RICARDO ARAUJO BRANDINA

**O impacto de alterações histológicas do parênquima renal
não-neoplásico na incidência de insuficiência renal crônica
após nefrectomia radical**

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

Programa de: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Miguel Srougi

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Brandina, Ricardo Araujo

O impacto de alterações histológicas do parênquima renal não-neoplásico na
incidência de insuficiência renal crônica após nefrectomia radical / Ricardo Araujo
Brandina. -- São Paulo, 2016.

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

Programa de Urologia.

Orientador: Miguel Srougi.

Descritores: 1.Rim 2.Carcinoma de células renais 3.Nefrectomia
4.Glomerulosclerose segmentar e focal 5.Falência renal crônica 6.Testes de função
renal

USP/FM/DBD-218/16

Ao meu pai, Dr. Lauro Brandina (in memorian), pela dedicação à vida acadêmica, pelo exemplo de como exercer uma Medicina digna, com respeito aos pacientes e, pela sua grande importância em minha formação.

À minha mãe Tereza Cristina A. Brandina, pelos exemplos que moldaram meu caráter.

À minha esposa Marcela, por todo amor, dedicação, paciência e apoio nos momentos mais importantes da minha vida.

Aos meus filhos, Caio e Manuela.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, pelas oportunidades que me proporcionou, além da amizade, incentivo, orientação e apoio, que foram constantes.

Aos meus familiares, por todo apoio, sem eles, eu não estaria aqui

À Prof. Dra Katia Ramos Moreira Leite, pela preciosa ajuda durante todo o desenvolvimento da tese

À equipe do consultório do Prof. Dr. Miguel Srougi: Enfermeira Mary Salles e secretárias Gislene Soler, Rosani Pinheiro e Rose Srougi, pelo suporte durante a execução da tese.

Ao Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Programa de pós-graduação em Urologia, pela oportunidade de desenvolver um projeto de pós-graduação.

Ao Laboratório de Investigação Médica 55 da Faculdade de Medicina da USP, pela ajuda no processamento histológico de amostra dos tecidos.

Ao Dr. Emerson Pereira Gregório, pelas discussões e pela importante contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas da Urolit, pela amizade e pelo apoio na realização deste trabalho.

Aos Profs. Drs. Marco Arap, Alberto Azoubel Antunes e à Prof. Dra. Kátia Ramos Moreira Leite, pelas valiosas críticas e sugestões pertinentes durante o exame de qualificação, que muito enriqueceram meu trabalho.

À Sra. Eliza de Arruda Cruz da Silva, secretária da Pós-Graduação da Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo zeloso trabalho, atenção e disponibilidade em todas as etapas percorridas nesta pós-graduação.

A todos os amigos

Obrigado!

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Considerações gerais	2
1.2 Nefrectomia radical	2
1.3 Insuficiência renal crônica.....	3
1.4 Avaliação da função renal.....	4
1.5 Avaliação histopatológica.....	6
1.6 Glomerulosclerose e função renal	8
1.7 Justificativa	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo primário.....	11
2.2 Objetivo secundário	11
3 MÉTODOS.....	13
3.1 Desenho do estudo.....	13
3.2 População estudada	13
3.3 Coleta de dados.....	14
3.4 Avaliação da função renal.....	15
3.5 Análise histopatológica	16
3.6 Análise estatística	19
4 RESULTADOS	22
4.1 Análise descritiva dos 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical	22
4.2 Taxa de filtração glomerular estimada pré e pós-operatória.....	24
4.3 Análise univariada do Impacto das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e histológicas sobre o desenvolvimento de insuficiência renal crônica nos pacientes submetidos à nefrectomia radical	27

4.4 Análise multivariada do Impacto das variáveis histopatológicas, demográficas, clínicas e laboratoriais sobre o aparecimento de insuficiência renal crônica nos pacientes submetidos à nefrectomia radical.	29
5 DISCUSSÃO.....	31
6 CONCLUSÕES.....	39
7 REFERÊNCIAS	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AS	Arteriosclerose
AT	Atrofia tubular
CCI	Índice de comorbidade de Charlson
CCR	Carcinoma de células renais
DM	Diabetes mellitus
FI	Fibrose intersticial
GS	Glomerulosclerose
HA	Hipertensão arterial
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IRC	Insuficiência renal crônica
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação, estadiamento e plano de ação da IRC de acordo com a diretriz K/DOQI.....	4
Tabela 2	Fórmulas para estimar a taxa de filtração glomerular.	6
Tabela 3	Características das variáveis categóricas dos 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical.	22
Tabela 4	Características das variáveis contínuas dos 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical.	23
Tabela 5	Correlação da porcentagem de queda da TFGe (%) com a idade pré-operatória (anos), índice de comorbidade de Charlson (CCI) e glomerulosclerose (GS) nos pacientes 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical.	25
Tabela 6	Análise univariada do impacto das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e histológicas sobre o desenvolvimento de Insuficiência renal crônica após nefrectomia radical.	28
Tabela 7	Análise multivariada do impacto de variáveis histológicas, demográficas, clínicas e laboratoriais sobre o aparecimento de IRC.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Recomendação dos parâmetros a serem analisados em peças cirúrgicas de nefrectomia radical pelo Colégio Americano de Patologistas.	8
Figura 2	Esquema do desenho do estudo: Caso-controle aninhado.	13
Figura 3	Lâminas dos cortes do parênquima renal não-neoplásico de um rim removido por carcinoma renal.....	17
Figura 4	Classificação da arteriosclerose de acordo com o grau de oclusão arteriolar: a: $\leq 25\%$, b: $25-50\%$ e c $>50\%$	18
Figura 5	Lâmina com coloração HE (aumento 100X): Presença de tireoidização do rim. Atrofia tubular com conteúdo colóide (seta serrilhada), glomerulosclerose (*) e fibrose intersticial (FI) com infiltrado inflamatório importante.....	18
Figura 6	Lâmina com coloração HE (aumento 100X): Presença de glomérulo com alteração inicial, com espessamento da capsula de Bowman (1), glomérulo com hialinização e esclerose importante (2), arteriosclerose, com espessamento da parede do vaso (3) e atrofia tubular (4).	19
Figura 7	Diagrama Dot & line demonstrando evolução individual pré e pós-operatória da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em $\text{ml}/\text{minuto}/1.73\text{m}^2$ e pacientes que evoluíram para insuficiência renal crônica (IRC) após a nefrectomia radical.	24
Figura 8	Diagrama de dispersão com a linha de regressão da correlação entre idade pré-operatória e percentual de queda da taxa de filtração glomerular estimada.	25
Figura 9	Diagrama de dispersão com a linha de regressão da correlação entre índice de comorbidade de Charlson e percentual de queda da taxa de filtração glomerular estimada.	26
Figura 10	Diagrama de dispersão com a linha de regressão da correlação entre glomerulosclerose e percentual de queda da taxa de filtração glomerular estimada.	26

RESUMO

Brandina RA. *O impacto de alterações histológicas do parênquima renal não neoplásico na incidência de insuficiência renal crônica após nefrectomia radical* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

INTRODUÇÃO: A nefrectomia radical está associada com algum grau de comprometimento da função do rim remanescente em pacientes com câncer renal. A etiologia da insuficiência renal crônica (IRC) nesses casos é complexa, tem prevalência relativamente alta e existem poucas alternativas terapêuticas quando ela se estabelece. Métodos que permitem prever o aparecimento desse quadro e possibilitem condutas terapêuticas que minimizem e retardem a perda de função renal são altamente desejáveis.

OBJETIVOS: Em pacientes submetidos à nefrectomia radical: 1. Objetivo primário: Avaliar o impacto de alterações do parênquima renal não neoplásico, dados demográficos, clínicos e laboratoriais sobre o desenvolvimento de insuficiência renal crônica. 2. Objetivo secundário: Correlacionar alterações do parênquima renal não neoplásico, dados demográficos, clínicos e laboratoriais com a variação da taxa de filtração glomerular estimada pré e pós-operatória.

MÉTODOS: Foram selecionados 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical por quadros de carcinoma de células renais. Nesses casos, procedeu-se a análise histológica do parênquima renal não neoplásico e as alterações encontradas foram correlacionadas com o aparecimento subsequente de IRC. Para avaliação da função renal, foi utilizada a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) por meio da fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) pré-operatória e última consulta. O estado do parênquima renal não neoplásico foi avaliado por meio de parâmetros histológicos: 1. Presença de glomerulosclerose, calculada pelo número total de glomérulos escleróticos dividido pelo número total de glomérulos avaliados, e expressa em porcentagem e presença de glomérulos hialinizados; 2. Alterações vasculares com a presença de arteriolasclerose. A extensão da oclusão arterial foi quantificada em três grupos: menos de 25%, 26% a 50% e acima de 50%. 3. Presença de fibrose intersticial e atrofia tubular. O impacto destas alterações no comportamento da função renal foi avaliado por meio do desenvolvimento IRC, definida com uma TFGe menor que 60ml/minuto/1,73m² na avaliação mais recente e de acordo com os protocolos do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*.

RESULTADOS: Após um seguimento médio de 49,06 meses, foi observado uma queda média de 26,52% na função renal nos pacientes submetidos à nefrectomia radical. Trinta e cinco dos 65 pacientes evoluíram para IRC. Em uma análise univariada, presença de glomerulosclerose (OR=3,8), arteriosclerose (OR=3.3), fibrose intersticial (OR=3.8), hipertensão arterial (OR=3.7),

Diabetes Mellitus (OR=11.6) e idade maior que 60 anos (OR=3.4) associaram-se à evolução para IRC ($p<0.05$). Em uma regressão logística multivariada, índice de comorbidade de Charlson (OR= 2,3), GS (OR= 1,2) e TFG_e pré-operatória (OR= 0,96) foram estatisticamente significantes. Para cada 2,5% de aumento de alterações glomérulos, houve uma diminuição percentual de 28% da TFG_e. CONCLUSÕES: Alterações histológicas do parênquima renal não neoplásico e parâmetros clínicos podem ser utilizados para prever pacientes que evoluirão para IRC após uma nefrectomia radical.

Descritores: rim; carcinoma de células renais; nefrectomia; glomerulosclerose segmentar e focal; falência renal crônica; testes de função renal.

ABSTRACT

Brandina RA. *Histologic abnormalities in non-neoplastic renal parenchyma and the risk of chronic kidney disease following radical nephrectomy* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2016.

INTRODUCTION: Radical nephrectomy is inevitably associated with a variable renal function decrease. Chronic Kidney disease (CKD) is highly prevalent and there are few options for treatment in end stage CKD. The goal, as urologist, should be on optimizing renal function after surgery and not just avoiding dialysis. **OBJECTIVES:** In patients submitted to radical nephrectomy: 1. Primary objective: Assess the association of histopathological parameters in non-neoplastic renal parenchyma with new onset chronic kidney disease after surgery. 2. Secondary objective: Assess the association of demographic and clinical parameters with new onset chronic kidney disease after surgery. **METHODS:** Data were extracted from 65 patients who underwent radical nephrectomy. Using The MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula, we calculated the estimated glomerular filtration rate preoperatively and at last follow-up. The study end point was development of CKD, defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60ml/minute/1,73m². A renal pathologist assessed three histological features in the nonneoplastic parenchyma, including global glomerulosclerosis, arteriosclerosis, interstitial fibrosis and tubular atrophy. For glomerulosclerosis assessment, the percent of affected glomeruli was determined. Arteriosclerosis or the extent of arterial luminal occlusion was graded into three groups, including 1-0% to 25%, 2-26% to 50% and 3-greater than 50%. Interstitial fibrosis and tubular atrophy were evaluated as absent/present. **RESULTS:** After a mean follow-up of 49,06 months, the eGFR rate decreased 26,52% after radical nephrectomy. Thirty five patients developed CKD. In a univariate analysis, the incidence of CKD was associated with glomerulosclerosis (OR=3,8), interstitial fibrosis (OR=3,8), arteriosclerosis (OR=3,3), hypertension (OR=3,7), Diabetes Mellitus (OR=11,6) and age (OR=3,4) after surgery. In a multivariate analysis, Charlson comorbidity index (OR= 2,3), glomerulosclerosis (OR= 1,2) and baseline eGFR(OR= 0,96) were associated with new onset CKD after radical nephrectomy. For each 2,5% increase in glomerular abnormality the eGFR rate decreased 28% from baseline. **CONCLUSIONS:** Histologic findings in the nonneoplastic tissue, in addition to clinical parameters, can be used to predict which patients are more likely to develop CKD after radical nephrectomy.

Descriptors: kidney; carcinoma, renal cell; nephrectomy; glomerulosclerosis, focal segmental; kidney failure, chronic; kidney function tests.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

Como consequência da remoção cirúrgica de um rim, alguns pacientes poderão desenvolver insuficiência renal crônica (IRC)¹. A diminuição da função renal deve-se à perda de parênquima renal e, em parte, por lesão de hiperfiltração compensatória dos glomérulos remanescentes, desenvolvimento de hipertensão arterial (HA) e proteinúria².

Essas alterações são mais evidentes após a nefrectomia radical. Tais pacientes apresentam maior comprometimento da função renal após a cirurgia e um risco maior de IRC, quando comparados aos pacientes submetidos à nefrectomia parcial³.

As implicações clínicas da perda de função renal estão associadas a maiores taxas tardias de hospitalização, eventos cardiovasculares e morte⁴.

A sobrevida média de 5 anos em paciente submetidos à nefrectomia radical para tratamento de carcinoma de células renais (CCR) em estádios iniciais é maior que 90%⁵. Em comparação, a maioria dos pacientes com IRC terminal tratada com diálise não sobreviverá mais do que 5 anos⁶. Com base nesta estatística, um paciente com CCR localizado tratado e com IRC terminal tem maior risco de falecer por complicações inerentes ao comprometimento renal. A identificação precoce e o tratamento preventivo adequado de pacientes propensos à IRC é, portanto, muito importante sob o ponto de vista clínico.

1.2 Nefrectomia radical

A detecção incidental de tumores renais menores que 7 cm tem aumentado nos últimos anos e é, atualmente, um cenário comum para o urologista⁷⁻⁹.

As opções para tratamento dos tumores com menor dimensão incluem nefrectomia parcial e terapias ablativas. Para tumores muito volumosos e situações nas quais uma nefrectomia parcial não é tecnicamente factível, a nefrectomia radical (NR) torna-se uma opção terapêutica^{10,11}.

1.3 Insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica tem caráter progressivo e é considerada um problema de saúde pública por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. O crescente número de casos e a alta taxa de mortalidade nos estágios avançados da doença impulsionaram estudos sobre a prevenção, o diagnóstico precoce e as melhorias no tratamento dessa patologia¹².

Em 1950, foi fundada nos Estados Unidos uma entidade filantrópica e voluntária, a *National Kidney Foundation* (NKF), que tinha como missão prevenir doenças renais e melhorar a qualidade de vida de pacientes e familiares atingidos pelo problema. Diretrizes científicas baseadas nas melhores evidências para o diagnóstico e tratamento das doenças renais são constantemente publicadas pela NKF e, em 2002, foi elaborada uma diretriz para avaliação, classificação e estratificação dos quadros de IRC conhecida como K/DOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines*¹³.

A Tabela 1 mostra a classificação e o estadiamento da IRC propostos pela diretriz K/DOQI, que se baseia em lesão renal definida por alterações nos marcadores laboratoriais e pelo nível de função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG). Com base nessa definição, a IRC estaria caracterizada quando a TFG é inferior a 60mL/min/1,73m² ou quando a TFG é superior a 60mL/min/1,73 m², mas associada a, pelo menos, um marcador de lesão renal, como a proteinúria, presente há mais de três meses.

Tabela 1 - Classificação, estadiamento e plano de ação da IRC de acordo com a diretriz K/DOQI.

Estágio de IRC	TFG (mL/min/1,73m ²)	Descrição	Plano de ação
1	≥90	Lesão renal com TFG normal	Tratamento de comorbidades, diminuir progressão, reduzir risco de doença cardiovascular
2	89-60	IRC leve com lesão renal	Estimar progressão
3*	59-30	IRC moderada	Avaliação e tratamento de complicações
4	29-15	IRC severa	Preparação para transplante renal
5	≤15	Falência renal	Transplante renal (Se uremia presente)

*Definição de insuficiência renal crônica

IRC: Insuficiência renal crônica

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

1.4 Avaliação da função renal

A característica indispensáveis para que uma substância seja usada como marcador da filtração glomerular é a de que ela seja 100% filtrada, não seja reabsorvida, nem secretada pelos túbulos renais, que sua concentração no meio interno seja mantida constante, só variando em função da taxa de filtração glomerular do plasma¹⁴.

O clearance de insulina é considerado padrão-ouro para a avaliação da TFG, apesar de ser uma dosagem laboratorial complexa, de alto custo, de difícil obtenção e de aplicabilidade limitada. A insulina administrada ao paciente é completamente filtrada pelo glomérulo e não sofre reabsorção nem secreção tubular, tornando-se um marcador eficiente de filtração glomerular. Mas, pela complexidade e pelo alto custo do método, ele é mais utilizado como ferramenta de pesquisa^{15,16}.

A determinação laboratorial da creatinina sérica é, atualmente, muito utilizada na prática clínica como marcador da função renal. Ela é um marcador endógeno de filtração glomerular, já que é produto do metabolismo da creatina e da fosfocreatina no músculo esquelético, formada, constantemente, durante o dia. A creatinina é livremente filtrada

nos glomérulos, sofre reabsorção tubular insignificante, mas até 15% pode ser ativamente secretada pelos túbulos renais. Já que a produção endógena de creatinina é diretamente proporcional à massa muscular, sua dosagem laboratorial como marcador da TFG pode se tornar limitada. Além disto, alguns autores consideram que os níveis séricos de creatinina não são marcadores sensíveis da função renal real em doença renal crônica. É necessária uma redução superior a 50% na filtração glomerular antes de ocorrer um aumento na creatinina sérica. Além disso, a produção de creatinina varia conforme altura, idade, raça, sexo e superfície corpórea devido à massa muscular e ao metabolismo diferencial; sua determinação também pode ser afetada por fatores independentes da filtração glomerular, como dieta, drogas e diferenças de métodos laboratoriais¹⁷.

Na prática clínica, a função renal, geralmente, é estimada. A chamada taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é avaliada por meio da determinação laboratorial de marcadores endógenos, como a concentração de creatinina sérica e por meio do clearance de creatinina (CICr), calculado após coleta de urina de 24 horas. A avaliação da TFGe é vital para o diagnóstico e tratamento de pacientes com IRC, e os valores obtidos permitem predizer riscos de complicações na IRC e realizar ajustes terapêuticos. O acompanhamento da doença por meio da TFGe é fundamental também para manter a qualidade de vida dos pacientes, pois, no estágio final da doença, a diálise e o transplante renal são alternativas terapêuticas que os beneficiam. Idosos podem apresentar a filtração glomerular diminuída como parte do processo do envelhecimento do organismo e, nesse grupo de indivíduos, torna-se difícil diferenciar reduções relacionadas com a idade ou com IRC. Por isto, a idade deve ser sempre considerada ao se avaliar a função renal por meio de estimativas da TFGe^{13,14}.

A TFGe pode ser avaliada pelo clearance de substâncias endógenas, como a creatinina, lembrando que ela sofre várias interferências, como discutido anteriormente. Para contornar essas limitações, várias fórmulas

têm sido propostas para estimativa da TFG, por meio de variáveis como concentração de creatinina sérica, idade, sexo e superfície corporal¹⁸.

As fórmulas mais comumente utilizadas para estimar a TFG em adultos são a Cockcroft-Gault e MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease* (Tabela 2)¹⁹⁻²¹.

Tabela 2 - Fórmulas para estimar a taxa de filtração glomerular.

Estudo, ano (referência)	Nome da fórmula	Unidade	Fórmula
Cockcroft, 1976 ¹⁹	Cockcroft–Gault	CICr em mL/min	$\frac{(140 - \text{age}) \times \text{peso}}{(72 \times \text{Cr})} \times 0.85 \text{ (se mulher)}$ Cr em mg/dL
Levey et al., 1999 ²⁰	MDRD 6 variáveis	TFG em mL/min/1,73 m ²	$\frac{170 \times \text{Cr}^{-0.999} \times \text{idade}^{-0.176}}{1.180 \text{ (se negro)}} \times 0.762 \text{ (se mulher)} \times \text{U}^{-0.170} \times \text{albumina}^{0.318}$
Levey et al., 2006 ²¹	MDRD 4 variáveis	TFG em mL/min/1,73 m ²	$\frac{186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203}}{0.742 \text{ (se mulher)}} \times 1,210 \text{ (se negro)}$

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

CICr: Clearance de creatinina

TFG: Taxa de filtração glomerular

Cr: creatinina sérica

1.5 Avaliação histopatológica

A avaliação histopatológica de uma peça cirúrgica de nefrectomia radical geralmente está focada no tumor, incluindo seu grau de diferenciação celular, estadiamento, margem cirúrgica, comprometimento linfonodal, entre outras características. O parênquima renal não neoplásico, por meio da análise de lesões inespecíficas, como alterações glomerulares, tubulointersticiais e vasculares, geralmente, não é descrito nos relatórios anatomopatológicos²². Henriksen *et al.* revisaram 246 lâminas de peças de nefrectomia radical com foco na análise do parênquima renal normal. Foram encontrados 24 casos com alterações significativas, como glomerulopatia diabética. Em cerca de 90% dos casos essas alterações não foram identificadas na análise inicial²³.

A importância do estudo do parênquima renal não neoplásico pode ter grande relevância clínica. Alguns estudos já demonstraram uma associação de glomeruloesclerose e arteriosclerose com carcinoma de células renais, e a presença dessas alterações não pode ser ignorada no seguimento dos pacientes submetidos à nefrectomia^{24,25}.

Ademais, condições específicas, como nefropatia diabética, podem causar comprometimento adicional da função renal e são passíveis de serem analisadas em estudos histopatológicos do parênquima renal não neoplásico. Outras vezes, alterações inespecíficas que podem comprometer a função renal são identificadas, incluindo-se aqui quadros de glomeruloesclerose (GS), arteriosclerose (AT), alterações tubulares ou fibrose intersticial (AT/FI). Levando-se em conta que lesões renais no parênquima renal indicam a provável presença das mesmas lesões no rim contralateral, é fácil compreender que a identificação de pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de IRC após nefrectomia é extremamente relevante. Obviamente, o tratamento precoce dessas anormalidades poderia prevenir ou atrasar o aparecimento de IRC²⁶.

Em decorrência, desde janeiro de 2010, o protocolo do Colégio Americano de Patologistas passou a incluir na análise de espécimes de nefrectomia, informações pertinentes ao parênquima renal não neoplásico (Figura 1)²⁷.

Figura 1 – Recomendação dos parâmetros a serem analisados em peças cirúrgicas de nefrectomia radical pelo Colégio Americano de Patologistas.

1.6 Glomerulosclerose e função renal

Estudos que avaliam o impacto das alterações histopatológicas do parênquima não neoplásico no comprometimento da função renal após nefrectomia unilateral ainda são escassos e limitados, pelo pouco tempo de seguimento ou número insuficiente de pacientes.

Gautam *et al.* detectaram uma queda de 31% da TFGe de pacientes submetidos à nefrectomia radical após a cirurgia. Estes autores analisaram o impacto de alterações histopatológicas do parênquima renal não acometido pelo tumor na função renal. Para cada 10% dos glomérulos envolvidos por glomerulosclerose no parênquima renal não neoplásico, verificou-se uma queda de 9% da TFGe. Entretanto, o número limitado de pacientes para avaliação (n=58) impediu que se avaliasse a influência de outras comorbidades, como HA ou DM na diminuição da função renal. Além disso, o tempo de seguimento de apenas 19,7 meses foi outro fator limitante para avaliação tardia da função renal²².

Bijol *et al.* demonstraram que pacientes com mais de 20% de unidades com glomeruloesclerose ou casos com glomeruloesclerose diabética difusa avançada são importantes preditores da diminuição da creatinina sérica seis meses após cirurgia. No entanto, essas conclusões são limitadas pelo uso de parâmetro menos apurado de avaliação da função renal (creatinina sérica) e pelo tempo de seguimento de apenas seis meses, muito curto para demonstrar alterações definitivas da função renal²⁶.

1.7 Justificativa

Pacientes com neoplasias renais são frequentemente submetidos à nefrectomia radical e alguns destes pacientes apresentam graus discretos de IRC e tendem a piorar após a cirurgia²⁸. A IRC costuma ser multifatorial e existem poucas alternativas terapêuticas quando ela evolui para seu estágio final. Nesse contexto, é dever dos urologistas lutarem por uma otimização da função renal após a nefrectomia com o objetivo de reduzir a evolução do paciente para situações mais graves, tornando necessária a diálise crônica ou o transplante, aumentando o risco de óbito por complicações cardiovasculares. Com estas ideias, foi desenvolvido o presente estudo, que procurou definir a presença de alterações histológicas no parênquima renal não neoplásico de pacientes submetidos à nefrectomia radical, alterações essas que poderiam indicar maior propensão ao aparecimento de IRC. Nesses casos, a introdução de tratamentos preventivos poderia minimizar ou evitar a perda da função renal e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a associação de alterações histológicas (alterações glomerulares, vasculares e fibrointersticiais) do tecido renal não-neoplásico, assim como dados demográficos, clínico e laboratoriais com o desenvolvimento de IRC em pacientes submetidos à nefrectomia radical.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar a correlação de alterações histológicas (alterações glomerulares, vasculares e fibrointersticiais) do tecido renal não-neoplásico, assim como dados demográficos, clínico e laboratoriais com a variação da TFG_e pré e pós-operatória em pacientes submetidos à nefrectomia radical.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo caso-controle aninhado (Figura 2). É um tipo especial de estudo caso-controle em que casos e controles são escolhidos a partir de uma coorte previamente formada, na qual algumas informações sobre exposições já se encontram disponíveis permitindo, assim, assegurar uma maior comparabilidade dos grupos. Informações adicionais são coletadas e analisadas no momento da seleção de casos e controles²⁹.

Figura 2 – Esquema do desenho do estudo: Caso-controle aninhado.
IRC: Insuficiência renal crônica

3.2 População estudada

O estudo envolveu pacientes submetidos à nefrectomia radical aberta unilateral, por um único cirurgião, no Hospital Sírio Libanês (São Paulo, SP), no período de maio de 1999 a outubro de 2006, com peças cirúrgicas

disponíveis para análise histopatológica e com, pelo menos, seis meses de seguimento pós-operatório. Foram excluídos da análise pacientes submetidos à nefrectomia bilateral, nefrectomia unilateral em rim único, nefrectomia parcial, casos com insuficiência renal crônica (TFGe $<60\text{ml/min/1,73m}^2$) pré-operatória ou doença metastática.

3.3 Coleta de dados

Após aprovação do comitê de ética (CAAE 00766712.8.0000.0065) e consentimento informado, foram selecionados 222 pacientes submetidos à nefrectomia radical aberta. As informações destes pacientes foram revisadas por meio de análise retrospectiva dos prontuários médicos. Dados clínicos e demográficos pré-operatórios foram tabelados, incluindo idade, sexo, raça (definido como negro ou não negro) e a presença de comorbidades, consideradas da seguinte forma:

- a) Tabagismo: História pregressa ou em atividade.
- b) Doença arterial coronariana: História de angina, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC).
- c) Hipertensão arterial: Paciente em uso de medicação anti-hipertensiva ou com PAS $\geq$ 140mmHg ou PAD $\geq$ 90mmHg.
- d) Diabetes mellitus: Incluindo casos do tipo 1 ou 2 (Uso de hipoglicemiante ou insulina).
- e) Hipercolesterolemia: Definido como colesterol sérico $> 200\text{mg/dL}$.
- f) Doença reumática: Presença de artrite reumatóide, artrite, fibromialgia, gota ou lúpus.
- g) Litíase renal: Presença ou história de cálculo renal, história de litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) ou tratamento endoscópico (ureterorrenolitotripsia ou colocação ureteroscópica de duplo J).

- h) Doença pulmonar: Presença de asma, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar ou história de tromboembolismo pulmonar.
- i) Doença gastrointestinal: Presença de hepatopatia, doença intestinal inflamatória, úlcera gástrica ou duodenal, gastrite, pancreatite ou diverticulite.
- j) Doenças hematológicas: Presença de doença mieloproliferativa, coagulopatias, leucemia, linfoma ou mieloma.
- l) Doenças endócrinas: Presença de distireoidismo, hiperaldosteronismo ou síndrome de Cushing (DM foi excluída desta categoria).
- m) Doenças psiquiátricas: Presença de distúrbio de humor, demência, neurose ou psicose.
- n) Outras doenças malignas: Presente ou ausente.

Com o objetivo de comparação de comorbidades, utilizamos o índice de comorbidade de Charlson corrigido pela idade (ICC), um sistema padrão de classificação validado que utiliza um sistema de pontuação baseado na presença ou ausência de cada uma das 19 variáveis, podendo ter um *score* de 1 a 37³⁰.

Da amostra inicial de 222 pacientes, vinte e quatro pacientes foram excluídos pelos diversos critérios citados acima e 10 por falta de informações relacionadas aos níveis de creatinina sérica pré ou pós-operatória. Cento e um pacientes não tinham material histopatológico disponível. A amostra final consistiu de 65 pacientes.

3.4 Avaliação da função renal

A função renal foi avaliada por meio do cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela equação MDRD- 4 variáveis (*Modification of Diet in Renal Disease*) segundo os guidelines da *National Kidney*

Foundation (NKF). Esta equação leva em consideração creatinina sérica, idade, sexo e raça, e é corrigida pela superfície corpórea. Os resultados expressos em ml/minuto/1.73m²^{213,21}:

$$\text{Equação MDRD} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{Idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,212 \text{ se negro}).$$

Foram utilizados os valores das creatininas séricas pré-operatórias (até 30 dias antes da cirurgia) e em todas as visitas ambulatoriais pós-operatórias. O tempo de seguimento foi definido pelo tempo entre a última e a primeira dosagem da creatinina sérica.

O comprometimento da função renal foi avaliado por meio do percentual de queda da TFGe após a cirurgia e pelo desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC), definido com uma TFGe menor que 60ml/minuto/1,73m² baseado na medida da creatinina mais recente de acordo com os protocolos do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)¹³.

3.5 Análise histopatológica

Peças cirúrgicas conservadas de pacientes submetidos à nefrectomia radical foram utilizadas. A coloração hematoxilina-eosina (HE) foi empregada para avaliação das lâminas. Os fragmentos do parênquima renal não neoplásico foram analisados o mais distante possível do tumor para evitar qualquer impacto tumoral secundário no parênquima normal. As peças cirúrgicas foram avaliadas por uma única patologista, Dra. Kátia Ramos Moreira Leite, com experiência em uro-patologia, sem conhecimento prévio das informações clínicas, analisando, detalhadamente, alterações glomerulares, vasculares e fibrointersticiais (Figuras 3 a 6).

Os três parâmetros histopatológicos específicos analisados foram:

1. Glomerulosclerose: Percentual de glomerulosclerose, calculado pelo número total de glomérulos escleróticos dividido pelo número total de glomérulos avaliados (n=100), expresso em porcentagem.
2. Alterações vasculares: Presença de arteriosclerose. A extensão da oclusão arterial foi dividida em 3 grupos (1- menos de 25%, 2- 26% a 50%, 3- acima de 50%).
3. Outras alterações: Presença de fibrose intersticial e/ou atrofia tubular (presente ou ausente).

Um parênquima renal normal foi definido como: 1. Glomerulosclerose $\leq$ 5%, 2. Arteriosclerose $<25\%$ e 3. Ausência de fibrose intersticial ou atrofia tubular.

Figura 3 - Lâminas dos cortes do parênquima renal não-neoplásico de um rim removido por carcinoma renal. Coloração HE, aumento 100X (a, b) e 200X (c). a: Glomérulo normal (1), glomérulo com esclerose (2) e atrofia tubular (Seta serrilhada) - aumento 100X. b: Presença de 4 glomérulos com esclerose (*), com infiltrado inflamatório importante (seta contínua) e atrofia tubular (seta serrilhada). c: Glomérulo hialinizado (*) e atrofia tubular (seta serrilhada).

Figura 4 – Classificação da arteriosclerose de acordo com o grau de oclusão arteriolar: a: $\leq 25\%$, b: 25-50% e c $>50\%$.

Figura 5 – Lâmina com coloração HE (aumento 100X): Presença de tireoidização do rim. Atrofia tubular com conteúdo colóide (seta serrilhada), glomerulosclerose (*) e fibrose intersticial (FI) com infiltrado inflamatório importante.

Figura 6 - Lâmina com coloração HE (aumento 100X): Presença de glomérulo com alteração inicial, com espessamento da capsula de Bowman (1), glomérulo com hialinização e esclerose importante (2), arteriosclerose, com espessamento da parede do vaso (3) e atrofia tubular (4).

3.6 Análise estatística

Toda a análise estatística foi realizada considerando $p < 0,05$ como sendo estatisticamente significante e com intervalo de confiança de 95%.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias, mínima, máxima e desvio padrão. Variáveis que não apresentaram uma distribuição normal pelo teste de D'Agostino-Pearson. Foram utilizados para análise estatística testes não paramétricos. Para comparar dois grupos independentes, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney U*, para amostras pareadas, foi aplicado o teste de *Wilcoxon* e para correlações o teste de *Spearman*. Para análise estatística das variáveis categóricas, foi utilizado o teste de χ^2 , com cálculo da razão de chances (OR).

Um modelo de análise de regressão logística multivariada (MRLM) foi utilizado para avaliar o impacto de diferentes variáveis sobre o desenvolvimento de insuficiência renal crônica. Como método de seleção das variáveis, utilizou-se a regressão *stepwise*, considerando como significativo $p < 0,05$ e remoção das variáveis do modelo quando $p > 0,10$. O MRLM permitiu calcular a probabilidade preditiva de IRC para cada paciente, individualmente.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa Medcalc for Windows version 9.5.2.0 (*Medcalc Software*, Mariakerke, Belgium).

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva dos 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical

Na Tabela 3, apresentamos as variáveis categóricas em frequência e seus percentuais. Na Tabela 4, apresentamos os valores para as variáveis contínuas.

A média de seguimento foi de $49,06 \pm 41,55$ meses.

Dezenove pacientes (29,2%) apresentaram um parênquima renal não neoplásico normal. Trinta e um pacientes (47,7%) apresentaram AS grau >1 e 39 (60%) apresentaram FI. A média de GS encontrada foi de 4,05% nas espécimes estudadas.

Tabela 3 - Características das variáveis categóricas dos 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Medida	Grupo	n	%
Sexo	Masculino	55	84,6
	Feminino	10	15,4
DM	Presente	11	16,9
	Ausente	54	83,1
HAS	Presente	28	43,1
	Ausente	37	56,9
Tipo histológico	CCR células claras	47	73,4
	CCR papilífero	13	20,3
	CCR cromóforo	4	6,2
Grau do tumor	1	10	16,4
	2	26	42,6
	3	25	41
Estadiamento	I	42	65,6
	II	8	12,5
	III	14	21,9
Lado do tumor	Direito	37	56,9
	Esquerdo	28	43,1
Arteriosclerose	1	34	52,3
	2	12	18,5
	3	19	29,2
Fibrose intersticial	Presente	39	60,0
	Ausente	26	40,0

CCR: Carcinoma de células renais

HA: hipertensão arterial

DM: Diabetes mellitus

Tabela 4 – Características das variáveis contínuas dos 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Variável Contínua	Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3	Média	Desvio Padrão	p ¹
Idade pré-operatória (anos)	32	78	49,75	56	75,66	57,15	11,23	0,3335
Creatinina pré-operatória (mg/dl)	0,50	1,20	0,8	0,96	1,10	0,95	0,185	0,27
TFGe pré-operatória (ml/min/1,73m ²)	63	179	70,75	86	95	87,46	21,29	<0,001
Tempo de seguimento (meses) ²	6,93	173,60	15,35	34,80	64,11	49,06	41,55	0,0004
Creatinina pós-operatória (mg/dl)	0,67	2,32	1	1,28	1,43	1,28	0,35	0,0264
TFGe pós-operatória (ml/min/1,73m ²)	30	102	48,75	59,50	75,50	63,35	17,62	0,22
Quantidade da queda da TFGe no pós-operatório (ml/min/1,73m ²)	-17,00	125	12	21	34	24,11	20,16	<0,0001
Queda da TFGe no pós-operatório (%)	-22,08	69,83	14,93	26,37	40,89	26,52	16,96	0,8104
Glomeruloesclerose (%)	0	25	0	2	6	4,05	6	<0,0001
Índice de comorbidade de Charlson corrigido	2	6	3	4	4	3,55	1,06	0,5223
Tamanho do tumor (cm)	2	12	3,775	5	6,55	5,43	2,42	0,004

TFGe= Taxa de filtração estimada

1 Teste de D'Agostino-Pearson para avaliação da normalidade da amostra (p > 0,05= amostra normal).

2 Tempo decorrido entre a última e a primeira creatinina dosada nos pacientes.

Q1: Quartil 25%

Q3: Quartil 75%

4.2 Taxa de filtração glomerular estimada pré e pós-operatória

A evolução da função renal foi avaliada pela TFGe MDRD pós-operatória menos a pré-operatória. A Tabela 4 apresenta as médias da TFGe MDRD nos dois momentos. A Figura 7 apresenta as evoluções individuais das TFGe MDRD de todos os pacientes.

O primeiro fator a ser demonstrado é que a maioria dos pacientes teve uma diminuição da TFGe após cirurgia de nefrectomia radical. Dos 65 pacientes, 61 apresentaram diminuição da TFGe, dois pacientes mantiveram as mesmas taxas e dois pacientes tiveram aumento da TFGe após cirurgia (um paciente apresentou aumento de $17 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ e outro de $2 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$). Após cirurgia de nefrectomia radical, os pacientes apresentaram uma significativa queda da TFGe ($p < 0,0001$) com uma média de $24,11 \pm 20,16 \text{ ml/minuto}/1,73\text{m}^2$, o que correspondeu a uma diminuição média percentual de $26,52 \pm 16,96\%$ na TFGe.

Trinta e cinco dos 65 pacientes (53,8%) evoluíram para IRC (TFGe $< 60 \text{ ml/minuto}/1,73\text{m}^2$) após a nefrectomia radical.

Figura 7 – Diagrama Dot & line demonstrando evolução individual pré e pós-operatória da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em $\text{ml/minuto}/1,73\text{m}^2$ e pacientes que evoluíram para insuficiência renal crônica (IRC) após a nefrectomia radical.

Os pacientes deste estudo apresentaram uma variação grande de suas TFGe pré-operatória (63-179 ml/minuto/1.73m²). Alguns já apresentavam uma TFGe próximo a 60 ml/minuto/1.73m² antes da cirurgia, o que poderia justificar um risco maior de desenvolvimento de IRC pós-operatório. Portanto, uma correlação de idade pré-operatória, CCI e GS com o percentual de queda de função renal, foi, inicialmente, realizada pelo teste de *Spearman* (Tabela 5). Estas variáveis apresentaram uma correlação linear positiva com o percentual de queda da TFGe (Figuras 8 a 10).

Tabela 5 - Correlação da porcentagem de queda da TFGe (%) com a idade pré-operatória (anos), índice de comorbidade de Charlson (CCI) e glomerulosclerose (GS) nos pacientes 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Correlação	Coefficiente de correlação (r)	Intervalo de Confiança de 95%	Valor de p
Queda da TFGe (%) x Idade	0,396	0,168 – 0,584	0,0015
Queda da TFGe (%) x CCI	0,447	0,228 – 0,623	0,0003
Queda da TFGe (%) x GS	0,271	0,0289 – 0,483	0,0302

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada MDRD

Figura 8 – Diagrama de dispersão com a linha de regressão da correlação entre idade pré-operatória e percentual de queda da taxa de filtração glomerular estimada.

Figura 9 - Diagrama de dispersão com a linha de regressão da correlação entre índice de comorbidade de Charlson e percentual de queda da taxa de filtração glomerular estimada.

Figura 10 - Diagrama de dispersão com a linha de regressão da correlação entre glomerulosclerose e percentual de queda da taxa de filtração glomerular estimada.

Quanto maior a idade, maior o número de comorbidades ou maior o percentual de GS, maior o risco de perda de função renal após a cirurgia. Para cada 2,5% de aumento de GS, houve uma queda de 28% da TFG_e. Para cada 1 ponto de aumento no CCI, houve uma queda de 33% da TFG_e. Para cada 10 anos a mais na idade do paciente, houve uma queda de 39% da TFG_e após a nefrectomia radical.

4.3 Análise univariada do Impacto das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e histológicas sobre o desenvolvimento de insuficiência renal crônica nos pacientes submetidos à nefrectomia radical

Na análise univariada para as variáveis contínuas; idade pré-operatória, Índice de Comorbidade de Charlson e glomerulosclerose foram estatisticamente significantes para o desenvolvimento de IRC (Tabela 6).

Para o cálculo do *odds ratio*, as variáveis precisam ser categóricas. Quando utilizadas variáveis contínuas, a análise foi realizada por meio da dicotomização em 2 grupos.

Presença de grau de arteriosclerose= 3 (OR= 3,3), fibrose intersticial (OR= 3,8), GS≥5% (OR= 3,8), TFG_e pré-operatória<90 (OR=3,30), HA (OR= 3,7), DM (OR= 11,6) e idade maior que 60 anos (OR= 3,4) foram estatisticamente significantes para o desenvolvimento de IRC no pós-operatório (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise univariada do impacto das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e histológicas sobre o desenvolvimento de Insuficiência renal crônica após nefrectomia radical.

Variável	Desenvolvimento de IRC		Odds ratio (Intervalo de confiança de 95%)	p
	Sim (n=35)	Não (n=30)		
Idade (anos)				
Mediana (Q1-Q3)	62 (54-66,56)	53 (44-65)		0,0124*
≥60 anos	22	10	OR= 3,3846 (1,2169-9,4136)	0,0195**
<60 anos	13	20		
Sexo				
Masculino	32	23		0,1126**
Feminino	3	7		
Tamanho do tumor (cm)				
Mediana (Q1-Q3)	5 (3,82-5,9)	4,75 (3,4-7)		0,6641*
ICC				
Mediana (Q1-Q3)	4 (3-5)	3 (2-4)		0,0011*
Hipertensão arterial				
Presente	20	8	OR= 3,667 (1,2828-10,4806)	0,0153**
Ausente	15	22		
Diabetes Mellitus				
Presente	10	1	OR= 11,6 (1,3866-97,0403)	0,0237**
Ausente	25	29		
TFG_e pré-op. (ml/minuto/1.73m ²)				
Mediana (Q1-Q3)	72 (68-89,5)	90,5 (86-102)		0,0005*
<90	26	14	OR= 3,3016 (1,1628-9,3746)	0,0249**
≥90	9	16		
Grau de arteriosclerose				
3	14	5	OR: 3,3333 (1,03-10,7878)	0,0445**
1 ou 2	21	25		
Fibrose intersticial				
Presente	26	13	OR= 3,7778 (1,326-10,7626)	0,0128**
Ausente	9	17		
Glomerulosclerose (%)				
Mediana (Q1-Q3)	3 (0,25-9,5)	0 (0-3)		0,0061*
GS≥5% ou hialinização				
Presente	17	6	OR= 3,7778 (1,2407-11,5025)	0,0193**
Ausente	18	24		
Grau do Tumor				
1	4	6		0,4457**
2	14	12		
3	14	11		
Estadiamento				
I	21	21		0,7909**
II	6	2		
III	7	7		

* Teste de Mann-Whitney U

** Teste chi quadrado

CCI: Índice de comorbidade de Charlson

Q1: quartil 25%

Q3: quartil 75%

4.4 Análise multivariada do Impacto das variáveis histopatológicas, demográficas, clínicas e laboratoriais sobre o aparecimento de insuficiência renal crônica nos pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Uma Análise de Regressão Logística Múltipla para avaliar o impacto de GS, FI, AS, TFG_e, e CCI sobre o desenvolvimento de IRC foi realizada. Como método de seleção das variáveis, utilizou-se a regressão *stepwise*, considerando como significativo $p < 0,05$ e remoção da variável do modelo quando $p > 0,10$.

Pacientes com CCI mais elevados e presença de GS no parênquima renal não neoplásico apresentaram 2,2 vezes e 1,2 vezes, respectivamente, maior chance de desenvolver IRC no pós-operatório. Por outro lado, TFG_e pré-operatória mais elevada foi um fator protetor (OR= 0,96).

Tabela 7 - Análise multivariada do impacto de variáveis histológicas, demográficas, clínicas e laboratoriais sobre o aparecimento de IRC.

Variável	Coeficiente*	Erro Padrão	Odds Ratio (IC 95%)	p
Índice de comorbidade de Charlson	0,8165	0,3232	2,2625 (1,2008 – 4,2629)	0,01153
Glomerulosclerose	0,2011	0,09722	1,2228 (1,0106-1,4795)	0,03858
TFG_e pré-operatória	-0,04107	0,01612	0,9598 (0,9299-0,9906)	0,01085

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo é avaliar o impacto de alterações histológicas do parênquima renal não-neoplásico, assim como dados demográficos, clínicos e laboratoriais no desenvolvimento de IRC em pacientes submetidos à nefrectomia radical.

Alterações glomerulares, vasculares e fibrointersticiais, ao contrário de um tumor renal, não são um processo localizado, e, portanto, espera-se que estejam presentes no parênquima renal do rim contralateral. Apenas dezenove (29,2%) dos 65 pacientes submetidos à nefrectomia radical no presente estudo apresentaram um parênquima renal normal, conforme proposto por Gautman *et al.*²². Dos 46 pacientes com, pelo menos, uma alteração no parênquima renal não-neoplásico, 19 (41,3%) não apresentaram ou desconheciam qualquer morbidade antes da cirurgia, com HA ou DM. As informações histológicas, disponíveis na peça cirúrgica, poderiam, portanto, ajudar a identificar os pacientes com maior risco de desenvolvimento de IRC a longo prazo após nefrectomia radical. Este estudo apresenta resultados relevantes para a nossa prática clínica. Em uma análise univariada, houve uma associação das 3 alterações no parênquima renal não neoplásico (GS, AS e FI), idade pré-operatória, presença de comorbidades e TFG_e pré-operatória com a evolução para IRC em pacientes submetidos à nefrectomia radical. Uma regressão logística multivariada mostrou que o percentual de glomerulosclerose no parênquima renal não neoplásico (OR= 1,2; IC 95% 1-1,5), presença de comorbidades (OR= 2,3; IC 95% 1,2-4,3) e TFG_e pré-operatória (OR= 0,96; IC 95% 0,93-0,99) são preditores importantes para o desenvolvimento de IRC. Além disto, o risco de queda da TFG_e após a cirurgia apresentou uma correlação positiva com o percentual de glomerulosclerose no parênquima renal não neoplásico, idade e presença de comorbidade (ICC).

Em 2014, cerca de 360.000 casos de carcinoma de células renais foram identificados nos EUA. Embora 60%, desses pacientes, apresentassem neoplasias menores do que sete cm e com possibilidade de serem tratados com cirurgia conservadora, a grande maioria ainda é submetida à nefrectomia radical, devido ao tamanho da lesão ou a dificuldades técnicas, como localização do tumor. Nestas situações, é desejável para o urologista poder prever os riscos de IRC após a cirurgia em pacientes submetidos à nefrectomia. Mesmo nas situações onde a cirurgia radical é a única opção, é relevante definir o risco de desenvolvimento de IRC para preparar os pacientes e antecipar tratamentos necessários para a prevenção da piora da função renal a longo prazo.

O comportamento dos pacientes submetidos à nefrectomia difere quando nos referimos aos casos de neoplasia ou transplante renal, em que o impacto da perda de um rim sobre a função renal é menor. Pacientes submetidos à nefrectomia radical, quando comparados a pacientes saudáveis (doadores renais), têm características demográficas e clínicas diferentes, com maior risco de desenvolvimento de IRC, demonstrando ser mais importante a prevenção e o tratamento de IRC pós-operatória nesse último grupo de pessoas. Kamoi *et al.* demonstraram que pacientes com CCR tratados com nefrectomia radical têm pior função renal pré-operatória (incidência de IRC 3-4, avaliados pela TFG_e MDRD de 17%) e mais fatores de risco para o desenvolvimento de IRC após a cirurgia, quando comparados a pacientes submetidos à nefrectomia para transplante renal^{9,28,31-33}.

A maioria dos pacientes no presente estudo teve uma diminuição da TFG_e após cirurgia de nefrectomia radical. Com um seguimento médio de 49,06 meses (pouco mais de 4 anos), foi observada uma queda de 26,5% na função renal de pacientes submetidos à nefrectomia radical. Aproximadamente, metade de todos os pacientes (53,8%) evoluiu para IRC. Huang *et al.* demonstraram que 69,6% dos pacientes submetidos à nefrectomia radical laparoscópica desenvolveram IRC após a cirurgia. A sobrevida média livre de IRC após três anos de cirurgia foi de 35% e o

tempo médio para o desenvolvimento de IRC foi de 18 meses³³. Kasiske *et al.* observaram, em uma metanálise com 48 estudos, que, em pacientes submetidos à nefrectomia, há uma diminuição da TFG_e em 17,1 mL/min/1,73m² com melhora progressiva de cerca de 1,4 mL/min/1,73m² por década³⁴. Lau *et al.* notaram uma incidência de 22% de IRC, definida pelo aumento da creatinina sérica acima de 2mg/dL, 10 anos após a nefrectomia radical.

Comorbidades pré-existentes podem comprometer ainda mais a função renal após uma nefrectomia radical como resultado de seus efeitos no rim remanescente. Condições clínicas, como HA e DM, comprometem significativamente a função renal. São as principais causas de IRC terminal (grau 5) nos EUA, podendo deteriorar ainda mais a função renal após uma nefrectomia radical³⁵. A presença de comorbidades teve um impacto importante no nosso estudo. Em uma análise univariada, a presença de HA (OR= 3,67) e, principalmente, DM (OR= 11,6) foi estatisticamente significantes para o desenvolvimento de IRC pós-operatória. Após uma análise multivariada, o CCI (OR=2,26) manteve-se como fator estatisticamente significativo para o desenvolvimento de IRC. Para cada 4 ponto de aumento no ICC, houve uma queda de 33% na TFG_e.

Existem outros fatores demográficos e laboratoriais que também estão associados à piora da função renal após nefrectomia radical. A idade pré-operatória é um preditor importante para perda de função renal. O presente estudo mostrou que, para cada 10 anos a mais na idade do paciente, houve uma queda de 33% na TFG_e pós-operatória e, em uma análise univariada, pacientes com mais de 60 anos apresentaram 3,4 mais chance de desenvolver IRC. Torricelli *et al.* demonstraram que, após uma análise multivariada, idade foi o único fator preditor para o desenvolvimento de IRC após nefrectomia radical (OR: 1,1). O risco de queda da TFG_e para menor que 60 ou 45 mL/minuto/1,73m após a nefrectomia radical aumenta em 10% para cada ano a mais do paciente³⁶. Sacristán *et al.* demonstraram que a perda progressiva da função renal estava associada à idade do paciente e presença de proteinúria³⁷. Apesar de Gautman *et al.* terem observado uma

diminuição de 31% da função renal após a cirurgia, não houve associação de HA e DM com desenvolvimento de IRC, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes estudados²².

A avaliação da função renal como planejamento pré-operatório é importante para pacientes que serão submetidos à nefrectomia radical. A TFG_e calculada pela fórmula MDRD é uma maneira simples e eficaz. É esperado que pacientes com pior função renal (menores valores da TFG_e) antes da cirurgia tenham maior prejuízo com a perda de uma unidade renal. Em nosso estudo, pacientes que apresentaram uma TFG_e < 90 ml/minuto/1,73m² tiveram uma chance de 3,3 vezes maior de desenvolvimento de IRC quando comparados a pacientes com TFG_e ≥ 90 ml/minuto/1,73m². A regressão logística multivariada manteve a TFG_e como uma variável independente estatisticamente significativa (OR= 0,96; IC 95% 0,93-0,99). Pacientes com TFG_e maiores antes da nefrectomia radical tiveram 4% menor risco de desenvolver IRC após a cirurgia. Em uma análise de 201 pacientes submetidos à nefrectomia radical para tratamento de CCR, Ito *et al.* observaram que função renal pré-operatória (medida pela creatinina sérica), HA e proteinúria eram fatores independentes associados à piora da função renal seis anos após a cirurgia³⁸. Yokoyama *et al.* avaliaram, retrospectivamente, 416 pacientes submetidos à nefrectomia radical. Idade e TFG_e pré-operatória foram fatores de risco importantes para o desenvolvimento de TFG_e < 45 ml/minuto/1,73m²²³⁹.

Alterações glomerulares e arteriolares, frequentemente, coexistem em rins portadores de carcinoma de células renais. Beaufils *et al.* tentaram definir a frequência de síndrome nefrótica, com sinais de glomerulopatia, em pacientes com câncer renal. Eles analisaram as peças cirúrgicas de 40 pacientes com CCR. Foi observado, por meio de microscopia eletrônica, 17,5% de lesões glomerulares (hipertrofia mesangial) no tecido renal não envolvido pelo tumor. Com a utilização da técnica de imunofluorescência, lesões glomerulares com depósitos mesangiais estavam presentes em 35% dos casos, quando comparado ao grupo-controle (peças cirúrgicas renais sem tumor), onde essas alterações foram detectadas em apenas 5,4%

($p < 0,0001$)²⁴. Budin *et al.* demonstraram que CCR é encontrado com maior frequência em rins com arteriosclerose moderada (40%) do que arteriosclerose mínima (8%), independentemente da idade do paciente²⁵.

Esses dados indicam que é importante a avaliação sistemática do parênquima renal não neoplásico, com ênfase nas alterações glomerulares, arteriolas, fibrointersticiais e tubulares. Apesar de estarem incluídas no protocolo do Colégio Americano de Patologistas, estas avaliações ainda são opcionais. Com o foco na avaliação tumoral, o patologista, geralmente, negligencia o estado do parênquima renal não neoplásico. Henrisken *et al.* revisaram as lâminas de 246 pacientes submetidos à nefrectomia parcial e radical com foco na avaliação do parênquima renal não neoplásico. Eles encontraram, em 16,7% casos, alterações glomerulares e arteriolas. Aproximadamente, 90% destas alterações não foram descritas na análise inicial, como, por exemplo, glomerulopatia diabética. Nesse estudo, os pacientes diabéticos não tinham sido biopsiados, portanto, o patologista foi a primeira pessoa a diagnosticar a nefropatia diabética. Este diagnóstico precoce é importante pois oferece ao paciente a oportunidade de um controle mais eficaz da progressão da doença, principalmente quando existe rim único²³. Em pacientes com DM tipo 1, foi demonstrado que o controle da glicemia após transplante de pâncreas promove redução de uma das alterações consequentes à nefropatia diabética, a esclerose mesangial nodular^{40,41}. O controle agressivo da pressão arterial sistólica e o bloqueio do sistema renina-angiotensina tem um efeito de proteção adicional para lesão renal em pacientes com DM tipo 2⁴². Portanto, semelhante ao tratamento do câncer renal, a detecção precoce de lesão renal e seu tratamento é relevante para a restauração do bem-estar desse grupo de pacientes.

Existem poucos estudos avaliando o impacto de alterações do parênquima renal não neoplásico na função renal de pacientes submetidos à nefrectomia radical, geralmente com casuísticas pequenas, seguimentos curtos ou com métodos de avaliação da função renal inadequado. Gautman *et al.* avaliaram 59 peças cirúrgicas com foco nas alterações glomerulares,

arteriolares e fibrointersticiais de pacientes submetidos à nefrectomia radical laparoscópica. Com uma média de seguimento de 19,7 meses, eles analisaram a evolução da função renal pós-operatória pela TFG_e utilizando a equação de Cockcroft-Gault. Para cada 10% de aumento de glomerulosclerose, houve uma queda da TFG_e de 9%, em relação ao valor pré-operatório. Arteriosclerose e fibrose intersticial não impactaram na função renal pós-operatória. Uma limitação desse estudo foi seguimento dos casos, relativamente curto para poder demonstrar alguma associação desses dois fatores com diminuição da TFG_e²².

Bijol *et al.* analisaram as peças cirúrgicas de 110 pacientes e demonstraram que, aproximadamente, 60% dos pacientes apresentavam anormalidades no parênquima renal não neoplásico, incluindo mais que 20% de glomerulosclerose e glomerulopatia diabética. Estas alterações estavam associadas com pior função renal seis meses após a cirurgia. Este estudo, no entanto, foi limitado pelo pouco tempo de seguimento dos casos e pela falta de dados laboratoriais, já que mais da metade dos pacientes não possuía creatinina após seis meses de cirurgia. Além disto, utilizaram creatinina sérica para avaliar função renal e incluíram pacientes submetidos à nefrectomia parcial²⁶. Salvatore *et al.* avaliaram, retrospectivamente, o parênquima renal não-neoplásico de 156 pacientes submetidos à nefrectomia radical. Doença renal, como nefropatia diabética e nefropatia hipertensiva, foi identificada em 15% dos casos. Glomerulosclerose, AS e FI foram fatores preditores para piora da função renal pós-operatória, avaliada pela variação da creatinina sérica pré e pós-operatória⁴³.

Lifshitz *et al.* avaliaram pacientes tratados por nefrectomia parcial laparoscópica. A função renal (TFG_e), calculada pela fórmula Cockcroft-Gault, foi correlacionada com parâmetros histológicos e perioperatórios. Somente 7% dos pacientes evoluíram para IRC. A perda da função renal a longo prazo relacionou-se com a TFG_e no 1º dia pós-operatório e à arteriosclerose no parênquima renal não-neoplásico⁴⁴.

O nosso estudo apresentou algumas limitações, como a análise retrospectiva e o tamanho da amostra. Apesar disto, reforça a importância da avaliação de alterações do parênquima renal não neoplásico como fator preditor para a identificação de pacientes com risco de sofrer deterioração da função renal e do desenvolvimento de IRC após nefrectomia radical.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

1. Em uma análise univariada, presença de glomerulosclerose, arteriosclerose grau 3 e de fibrose intersticial no parênquima renal não-neoplásico, assim como hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, Índice de comorbidade de Charlson, TFG_e pré-operatória e idade pré-operatória foram fatores de risco para o desenvolvimento de IRC em pacientes submetidos à nefrectomia radical;
2. Em uma análise multivariada, glomerulosclerose no parênquima renal não-neoplásico, assim como TFG_e pré-operatória e Índice de Comorbidade de Charlson foram fatores de risco para o desenvolvimento de IRC em pacientes submetidos à nefrectomia radical;
3. Presença de glomerulosclerose no parênquima renal não neoplásico, idade pré-operatória e Índice de comorbidade de Charlson apresentaram correlação positiva com o percentual de queda da TFG_e após a nefrectomia radical.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(12):1236-42.
2. Zucchelli P, Cagnoli L. Proteinuria and hypertension after unilateral nephrectomy. *Lancet.* 1985;2(8448):212.
3. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology.* 2009;73(5):1077-82.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
5. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000;163(4):1090-5; quiz 295.
6. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, *et al.* Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1 Suppl 1):A5-7, S1-280.
7. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology.* 1998;51(2):203-5.
8. Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11(2):171-8.
9. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer. *J Clin.* 2014;64(1):9-29.
10. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, *et al.* Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009;182(4):1271-9.

11. Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, *et al.* Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol.* 2009;182(5):2172-6.
12. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Dis Suppl.* 2005(98):S11-7.
13. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Int Med.* 2003;139(2):137-47.
14. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Int Med.* 2012;156(11):785-95, W-270, W-1, W-2, W-3, W-4, W-5, W-6, W-7, W-8.
15. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):154-60.
16. Brochner-Mortensen J, Giese J, Rossing N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of 51Cr-EDTA. *Scand J Clin Lab Invest.* 1969;23(4):301-5.
17. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-8.
18. Kim HL, Shah SK, Tan W, Shikanov SA, Zorn KC, Shalhav AL, *et al.* Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor. *J Urol.* 2009;181(6):2451-60; discussion 60-1.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Int Med.* 1999;130(6):461-70.
21. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Int Med.* 2006;145(4):247-54.
22. Gautam G, Lifshitz D, Shikanov S, Moore JM, Eggener SE, Shalhav AL, *et al.* Histopathological predictors of renal function decrease after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2010;184(5):1872-6.

23. Henriksen KJ, Meehan SM, Chang A. Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1703-8.
24. Beaufils H, Patte R, Aubert P, Camey M, Kuss R, Barbagelatta M, *et al*. Renal immunopathology in renal cell carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404(1):87-97.
25. Budin RE, McDonnell PJ. Renal cell neoplasms. Their relationship to arteriolonephrosclerosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108(2):138-40.
26. Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S, Rennke HG, Nose V. Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(5):575-84.
27. Members of the Cancer Committee CoAP. *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of renal tubular origin* 2013 [Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Kidney_13protocol_3200.pdf].
28. Miller DC, Hollingsworth JM, Hafez KS, Daignault S, Hollenbeck BK. Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern? *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):853-7; discussion 8.
29. Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med*. 1994;23(5):587-90.
30. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
31. Koenig P, Gill IS, Kamoi K, Aron M, Haber G-P, Singh AB, *et al*. Kidney cancer and the risk for chronic kidney disease: matched-paired comparison with living donors. *J Urol*. 2008;179(4 Suppl):170.
32. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the surveillance, epidemiology, and end results program. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1):2397-400; discussion 400.
33. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, *et al*. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):735-40.
34. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int*. 1995;48(3):814-9.

35. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, *et al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):646-61.
36. Torricelli FC, Danilovic A, Marchini GS, Sant'Anna AC, Dall'Oglio MF, Srougi M. Can we predict which patients will evolve to chronic kidney disease after nephrectomy for cortical renal tumors? *Int Braz J Urol.* 2012;38(5):637-43; discussion 44.
37. Galindo Sacristan P, Osuna Ortega A, Martinez Sanchez T, Palomares Bayo M, Osorio Moratalla JM, Asensio Peinado C. [Assessment of long-term renal function after nephrectomy. Study of 53 patients]. *Med Clin.* 2005;125(3):81-3.
38. Ito K, Nakashima J, Hanawa Y, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, *et al.* The prediction of renal function 6 years after unilateral nephrectomy using preoperative risk factors. *J Urol.* 2004;171(1):120-5.
39. Yokoyama M, Fujii Y, Iimura Y, Saito K, Koga F, Masuda H, *et al.* Longitudinal change in renal function after radical nephrectomy in Japanese patients with renal cortical tumors. *J Urol.* 2011;185(6):2066-71.
40. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *New Engl J Med.* 1989;321(2):80-5.
41. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 Suppl 2):S86-9.
42. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3027-37.
43. Salvatore SP, Cha EK, Rosoff JS, Seshan SV. Nonneoplastic renal cortical scarring at tumor nephrectomy predicts decline in kidney function. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(4):531-40.
44. Lifshitz DA, Shikanov SA, Razmaria AA, Eggener SE, Liao C, Chang A, *et al.* Clinical and histologic predictors of renal function decline after laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2011;25(9):1435-41.