic

Dysplastic Kidney—What Followup is Needed? *J Urol*. 2006 Oct;176(4):1607–11.

46. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM, Abitbol CL, Seeherunvong W, Freundlich M, et al. Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):597–603.

47. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, Van Wijk JAE. Renal injury in children with a solitary functioning kidney-the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1533–41.

48. Westland R, Kurvers RAJ, van Wijk J a E, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics*. 2013;131(2):e478-85.

49. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökenkamp A, Delemarre-Van De Waal HA, Van Wijk JAE. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(6):363–8.

50. Moralıoğlu S, Celayir AC, Bosnalı O, Pektaş OZ, Bulut İK. Single center experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol*. 2014 Aug;10(4):763–8.

51. Rabelo EAS, Oliveira EA, Silva JMP, Bouzada MCF, Sousa BC, Almeida MN, et al. Tratamento conservador do rim displásico multicístico: curso clínico e ultra-sonográfico . Vol. 81, *Jornal de Pediatria* . scielo ; 2005. p. 400–4.

52. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke H-J, Sciuk J, Fruend S, Bulla M, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int*. 2004 Feb 1;93(3):388–92.

53. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005 Sep 1;90(9):921–4.

54. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney – a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit*. 2001;6(5).

55. Westland R, Schreuder MF, Van Der Lof DF, Vermeulen A, Dekker IMJ, Bökenkamp A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring is mandatory in the clinical follow-up of children with a solitary functioning kidney-the kimono-study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:iii573.

56. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a

solitary kidney. *Pediatr Nephrol Berlin Ger.* 2007;22(4):559–64.

57. Seeman T, Patzer L, John U, Dušek J, Vondrák K, Janda J, et al. Blood Pressure, Renal Function, and Proteinuria in Children with Unilateral Renal Agenesis. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(4):210–5.

58. Siomou E, Giapros V, Papadopoulou F, Pavlou M, Fotopoulos A, Siamopoulou A. Growth and function in childhood of a normal solitary kidney from birth or from early infancy. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(2):249–56.

59. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital Solitary Kidney in Children: Size Matters. *J Urol.* 2016 Oct;196(4):1250–6.

60. Krzemień G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Wojnar J, Karpińska M, Słękowska R. Urological anomalies in children with renal agenesis or multicystic dysplastic kidney. *J Appl Genet.* 2006;47(2):171–6.

61. Kaneyama K, Yamataka A, Satake S, Yanai T, Lane GJ, Kaneko K, et al. Associated Urologic Anomalies in Children with Solitary Kidney. Vol. 39, *Journal of Pediatric Surgery.* 2004. p. 85–7.

62. Atiyeh B, Husmann D, Baum M. Contralateral Renal Abnormalities in Patients With Renal Agenesis and Noncystic Renal Dysplasia. *Pediatrics.* 1993 Apr 1;91(4):812 LP-815.

63. Cascio S, Paran Sri, Puri P. Associated Urological Anomalies In Children With Unilateral Renal Agenesis. *J Urol.* 1999 Sep;162(3, Part 2):1081–3.

64. Calisti A, Perrotta ML, Oriolo L, Ingianna D, Miele V. The risk of associated urological abnormalities in children with pre and postnatal occasional diagnosis of solitary, small or ectopic kidney: Is a complete urological screening always necessary? *World J Urol.* 2008;26(3):281–4.

65. Zerlin MJ, Leiser J. The impact of vesicoureteral reflux on contralateral renal length in infants with multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Radiol.* 1998;28(9):683–6.

66. Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):233–41.

67. Miller Dc, Rumohr Jona, Dunn Rl, Bloom Da, Park Jm. What Is The Fate Of The Refluxing Contralateral Kidney In Children With Multicystic Dysplastic Kidney? *J Urol.* 2004 Oct;172(4, Supplement):1630–4.

68. Song JT, Ritchey ML, Zerlin JM, Bloom DA. Incidence of Vesicoureteral Reflux in Children With Unilateral Renal Agenesis. *J Urol*. 1995 Apr;153(4):1249–51.
69. Ismaili K, Avni FE, Alexander M, Schulman C, Collier F, Hall M. Routine Voiding Cystourethrography is of no Value in Neonates with Unilateral Multicystic Dysplastic Kidney. *J Pediatr*. 2005 Jun;146(6):759–63.
70. John U, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Misselwitz J. Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(7):567–71.
71. van Vuuren SH, van der Doef R, Cohen-Overbeek TE, Goldschmeding R, Pistorius LR, de Jong TPVM. Compensatory enlargement of a solitary functioning kidney during fetal development. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Dec 1;40(6):665–8.
72. Hill LM, Nowak A, Hartle R, Tush B. Fetal compensatory renal hypertrophy with a unilateral functioning kidney. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Mar 1;15(3):191–3.
73. Laufer I, Griscom Nt. Compensatory renal hypertrophy: absence in utero and development in early life. *Am J Roentgenol*. 1971;113(3):464–7.
74. Abidari JM, Park KH, Kennedy WA, Shortliffe LD. Serial followup of the contralateral renal size in children with multicystic dysplastic kidney. *J Urol*. 2002;168(4 Pt 2):1821–5; discussion 1825.
75. Wasilewska A, Zoch--Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A, et al. Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(5):688–93.
76. Zerlin JM, Blane CE. Sonographic assessment of renal length in children: A reappraisal. *Pediatr Radiol*. 1994;24(2):101–6.
77. Rottenberg GT, De Bruyn R, Gordon I. Sonographic standards for a single functioning kidney in children. *Am J Roentgenol*. 1996 Nov 1;167(5):1255–9.
78. Spira EM, Jacobi C, Frankenschmidt A, Pohl M, von Schnakenburg C. Sonographic long-term study: paediatric growth charts for single kidneys. *Arch Dis Child*. 2009 Sep 1;94(9):693–8.
79. Krill A, Salami S, Rosen L, Friedman SC, Gitlin J, Palmer LS. Evaluating compensatory hypertrophy: A growth curve specific for solitary functioning kidneys. *J Urol*. 2012;188(4 SUPPL.):1613–7.
80. Wang Y, Wang Z, Wang W, Ren H, Zhang W, Chen N. Analysis of factors associated with renal function in Chinese adults with congenital solitary kidney.

Intern Med. 2010;49(20):2203–9.

81. Matsell DG, Cojocaru D, Matsell EW, Eddy AA. The impact of small kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(9):1501–9.

82. Hayes WN, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: does initial size matter? *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1335–40.

83. Wilson BE, Davies P, Shah K, Wong W, Taylor CM. Renal length and inulin clearance in the radiologically normal single kidney. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(11):1147–51.

84. Chevalier RL. When is one kidney not enough? Vol. 76, *Kidney international*. 2009. p. 475–7.

85. Cambio AJ, Evans CP, Kurzrock EA. Non-surgical management of multicystic dysplastic kidney. *BJU Int*. 2008 Apr 1;101(7):804–8.

86. Corbani V, Ghiggeri GM, Sanna-Cherchi S. Congenital solitary functioning kidneys: Which ones warrant follow-up into adult life? Vol. 26, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. p. 1458–60.

87. Abensur H. Biomarcadores na Nefrologia. São Paulo Soc Bras. 2011;

88. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov 1;4(11):1832–43.

89. Van Rossum LK, Mathot RAA, Cransberg K, Vulto AG. Optimal Sampling Strategies to Assess Inulin Clearance in Children by the Inulin Single-Injection Method. *Clin Chem*. 2003 Jul 1;49(7):1170 LP-1179.

90. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug;40(2):221–6.

91. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C—A New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height. *Pediatrics*. 1998 May 1;101(5):875 LP-881.

92. Peco-Antić A, Paripović D, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Šćekić G, Miloševski-Lomić G. Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clin Biochem*. 2012;45(15):1173–7.

93. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 1998 Jul 1;44(7):1535 LP-1539.

94. Gadalean F, Kaycsa A, Gluhovschi G, Velciov S, Gluhovschi C, Bob F,

et al. Is the urinary biomarkers assessment a non-invasive approach to tubular lesions of the solitary kidney? *Ren Fail.* 2013;35(10):1358–64.

95. Taranta-Janusz K, Zalewska-Szajda B, Gocik E, Chojnowska S, Dmochowska M, Pszczkowska M, et al. New tubular injury markers in children with a solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1599–605.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o curso clínico de crianças portadoras de rim único congênito funcionante, acompanhadas em longo prazo, avaliando a evolução da função renal e progressão ultrassonográfica da unidade afetada.

3.2 Objetivos específicos

- Estabelecer o surgimento de complicações tais como hipertensão arterial, proteinúria e piora da função renal.
- Avaliar o tempo para a ocorrência de tais complicações.
- Correlacionar a incidência dos sinais de lesão renal e possíveis fatores de risco.
- Descrever a frequência de anomalias associadas no trato geniturinário e a sua correlação com o surgimento de complicações.
- Relatar a progressão ecográfica das unidades renais solitárias, definindo se houve hipertrofia compensatória e suas correlações.
- Propor uma estratégia para o acompanhamento de pacientes portadores de rim único funcionante congênito.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este é um estudo de coorte não controlado, de montagem natural, sendo os dados coletados durante período de 29 anos de acompanhamento. Seu delineamento é longitudinal, retrospectivo e observacional, com análise descritiva e multivariada.

4.2 Local, população e período de estudo

O estudo foi realizado em Belo Horizonte e incluiu crianças referenciadas para o setor de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFG), atendidas no Ambulatório de Especialidades Bias Fortes, prédio anexo do hospital.

A amostra foi não probabilística e composta inicialmente de todos os pacientes encaminhados ao setor de Nefrologia Pediátrica do HC-UFG suspeitos de serem portadores das seguintes patologias renais: agenesia renal unilateral, rim displásico multicístico unilateral, hipodisplasia renal primária. Esse grupo de doenças foi chamado de rim único funcionante congênito. O diagnóstico foi confirmado em 190 crianças. Entretanto, depois de aplicados os critérios de exclusão, a amostra final restringiu-se a 162 pacientes. Os pacientes foram admitidos entre o mês março de 1987 e março de 2014, tendo os dados sido coletados para análise até agosto de 2016.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas na coorte as crianças que tiveram o diagnóstico de rim único funcionante congênito confirmado no período pós-natal por imagens ultrassonográficas e pela exclusão da unidade afetada ou captação menor que 10% à cintilografia renal estática (DMSA).

4.4 Critérios de exclusão

Da amostra inicial de 190 crianças, excluíram-se 28, obedecendo aos seguintes critérios:

- Hipodisplasia bilateral severa: 8 crianças, sendo que 4 foram encaminhadas ao transplante e 1 foi à óbito.
- Múltiplas malformações estruturais e cromossomopatias: uma criança
- Interrupção precoce do acompanhamento, sem tempo para a realização do protocolo básico do estudo ou prontuários médicos com registros incompletos, com dados insuficientes para análise: considerou-se que 19 pacientes não tiveram acompanhamento adequado.

4.5 Protocolo do estudo (ANEXO A)

4.5.1 Coleta de dados

A Unidade de Nefrologia Pediátrica dispõe de registros individualizados de todos os pacientes que estão sob seu acompanhamento. Tais registros contêm, além da identificação completa, dados iniciais e dados evolutivos de cada um deles, bem como de exames bioquímicos, de imagem e do relato das intervenções farmacológicas e/ ou cirúrgicas às quais estes foram submetidos. Para o presente estudo, foi desenvolvido um banco de dados específico no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0.

4.5.2 Abordagem clínica e evolutiva

Os pacientes foram acompanhados no Ambulatório Bias Fortes, anexo do HC-UFMG, sendo a periodicidade média de avaliação a cada seis meses nos dois primeiros anos de vida e de 12 em 12 meses após esse período. Tal seguimento foi flexível o suficiente de forma a se adaptar às condições clínicas dos pacientes.

Em cada retorno reavaliaram-se: evolução clínica, exame físico completo, adesão à profilaxia antibiótica ou outro tratamento proposto e a presença ou não de infecção do trato urinário, a partir de exames de urina rotina e urocultura. A mensuração da pressão arterial, quando possível, foi realizada em todas as visitas. A avaliação da

função renal, pela dosagem sérica de ureia e creatinina, foi obtida a cada ano ou mais frequentemente conforme a exigência clínica. A verificação da proteinúria e/ou microalbuminúria foi realizada de acordo com a evolução clínica, a critério do médico assistente.

Diante do diagnóstico confirmado de RDM unilateral optou-se por realizar tratamento conservador, não cirúrgico em todos os pacientes.

A antibioticoprofilaxia para infecção do trato urinário (ITU) foi instituída a todos os pacientes admitidos antes de 2009 e após este período, apenas para aqueles com hidronefrose e medida do diâmetro antero-posterior da pelve renal (DAP) ≥ 10 mm, após urocultura negativa. A maioria dos pacientes da amostra recebeu antibioticoprofilaxia já logo após o nascimento e foi mantida até a realização da uretrocistografia miccional (UCM). Utilizou-se, para tal, sulfametoxazol+trimetoprim (1-2 mg/kg/dia) ou nitrofurantoína (1-2 mg/kg/dia) ou cefalexina (12,5 mg/kg/dia) ou cefadroxil (12,5 mg/kg/dia), variando a medicação de acordo com a tolerância das crianças e evitando-se o uso de sulfas e nitrofurantoína no primeiro mês de vida. A prevenção foi continuada em caso de refluxo vesicoureteral (RVU) à UCM ou de hidronefrose grave associada.

4.5.3 Avaliação de imagens

- **Ultrassonografia**

A reavaliação por imagens constituiu-se por exame ecográfico dos rins e das vias urinárias com a mesma periodicidade das consultas clínicas, salvo algumas exceções em que o exame não foi realizado.

Em grande parte da amostra a primeira avaliação propedêutica foi realizada após a primeira semana de vida, visando confirmar a alteração encontrada intraútero, exceto para os casos suspeitos de grave hidronefrose contralateral, quando foi realizada logo após o nascimento. As crianças encaminhadas ao serviço já com mais de 30 dias de vida tiveram a primeira ultrassonografia solicitada logo ao primeiro atendimento. Em caso de hidronefrose no rim contralateral, sua gravidade foi graduada de acordo com a escala padronizada pela *Society for Fetal Urology* (1).

A maioria dos exames ultrassonográficos foi realizada no próprio HC-UFMG. Após o ano de 2009, a maioria dos exames ultrassonográficos foram feitos no

ambulatório Bias Fortes, com equipamento portátil (Toshiba) usando-se transdutor de 5 MHZ na posição supina. As seguintes mensurações renais foram registradas: comprimento no corte longitudinal, diâmetro transversal e anteroposterior dos rins no corte transversal e medidas das pelves renais no diâmetro anteroposterior.

O volume renal foi calculado de acordo com a fórmula para um elipsoide, conforme sugerido por Laufer e Griscom (1971), adaptada e utilizada por estudos posteriores (2,3), a seguir:

Volume renal:

diâmetro longitudinal x diâmetro transverso x diâmetro anteroposterior x 0,5233

As dimensões renais obtidas foram plotadas e comparadas com o nomograma multivariável composto por Chen et al. para rins normais (4,5). Dessa forma, a unidade renal solitária será classificada de acordo com a posição que se encontrar acerca do intervalo de confiança de 95%.

- **Uretrocistografia miccional (UCM)**

A uretrocistografia miccional foi solicitada nos primeiros meses de vida e sempre precedida de cobertura antibiótica profilática e após urocultura negativa segundo técnicas e normas padronizadas por radiologistas (6). Após o ano de 2009, tal avaliação contrastada do trato urinário passou a ser realizada apenas em pacientes com DAP > 10 mm ou diante de suspeição clínica de RVU.

- **Cintilografia renal**

Estudou-se o parênquima renal utilizando-se radioisótopos: ^{99}tc -ácido dimercapto succínico (DMSA). O paciente foi incluído no estudo diante de captação pelo parênquima renal menor que 10% ou ausente. A unidade solitária foi então classificada à DMSA de acordo com a integridade do seu córtex renal. Diante de uma dilatação da pelve renal funcionante, sem RVU realizou-se também o estudo dinâmico através de cintilografia com ^{99}tc -ácido diaminotetraetilpentacético, para melhor esclarecimento diagnóstico e definição de conduta terapêutica. Os estudos foram procedidos após o segundo mês de vida e eram repetidos ao longo do seguimento se a condição clínica do paciente assim o exigisse.

4.6 Desfecho clínico de interesse

Os desfechos clínicos de interesse do estudo clínico foram: hipertensão arterial, proteinúria, doença renal crônica (estádio 3 ou superior). E foi analisado um evento composto, compreendendo os três desfechos clínicos anteriores e nomeado neste estudo como lesão renal. Para o estudo de avaliação ultrassonográfica acrescentou-se a hiperfiltração como desfecho de interesse.

4.7 Definições

4.7.1 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A pressão arterial das crianças foi mensurada e classificada de acordo com as recomendações apresentadas em 2004 pela Academia Americana de Pediatria em seu quarto relatório da *Task Force* em pressão arterial (7). Definiu-se hipertensão como pressão sistólica e/ou diastólica acima do percentil 95 para o sexo, idade e estatura. O diagnóstico somente era estabelecido e o tratamento iniciado após três medidas sequenciais.

4.7.2 Proteinúria

O método de triagem para a presença de proteínas na urina infelizmente variou muito de acordo com a avaliação do médico assistente. Proteinúria foi definida como perda de proteína acima de 150 mg em 24 horas ou diante da razão proteína/creatinina urinárias em amostra única acima de 0,2. Microalbuminúria quando a excreção de albumina urinária se encontrava acima de 20 mcg/min. A proteinúria na crianças menores de 2 anos e nos demais pacientes em que o exame não foi solicitado foi avaliada pela urinálise e considerada positiva se maior que 1+ à fita reagente. Esses dados coletados foram agregados utilizando-se para análise o termo geral “proteinúria”.

4.7.4 Doença renal crônica (DRC)

A função glomerular foi estimada até 2011 de acordo como a fórmula convencional proposta por Schwartz et al (8,9). Após esse período, a creatinina passou a

ser mensurada usando o método IDMS e desde então, formula de Schwartz modificada foi adotada para estimar a função renal (10). A classificação dos estágios da doença renal crônica foi realizada de acordo com a *National Kidney Foundation* (NKF) (11), sendo DRC estágio 3 ou superior, definida por um RFG < 60 ml/min/1,73m² e para os menores de 2 anos de idade, -2 SD da média para os lactentes.

4.7.5 Hiperfiltração

Definiu-se hiperfiltração quando a taxa de filtração glomerular se mostrou consistentemente acima de 140 mL/min/1,73 m² (10).

4.8 Possíveis fatores preditores: demais variáveis avaliadas e definições

4.8.1 Fenótipo rim único congênito

O diagnóstico de agenesia renal foi considerado diante da não visualização da unidade renal ao US fetal, confirmada ao US pós natal e ausência de função excretora à DMSA. Rim displásico multicístico unilateral foi definido após visualização de cistos em unidade displásica ao US fetal e/ou pós natal, seguido de exclusão funcional à cintilografia estática. Caracterizou-se portador de hipodisplasia aqueles indivíduos com rins pequenos, atróficos, e /ou displásicos à imagem ultrassonográfica pós natal, não captantes ou com captação $< 10\%$ à DMSA.

4.8.2 Anomalias urológicas associadas ao rim único

Ao avaliar o rim único funcionante e possíveis anomalias do trato urinário associadas, utilizou-se a UCM para o diagnóstico do RVU. O RVU foi classificado nos graus I-V de acordo com a classificação internacional (12). A cistografia radiossotópica direta foi realizada para controle posterior, quando necessário. Para os casos de uropatias obstrutivas, quando confirmada pela cintilografia dinâmica, indicou-se a intervenção cirúrgica, realizada no HC-UFMG pela equipe de cirurgia pediátrica e urologia da referida instituição.

4.8.3 Infecção do trato urinário (ITU)

O diagnóstico de infecção do trato urinário foi realizado na existência de sintomatologia e bacteriúria significativas com identificação de mais de 100.000 UFColônias/mL. Em caso de confirmação clínica e laboratorial, o tratamento da ITU foi instituído de acordo com a avaliação do médico responsável no momento, baseado na idade do paciente, profilaxia em uso e resultado da urocultura.

4.8.4 Creatinina basal

Definiu-se como creatinina basal o primeiro registro de dosagem de creatinina sérica no prontuário do paciente.

4.8.5 Antropometria ao nascimento

Peso e estatura ao nascimento foram avaliados segundo os registros em prontuário. Considerou-se baixo peso ao nascer as crianças com peso menor que 2,5 kg ao nascimento. O peso de acordo com a idade gestacional não foi avaliado pela falta de dados.

4.8.6 Prematuridade

Detectou-se prematuridade quando registrada idade ao nascimento ≤ 36 semanas de gestação.

4.8.7 Comprimento renal e hipertrofia compensatória

O comprimento renal longitudinal obtido à cada US foi registrado em milímetros e comparado com nomograma composto por Chen et al. para rins normais (4,5). Hipertrofia compensatória do rim contralateral foi constatada quando o comprimento renal ultrapassou percentil 95% para a idade.

4.8.8 Tempo para o desfecho

O intervalo de tempo entre a data de admissão no serviço de Nefrologia da UFMG e a data da última consulta foi aceito como a duração do seguimento clínico, independentemente da época do diagnóstico ou de o paciente ter deixado de comparecer ao ambulatório em determinado período.

4.9 Análise Estatística.

A análise estatística inicial baseou-se na apresentação descritiva dos dados, sendo os valores foram expressos como mediana e intervalo interquartilico, frequência ou media e desvio padrão, quando apropriado. Possíveis covariáveis preditivas dos desfechos foram avaliadas pelo modelo de Cox. Na primeira etapa, a análise univariada foi realizada para identificar variáveis que foram significativamente associadas com o desfecho. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier para avaliar o tempo ate a ocorrência dos desfechos estudados. Hazard ratio ou razão de taxa de falha (HR) e o respectivo IC a 95% foram usados na analise univariada (regressão de Cox). As diferenças entre os subgrupos foram avaliadas pelo teste de log-rank bicaudal. O modelo de taxas de falha proporcionais de Cox foi utilizado para identificar as variáveis que foram independentemente associadas à ocorrência de DRC ≥ 3 ou DRC estagio 5. Apenas aquelas variáveis que foram associadas com o evento de interesse na analise univariada ($p < 0,25$) foram incluídas no modelo de Cox. Então, utilizando a estratégia de backward elimination, foram incluídas no modelo final aquelas variáveis que permaneceram independentemente associadas com o desfecho. Todos os valores de p foram bicaudais e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Dados faltantes (“missing”) das variáveis preditivas candidatas foram submetidos à imputação múltipla dos dados pelo pacote estatístico STATA. Cada dado faltante foi imputado cinco vezes. Valores imputados foram tirados de uma distribuição preditiva em um modelo de imputação que incluiu todos os preditores candidatos e o desfecho. Os resultados foram combinados para produzir estimativa global e erros padrão que refletissem a incerteza dos dados faltantes (13).

As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0.

4.10 Metodologia da revisão da literatura

Para o presente estudo foi realizada uma revisão narrativa. O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão de literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e continuados ao longo de todo o seu desenvolvimento. A base de consulta da literatura pertinente a este estudo foi a MEDLINE e LILACS. A pesquisa ateve-se às revistas médicas disponíveis nas bases de dados do Portal CAPES, e Biblioteca Regional de Medicina (BIREME).

4.11 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO B) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido dos pais ou responsável (ANEXO C).

REFERÊNCIAS

1. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):478–80.
2. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol*. 1985;15(1):38–43.
3. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *Am J Roentgenol*. 1985;145(3):611–6.
4. Chen JJ, Pugach J, Patel M, Luisiri A, Steinhardt GF. The Renal Length Nomogram: Multivariable Approach. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):2149–52.
5. Chen JJ, Zhi J, Mao W, Steinhardt GF. MrNomogram: A web-based multivariable pediatric renal nomogram. *J Pediatr Urol*. 2006 Oct;2(5):436–8.
6. Hanbury DC, Whitaker RH, Tudor J, Dixon AK, Wraight EP. Maps for Diagnosis and Management of Antenatal Urinary Tract Dilatation. *Br J Urol*. 1989 Sep 1;64(3):221–6.
7. American Academy of Pediatric. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents.

- Pediatrics. 2011 Feb 26;114(Supplement 2):555 LP-576.
8. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571–90.
 9. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–63.
 10. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2009 Nov 1;4(11):1832–43.
 11. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003 Jun 1;111(6):1416 LP-1421.
 12. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen K V, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105–9.
 13. Van der Heijden GJMG, T. Donders AR, Stijnen T, Moons KGM. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: A clinical example. *J Clin Epidemiol*. 2006 Sep 29;59(10):1102–9.

5. RESULTADOS

5.1 Artigo Original 1

Evolução Clínica e Fatores de Risco de Lesão Renal em Crianças com Rim Único Congênito

Isabel Poggiali¹, Ana Cristina Simões e Silva¹, Eduardo A. Oliveira et al.

Resumo

Introdução: Rim único congênito significa a perda anatômica ou funcional de uma unidade renal ainda no período fetal. Observam-se no rim remanescente alterações estruturais e funcionais, incluindo nefrogênese, hiperfiltração e hipertrofia compensatórias. No entanto, essa capacidade da função renal de se adaptar e hipertrofiar parece diminuir com a idade, sugerindo risco de pior prognóstico com o passar dos anos. Objetivou-se neste estudo identificar os fatores de risco associados a um pior desfecho da função renal em pacientes com rim único congênito.

Métodos: Um total de 162 crianças foi avaliado retrospectivamente, sendo revistas informações do protocolo de exames laboratoriais e ultrassonográficos periódicos a que foram submetidas. Os dados coletados incluíram, principalmente: anomalias associadas, estimativa do ritmo de filtração glomerular, pressão arterial, proteinúria e comprimento renal. Lesão renal foi considerada diante dos achados de hipertensão e/ou proteinúria e ou/ doença renal crônica ≥ 3 . A evolução dos desfechos foi avaliada por meio da curva de sobrevida. Os fatores de risco associados ao desfecho foram avaliados por análises uni e multivariada, além de regressão logística.

Resultados: A lesão renal foi encontrada em uma a cada quatro crianças (25.3%) ao longo do acompanhamento e o tempo médio para sua ocorrência foi de 18 anos (IC de 95% 16 – 20 anos). Quando presente, a lesão renal tendeu a ser mais frequentemente associada à presença de uropatias no rim único ($p=0,026$, $RR=2,155$, $IC_{95\%}$ 1,096-4,235), destacando-se a diminuição para 11 anos no tempo médio para o aparecimento dos sinais de lesão (IC 95% 9 – 13,8 anos). Observou-se também que a cada aumento de uma unidade no percentil do comprimento renal ao início do seguimento confere uma proteção de 1,5% contra tal desfecho.

Conclusão: Um número significativo das crianças com rim único congênito evolui com lesão renal ao passar dos anos, sendo pior o prognóstico em presença de malformações associadas ao rim único e rins menores ao nascimento. Salienta-se a importância de longos acompanhamentos e investigação completa do trato urinário nesses pacientes.

Introdução

Rim único congênito (RUC) significa a perda anatômica ou funcional de uma unidade renal ainda no período neonatal, e tem uma prevalência estimada de 1:1300 (1). Embora seja geralmente uma condição assintomática, sendo a maioria das crianças saudáveis, os dados disponíveis na literatura sobre a história natural da função renal nesses pacientes sugerem que esta condição não seja universalmente benigna (2–4). Estudos em modelos animais evidenciaram que, se a perda de um rim ocorre dentro do período embrionário, não necessariamente se tem uma redução de 50% no número de néfrons, podendo ocorrer nefrogênese compensatória. Entretanto, o número total de néfrons nunca é completamente reestabelecido e passa a ocorrer também aumento no tamanho dessas unidades funcionais (5,6). Observações em ultrassonografia fetal demonstraram que esse crescimento compensatório do rim solitário pode iniciar-se a partir do segundo trimestre de gestação (7,8), continuando em muitos indivíduos até a idade adulta (5).

Apesar da hipertrofia compensatória, as crianças com rim único funcionante possuem, desde o nascimento, um número menor de néfrons, realizando o trabalho normalmente executado por dois rins (9). Para compensar esse déficit e manter a excreção e homeostase necessárias acredita-se que ocorra hiperfiltração, caracterizada por elevação no fluxo e pressão glomerular (10,11). No entanto, essa capacidade da função renal de se adaptar e aumentar parece diminuir com a idade (12), sugerindo pior prognóstico com o passar dos anos (2,13). Maior preocupação surgiu, inclusive, após estudo publicado em 2009, cujo modelo prevê que, aos 30 anos, 50% dos pacientes com rim único precisarão de diálise (14).

A evolução para doença renal crônica (DRC), entretanto, não foi identificada em vários outros estudos (15–18), possivelmente um reflexo das diferentes amostras de pacientes e metodologias utilizadas. Mesmo os estudos que mostram um prognóstico desfavorável, concordam que a maioria dos indivíduos com RUC mantém uma função renal estável por várias décadas (12,19). Afirma-se que o declínio no ritmo de filtração glomerular (RFG) inicia-se na puberdade, com evolução lenta e progressiva durante a adolescência e que esta tendência persiste até a idade adulta (20). É pequeno o número de estudos prospectivos longitudinais incluindo pacientes com RUC e a maioria dos trabalhos publicados avaliou pacientes pediátricos, podendo, portanto, subestimar a incidência de lesão renal na idade adulta (21). Diante disso, atribui-se atualmente fundamental importância à pesquisa de sinais precoces de lesão renal, como a

proteinúria e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (16,22,23). Ainda assim, muito se tem a esclarecer sobre o significado clínico e real relevância desses achados, bem como o motivo pelo qual a hiperfiltração decorrente da presença de um único rim funcional produza pouca ou nenhuma mudança na maioria das crianças e a ocorrência de DRC terminal seja tão baixa (21).

Concorda-se que a presença de anomalias urológicas no rim único está associada a um pior prognóstico, exercendo grande influência nesse resultado (20,24,25). Estudos recomendam protocolos de seguimento mais rigorosos em presença de anomalias urológicas no único rim funcional (26,27). Contudo outros questionamentos são levantados e ainda precisam ser esclarecidos acerca da influência dos diferentes fenótipos de rim único (26), do tamanho renal e sua capacidade de hipertrofiar (28), além da interferência genética e ambiental na função renal dos indivíduos com RUC (29,30). Compreender quais são os pacientes de maior risco e quais são os fatores que podem levar à lesão renal progressiva, sem dúvida acarretará em estratégias de intervenção mais eficazes para o acompanhamento, transição para os cuidados na vida adulta e melhor prognóstico destas crianças.

O propósito deste estudo foi descrever a evolução clínica de uma coorte de crianças nascidas com um único rim funcional e identificar os fatores de risco associados a um pior desfecho da função renal.

Pacientes e métodos

Pacientes

Este estudo compreende uma coorte retrospectiva composta inicialmente de todos os pacientes admitidos na unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) entre os anos 1987 e 2014, suspeitos de serem portadores de RUC. Foram incluídas as crianças que tiveram os diagnósticos de agenesia renal unilateral (ARU) ou rim displásico multicístico unilateral (RDM) ou hipodisplasia renal primária unilateral, confirmados no período pós-natal por imagens ultrassonográficas e pela exclusão da unidade afetada ou captação menor que 10% à cintilografia renal estática (DMSA). Os critérios para exclusão na análise foram: a) hipodisplasia bilateral severa, b) presença de múltiplas malformações estruturais e cromossomopatias incompatíveis com sobrevida adequada para o estudo, c) interrupção precoce do acompanhamento, sem tempo para a realização do protocolo básico do estudo (figura 1). Um total de 162 crianças foi analisado retrospectivamente, tendo os

dados sido coletados para análise até agosto de 2016. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido dos pais ou responsáveis.

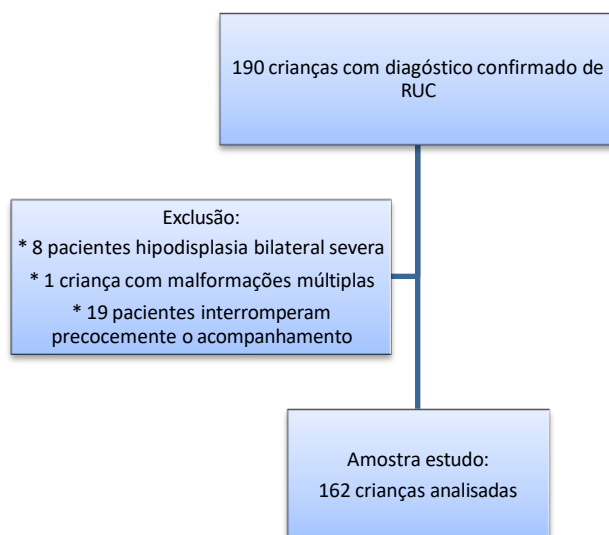


Figura 1- Fluxograma explicativo dos pacientes excluídos da amostra.

Protocolo clínico

Avaliação clínica, ultrassonográfica (US) e laboratorial foi realizada com periodicidade de seis meses nos dois primeiros anos de vida e, anualmente, após esse período. Retornos mais frequentes foram determinados caso a condição clínica do paciente assim o exigisse. Para investigação de outras alterações urológicas suspeitadas à US foi realizada uretrocistografia miccional (UCM). O refluxo vesicoureteral (RVU) foi classificado nos graus I-V de acordo com a classificação internacional (31). A cistografia radiosotópica direta foi realizada para controle posterior, quando necessário. Em caso de hidronefrose no rim funcionante, sua gravidade foi graduada de acordo com a escala padronizada pela *Society for Fetal Urology* (32). Diante da suspeita de uropatia obstrutiva realizou-se também cintilografia renal dinâmica (DTPA) e os casos confirmados, com indicação de intervenção cirúrgica, foram encaminhados para as equipes de cirurgia pediátrica e urologia da referida instituição. Diante do diagnóstico de RDM unilateral optou-se por realizar tratamento conservador, não cirúrgico em todos os pacientes. A cada consulta avaliaram-se medidas antropométricas, pressão arterial e resultados de urinálise, urocultura e creatinina sérica.

Desfechos

Os desfechos clínicos de interesse foram a ocorrência de proteinúria, e DCR estágio 3 ou superior. Analisou-se também um desfecho composto, reunindo os três desfechos clínicos anteriores, nomeado neste estudo de lesão renal.

Definições

A classificação dos estágios da DRC foi realizada de acordo com a recomendação da *National Kidney Foundation* (NKF) (33), onde o evento de interesse, DRC estágio 3 ou superior, é definido por um RFG $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e para os menores de 2 anos de idade, -2 SD da média para os lactentes. O RFG foi estimado pela fórmula proposta por Schwartz *et al* (34,35). Caracterizou-se hiperfiltração quando o RFG se mostrou consistentemente acima de $140 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (35).

Definiu-se HAS a ocorrência de três medidas, em ocasiões diferentes, de pressão arterial sistólica e/ou diastólica acima do percentil 95 para o sexo, idade e estatura (36).

Proteinúria foi definida como perda de proteína acima de 150 mg em 24 horas ou diante da razão proteína/creatinina urinárias em amostra única acima de 0,2. Microalbuminúria quando a excreção de albumina urinária se encontrava acima de 20 mcg/min. Pacientes que não puderam coletar urina de 24 horas ou aqueles que não tiveram tal exame solicitado foram avaliados pela urinálise (fita reagente). Esses dados coletados foram agregados utilizando-se o termo geral “proteinúria”.

O diagnóstico de infecção do trato urinário (ITU) foi realizado na presença de sintomatologia e bacteriúria significativa, com identificação de mais de 100.000 UFC/ml. ITU recorrente foi definida se constatados três ou mais episódios.

Considerou-se baixo peso, as crianças com peso menor que 2,5 kg ao nascimento e prematuridade quando nasciam com até 36 semanas.

O comprimento renal longitudinal obtido à cada US foi registrado em milímetros e comparado com nomograma composto por Chen et al. para rins normais (37,38).

Análise estatística

Para a análise descritiva foram utilizadas mediana e intervalo interquartil, frequência ou média e desvio padrão, quando apropriado. Na primeira etapa, a análise univariada foi realizada para identificar variáveis que foram significativamente associadas com o desfecho. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier para avaliar o tempo até a ocorrência dos desfechos estudados. Hazard ratio ou

razão de taxa de falha (HR) e o respectivo intervalo de confiança (IC) a 95% foram usados na análise univariada (regressão de Cox). As diferenças entre os subgrupos foram avaliadas pelo teste de log-rank bicaudal. O modelo de taxas de falha proporcionais de Cox foi utilizado para identificar as variáveis que foram independentemente associadas à ocorrência do desfecho composto. As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Descrição da amostra

Do total das 162 crianças estudadas, observou-se predominância expressiva do diagnóstico de RDM. Dez possuíam agenesia renal unilateral, 20 hipodisplasia renal unilateral e 132 (81,5%) apresentavam displasia multicística unilateral. Houve predominância do sexo masculino, 98 meninos (60,5%) e 64 meninas (39,5%), e discreta diferença no lado acometido, ou seja, no lado da unidade renal ausente, multicística ou hipodisplásica, sendo o lado esquerdo ou o rim esquerdo afetados em 52,5% dos casos. Apresentaram baixo peso ao nascer 33 crianças (20,4%), e, do total da amostra, 14% foram prematuros. A média do tempo de seguimento foi de $9,3 \pm 6,0$ anos. Ressalta-se que 64,2% dos pacientes foram acompanhados por no mínimo cinco anos, 41,4% por 10 anos, 22,2% até os 15 anos de idade e 8,6 % até pelo menos 18 anos.

A presença de anomalias urológicas associadas ao rim único foi detectada em 43 crianças (26,5%). Destas, 14 apresentaram grau leve de hidronefrose não obstrutiva. O RVU e obstrução da junção urteropélvica (OJUP) também foram frequentes, acometendo 12 (7,4%) e 10 (6,2%) crianças, respectivamente. A maior parte dos casos de RVU era grau leve ou moderado, sendo 25% (3/12) grave, grau IV. As outras uropatias encontradas foram: megaureter (1,9%) e hipodisplasia leve (2,5%).

A tabela 1 resume as principais características da população estudada separadas de acordo com o diagnóstico definitivo. Optou-se por agrupar os fenótipos agenesia renal e hipodisplasia. Pode-se observar menor incidência de anomalias associadas ao rim único nos pacientes com RDM ($p=0.001$) A creatinina no início do seguimento foi mais elevada no grupo com agenesia renal unilateral e hipodisplasia ($p=0.04$).

Tabela 1. Características das crianças à admissão no estudo de acordo com o fenótipo de RUC
(n=162)

Variáveis	RDM n = 132 (81.5%)	Hipodisplasia/Agenesia n = 30 (18.5%)	P
Sexo			
Masculino	74 (56.1)	24 (80.0)	0.015*
Feminino	58 (43.9)	6 (20.0)	
Peso nascimento			
<2,500g	24 (18.2)	8 (26.7)	0.29
.>2,500g	108 (81.8)	22 (73.3)	
Comprimento ao nascer			
Média (IQR)	48.0 (47.0 – 49.2)	48.0 (47.0 – 49.2)	0.98
Prematuridade			
Presente	20 (15.2)	3 (10.0)	0.46
Ausente	112 (84.8)	27 (90.0)	
CAKUT associado			
Presente	28 (21.2)	15 (50.0)	0.001**
Ausente	104 (78.8)	15 (50.0)	
Comprimento renal (mm)			
Media (IQR)	56.7 (51.0 – 64.0)	61.5 (49.7 – 78.0)	0.19
Creatinina (mg/dl)			
Media (IQR)	0.40 (0.30 – 0.50)	0.45 (0.35 – 0.60)	0.04*

Curso clínico e desfechos

Das 162 crianças, 41 (25,3%) preenchem critério para lesão renal (definida como o desfecho composto por hipertensão, proteinúria e/ou DRC $\geq$ estágio 3), em uma idade de $8,7 \pm 6,3$ anos.

Perda aumentada de proteína na urina foi detectada em 35 pacientes, 21,6% da amostra. A média da idade de detecção foi de 9 ± 6 anos. Onze crianças (6,8%) apresentaram hipertensão arterial durante o seguimento, e foram instituídas medidas farmacológicas.

Ao final da coleta de dados, 22 (13,5%) apresentavam piora da função renal (RFG < 90). Destes, nove crianças (5,5%) desenvolveram DRC estágio 3 ou superior, com RFG de $40,9 \pm 16,2$ ml/min/1,73m². Apenas um paciente evoluiu para DRC terminal ao final do seguimento (RFG=8,75 ml/min/1,73m²). Nesta última avaliação

clínica, a média da creatinina sérica de todos os pacientes incluídos na coorte foi de $0,69 \pm 0,67$ mg/dl e a média do RFG foi de $119,2 \pm 35,4$ ml/min/1,73 m². A hiperfiltração foi observada em trinta e oito pacientes (23%), apresentando RFG de $161 \pm 26,3$ ml/min/1,73 m².

Na coorte, 37 pacientes (22,8%) apresentaram pelo menos um episódio infecção do trato urinário. No entanto, apenas 10 tiveram ITU recorrente (mais de 3 episódios).

Os desfechos clínicos foram comparados de acordo o fenótipo agrupado e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, como mostrado na tabela 2. Houve apenas maior associação entre a necessidade de intervenção cirúrgica e a presença de hipodisplasia ou agenesia ($p = 0,014$).

Tabela 2. Evolução e desfechos clínicos em pacientes com RUC de acordo com o fenótipo (n=162)

Variáveis	RDM n = 132 (81,5%)	Hipodisplasia/Agenesia n = 30 (18,5%)	P
Creatinina (mg/dl)			
Media (IQR)	0.60 (0.44 – 0.79)	0.50 (0.41 – 0.70)	0.46
Intervenção cirúrgica			
Não	124 (93.9)	24 (80.0)	0.014*
Sim	8 (6.1)	6 (20.0)	
Infecção trato urinário			
Presente	27 (20.5)	10 (33.3)	0.13
Ausente	105 (79.5)	20 (66.6)	
Proteinúria			
Presente	26 (19.7)	9 (30.0)	0.21
Ausente	106 (80.3)	21 (70.0)	
Hipertensão			
Presente	7 (5.3)	4 (13.3)	0.11
Ausente	125 (94.7)	26 (86.7)	
Doença renal crônica ≥ 3			
Presente	6 (4.5)	3 (10.0)	0.22
Ausente	126 (94.5)	27 (90.0)	
Desfecho composto			
Presente	30 (22.7)	11 (36.7)	0.11
Ausente	102 (77.3)	19 (63.3)	

Desfechos X fatores de risco

Avaliando cada desfecho individualmente, não se observou relação estatisticamente significativa entre a proteinúria e as demais variáveis explicativas. Como mostrado na tabela 3, creatinina mais elevada no início do seguimento está associada ao desenvolvimento de hipertensão ($p=0,04$), DRC ($p<0,001$) e do evento composto ($p=0,04$). Ressalta-se a forte associação entre a evolução para DRC diante da presença de anomalia associada ao rim único e ITU recorrente ($p<0,001$). Detectou-se que risco de uma criança com anomalia urológica associada desenvolver DRC ≥ 3 é 65 vezes maior que o de uma criança com rim único sem anomalias (IC 95% 3,7- 115,7).

Tabela 3. Hazard ratio e respectivo intervalo de confiança 95% para possíveis preditores de eventos adversos em pacientes com RUC.

Variáveis preditoras	Proteinúria	Hipertensão	DRC	Evento composto
Sexo (<i>masculino vs. feminino</i>)	0.93 (0.47 – 1.8)	1.28 (0.37 – 4.4)	2.46 (0.51 – 11.8)	1.11 (0.59 – 2.08)
Baixo peso ao nascer (<i><2,500g vs. >2,500g</i>)	0.83 (0.34 – 2.0)	2.44 (0.71 – 8.42)	3.31 (0.89 – 12.3)	0.95 (0.42 – 2.16)
Prematuridade (<i>presente vs. Ausente</i>)	1.09 (0.42- 2.8)	1.55 (0.33 – 7.2)	1.95 (0.40 – 9.4)	1.11 (0.43 – 2.86)
Comprimento ao nascer (cm) (<i>variável contínua</i>)	1.10 (0.90 – 1.58)	1.09 (0.73 – 1.63)	0.76* (0.64 -0.92)	1.15 (0.93 – 1.42)
CAKUT associado (<i>presente vs. ausente</i>)	1.92 (0.96. – 3.81)	6.2* (1.78 – 21.5)	65.2** (3.7 – 115.7)	2.82* (1.47 – 5.38)
Fenótipo (<i>RDM vs hipodisplasia/agenesia</i>)	2.06 (1.3 – 14.7)	3.00 (0.87 – 10.3)	2.52 (0.62 – 10.1)	2.36* (1.17 – 4.8)
ITU recorrente (<i>present vs. absent</i>)	1.65 (0.63 – 4.32)	5.34* (1.38 – 20.7)	12.7** (3.4 – 47.8)	2.60* (1.14- 5.91)
Comprimento renal inicial (mm) (<i>variável contínua</i>)	0.98 (0.95 – 1.004)	1.06* (1.01 – 1.11)	1.01 (0.96 – 1.06)	0.99 (0.97 – 1.01)
Creatinina inicial (<i>variável contínua</i>)	1.06 (0.76 – 1.43)	1.66* (1.19 – 2.32)	1.85** (1.39 – 2.47)	1.36* (1.04 – 1.77)

Utilizou-se o modelo de regressão de Cox para avaliar o impacto dos fatores de risco sobre a ocorrência de lesão renal ao longo do tempo (tabela 4). Observou-se que a cada aumento de uma unidade no percentil do comprimento renal ao início do seguimento confere uma proteção de 1,5% contra os eventos compostos e que a presença de anomalias associadas ao rim único determina risco duas vezes maior de ocorrência do desfecho composto. Similarmente, a análise multivariada mostrou ainda que há uma proteção de 1,4% para cada 1 ml/min de aumento no RFG do início do seguimento.

Tabela 4. Fatores de risco independentes associados ao desfecho composto depois de ajustado pelo modelo de regressão de Cox

	Beta	P	RR (IC 95%)
CAKUT associado (<i>presente vs ausente</i>)	0.768	0.026	2.155 (1.096 – 4.235)
Perc. comp. renal inicial (<i>variável contínua</i>)	-0.15	0.04	0.985 (0.975 – 0.995)
RFG inicial (<i>variável contínua</i>)	-0.14	0.029	0.986 (0.974 – 0.999)

Análise de sobrevida

Por meio da análise de Kaplan- Meier foi obtido o tempo médio 18 anos para a ocorrência do evento composto, ou seja, DRC, proteinúria e/ou HAS (IC 95% 16 – 20 anos). A sobrevida acumulada para se manter livre da lesão renal ao final do seguimento foi de, aproximadamente, 90% aos 4 anos, 80% aos 8 anos, 50% aos 18 e 38% aos 22 anos de idade (figura 2).

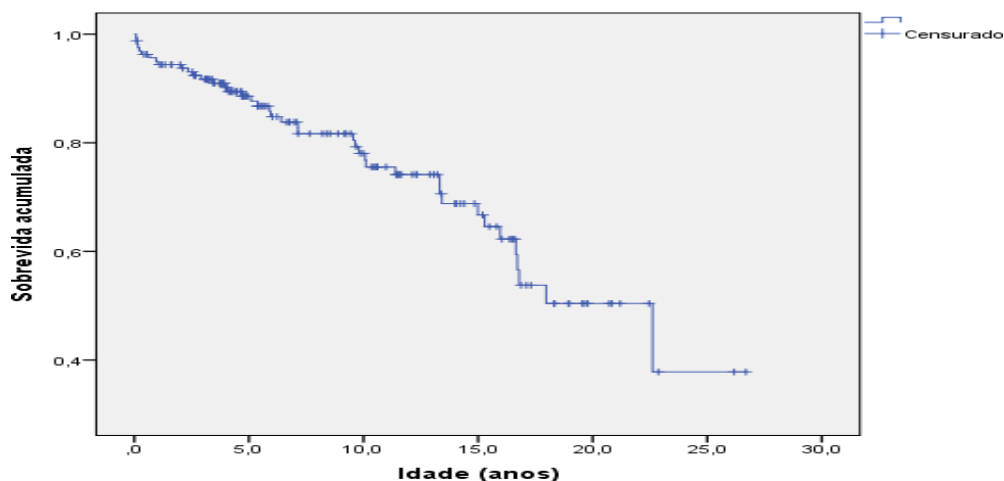


Figura 2 - Curva de sobrevida: probabilidade do evento composto: DRC estágio 3 ou superior, proteinúria e/ou HAS em uma coorte de pacientes com rim único congênito

Considerando-se o desfecho composto, diante de uma uropatia associada ao rim único evidenciou-se pior prognóstico e menor sobrevida acumulada (figura 3). Esses pacientes apresentaram tempo médio até o desfecho composto de 11,4 anos (IC 95% 9 – 13,8 anos) versus 19,5 anos (IC 95% 17,3 – 21,7) para aqueles com rim único sem anomalias.

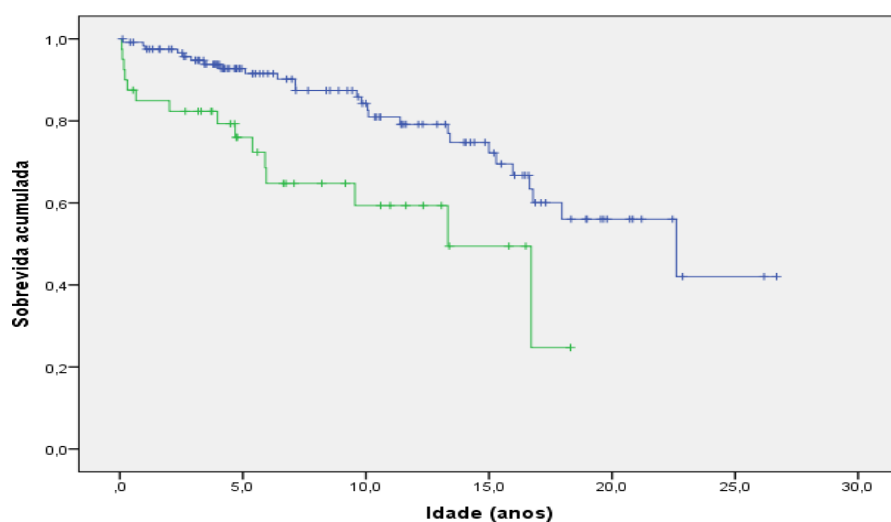


Figura 3 - Curva de sobrevida: probabilidade do evento composto: DRC, proteinúria e/ou HAS em uma coorte de rim único congênito com (linha verde) ou sem (linha azul) anomalias associadas.

Discussão

Neste estudo prospectivo relata-se a experiência de 29 anos do grupo de NefroPed-HC-UFMG no acompanhamento de crianças nascidas com displasia renal multicística unilateral, hipodisplasia e agenesia renal unilateral. Este trabalho mostra que a lesão renal (definida como o desfecho composto por HAS, proteinúria e/ou DRC $\geq$ estágio 3) pode ser encontrada em uma a cada quatro crianças ao longo de seu acompanhamento. A análise de sobrevida mostrou que o tempo médio para ocorrência do evento composto é de 18 anos. Identificou-se ainda que, quando presente, a lesão renal e a DRC tendem a ser mais frequentemente associadas à presença de uropatias associadas ao rim único, destacando-se a diminuição para 11 anos no tempo médio para o aparecimento dos sinais de lesão. Em adição, demonstrou-se que um comprimento renal menor ao início do seguimento está associado a um pior prognóstico. Finalmente, a história natural dos pacientes sugere que a completa investigação do trato urinário com identificação precoce de anomalias associadas é de grande importância na abordagem de crianças com rim único, assim como longo período de acompanhamento, uma vez que a lesão renal não ocorre em curto e médio prazo.

Na população estudada, apenas uma criança (0,6%) evoluiu para DRC terminal, sendo necessária a realização de diálise, e 8 (5%) pacientes atingiram o estágio 3 da DRC, com RFG entre 30 e 59 ml/min/1,73m². Esse achado se assemelha a estudo realizado na Holanda, em 2013, que ao avaliar retrospectivamente 407 crianças com RUC, encontrou incidência de 6% e 1% de DRC e falência renal, respectivamente (39). Tal valor foi um pouco menor do que o relatado em uma revisão sistemática apenas com séries de agenesia renal unilateral, sendo de 10% a incidência de DRC estágio 3 ou superior (4). Argueso *et al.* relataram achado similar (13%) ao avaliar apenas pacientes com agenesia renal unilateral. No entanto, a amostra era composta de pacientes mais velhos, sendo a idade média ao acompanhamento de 56 anos e para o risco de DRC de 76 anos, e portanto, sujeito a outras interferências na função renal, o que exige cautela na interpretação dos resultados (2). Uma população mais velha também foi avaliada no estudo de Sanna-Cherchi *et al.*, que obteve resultados não esperados ao detectar que, aos 30 anos, 50% dos pacientes com rim único estariam em diálise. É importante considerar que a média de idade ao diagnóstico do rim único foi de 15 anos, muito além do período neonatal, como observado em outros estudos (14). Em nossa coorte, 75 % dos pacientes tiveram seu primeiro US realizado antes de 7 meses de idade, o tempo médio de seguimento foi de 9 anos, sendo que 5% dos pacientes tiveram seus últimos exames

colhidos após 20 anos de idade. O paciente mais velho de nossa casuística foi acompanhado até 26 anos de idade.

A proteinúria foi detectada em 35 pacientes, 21,6% da amostra. Nossos achados estão de acordo com os encontrados pelos estudos anteriormente citados, 19% (2,39) e 21% (4). Contudo, houve em nossa coleta ampla variação dos métodos de medição da excreção proteica na urina, o que pode ser um viés na interpretação dos resultados. Da mesma forma, as diferentes técnicas utilizadas para a avaliação da proteinúria nas publicações anteriores podem justificar a discordância entre os resultados obtidos, que variam desde ausência de perda proteica (40–42) a 4 % (43), 7.5 % (44), 17% (12,25) até 35% (3). Hedge *et al.*, em sua revisão sobre os riscos de se viver com um único rim, já havia questionado o significado clínico desses achados, inclusive pelo fato de grande parte dos autores não terem dosado a proteinúria em todos os pacientes (21), além de achados de microalbuminúria sem evidências de piora da função renal na população estudada (15,16).

Na presente coorte, detectou-se baixa porcentagem de hipertensão, 6.8%, semelhante ao encontrado por pesquisadores de coortes exclusivas de RDM (25,45–47). Narchi *et al.*, em metanálise específica sobre RDM, enfatizou que o risco de HAS não é maior que na população em geral. Porém não excluíram a possibilidade de risco maior em longo prazo devido à sobrecarga do rim único funcionante, afirmando a importância de estudos prospectivos com longo período de acompanhamento (48). Corroborando tal hipótese, alta incidência de hipertensão em pacientes com rim único foi relatada por Argueso *et al.* (2) e Wang *et al.* (3), em torno de 40%. Essas séries avaliaram populações mais velhas, com média de idade para ocorrência de HAS de 63 e 36 anos, respectivamente. Resultados muito diversos podem também ser encontrados, principalmente ao se incluir outras causas de rim único ou de acordo com o método utilizado para aferição da pressão arterial. Em revisão sistemática sobre ARU, a HAS é relatada numa frequência de 16% (4). No já citado KIMONO estudo, foi encontrado 22% de hipertensão arterial em pacientes com rim único funcionante, congênito e adquirido (39). Outras séries compararam a aferição isolada da pressão arterial com a medição em 24h em pacientes com rins solitários e observam frequências mais altas com a Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), de 17 até 26% (23,41).

No que diz respeito ao desfecho composto, considerou-se lesão renal a presença de, pelo menos, um desses três eventos: HAS, proteinúria e/ou DRC estágio 3 ou superior. O desfecho composto foi detectado em 25 % do total da amostra em uma

idade de aproximadamente 9 anos. O tempo médio até que o evento de interesse foi de 18 anos, sendo que 80% da população ainda estaria livre da lesão renal aos 8 anos de idade. O resultado do presente estudo está de acordo com a literatura ao mostrar que a função renal de pacientes com rim único reduz progressivamente com o avançar da idade (5,12), especialmente a partir da puberdade (20). Kolvec *et al.* relataram, em 2014, incidência de injúria de 38% em uma idade média de 11 anos (44), enquanto Westland *et al.* encontraram 37 % aos 6 anos (39). As curvas de sobrevida desses estudos estimaram que, aos 10 anos, cerca de 70% dos pacientes ainda estaria livre do evento, com tempo médio para desencadeamento dos sinais de dano renal de 12,8 e 14,8 anos, nessa ordem. A evolução similar, porém um pouco mais branda na nossa população, talvez possa ser explicada pelo fato de não terem sido incluídos pacientes com rim único adquirido, sendo exclusiva de causas congênitas. Segundo metanálise publicada em 2013, a lesão renal pode ser encontrada em incidência ainda menor em pacientes com apenas ARU, ocorrendo em uma cada cinco crianças (4).

Em nossa população, o baixo peso ao nascer não mostrou associação estatisticamente significativa com pior desfecho clínico. O mesmo também não foi verificado por Schreuder *et al.*, que descreveu, no entanto, menor RFG em seus pacientes, apesar de apresentarem ainda função renal normal (22). Outro achado relevante em nossa coorte foi a detecção de maior risco de lesão renal ao longo do tempo em presença de rim único menor à primeira avaliação ultrassonográfica. Essa análise leva a crer que, em nossos pacientes, a cada aumento de uma unidade no percentil do comprimento renal observa-se uma proteção de 1,5% contra o desfecho composto. Em publicação recente de uma coorte retrospectiva incluindo rins hipodisplásicos observou-se resultado similar, quando rins menores ao nascimento apresentaram maior chance de evoluir para falência renal (28).

Nossa série de pacientes mostrou-se parecida com outras anteriormente descritas quanto à incidência de anomalias associadas ao rim único funcionante, variando entre 20 a 30% (4,39,43,44,49,50). Concorda-se também que existe um predomínio dos diagnósticos de RVU e OJUP, todavia nossa série foi a única a considerar a presença de hidronefrose não obstrutiva, leve como anomalia associada, cuja ocorrência foi de 8,6%. Nosso estudo confirmou o pior prognóstico diante de uma uropatia associada (25,43) ao observarmos risco aumentado de DRC estágio 3 ou superior, HAS e do desfecho composto nesses pacientes. Além disso, o risco de DRC $\geq$ estágio 3 pode ser de 65 vezes maior que o de uma criança com rim único saudável. À análise de sobrevida, o

tempo para ocorrência da injúria renal diminui para 11 anos em presença de anomalias associadas ao rim único. Sobrevida menores livres de lesão renal foram igualmente relatadas pelos estudos de Kolvec *et al.*, 10 versus 19 anos (44) e Westland *et al.*, 12,8 versus 15,9 anos (39). Esses achados ressaltam a importância de uma investigação adequada do trato urinário em todos os pacientes com um único rim funcional.

A comparação entre os estudos descritos na literatura pode ser questionada pela ampla variação de fenótipos incluída. São poucos aqueles que, assim como a nossa coorte, abordam apenas causas congênitas (7,22). Diversos estudos incluem causas adquiridas de rim único, como a nefrectomia ou a hipodisplasia renal secundária a uropatias obstrutivas. Alguns autores se preocuparam em avaliar os diferentes achados de acordo com o diagnóstico de base. E, quando tal análise foi realizada, descreveram pior prognóstico diante de causas secundárias de rim único (12,17) e melhor prognóstico em presença de RDM sem anomalias associadas no rim contralateral (14,20). Em nossa população, houve predomínio do RDM unilateral, 81,5% e por isso optou-se por agrupar o fenótipo agenesia renal e hipodisplasia. Contrariamente ao esperado não se identificou associação significativa entre o fenótipo e os desfechos principais.

Neste estudo o longo tempo de seguimento (média de nove anos), o acompanhamento pela mesma equipe, a adoção de um protocolo sistematizado foram fatores decisivos para a valorização dos achados. Somado a esses fatores, destaca-se a boa taxa de adesão diante de um estudo longo: atualmente, 60% das crianças ainda estão em acompanhamento, algumas delas já adultas. Outra característica positiva e importante da série é a homogeneidade da amostra estudada, uma vez que 85% dos pacientes iniciaram o acompanhamento antes de 1 ano de idade. Além disso, já se iniciou e está em andamento atualmente a investigação de biomarcadores urinários em busca de uma detecção ainda mais acurada do dano renal em pacientes com rim único funcional.

No entanto, o abandono do seguimento clínico por 40% das crianças aparece como a principal limitação do estudo, uma vez que a alta não foi uma decisão clínica. Considera-se, também, que, as diferentes metodologias usadas para detecção da proteinúria podem ter influenciado na avaliação desse marcador de dano renal, e que essa discordância deve ser corrigida pela equipe assistente. Apesar dessas limitações, acreditamos que os resultados podem contribuir para a definição da melhor forma de assistência às crianças portadoras de RUC.

Conclusão

Esse estudo demonstra que uma porção significativa das crianças com RUC desde o nascimento evolui com lesão renal ao passar dos anos. Logo, defende-se que esses pacientes devem ser considerados como portadores de uma doença progressiva enfatizando a importância de longos acompanhamentos. Destaca-se o risco aumentado de pior prognóstico diante de uropatias associadas e rins menores ao nascimento, exigindo acompanhamentos mais rigorosos para esses indivíduos.

Referências

1. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Kasuga K, Ishihara Y, Mayumi M. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney Int.* 2002 Sep 6;61(5):1840–4.
2. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(5):412–6.
3. Wang Y, Wang Z, Wang W, Ren H, Zhang W, Chen N. Analysis of factors associated with renal function in Chinese adults with congenital solitary kidney. *Intern Med.* 2010;49(20):2203–9.
4. Westland R, Schreuder MF, Ket JCF, van Wijk JAE. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jul 1;28(7):1844–55.
5. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2014 Apr 15;306(8):F791 LP-F800.
6. Maluf NS. On the enlargement of the normal congenitally solitary kidney. *Br J Urol.* 1997;79(6):836–41.
7. Van Vuuren SH, van der Doef R, Cohen-Overbeek TE, Goldschmeding R, Pistorius LR, de Jong TPVM. Compensatory enlargement of a solitary functioning kidney during fetal development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Dec 1;40(6):665–8.
8. Hill LM, Nowak A, Hartle R, Tush B. Fetal compensatory renal hypertrophy with a unilateral functioning kidney. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Mar 1;15(3):191–3.
9. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol.*

- 2012;27(10):1881–7.
10. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 1981 Jul 1;241(1):F85 LP-F93.
 11. Brenner BM, Lawler E V, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996;49(6):1774–7.
 12. Jaoud PA, Dubourg L, Bacchetta J, Berthiller J, Ranchin B, Cochat P. Congenital versus acquired solitary kidney: Is the difference relevant? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2188–94.
 13. Chevalier RL. When is one kidney not enough? Vol. 76, *Kidney international*. 2009. p. 475–7.
 14. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*. 2009;76:528–33.
 15. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol*. 1988;2(2):177–82.
 16. Shirzai A, Yildiz N, Biyikli N, Ustunsoy S, Benzer M, Alpay H. Is microalbuminuria a risk factor for hypertension in children with solitary kidney? *Pediatr Nephrol*. 2014;29(2):283–8.
 17. Vu K-H, Van Dyck M, Daniels H, Proesmans W. Renal outcome of children with one functioning kidney from birth. A study of 99 patients and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2008;167(8):885–90.
 18. Psooy K. Long-term urological follow-up of multicystic dysplastic kidneys: Is it still indicated in 2007? *Can Urol Assoc J*. 2007;1(2).
 19. Wasilewska A, Zoch--Zwierz W, Jadeszko I, Porowski T, Biernacka A, Niewiarowska A, et al. Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(5):688–93.
 20. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreuwwenbergh MD, Van Wijk JAE. Renal injury in children with a solitary functioning kidney-the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1533–41.
 21. Hegde S, Coulthard MG. Renal agenesis and unilateral nephrectomy: what are the risks of living with a single kidney? *Pediatr Nephrol*. 2009;24(3):439–46.
 22. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökenkamp A, Delemarre-Van De Waal HA,

- Van Wijk JAE. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(6):363–8.
23. Westland R, Schreuder MF, van der Lof DF, Vermeulen A, Dekker-van der Meer IMJ, Bökenkamp A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring is recommended in the clinical management of children with a solitary functioning kidney. *Pediatric Nephrology*. 2014;
 24. Seeman T, Patzer L, John U, Dušek J, Vondrák K, Janda J, et al. Blood Pressure, Renal Function, and Proteinuria in Children with Unilateral Renal Agenesis. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29(4):210–5.
 25. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM, Abitbol CL, Seeherunvong W, Freundlich M, et al. Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):597–603.
 26. Corbani V, Ghiggeri GM, Sanna-Cherchi S. Congenital solitary functioning kidneys: Which ones warrant follow-up into adult life? Vol. 26, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. p. 1458–60.
 27. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JAE. Clinical implications of the solitary functioning kidney. Vol. 9, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2014. p. 978–86.
 28. Matsell DG, Cojocaru D, Matsell EW, Eddy AA. The impact of small kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(9):1501–9.
 29. Westland R, Verbitsky M, Vukojevic K, Perry BJ, Fasel DA, Zwijnenburg PJG, et al. Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney. *Kidney Int*. 2015;
 30. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, Bodria M, Sampson MG, Hadley D, et al. Copy-Number Disorders Are a Common Cause of Congenital Kidney Malformations. *Am J Hum Genet*. 2012 Sep 24;91(6):987–97.
 31. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen K V, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985;15(2):105–9.
 32. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):478–80.
 33. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al.

- National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003 Jun 1;111(6):1416 LP-1421.
34. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–63.
 35. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov 1;4(11):1832–43.
 36. American Academy of Pediatric. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011 Feb 26;114(Supplement 2):555 LP-576.
 37. Chen JJ, Pugach J, Patel M, Luisiri A, Steinhardt GF. The Renal Length Nomogram: Multivariable Approach. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):2149–52.
 38. Chen JJ, Zhi J, Mao W, Steinhardt GF. MrNomogram: A web-based multivariable pediatric renal nomogram. *J Pediatr Urol*. 2006 Oct;2(5):436–8.
 39. Westland R, Kurvers RAJ, van Wijk J a E, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics*. 2013;131(2):e478-85.
 40. Aslam M, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child*. 2006 Oct 1;91(10):820–3.
 41. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol Berlin Ger*. 2007;22(4):559–64.
 42. Weinstein A, Goodman TR, Iragorri S. Simple multicystic dysplastic kidney disease: end points for subspecialty follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(1):111–6.
 43. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital Solitary Kidney in Children: Size Matters. *J Urol*. 2016 Oct;196(4):1250–6.
 44. Kolvek G, Podracka L, Rosenberger J, Stewart RE, van Dijk JP, Reijneveld S a. Solitary functioning kidney in children--a follow-up study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(4):272–8.
 45. Morahoğlu S, Celayir AC, Bosnalı O, Pektaş OZ, Bulut İK. Single center

- experience in patients with unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol*. 2014 Aug;10(4):763–8.
46. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke H-J, Sciuk J, Fruend S, Bulla M, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int*. 2004 Feb 1;93(3):388–92.
 47. Rabelo EAS, Oliveira EA, Silva JMP, Bouzada MCF, Sousa BC, Almeida MN, et al. Tratamento conservador do rim displásico multicístico: curso clínico e ultra-sonográfico . Vol. 81, *Jornal de Pediatria* . scielo ; 2005. p. 400–4.
 48. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005 Sep 1;90(9):921–4.
 49. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JAE. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jun 1;24(6):1810–8.
 50. Onal B, Kogan BA. Natural History of Patients With Multicystic Dysplastic Kidney—What Followup is Needed? *J Urol*. 2006 Oct;176(4):1607–11. A

5.2 Artigo original 2

Hipertrofia Renal Compensatória em Crianças com Rim Único Funcionante Congênito: Correlações e Relevância Clínica

Isabel Poggiali¹, Ana Cristina Simões e Silva¹, Eduardo A. Oliveira et al.

Resumo

Introdução: A hipertrofia renal compensatória é um fenômeno observado após perda unilateral do parênquima renal. Sugere-se que o comprometimento desse mecanismo de crescimento compensatório pode indicar pior adaptação funcional e predispor a um declínio da função renal. Objetivou-se com este estudo correlacionar a importância do tamanho renal ao início do seguimento e a hipertrofia compensatória atingida na última avaliação com a evolução da função renal.

Métodos: Trata-se de uma coorte retrospectiva que avaliou 154 crianças diagnosticadas com rim único funcionante congênito. O principal desfecho estudado foi a progressão para doença renal crônica (DRC). Os desfechos secundários foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hiperfiltração. O comprimento renal longitudinal utilizado para análise foi obtido no primeiro e no último ultrassom (US) de rins e vias urinárias realizado pela criança.

Resultados: A população do estudo foi acompanhada por um tempo médio de 9 ± 6 anos e, ao longo do seguimento clínico, 9 pacientes (5,8%) evoluíram para DRC estágio 3 ou superior com ritmo de filtração glomerular (RFG) de $40,9 \pm 16,2$ ml/min/1,73m². Vinte e cinco pacientes (16,2%) já apresentavam hipertrofia renal compensatória logo à primeira avaliação ultrassonográfica e ao final a hipertrofia compensatória foi identificada em 80,5% (116/144). Houve correlação significativa entre o menor comprimento renal ao início e final do acompanhamento com maior risco de doença renal crônica ($p=0,004$ e $p=0,001$, respectivamente). Tal correlação não foi significativa para os outros desfechos estudados, HAS e hiperfiltração. Verificou-se associação entre um menor peso de nascimento ($p=0,024$) e menor percentil ao US inicial ($p=0,003$). A presença de uropatias associadas ao rim único ($p=0,707$) não foi determinante para o comprimento renal final.

Conclusão: A não ocorrência de hipertrofia renal compensatória em um indivíduo com rim único associa-se a maior risco de piora da função renal. Logo, o acompanhamento ultrassonográfico com ênfase no crescimento renal é essencial para um melhor seguimento clínico desses pacientes.

Introdução

A hipertrofia renal compensatória é um fenômeno observado após perda unilateral do parênquima renal. Acredita-se que o rim contralateral apresente crescimento compensatório e hiperfiltração em resposta à alteração funcional do seu par (1). Ainda há muito que se esclarecer acerca das bases fisiológicas e bioquímicas que determinam tal crescimento (2), sendo as principais consequências decorrentes desse processo o aumento no tamanho dos glomérulos e a hipertrofia tubular (3).

Considerando-se as anomalias congênitas, a hipertrofia renal compensatória pode ser observada em pacientes com agenesia renal unilateral (ARU), displasia renal multicística (RDM), ou hipodisplasia primária unilateral. Acredita-se que se inicia ainda intraútero, sobreposta ao término da nefrogênese compensatória (4), podendo ocorrer até mesmo a partir de 20 semanas de gestação. Há relatos de que o ritmo de crescimento alcance percentual 80% mais veloz do que o observado em indivíduos saudáveis (5). No entanto, defende-se que esse período de aceleração do crescimento renal seja temporário, seguido por uma restauração do ritmo normal de crescimento, porém já com um maior tamanho renal se comparado com medidas esperadas para rins normais (6–8).

Não se sabe o quanto de hipertrofia é necessária para se manter uma função renal adequada, mas observa-se uma tendência de pior prognóstico diante da ausência desse mecanismo compensatório (9). Sugere-se que uma falha nesse mecanismo de crescimento compensatório pode indicar pior adaptação funcional e predispor a um declínio mais rápido e acentuado da função renal. Foi mostrado em crianças com hipodisplasia maior risco de evolução para falência renal diante de rins menores ao diagnóstico (10) e que rins solitários com comprimento renal menor que 120 mm ao final do seguimento teriam risco 5 vezes maior de progressão para doença renal crônica (DRC) (11).

Contudo, outras publicações não identificaram correlação entre a ausência de hipertrofia e pior função renal (12–14). Discute-se se a presença de anomalias urológicas associadas ao rim solitário poderia predispor à menor hipertrofia, além de pior prognóstico (8). Estudos sobre a evolução de pacientes com rim único funcionante associado à presença de refluxo vesicoureteral (RVU) concluíram que estes apresentavam crescimento compensatório inadequado (15–17). De toda forma, rins solitários normais também foram encontrados com crescimento abaixo do esperado e ainda é preciso identificar os mecanismos subjacentes (8).

Sem dúvida, um acompanhamento clínico rigoroso dos pacientes com rim único funcionante faz-se necessário para elucidação dessas questões. Nesse contexto, o presente estudo avaliou, retrospectivamente, uma coorte de crianças com rim único funcionante congênito (RUC), buscando correlacionar o tamanho renal ao início do seguimento e o grau de hipertrofia compensatória atingido ao final do seguimento com a evolução da função renal.

Pacientes e métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, incluindo crianças acompanhadas na unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido dos pais ou responsáveis assim que o paciente foi admitido no serviço e o protocolo de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Avaliou-se o prontuário de todas as crianças que tiveram confirmado os diagnósticos de agenesia renal unilateral ou rim displásico multicístico unilateral ou hipodisplasia renal primária unilateral, por meio de imagem ultrassonográfica e pela não captação à cintilografia renal estática (DMSA). Foram excluídas da análise uma criança com malformação estrutural e cromossomopatia, 19 crianças com interrupção precoce do acompanhamento sem a realização do protocolo básico de acompanhamento do serviço, e 8 pacientes cujos todos registros ultrassonográficos eram apenas descritivos, sem medidas do comprimento e volume renais. A amostra final constituiu-se de 154 crianças admitidas entre março de 1987 e março 2014, tendo os dados sido coletados para análise até agosto de 2016.

Dados coletados à admissão e durante o acompanhamento incluíram: 1) idade gestacional, peso e estatura ao nascimento, 2) exames de imagem realizados (cintilografias, uretrocistografia miccional e ultrassonografias), 3) antropometria, 4) aferição da pressão arterial e 5) resultados de urinálise, urocultura e creatinina sérica. As avaliações clínica, ultrassonográfica e laboratorial ocorreram, rotineiramente, de seis em seis meses, nos dois primeiros anos de vida, e, anualmente, após esse período.

Desfechos e variáveis estudadas

O principal desfecho estudado foi a progressão para doença renal crônica (DRC). Os desfechos secundários foram a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hiperfiltração. DRC foi definida como ritmo de filtração glomerular (RFG) final <60

ml/min/1.73m², e para os menores de 2 anos de idade, -2 SD da média para os lactentes (18). O RFG foi estimado pela fórmula proposta por Schwartz *et al* (19–21). Caracterizou-se hiperfiltração quando o RFG se mostrou consistentemente acima de 140 ml/min/1.73 m² (21). Definiu-se HAS a ocorrência de três medidas, em ocasiões diferentes, de pressão arterial sistólica e/ou diastólica acima do percentil 95 para o sexo, idade e estatura (22).

Considerou-se baixo peso, as crianças com peso menor que 2,5 kg ao nascimento e prematuridade quando nasciam com até 36 semanas. O diagnóstico de infecção do trato urinário (ITU) foi realizado na presença de sintomatologia e bacteriúria significativa, com identificação de mais de 100.000 UFC/ml. ITU recorrente foi definida se constatados três ou mais episódios.

O comprimento renal longitudinal utilizado para análise foi obtido ao primeiro e último US realizado pela criança. Registrado em milímetros e seu percentil estipulado após comparação com nomograma multivariável composto por Chen et al. para rins normais (23,24). Hipertrofia compensatória foi considerada quando o comprimento renal ultrapassou o percentil 95 para a idade.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Análise descritiva incluiu a apresentação de medianas e respectivo intervalo interquartilico (percentil 25 e percentil 75). A comparação das medianas entre dois grupos independentes foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. O tempo até a ocorrência do desfecho de interesse foi obtido pelo método de Kaplan-Meier. Regressão linear simples foi utilizada para compreender a associação entre uma variável independente (ou preditiva) e uma variável contínua dependente (desfecho).

Resultados

Pacientes e evolução clínica

A amostra de 154 crianças foi acompanhada por um tempo médio de 9 ± 6 anos, sendo que, em 65% dos pacientes, o seguimento ocorreu por no mínimo 5 anos e, em 23%, por 15 anos. Considerando-se a causa do rim único, observou-se predomínio do RDM em 127 pacientes. O restante da amostra foi composto por 9 pacientes (5,8%) com agenesia renal unilateral e 18 pacientes (11,7%) com hipodisplasia renal unilateral.

As demais características demográficas estão resumidas na tabela 1. A média de peso e estatura ao nascer foram $2,9 \pm 0,5$ kg e $47,8 \pm 2,3$ cm, respectivamente. A presença de anomalias urológicas associadas ao rim único funcionante foi identificada em 43 pacientes (27,3%) e estão sumarizadas na tabela 2. O diagnóstico de ITU recorrente foi feito em 10 crianças (6,5%).

Tabela 1. Características demográficas da população estudada (N= 154)

	No (%)
Sexo (masculino)	90 (60,4)
Diagnóstico (RDM)	127 (82,5)
Lateralidade rim único (esquerdo)	80 (51,9)
Peso nascimento (baixo peso)	29 (18,8)
Idade gestacional (prematuridade)	21 (13,6)

Tabela 2. Uropatias associadas ao rim único em 42 pacientes (27,3%)

	No (%)
Refluxo vesicoureteral	12 (7,8)
Grau I-III	9
Grau IV- V	3
Obstrução junção ureteropélvica	10 (6,5)
Hidronefrose não obstrutiva	14 (9,1)
Megaureter	3 (1,9)
Hipodisplasia leve	3 (1,9)

Ao longo do acompanhamento clínico, 9 pacientes (5,8%) evoluíram para DRC, apresentando RFG <60 ($40,9 \pm 16,2$ ml/min/1,73m²), em uma idade média de $9,0 \pm 6,2$ anos. Destes, apenas um evoluiu para DRC terminal ao final do seguimento (RFG=8,75 ml/min/1,73m²). À última avaliação dos pacientes, a média da creatinina sérica foi de $0,70 \pm 0,69$ mg/dl e a média do RFG foi de $119,2 \pm 35,7$ ml/min/1,73 m². Hiperfiltração foi detectada em trinta e sete pacientes (24%), apresentando RFG de $161 \pm 26,5$ ml/min/1.73 m². Onze crianças (7,1%) apresentaram HAS ao longo do seguimento.

US inicial

Vinte e cinco pacientes (16,2%) já apresentavam hipertrofia renal compensatória logo à primeira avaliação ultrassonográfica, sendo a média do percentil de comprimento renal de toda a amostra $63,6 \pm 29,0$ (fig. 1). A idade média à realização do primeiro US foi de $8,6 \pm 19,8$ meses. Contudo, é importante ressaltar que, em 92 crianças (59,7%), essa avaliação foi feita ainda nos dois primeiros meses de vida, e destas, 8 apresentavam comprimento renal acima do p90 e apenas 3 acima do p95.

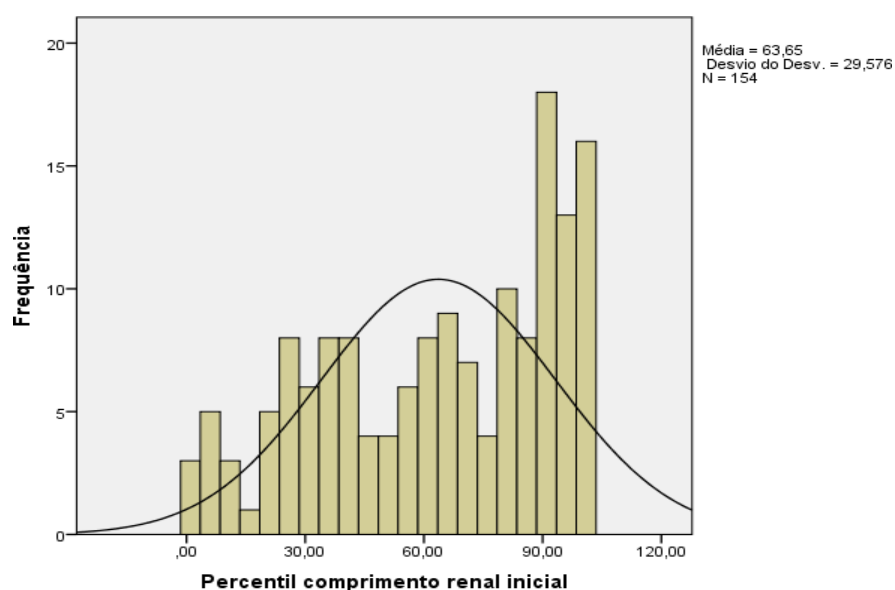


Figura1. Curva de distribuição do percentil renal à primeira avaliação ultrassonográfica em uma coorte de rim único congênito funcionante (n=154)

US final

Dez crianças não possuíam registro da medida do comprimento renal ao US final. Dessa forma, 144 dos 154 pacientes (93,5%) tiveram sua última ultrassonografia renal analisada. Destes, a hipertrofia compensatória foi identificada em 116 (80,5%). A idade média de realização desse exame foi $8,7 \pm 6,0$ anos, tendo sido o paciente mais velho avaliado aos 26 anos. A idade, entretanto, não se mostrou significativa para o resultado do percentil renal final ($p = 0,092$). A média do percentil renal final foi $93,6 \pm 17,4$, ressaltando-se que 82% dos pacientes já haviam atingido o p95 (fig. 2).

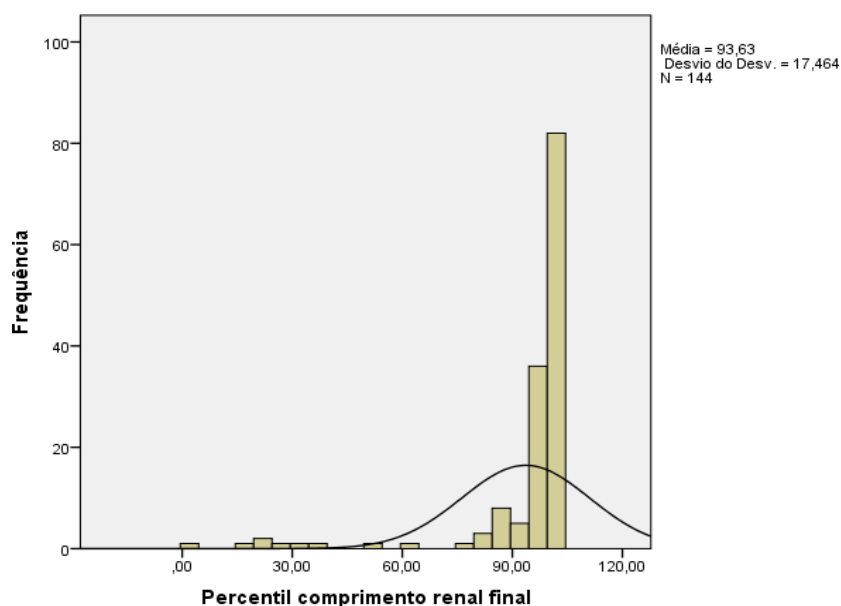


Figura 2- Curva de distribuição do percentil renal à última avaliação ultrassográfica em uma coorte de rim único congênito funcionante (n=144)

Correlação US e desfechos

A análise univariada evidenciou que um menor percentil de comprimento renal ao início e ao final do acompanhamento estão associados ao maior risco de DRC estágio 3 ou superior ($p=0,004$ e $p=0,001$, respectivamente). Tal correlação entre o comprimento renal inicial e final não foi significativa para os outros desfechos estudados, HAS e hiperfiltração (tabela 3). Um maior percentil renal ao primeiro e último exame ultrassonográfico associou-se a menor valor de creatinina final ($p=0,023$ e $p<0,001$) e, conseqüentemente, a um maior RFG final ($p=0,039$ e $p<0,001$) (fig.3).

Tabela 3. Distribuição do percentil de comprimento renal, inicial e final, de acordo com os desfechos estudados.

	DRC			HAS			Hiperfiltração		
	Presente n= 9	Ausente n= 145	<i>p</i>	Presente n= 11	Ausente n= 143	<i>P</i>	Presente n= 37	Ausente n= 117	<i>p</i>
Perc. renal inicial									
Média	31	71	0,004*	68	67	0,626	64	69	0,065
(IQR)	(5-65)	(41-9)		(38-91)	(79-52)		(93-38)	(90-39)	
Perc. renal final									
Média	37	100	0,001*	100	100	0,686	100	100	0,770
(IQR)	(22-99)	(98-100)		(96-100)	(98-100)		(98-100)	(97-100)	

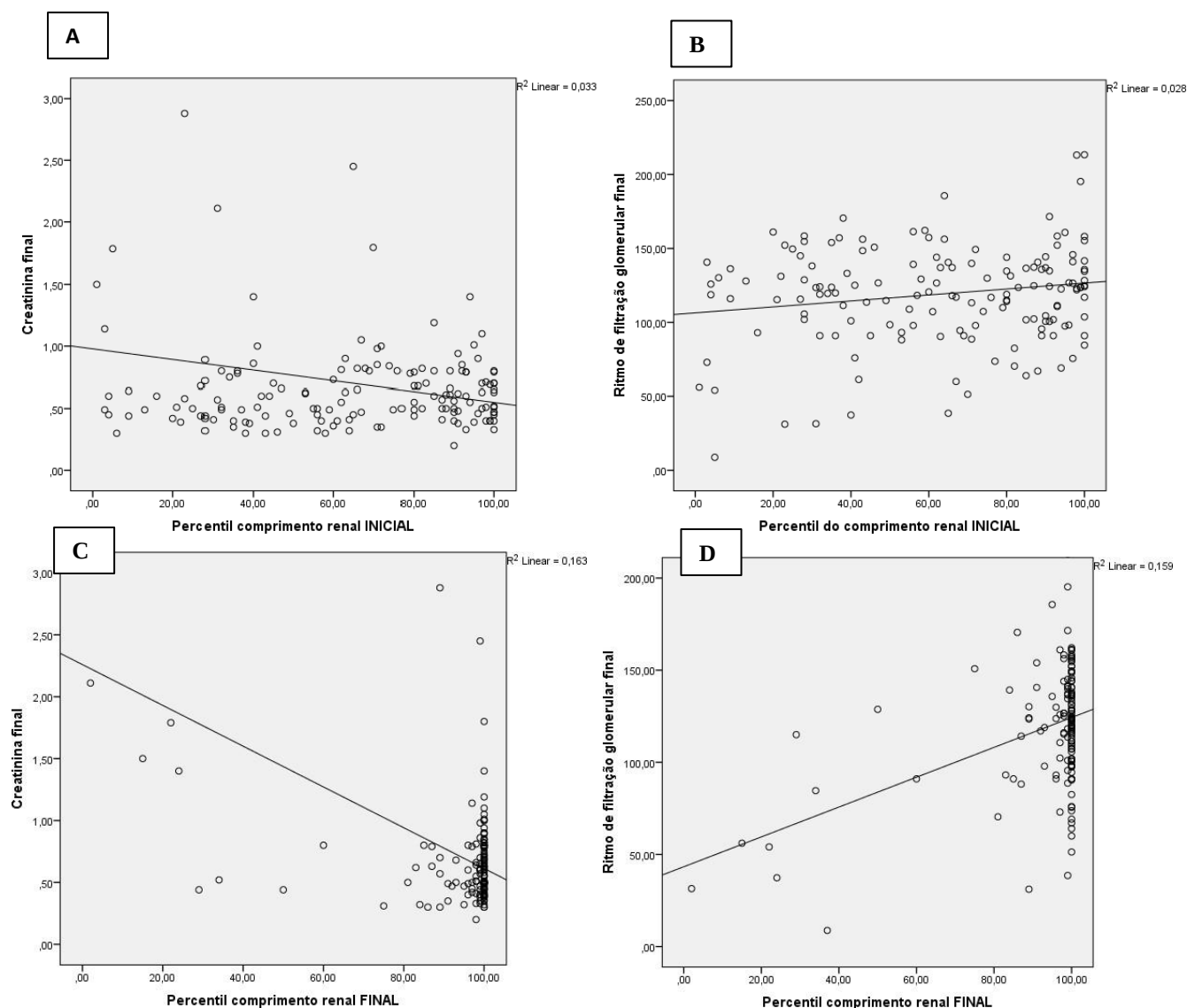


Figura 3- Diagramas de dispersão da correlação do percentil renal inicial e final com a creatinina sérica final e RFG final.

Outras análises foram realizadas em busca de preditores de um menor comprimento renal ao final do seguimento. Verificou-se associação entre um menor peso de nascimento ($p=0,024$) e menor percentil ao US inicial ($p=0,003$). A prematuridade ($p=0,551$), a presença de uropatias associadas ao rim único ($p=0,707$) e a ocorrência de ITU de repetição ($p=0,944$) não foram determinantes no comprimento renal final.

A curva de sobrevida acumulada para DRC não só ilustra o pior prognóstico diante de um percentil renal inicial menor, como também evidencia, ao ser dicotomizada (fig. 4), que nenhum dos casos com $\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ apresentava percentil renal inicial >75 .

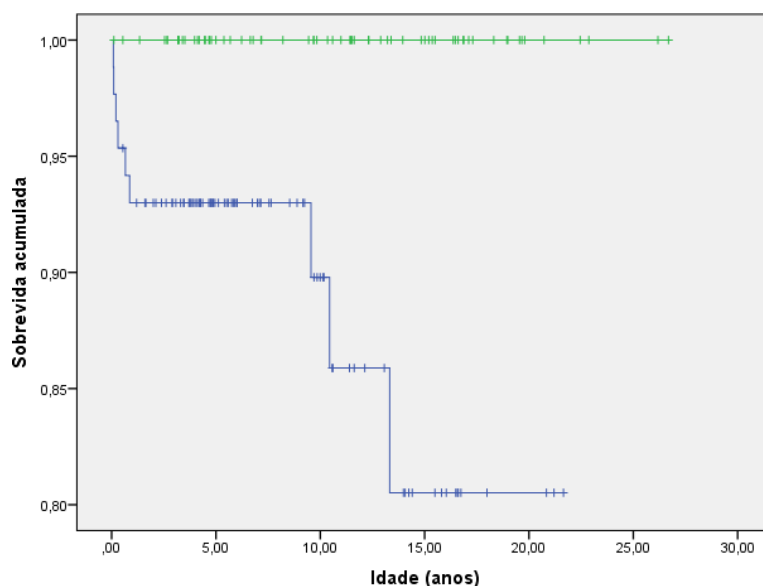


Figura 4 - Curva de sobrevida: probabilidade de DRC em uma coorte de rim único congênito com percentil renal inicial ≥ 75 (linha verde) ou < 75 (linha azul).

Discussão

O presente estudo confirma a ocorrência de hipertrofia renal compensatória diante de um único rim funcionante desde o nascimento e evidencia sua alta incidência, com 80% das unidades renais alcançando um percentil de comprimento renal >95 . A literatura relata que a hipertrofia pode iniciar-se ainda intra-útero (25–27). No entanto, nosso estudo mostra que esse crescimento é mais acentuado no período pós-natal. Nossos achados são de fundamental importância ao evidenciarem que a ausência de hipertrofia compensatória está relacionada ao maior risco de evolução para DRC. A determinação de que o baixo peso ao nascer e rins menores ao início do seguimento são fatores preditores da ausência de hipertrofia renal na última avaliação, poderá certamente contribuir para a definição da melhor estratégia de acompanhamento desses pacientes.

A comparação da hipertrofia renal compensatória entre as várias publicações na literatura pode ser controversa, devido às várias limitações que a ultrassonografia oferece para a medida do tamanho renal. Além da possibilidade de interferência pela

variação no equipamento utilizado e outras restrições como posicionamento do paciente e variação interobservador, nota-se ampla inconstância entre os métodos utilizados para medir e interpretar o tamanho renal (28). Existem vários nomogramas definindo o crescimento normal do rim em crianças. Normalmente são fornecidas curvas de volume ou comprimento renal, correlacionadas com a idade, peso, IMC ou estatura (29–31). No entanto, diante de um já esperado ritmo diferenciado de crescimento, como nas crianças nascidas com RUC, defende-se que uma curva específica possa ser necessária (32–34). Em nossa análise, optamos por utilizar o nomograma pediátrico multivariável proposto por Chen *et al* para rins normais. Acreditamos ser um método acurado de predição do percentil do comprimento renal, uma vez que leva em consideração várias variáveis demográficas como idade, peso, sexo e estatura numa mesma avaliação (23,24).

Do total de 154 crianças estudadas, 92 (59,7%) haviam realizado a primeira avaliação ultrassonográfica ainda nos dois primeiros meses de vida, e, destes, apenas 11 (12%) já haviam alcançado o percentil 90 de comprimento renal. Visto que, ao final do tempo médio de 9 anos de acompanhamento, 80% de todos os pacientes já apresentavam comprimento renal acima do percentil 95, pode-se concluir que a maior aceleração do crescimento compensatório ocorreu no período pós natal. Estudo anterior do nosso serviço avaliou prospectivamente 53 crianças com RDM unilateral e mostrou que um maior ritmo de crescimento ocorreu nos dois primeiros anos de vida (7). De modo similar, Abidari e cols. relataram um ritmo de crescimento acelerado em rins solitários do nascimento aos 22 meses de idade, enquanto em crianças saudáveis o crescimento ocorreu somente até os 15 meses (8). Em 2011, um estudo incluindo 101 crianças com RDM também avaliou o comprimento renal ao início e final do seguimento. Esse estudo constatou que, ao nascer, 37 pacientes (36%) apresentavam comprimento renal acima do percentil 97, e que esse valor aumentava para 74% ao final de tempo médio de 5 anos (13).

Como mencionado, o comprimento renal ao US final alcançou o percentil 95 em 82% da nossa amostra. Esse achado está de acordo com a literatura ao mostrar a propensão à hipertrofia compensatória do rim único funcionante. Vários autores descreveram taxas de hipertrofia, variando de 39 a 93%. Na presente coorte, obteve-se porcentagem de hipertrofia de 80%, semelhante ao encontrado por outros autores tais como Onal *et al.*, 77% (35); Weistein *et al.*, 80,3% (36); Aslam *et al.*, 81% (37); Seeman *et al.*, 87% (12). Incidências menores foram descritas em outras publicações (33,38,39). Acredita-se que tal diferença se deva à variação dos parâmetros e modelos

utilizados, alternando desde a utilização das medidas de comprimento longitudinal comparadas com a idade, peso ou estatura à utilização da medida do volume.

Existem ainda achados contraditórios em relação à hipertrofia compensatória do rim único funcionante. Enquanto Jonh *et al.* não reportaram diferença da hipertrofia compensatória em presença anomalia urológica associada ao rim único funcionante (40), Abidari *et al.* reportaram que 33% dos pacientes com anomalias associadas tinham uma área de parênquima renal 2 desvios-padrão abaixo da média esperada para rins normais (8). É também descrita uma tendência a um menor tamanho renal e crescimento compensatório inadequado diante da presença de RVU associado a esse rim único funcionante (8,15,16). Em nossa coorte, não foi encontrada associação significativa entre o aumento da unidade renal estudada, superior ao IC 95% esperado, e a presença de uropatias associadas.

Sem dúvida, a constatação de uma associação significativa entre a ausência de hipertrofia compensatória e uma pior função renal foi o achado de maior relevância no nosso estudo. Apesar de alguns autores não terem encontrado a mesma associação, além de cursos clínicos sem complicações em suas populações (12,36), observa-se concordância com nossos resultados em estudos mais recentes (41). Nesse ano de 2016, La Suola *et al.* mostraram que o risco de piora no RFG aumenta de 9 para 47% naqueles pacientes com comprimento renal final menor que 10% para o esperado para idade. O mesmo é enfático ao afirmar que o comprimento adequado do rim único congênito é o parâmetro chave para a manutenção de função renal e deve ser examinado rotineiramente durante o acompanhamento (9). Anteriormente, Wang *et al.* relatou risco cinco vezes maior de DRC naqueles pacientes cujo comprimento renal do rim único não atingiu 120 mm (11).

Diante desses resultados, suscita-se a preocupação com os pacientes cujos rins únicos funcionantes se apresentam ao US com medidas dentro dos limites de referência, indicando, portanto, a ausência de hipertrofia compensatória. Certamente um melhor acompanhamento clínico poderá ser realizado a partir da identificação de quais pacientes estão sob risco de menor crescimento renal compensatório (8). Nosso estudo mostrou também que o baixo peso ao nascer e um comprimento renal menor ao primeiro US estão associados à menor hipertrofia final. Apesar de pouco documentado na literatura, achados similares foram descritos. Em 2015, foi encontrado maior risco de falência renal terminal em rins menores ao nascimento (10). De modo semelhante, Schmidt *et al.* mostraram, em estudo de coorte prospectivo, que o baixo peso ao nascer

estava relacionado não só a rins menores ao primeiro US como também a importante impacto no crescimento renal nos primeiros 18 meses de vida (42).

Nosso estudo permite concluir que o acompanhamento ultrassográfico com ênfase no crescimento renal é fundamental para o seguimento de crianças com rim único congênito funcionante. Acreditamos que o comprimento renal deve ser medido sequencialmente a partir do nascimento para constatação da ocorrência ou não de hipertrofia compensatória. No entanto, estudos prospectivos são necessários para validar o melhor método de avaliação do tamanho renal em pacientes com rins solitários e para que se possa esclarecer o quanto de crescimento compensatório é necessário para assegurar uma função renal normal em longo prazo.

Referências

1. Srivastava T, Alon US, Cudmore PA, Tarakji B, Kats A, Garola RE, et al. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E2, and prostanoid receptor EP2 in fluid flow shear stress-mediated injury in the solitary kidney. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2014;307(12):F1323-33.
2. Chen KW, Wu MWF, Chen Z, Tai BC, Goh YSB, Lata R, et al. Compensatory Hypertrophy After Living Donor Nephrectomy. *Transplant Proc*. 2016 Oct 16;48(3):716–9.
3. Cleper R. Mechanisms of compensatory renal growth. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;10(1):152–63.
4. Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2014 Apr 15;306(8):F791 LP-F800.
5. Kalisvaart J, Bootwala Y, Poonawala H, Elmore J, Kirsch A, Scherz H, et al. Comparison of Ultrasound and Magnetic Resonance Urography for Evaluation of Contralateral Kidney in Patients With Multicystic Dysplastic Kidney Disease. *J Urol*. 2011 Sep;186(3):1059–64.
6. Laufer I, Griscom NT. Compensatory renal hypertrophy: absence in utero and development in early life. *Am J Roentgenol*. 1971;113(3):464–7.
7. Rabelo EAS, Oliveira EA, Silva JMP, Bouzada MCF, Sousa BC, Almeida MN, et al. Tratamento conservador do rim displásico multicístico: curso clínico e ultra-sonográfico . Vol. 81, *Jornal de Pediatria* . scielo ; 2005. p. 400–4.
8. Abidari JM, Park KH, Kennedy WA, Shortliffe LD. Serial followup of the

- contralateral renal size in children with multicystic dysplastic kidney. *J Urol*. 2002;168(4 Pt 2):1821–5; discussion 1825.
9. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital Solitary Kidney in Children: Size Matters. *J Urol*. 2016 Oct;196(4):1250–6.
 10. Matsell DG, Cojocaru D, Matsell EW, Eddy AA. The impact of small kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(9):1501–9.
 11. Wang Y, Wang Z, Wang W, Ren H, Zhang W, Chen N. Analysis of factors associated with renal function in Chinese adults with congenital solitary kidney. *Intern Med*. 2010;49(20):2203–9.
 12. Seeman T, Patzer L, John U, Dušek J, Vondrák K, Janda J, et al. Blood Pressure, Renal Function, and Proteinuria in Children with Unilateral Renal Agenesis. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29(4):210–5.
 13. Mansoor O, Chandar J, Rodriguez MM, Abitbol CL, Seeherunvong W, Freundlich M, et al. Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):597–603.
 14. Hayes WN, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: does initial size matter? *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1335–40.
 15. Zerlin MJ, Leiser J. The impact of vesicoureteral reflux on contralateral renal length in infants with multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Radiol*. 1998;28(9):683–6.
 16. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JAE. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jun 1;24(6):1810–8.
 17. Ross I, Ahn HJ, Roelof B, Barber T, Huynh V, Rockette A, et al. Sonographic assessment of the effect of vesicoureteral reflux and urinary tract infections on growth of the pediatric solitary kidney. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):145.e1–6.
 18. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics*. 2003 Jun 1;111(6):1416 LP-1421.
 19. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of

- glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–63.
20. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571–90.
 21. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov 1;4(11):1832–43.
 22. American Academy of Pediatric. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011 Feb 26;114(Supplement 2):555 LP-576.
http://pediatrics.aappublications.org/content/114/Supplement_2/555.abstract
 23. Chen JJ, Pugach J, Patel M, Luisiri A, Steinhardt GF. The Renal Length Nomogram: Multivariable Approach. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):2149–52.
 24. Chen JJ, Zhi J, Mao W, Steinhardt GF. MrNomogram: A web-based multivariable pediatric renal nomogram. *J Pediatr Urol*. 2006 Oct;2(5):436–8.
 25. Hill LM, Nowak A, Hartle R, Tush B. Fetal compensatory renal hypertrophy with a unilateral functioning kidney. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Mar 1;15(3):191–3.
 26. White R, Greenfield SP, Wan J, Feld L. Renal growth characteristics in children born with multicystic dysplastic kidneys. *Urology*. 1998 Nov;52(5):874–7.
 27. van Vuuren SH, van der Doef R, Cohen-Overbeek TE, Goldschmeding R, Pistorius LR, de Jong TPVM. Compensatory enlargement of a solitary functioning kidney during fetal development. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Dec 1;40(6):665–8.
 28. Zerlin JM, Blane CE. Sonographic assessment of renal length in children: A reappraisal. *Pediatr Radiol*. 1994;24(2):101–6.
 29. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *Am J Roentgenol*. 1985;145(3):611–6.
 30. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol*. 1985;15(1):38–43.
 31. Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *Am J Roentgenol*. 1984;142(3):467–9.
 32. Krill A, Salami S, Rosen L, Friedman SC, Gitlin J, Palmer LS. Evaluating

- compensatory hypertrophy: A growth curve specific for solitary functioning kidneys. *J Urol*. 2012;188(4 SUPPL.):1613–7.
33. Spira EM, Jacobi C, Frankenschmidt A, Pohl M, von Schnakenburg C. Sonographic long-term study: paediatric growth charts for single kidneys. *Arch Dis Child*. 2009 Sep 1;94(9):693–8.
 34. Rottenberg GT, De Bruyn R, Gordon I. Sonographic standards for a single functioning kidney in children. *Am J Roentgenol*. 1996 Nov 1;167(5):1255–9.
 35. Onal B, Kogan BA. Natural History of Patients With Multicystic Dysplastic Kidney—What Followup is Needed? *J Urol*. 2006 Oct;176(4):1607–11.
 36. Weinstein A, Goodman TR, Iragorri S. Simple multicystic dysplastic kidney disease: end points for subspecialty follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(1):111–6.
 37. Aslam M, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child*. 2006 Oct 1;91(10):820–3.
 38. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke H-J, Sciuk J, Fruend S, Bulla M, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int*. 2004 Feb 1;93(3):388–92.
 39. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol Berlin Ger*. 2007;22(4):559–64.
 40. John U, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Misselwitz J. Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(7):567–71.
 41. Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics*. 2013;131(2):e478-85.
 42. Schmidt IDAM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IDAN, Mau Kai C, Olgaard K, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int*. 2016 Sep 6;68(2):731–40.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

O esclarecimento acerca da evolução clínica e prognóstico de indivíduos com rim único congênito (RUC) ainda é motivo de estudos e discussões no meio científico. É motivo de preocupação a lenta, porém progressiva, piora da função renal à medida que as crianças iniciam a puberdade. Ainda persistem controvérsias em relação ao manejo mais apropriado e à frequência de consultas e exames necessários para o acompanhamento desses pacientes, principalmente ao se fazer a transição do cuidado pediátrico para a assistência clínica ao paciente adulto. Nesse sentido, destaca-se a importância da identificação de fatores de risco para um pior desfecho e de biomarcadores com maior acurácia e praticidade para detecção precoce de complicações. Em consequência disso, será possível a intervenção em tempo hábil a fim de diminuir a progressão para doença renal crônica.

No intuito de contribuir para o esclarecimento de tais questões, o presente estudo permitiu concluir que:

- O curso clínico usual das crianças com RUC apresenta baixo risco de evolução para hipertensão arterial (HAS) e/ou doença renal crônica (DRC) estágio 3 ou superior na primeira década de vida. No entanto, a lesão renal, no caso do nosso estudo caracterizada pela presença de HAS e/ou DRC estágio 3 ou superior e/ou proteinúria (desfecho composto), foi detectada em 25% dos pacientes. Além disso, uma em cada sete crianças apresentavam $\text{RFG} < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$.
- Houve tendência de piora da função renal e demais complicações com o passar dos anos. O tempo médio pra ocorrência de lesão renal (desfecho composto) foi estimado em 18 anos, ressaltando-se que, aos 22 anos, apenas 38% dos pacientes estarão livres do evento.
- As crianças com alterações renais ou urológicas no rim único apresentaram maior risco de lesão renal, HAS e DRC. Tal associação foi encontrada em 27% dos pacientes.
- Além da presença de uropatias associadas, um menor comprimento renal ao diagnóstico, e um RFG mais baixo ao início do acompanhamento foram fatores preditivos de pior prognóstico.

- A hipertrofia renal ocorre na maioria das unidades renais solitárias e a ausência de tal mecanismo de compensação pode indicar maior risco de lesão renal. O baixo peso e o menor comprimento renal ao nascer associaram-se ao menor crescimento do rim único.

- Os achados sugerem que crianças com RUC que apresentem também anomalias dos rins e vias urinárias associadas, baixo peso e rins pequenos ao nascimento devem ser acompanhadas clinicamente e com exames laboratoriais e ecográficos mais frequentes. Atenção especial deve ser dada aos valores iniciais de creatinina e RFG. A ocorrência de hipertrofia renal compensatória deve ser investigada ao longo do seguimento. Nossa sugestão de protocolo para seguimento dos pacientes com RUC está mostrada no fluxograma a seguir.

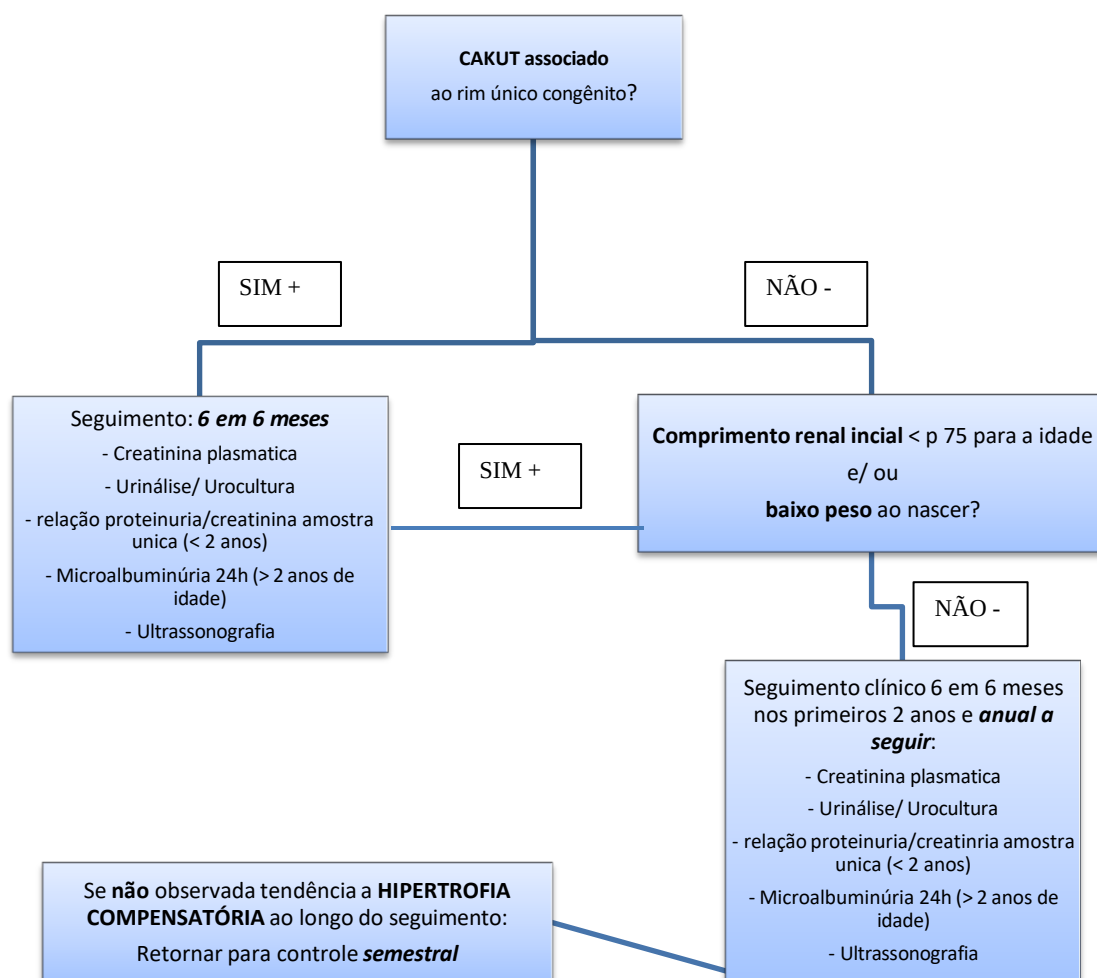
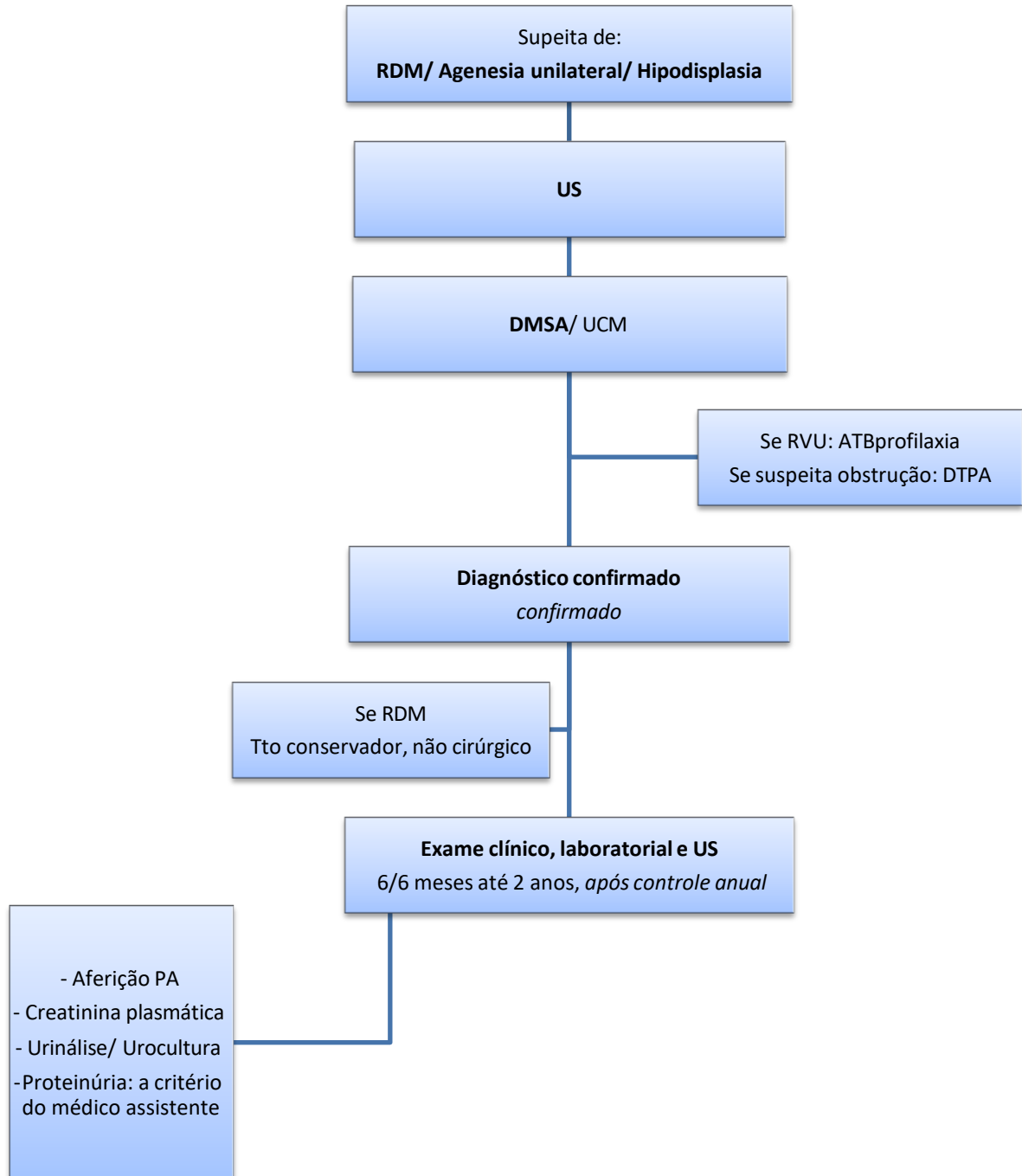


Figura. Sugestão protocolo acompanhamento para pacientes com RUC

Como perspectiva futura para nosso estudo, estamos iniciando a investigação de biomarcadores urinários nessa mesma coorte. Dos pacientes em seguimento ativo, 1/3 já tiveram suas amostras de urina coletadas. Objetiva-se buscar um método de detecção ainda mais acurado e precoce da lesão renal em pacientes com rim único funcionante congênito.

ANEXOS

Anexo A- Protocolo de seguimento do estudo



Anexo B - Parecer do Comitê de Ética

Parecer nº. ETIC 109/07

Interessado(a): Prof. Eduardo Araújo Oliveira
Depto. Pediatria
Fac. Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de maio de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **“Anomalias congênitas do trato urinário: do diagnóstico pré-natal à prevenção da doença renal crônica”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Mariza Santos Castro
Vice -Presidente do COEP-UFMG
Presidente em Exercício

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIDADE DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA CENTRO DE MEDICINA FETAL HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFMG

INFORMAÇÃO PARA CONSENTIMENTO

Nas últimas décadas, a maioria das anomalias do trato urinário tem sido diagnosticada antes do nascimento pela ultrassonografia durante a gestação. Esse diagnóstico precoce das doenças renais pode proporcionar muitos avanços na identificação e tratamento para as crianças que sofrem dessa doença. Nossa Unidade está fazendo um estudo analisando os fatores prognósticos para a evolução desfavorável da doença, incluindo a análise dos exames no pré-natal e no pós-natal. Para que este estudo seja realizado, não será necessário realizar algum exame laboratorial ou clínico que não faça parte da rotina de atendimento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica. Os exames a serem realizados são os seguintes: ultrassonografia dos rins; radiografia contrastada da uretra e bexiga; cintilografia renal. A realização desses exames tem como objetivo diagnosticar a doença e, assim, indicar o melhor tratamento. Além disso, serão realizados exames para avaliar a função renal (dosagem no sangue de ureia e creatinina) e exames de urina para diagnosticar e tratar os casos que tenham infecção na urina.

Você pode decidir agora por permitir a inclusão de seu filho no estudo. Se você decidir não participar, essa decisão não implicará qualquer alteração nos cuidados que seu filho já vem recebendo. Nós responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário.

Consentimento

Declaro que fui informado sobre o estudo e concordo com a inclusão do meu filho(a) _____. Eu entendo que os resultados deste estudo são de caráter sigiloso e somente serão usados para fins científicos. Estou ainda ciente de que esta pesquisa não acarretará aumento da permanência da criança no hospital e que caso eu me arrependa desta autorização tenho o direito de requerer a retirada do mesmo da pesquisa.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20 ____

Assinatura do responsável Assinatura do pesquisador Assinatura da testemunha

Tel: COEP/UFMG 3248-9364