

**RIM ÚNICO – EVOLUÇÃO EM IDADE**

**PEDIÁTRICA**

**ANDREIA DE SOUSA FIGUEIREDO DIAS**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DOUTORA PAULA PIRES DE MATOS**

**PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA**

## RESUMO

O seguimento de doentes com rim único (RU) congénito é controverso dadas as incertezas quanto à sua fisiopatologia e curso clínico.

Realizado estudo retrospectivo de 42 crianças com diagnóstico pré-natal de RU, com objectivo de avaliar a evolução da função renal, valores tensionais e presença de microalbuminúria, ao longo do tempo para melhor caracterizar a sua história natural.

Em 69% dos casos de RU ocorreu por displasia do rim contralateral e 13% por agenesia. Constituíram-se 3 grupos: A – RU normal por agenesia do contralateral (n=24); B – RU normal com rim contralateral displásico (n=11); C – RU com refluxo vesico-uretral (RVU) (n=7).

Registaram-se os seguintes parâmetros aos 2, 5, 10 e 15 anos de idade: peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), tensão arterial (TA) sistólica e diastólica, creatinina sérica e respectiva clearance, taxa de filtração glomerular (TFG) determinada pela cistatina C, microalbuminúria numa amostra ocasional de urina e diâmetro ecográfico longitudinal do RU.

As crianças apresentaram evolução estatural adequada à idade e sexo; mas, mais de 20% em todas as avaliações apresentavam  $IMC > P85$ .

Não ocorreu aumento dos valores de TA ao longo do tempo. Elevado número de casos de TA sistólica (38%) e diastólica (43%)  $> P90$  aos 2 anos, não constatados nas avaliações seguintes. Registaram-se apenas 3 casos de TA sistólica entre  $P90-P95$  no último ano de seguimento das respectivas crianças.

A creatinina sérica aumentou com o tempo sendo estatisticamente significativa até aos 10 anos ( $p < 0,05$ ), conforme esperado. A TFG determinada pela cistatina C evidenciou tendência decrescente a partir dos 5 anos, sugerindo declínio da função renal (apenas um caso com valores  $< 75 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). A clearance de creatinina manteve tendência crescente. A microalbuminúria apresentou sempre valores elevados.

Verificou-se aumento progressivo do número de crianças com rim hipertrófico (43% aos 2 anos, 80% aos 15 anos).

As infecções do trato urinário ocorreram em 24% das crianças e destas, 1/3 tinham RVU.

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Assim, os achados sugerem aumento compensatório do diâmetro longitudinal do RU e tendência para declínio da função renal com início na primeira década de vida, registrando-se apenas casos pontuais de TA entre o P90-95 (pré-hipertensão)

O tempo de seguimento relativamente curto poderá explicar não termos encontrado crianças com afecção grave da função renal ou hipertensão. No entanto, encontrámos crianças com valores de pré-HTA e diminuição da TFG; a identificação precoce destas situações de risco permite instituir medidas de prevenção, conservando a função do RU.

***PALAVRAS-CHAVE:*** rim único congénito, agenesia, displasia, microalbuminúria, crianças

## **ABSTRACT**

The clinical course and pathological processes that lead to congenital Single Kidney (SK) remain uncertain. This is mainly due to the fact that no consensus has been reached as to the follow-up approach in children diagnosed with SK.

In this article, the authors present a retrospective study of 42 children with a prenatal diagnosis of congenital SK. The aim is to study the renal function, tensional values and the presence of microalbuminuria from birth until present day to better characterize the evolution of this pathology.

In 69% of the study population SK was attributed to contralateral dysplastic kidney and in 13% to agenesia.

The patients were divided into three groups: Group A - normal SK for agenesis of the contralateral (n=24); Group B - normal SK with dysplastic contralateral kidney (n=11) and C - SK with vesicoureteric reflux (VUR) (n=7).

At ages 2, 5, 10 and 15 various factors were evaluated, including weight, stature, index of corporal mass (ICM), systolic and diastolic blood pressure (BP), serum creatinine and respective clearance, glomerular filtration rate (GFR) determined from cystatin C, microalbuminuria in an occasional sample of urine and longitudinal diameter of the SK.

The patients had an adequate stature evolution relative to their age and sex; however, more than 20% of the children had ICM above P85.

At age 2, many children presented systolic (38%) and diastolic (43%) BP above the P90. This was not widely observed at later evaluations, when the children were older. Only three cases presented systolic BP between the P90 and P95 at age 15. There was no overall increase in the number of patients with BP above the P90.

Serum creatinine levels increased progressively throughout the study. A statistical significance ( $p < 0,05$ ) was obtained relative to the data collected between ages 2 and 10, as was expected.

The GFR determined for cystatin C had a decreasing trend after the age of 5. Only one clinical case reported a GFR below 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Creatinine clearance levels demonstrated a progressively increasing trend at all ages. Microalbuminuria levels were always above reference values.

The number of children with hypertrophic kidney increased with time (43% at age 2 and 80% at age 15).

Urinary tract infections were documented in 24% of the patients and 17% had VUR.

A statistically significant difference was not observed between the two groups.

The study suggests an increase compensatory of the longitudinal diameter of the SK. The study also reveals that beginning in the first decade of life, a downward trend in renal function can be anticipated. Both factors can explain the tendency for BP values between P90-95. No child in the study presented with serious renal dysfunction or high BP. This may be because the study had a relatively short time frame. However, we observed children with BP values between P90-95 and a decreased GFR. Early identification of these risk factors (high BP, decreased GFR) allows that preventative measures be initiated, maintaining RU function.

**KEY WORDS:** single kidney, agenesis, dysplastic, microalbuminuria, children

## **INTRODUÇÃO**

A generalização do rastreio ecográfico pré natal aumentou significativamente o diagnóstico de rim único (RU) congénito. O seguimento clínico, laboratorial e imagiológico destes doentes ainda não está estabelecido dado que a fisiopatologia e o curso natural desta entidade clínica não são completamente conhecidos. O RU é um defeito congénito comum, com uma incidência estimada de um caso em cada 1000 a 1500 nascimentos [2,24]. Pode ser encontrado nos casos de agenesis renal ou rim contralateral não funcionante.

Os rins são órgãos pares envolvidos na homeostase [40]. A redução crítica do tecido renal funcionante condiciona a adaptação estrutural e funcional dos nefrónios remanescentes, com consequente hipertrofia e hiperfiltração glomerulares [33,12,6,39]. Estes mecanismos numa fase inicial permitem a manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG), contudo, a longo prazo serão responsáveis pela lesão renal progressiva, com desenvolvimento de glomeruloesclerose, proteinúria, hipertensão arterial e disfunção renal, constituindo uma via

final de destruição dos nefrónios remanescentes [6,21,39]. Um rim que foi lesado acaba por se lesar a si próprio.

Há mais de uma década atrás, Benner et al (1988), defenderam que o número de nefrónios ao nascimento é determinante para a progressão da lesão renal [5], como demonstrado pela maior incidência de proteinúria e perda de enxerto em doentes transplantados com rins de dadores com superfície corporal inferior [22].

Segundo alguns autores, um rim único ao nascimento não é sinónimo de um número reduzido de nefrónios [14,24,10]. Mecanismos adaptativos durante a nefrogénese possibilitariam um número extra de nefrónios, como demonstrado em estudos experimentais, provavelmente ao permitirem que esta se prolongasse por maior período de tempo [10].

Quando realizados em humanos, os estudos sugerem a ocorrência de um aumento compensatório do RU ainda no período pré natal [14,24]. No entanto, o padrão alterado de desenvolvimento destes nefrónios, segundo alguns autores, poderia torná-los mais susceptíveis a lesão renal e até a neoplasia numa fase tardia da vida [10].

Por outro lado, segundo Amy Piepsz et al (2005), a compensação funcional do rim normal ocorre para valores de taxa filtração glomerular  $<30 - 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$  do rim contralateral, permitindo manter a TFG global relativamente constante, com valores próximos do limite inferior da normalidade [29].

Vários estudos de seguimento de indivíduos com RU (congénito ou após nefrectomia na infância) sugerem uma função renal estável ao longo de várias décadas, com possível declínio posterior da mesma [32,28,1,3,42]. Contudo, Kieu et al (2008) sugerem que nos primeiros 10 anos de vida já possam ocorrer em alguns casos uma disfunção renal ligeira, com clearance de creatinina  $<80 \text{ ml/min/1,73m}^2$  [38]. Da mesma forma, Hasan e seus colaboradores (2007) ao compararem doentes com RU congénito, com idade média de 8 anos, com um grupo controlo,

constatarem diminuição dos valores da TFG (calculada através da cistatina C) e elevação da creatinina sérica [11].

A maioria dos autores refere um número variável de indivíduos que desenvolveram proteinúria e/ou elevação da TA, sendo o seu significado clínico desconhecido [43,28,1,3].

A comparação dos estudos é difícil dado a grande variabilidade das amostras em número de casos, na patologia do rim contralateral, no tempo de seguimento e nos diferentes métodos de estudos aplicados.

As anomalias do tracto urinário estão presentes num elevado número de doentes com RU, chegando a atingir 48% dos casos no estudo desenvolvido por Cascio et al (1999), sendo o refluxo vesico-ureteral (RVU) a mais frequente [8]. Tem sido recomendada a realização de cistouretrografia miccional seriada (CUMS) a todos os doentes, com objectivo de diagnosticar o RVU e instituir profilaxia da infecção do tracto urinário (ITU) e assim evitar a lesão renal irreversível [32,37,8,20,7]. No entanto, Alessandro et al (2008), defendem que o rastreio urológico não deve ser indiscriminado, devendo ser aplicado apenas nos doentes com ITU documentada ou alterações ecográficas do RU [7].

Este estudo tem como objectivo avaliar a evolução da função renal, determinar os valores de tensão arterial (TA) e a presença de microalbuminúria numa população pediátrica com RU congénito.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo retrospectivo, com revisão dos processos clínicos das crianças vigiadas na consulta de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto (HSA – CHP), com o diagnóstico pré natal de RU, no período de Janeiro de 1992 a Junho de 2009. Foram excluídos os casos com tempo de seguimento inferior a 2

anos. Em todos, o diagnóstico foi confirmado nos primeiros meses de vida através da realização de ecografia e cintilograma renal com ácido dimercapto-succínico marcado com Tc99m. Foi instituído profilaxia antibiótica no primeiro mês de vida, mantida até exclusão de RVU, sua resolução espontânea ou correção cirúrgica.

As crianças com RU foram divididas em 3 grupos: A – RU normal por agenesia do contralateral; B – RU normal com rim contralateral displásico e C – RU com RVU.

Foi realizado o levantamento dos registos médicos da Consulta de Nefrologia Pediátrica e resultados dos exames auxiliares de diagnóstico referentes aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento, não estando implementado protocolo para seguimento destes doentes.

Analysaram-se os dados referentes ao sexo, peso, estatura e índice de massa corporal expressos em percentis para a idade, de acordo com as tabelas do Center for Disease Control de 2000 [37] e ainda os valores de tensão arterial sistólica e diastólica avaliados pelo método oscilométrico na criança sentada e em ambiente calmo e expressos em percentis para a idade, sexo e estatura de acordo com as tabelas da American Task Force on Blood Pressure Control in Children [27]. Nenhuma das crianças se encontrava a realizar medicação com anti-hipertensores nos períodos de avaliação. Foi ainda registada a ocorrência de infecções do tracto urinário sintomáticas e confirmadas por urocultura (crescimento de uma só estirpe, com número de colónias  $> 10^5$ , em urina colhida por método asséptico).

Todos os parâmetros analíticos foram determinados no Laboratório de Química Clínica do HSA – CHP. Os valores de creatinina sérica foram obtidos através do método de Jaffé modificado (expressos em mg/dl) e procedeu-se ao cálculo da respectiva clearance pela fórmula de Schwartz et al (1976) [33]:  $TFG (ml/min/1,73 m^2) = K \times altura (cm) / creatinina sérica (mg/dl)$ , sendo o valor de K de 0,5 em ambos os sexos até aos 12 anos e a partir desta idade, 0,57 para raparigas e 0,70 para os rapazes. Analysaram-se também a cistatina C sérica, determinada por Nefelometria (expressa em mg/L) e da respectiva TFG (expressa em

ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Foram determinados os valores de microalbumina em amostra ocasional de urina, por método Imunoturbidimétrico. Analisaram-se os registos do diâmetro longitudinal do RU, determinado eco graficamente por radiologista do serviço de Imagiologia do HSA – CHP e expresso em Média e Desvio-padrão em função da idade, segundo as escalas desenvolvidas por Han et al. (1985) [33].

A primeira etapa da análise dos dados foi a aplicação do teste de Shapiro-Wilks, com o objectivo de averiguar a distribuição apresentada pelas variáveis. Todas as variáveis se enquadravam no modelo Gaussiano de distribuição, possibilitando assim a aplicação de testes paramétricos. A estatística descritiva foi composta por medidas de tendência central e de dispersão, expostas em valores de média e de desvio padrão, respectivamente. Foram também utilizados os testes de Qui-quadrado, de análise de variância Anova e a correlação de Pearson. Valores de significância (p) inferiores a 0,05 foram considerados com significado estatístico. Todos os dados do presente estudo foram processados e tratados no SPSS, versão 16.0.

## **RESULTADOS**

A amostra é constituída por 42 crianças com RU congénito. Analisaram-se aos 2, 5, 10 e 15 anos respectivamente 42, 38, 24 e 12 crianças. O rim único é contralateral a rim displásico em 29 crianças (69%) e a agenesia renal nas restantes 13 (31%). De acordo com a causa do rim único e a presença de RVU distribuímos as crianças por 3 grupos (quadro I): grupo A, 24 crianças (57%); grupo B, 11 crianças (26%); grupo C, 7 crianças (17%). Neste último grupo, 5 crianças têm rim displásico e 2 agenesia renal (Quadro II).

O tempo médio de seguimento foi  $11,29 \pm 4,1$  anos, com distribuição homogénea nos três grupos.

O RU foi mais frequente à esquerda, quer na amostra total (57%), quer em cada um dos grupos individualmente (grupo A - 58%, grupo B - 55%, grupos C - 57%). O sexo masculino predominou quando considerada toda a população em estudo (57%), no grupo A (58%) e no grupo B (73%); no grupo C, o sexo feminino foi mais frequente (71%). No entanto, não foi possível estabelecer diferença estatisticamente significativa em relação a estas variáveis ( $P > 0,05$ ).

Dos 7 indivíduos do grupo C, em 5 (71%) o RVU foi de grau ligeiro (I a III).

**Quadro I:** Caracterização dos grupos A, B, C e total segundo a causa de RU, sexo, tempo de seguimento e lateralidade.

		Grupo A n=24	Grupo B n=11	Grupo C n=7	Total n=42	P
Causa	Displasia	24	-	5	29	> 0,05
	Agenesia	-	11	2	13	
Sexo	Feminino	10	3	5	18	> 0,05
	Masculino	14	8	2	24	
Tempo de seguimento	Média	11,29 ± 3,9	12,00 ± 4,2	10,14 ± 4,9	11,29 ± 4,1	> 0,05
Rim único	Esquerdo	14	6	4	24	> 0,05
	Direito	10	5	3	18	

**Quadro II:** Caracterização dos indivíduos do grupo C tendo em conta o sexo, lateralidade e grau de RVU.

Grupo C		Displasia contralateral n= 5	Agenesia contralateral n= 2
Sexo	Feminino	3	2
	Masculino	2	-
Rim único	Esquerdo	4	0
	Direito	1	2
RVU	I – III	4	1
	IV – V	1	1

A evolução estatura-ponderal foi avaliada aos 2, 5, 10 e 15 anos em 42, 36, 21 e 9 crianças, respectivamente.

Nos 4 momentos de avaliação entre 94 a 100% das crianças apresentaram evolução estatural entre o P5 e P95.

Em relação ao peso, 76% das crianças aos 2 anos, 83% aos 5, 86% aos 10 e 100% aos 15 anos encontravam-se entre o P5 e P95. Em apenas dois casos (5%), aos 2 anos de idade, o peso era inferior ao P5. As restantes crianças apresentavam peso superior ao P95.

O índice de massa corporal (IMC) foi avaliado aos 2, 5, 10 e 15 anos em 42, 35, 22 e 9 crianças respectivamente (quadro III). Valores de IMC superiores ao P85 foram encontrados em 38% das crianças aos 2 anos, em 40% aos 5 anos, em 27% aos 10 anos e 22% aos 15 anos. Entre os grupos e ao longo do tempo de seguimento não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $P > 0,05$ ).

**Quadro III:** Valores de IMC aos 2, 5, 10 e 15 anos por grupo e total. Significância estatística entre os grupos A, B e C relativamente à variável em estudo, nos 4 momentos de avaliação.

	IMC (percentil)	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)	P
2 Anos (n=42)	<P5	2 (8)	-	-	2 (5)	> 0,05
	P5-P85	13 (54)	6 (55)	5 (71)	24 (57)	
	P85-95	6 (25)	5 (45)	-	11 (26)	
	>P95	3 (13)	-	2 (29)	5 (12)	
5 Anos (n=35)	<P5	1 (5)	-	-	1 (3)	> 0,05
	P5-P85	9 (45)	7 (78)	4 (66)	20 (57)	
	P85-95	6 (30)	2 (22)	1 (17)	9 (26)	
	>P95	4 (20)	-	1 (17)	5 (14)	
10 Anos (n=22)	<P5	1 (7)	-	-	1 (5)	> 0,05
	P5-P85	9 (64)	5 (100)	1 (33)	15 (68)	
	P85-95	3 (22)	-	1 (33)	4 (18)	
	>P95	1 (7)	-	1 (33)	2 (9)	
15 Anos (n=9)	<P5	-	-	-	-	> 0,05
	P5-P85	5 (100)	1 (33)	1 (100)	7 (78)	
	P85-95	-	2 (67)	-	2 (22)	
	>P95	-	-	-	-	

Foi registada a TA sistólica (quadro IV) e diastólica (quadro V) aos 2, 5, 10 e 15 anos respectivamente em 42, 35, 24 e 9 crianças. Não ocorreram alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo.

Das 9 (21%) crianças que aos 2 anos apresentavam valores de TA sistólica superiores ou iguais ao P95, uma mantinha estes valores aos 5 anos com normalização posterior; outra tinha valores normais aos 5 anos, valores superiores ao P95 aos 10 anos, com normalização posterior. Aos 15 anos todos estavam abaixo do P95.

Em todos os momentos de avaliação foram encontrados valores de TA sistólica entre o P90-95. Ocorreram com maior frequência aos 2 anos (17 %) tendo uma criança mantido estes valores aos 5 anos, ainda sem avaliação posterior. Em relação à avaliação efectuada aos 5 anos de seguimento, 1 dos 4 casos de TA entre o P90 e P95, ocorreu de novo, enquanto 3 já apresentavam TA > P90 na avaliação anterior. Com excepção de uma destas últimas crianças, no último ano de seguimento todas apresentavam valores abaixo do P90. Aos 10 anos, apenas um dos casos de TA acima do P90 ocorreu de novo, sendo o único que se manteve na avaliação aos 15 anos.

No que se refere à TA diastólica na avaliação aos 2 anos, em todos os grupos encontramos crianças com valores superiores ou iguais ao P95: 22% no grupo A, 20% no grupo B e 43% no grupo C. No entanto, verificámos que todos estes doentes apresentaram valores abaixo do P90 na avaliação seguinte, excepto uma criança de 5 anos do grupo A (normalizou aos 10 anos).

Na avaliação aos 2 anos, 8 casos (19%) apresentavam valores TA diastólica entre o P90 – P95. À excepção de duas crianças, em que este foi o único momento de avaliação, as restantes 6 apresentaram valores abaixo do P90 na avaliação seguinte.

**Quadro IV:** Valores de TA sistólica nos três grupos em estudo e total aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento. Significância estatística entre os grupos A, B e C relativamente à variável em estudo, nos 4 momentos de avaliação.

TA sistólica (percentil)		Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)	P
2 Anos (n=42)	≤ P 50	8 (35)	2 (18)	1 (12)	11 (26)	> 0,05
	P 50-90	8 (35)	5 (46)	2 (25)	15 (36)	
	P ≥90 – 95	1 (4)	3 (27)	3 (38)	7 (17)	
	≥ P 95	6 (26)	1 (9)	2 (25)	9 (21)	
5 Anos (n=36)	≤ P 50	6 (30)	1 (11)	2 (29)	9 (25)	> 0,05
	P 50-90	12 (60)	6 (67)	4 (57)	22 (61)	
	P ≥90 – 95	1 (5)	2 (22)	1 (14)	4 (11)	
	≥ P 95	1 (5)	-	-	1 (3)	
10 Anos (n=24)	≤ P 50	5 (36)	2 (29)	3 (100)	10 (42)	> 0,05
	P 50-90	8 (57)	2 (29)	-	10 (42)	
	P ≥90 – 95	1 (7)	2 (29)	-	3 (13)	
	≥ P 95	-	1 (13)	-	1 (3)	
15 Anos (n=9)	≤ P 50	3 (60)	2 (50)	-	5 (56)	> 0,05
	P 50-90	1 (20)	2 (50)	-	3 (33)	
	P ≥90 – 95	1 (20)	-	-	1 (11)	
	≥ P 95	-	-	-	-	

**Quadro V:** Valores de TA diastólica nos três grupos em estudo e total, aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento. Significância estatística entre os grupos A, B e C relativamente à variável em estudo, nos 4 momentos de avaliação.

TA diastólica (percentil)		Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)	P
2 Anos (n=42)	≤ P 50	6 (26)	2 (18)	1 (13)	9 (21)	> 0,05
	P 50-90	8 (35)	5 (46)	2 (25)	15 (36)	
	P ≥90 – 95	4 (17)	2 (18)	2 (25)	8 (19)	
	≥ P 95	5 (22)	2 (18)	3 (37)	10 (24)	
5 Anos (n=36)	≤ P 50	10 (50)	5 (56)	4 (57)	19 (53)	> 0,05
	P 50-90	9 (45)	4 (44)	3 (43)	16 (44)	
	P ≥90 – 95	-	-	-	-	
	≥ P 95	1 (5)	-	-	1 (3)	
10 Anos (n=24)	≤ P 50	14 (100)	5 (71)	3 (100)	22 (92)	> 0,05
	P 50-90	-	2 (29)	-	2 (8)	
	P ≥90 – 95	-	-	-	-	
	≥ P 95	-	-	-	-	
15 Anos (n=9)	≤ P 50	5 (100)	4 (100)	-	9 (100)	-
	P 50-90	-	-	-	-	
	P ≥90 – 95	-	-	-	-	
	≥ P 95	-	-	-	-	

Os valores séricos de creatinina foram avaliados aos 2, 5, 10 e 15 anos respectivamente em 38, 36, 24 e 9 crianças (quadro VI). Verificou-se aumento destes valores ao longo do tempo, tanto na amostra total como em cada um dos grupos em estudo.

A aplicação da correlação de Pearson na amostra total é positiva e significativa para os valores de creatinina sérica entre os 2 e os 5 anos ( $r = 0,605$ ;  $p=0,006$ ) e entre os 5 e os 10 anos ( $r = 0,567$ ;  $p=0,028$ ), permitindo afirmar que os seus valores aumentaram com o tempo de seguimento até aos 10 anos. A correlação entre os 10 e os 15 anos é fracamente positiva e não foi possível estabelecer significância estatística ( $r = 0,125$ ;  $p=0,841$ ).

Não se constataram diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos.

**Quadro VI:** Valores de creatinina sérica nos grupos em estudo e total, aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento. Significância estatística entre os grupos A, B e C relativamente à variável em estudo, nos 4 momentos de avaliação.

<b>Creatinina</b>	<b>Grupo A média ± dp</b>	<b>Grupo B média ± dp</b>	<b>Grupo C média ± dp</b>	<b>Total média ± dp</b>	<b>P</b>
2 Anos (n=38)	0,48 ± 0,19	0,48 ± 0,06	0,44 ± 0,19	0,47 ± 0,13	> 0,05
5 Anos (n=36)	0,52 ± 0,15	0,48 ± 0,12	0,50 ± 0,16	0,51 ± 0,14	> 0,05
10 Anos (n=24)	0,53 ± 0,15	0,56 ± 0,16	0,52 ± 0,14	0,53 ± 0,07	> 0,05
15 Anos (n=9)	0,61 ± 0,13	0,57 ± 0,58	0,60 ± 0,0	0,58 ± 0,13	> 0,05

A clearance de creatinina, calculada pela fórmula de Shwartz (1976) [32], foi avaliada aos 2, 5, 10 e 15 anos em 34, 31, 21 e 8 crianças, respectivamente (quadro VII).

Ao analisarmos a relação entre a idade das crianças com RU, com os seus valores analíticos de clearance de creatinina (correlação de Pearson), observa-se uma tendência para a idade se correlacionar de forma positiva com os valores analíticos de clearance de creatinina ou seja, consoante aumenta a idade das crianças estas tendem a evidenciar maiores níveis de clearance ( $r$  2-5 anos: 0,249;  $r$  5-10 anos: 0,397;  $r$  10-15 anos: 0,052), contudo a relação não é

estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). A partir dos 5 anos, inclusive, os valores médios são sempre mais elevados que o limite superior de referência (entre 75 e 125 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [23].

**Quadro VII:** Valores de clearance da creatinina nos grupos em estudo e total, aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento. Significância estatística entre os grupos A, B e C relativamente à variável em estudo, nos 4 momentos de avaliação.

<b>Clearance de creatinina</b>	<b>Grupo A média ± dp</b>	<b>Grupo B média ± dp</b>	<b>Grupo C média ± dp</b>	<b>Total média ± dp</b>	<b>P</b>
2 Anos (n=34)	97,19 ± 28,78	99,61 ± 28,33	104,15 ± 46,04	99,93 ± 34,4	> 0,05
5 Anos (n=31)	135,66 ± 63,66	125,06 ± 63,71	126,31 ± 45,80	130,01 ± 31,02	> 0,05
10 Anos (n=21)	142,70 ± 41,39	142,35 ± 43,96	138,83 ± 34,76	142,01 ± 45,68	> 0,05
15 Anos (n=8)	165,66 ± 45,53	182,46 ± 2,88	223,00 ± 0,0	179,13 ± 54,78	> 0,05

Os valores de TFG calculados a partir do doseamento sérico de cistatina C, foram avaliados aos 2, 5, 10 e 15 em 3, 1, 10 e 9 crianças respectivamente (quadro VIII). Dado o reduzido número de indivíduos, procedeu-se à sua análise na amostra total, independentemente do grupo em estudo. Após os 5 anos de idade este parâmetro apresenta uma tendência decrescente ao longo do tempo, no entanto, não é possível aplicar a correlação de Pearson pelo reduzido número de indivíduos

Verifica-se que todos os valores médios se encontram dentro dos limites de referência (entre 75 e 125 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). [23] Dos indivíduos estudados, apenas um apresentou valor de TFG inferior a 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> aos 10 anos de seguimento (71 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

**Quadro VIII:** Valores de TFG calculada a partir da cistatina C na amostra total aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento.

<b>TFG</b>	<b>Total média ± dp</b>
2 Anos (n=3)	100,33 ± 14,64
5 Anos (n=1)	133,00 ± 0,00
10 Anos (n=13)	104,54 ± 19,31
15 Anos (n=9)	105,00 ± 18,03

Em 20 crianças foi possível calcular em simultâneo o valor da clearance de creatinina e TFG determinada a partir da cistatina C (quadro IX). Nas 16 crianças avaliadas aos 10 e 15 anos de evolução, verificamos que a clearance de creatinina mantém tendência ascendente, enquanto os valores de TFG calculada através da cistatina C decrescem, como demonstrado pelo valor negativo da correlação de Pearson aos 15 anos. Aos 5 anos dado a amostra ser constituída por apenas uma criança, não é possível estabelecer correlação. Em nenhum dos casos esta correlação é estatisticamente significativa.

**Quadro IX:** Média e desvio padrão na avaliação aos 2, 5, 10 e 15 anos dos valores simultâneos de clearance de creatinina e TFG determinada a partir da cistatina C e respectivo coeficiente de correlação de Pearson e sua significância.

	<b>n</b>	<b>Clearance de creatinina</b>	<b>TFG</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
2 Anos	3	105,65 ± 46,88	100,33 ± 14,64	0,721	0,488
5 Anos	1	151,50 ± 0,00	133,00 ± 0,00	-	-
10 Anos	10	167,70 ± 37,73	105,30 ± 19,25	0,270	0,451
15 Anos	6	180,44 ± 33,24	103,67 ± 16,28	-0,016	0,976

Os valores de microalbuminúria aos 2, 5, 10 e 15 anos foram avaliados respectivamente em 18, 20, 26 e 11 crianças (quadro X).

Da análise dos valores referentes à microalbuminúria podemos constatar que os seus valores médios são na generalidade superiores aos de referência (inferior a 12,5 mg/dl) [23], não se observando tendência ascendente ou descendente dos mesmos ao longo do tempo. Não é possível estabelecer diferenças significativas entre grupos ao longo do tempo de evolução.

**Quadro X:** Valores de microalbuminúria nos grupos em estudo e total, aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento. Significância estatística entre os grupos A, B e C relativamente à variável em estudo, nos 4 momentos de avaliação.

Microalbuminúria	Grupo A média ± dp	Grupo B média ± dp	Grupo C média ± dp	Total média ± dp	P
2 Anos (n=18)	28,39 ± 14,99	26,45± 18,07	17,73 ± 12,42	25,69 ± 14,63	> 0,05
5 Anos (n=20)	24,83 ± 25,94	22,15± 19,08	12,03 ± 10,22	21,76 ± 22,12	> 0,05
10 Anos (n=26)	14,22 ± 19,84	11,63 ± 14,62	12,58 ± 8,96	13,27 ± 16,72	> 0,05
15 Anos (n=11)	13,72 ± 26,89	25,75 ± 45,55	12,06 ± 0,0	18,00 ± 31,97	> 0,05

No que se refere às dimensões (diâmetro longitudinal) do RU, foram analisados 42, 35, 24 e 10 indivíduos aos 2, 5, 10 e 15 anos respectivamente (quadro XI).

Aos 2 anos de seguimento, todas as crianças, à excepção de uma no grupo A, apresentam dimensões renais acima da média (M). Em 42,9% o tamanho renal está acima dos 2 desvios padrão (DP) para a idade (hipertrofia). Considerando cada grupo em particular, verifica-se uma tendência para o aumento do diâmetro longitudinal do rim ao longo do tempo.

Não se registou nenhum rim atrófico em qualquer grupo ou período de estudo.

As diferenças encontradas não apresentaram significância estatística entre os grupos ao longo do tempo.

**Quadro XI:** Distribuição dos valores de dimensão do RU (M e DP) nos três grupos em estudo e total, aos 2, 5, 10 e 15 anos de seguimento. Significância estatística entre os grupos.

Ecografia RU (diâmetro longitudinal)		Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo C n (%)	Total n (%)	P
2 Anos (n=42)	< -2DP	-	-	-	-	> 0,05
	-2DP – M	1 (4)	-	-	1 (2)	
	M – 2DP	11 (48)	9 (82)	3 (38)	23 (55)	
	> 2DP	11 (48))	2 (18)	5 (62)	18 (43)	
5 Anos (n=35)	< -2DP	-	-	-	-	> 0,05
	-2DP – M	-	-	-	-	
	M – 2DP	6 (30)	6 (67)	3 (50)	15 (43)	
	> 2DP	14 (70)	3 (33)	3 (50)	20 (57)	
10 Anos (n=24)	< -2DP	-	-	-	-	> 0,05
	-2DP – M	-	-	-	-	
	M – 2DP	4 (29)	4 (57)	1 (33)	9 (38)	
	> 2DP	10 (71))	3 (43)	2 (67)	15 (62)	
15 Anos (n=10)	< -2DP	-	-	-	-	> 0,05
	-2DP – M	-	-	-	-	
	M – 2 DP	2 (33)	-	-	2 (20)	
	> 2DP	4 (67)	3 (100)	1 (100)	8 (80)	

Dez crianças (24%) apresentaram ITU (quadro XII), sendo a frequência por grupo maior no grupo com RVU no RU (43%), seguido do grupo A (21%) e B (18%).

A incidência de RVU foi maior nas crianças com ITU (30%) do que nas assintomáticas (13%).

Das 29 crianças com RU por displasia do contralateral, 14 foram submetidas a nefrectomia por não involução do rim afectado, em média aos  $3,59 \pm 3,85$  anos.

**Quadro XII:** Caracterização dos grupos A, B, C e total segundo a causa de RU, a ocorrência de ITU e realização de nefrectomia.

		Grupo A n=24	Grupo B n=11	Grupo C n=7	Total n=42	P
Causa	Displasia	24	-	5	29	> 0,05
	Agnesia	-	11	2	13	
ITU	Não	19	9	4	32	> 0,05
	Sim	5	2	3	10	
Nefrectomia	Não	12	-	5	17	-
	Sim	12	-	2	14	

## DISCUSSÃO

As 42 crianças com RU congénito foram agrupadas de acordo com a patologia do contralateral e a presença de RVU no rim funcionante, para assim avaliar se estas variáveis condicionavam diferentes evoluções ao longo do tempo.

Os grupos eram homogéneos, não se constatando diferenças estatisticamente significativas entre eles em relação ao sexo, idade, peso e estatura.

O primeiro momento de avaliação foi aos 2 anos de idade, altura em que se atinge a maturidade renal. Os restantes foram sugeridos como oportunos em trabalhos publicados por Wilson et al (2003) e Kieu-Hanh et al (2008) [46,39].

Uma elevada percentagem de crianças, (entre 22% aos 15 anos e 40% aos 5 anos), apresentou peso superior ao P85, estando portanto sujeitos a mais um factor de risco cardiovascular.

Neste estudo, tal como referido por outros autores, RU foi mais frequente em crianças com rim displásico contralateral [38,46,40,7]; no sexo masculino [38,46]; e no lado esquerdo [46].

No que se refere à TA, as dificuldades inerentes à sua medição em idade pediátrica, sobretudo nos primeiros anos de vida, e a ansiedade subjacente ao ambiente hospitalar, são algumas das limitações deste estudo, que poderão justificar a ocorrência de valores isolados de TA diastólica e/ou sistólica acima do P90 e a sua maior frequência aos 2 anos de idade (43% e 38%, respectivamente). Apenas 3 casos de TA sistólica com valores entre o P90-95 se mantiveram no último momento de avaliação. Alguns investigadores reportaram elevação da TA nas crianças com RU congénito nos primeiros 10 anos de vida: Janda et al (1991) [19] verificaram aumento discreto da TA diastólica em 1/3 das crianças e Mei-Zahav et al (2001) [25] constataram elevação da TA sistólica. Outros autores, nomeadamente Wikstad et al (1998) [45] e Kieu-Hanh et al (2008) [39] não documentaram estas alterações. Os resultados

do nosso estudo, com exceção feita aos referentes à avaliação aos 2 anos de idade, vão de encontro aos resultados dos vários estudos, relatando a ocorrência de um número variável de indivíduos com perfil de TA acima do P90. Por forma a evitar a sobrevalorização dos valores de TA, estas deveriam ser avaliadas no ambulatório e preferencialmente durante 24 horas (Monitorização ambulatória da pressão arterial).

A creatinina é um parâmetro de avaliação da função renal com pouca sensibilidade, sobretudo em idade pediátrica; as crianças só atingem a maturidade renal por volta dos 2 anos e, por outro lado, os valores de creatinina sérica estão dependentes da massa muscular do indivíduo. No contexto de insuficiência renal, o aumento da sua secreção tubular e consequentemente da respectiva clearance, permite a manutenção da concentração sérica dentro dos limites de referência, até um declínio em 30-40% da TFG [21]. Independentemente do grupo em estudo, verificou-se, como seria esperado, um aumento de creatinina sérica ao longo dos anos, dentro dos limites de referência e com significância estatística dos 2 aos 10 anos de seguimento ( $P < 0,05$ ). Estes resultados vão de encontro aos obtidos por Hasan et al (2007) e Kieu-Hanh et al (2008) [11, 39].

A determinação da TFG recorrendo a marcadores exógenos, nomeadamente a inulina, é consumidora de tempo e recursos. Assim, os marcadores endógenos, nomeadamente a creatinina e a cistatina C, tentam colmatar essas limitações. Neste estudo, a clearance de creatinina foi calculada pela fórmula de Schwartz et al [33], publicada há cerca de 30 anos. Desde então vários autores tentaram sem sucesso melhorá-la, nomeadamente no que se refere à sua precisão. Norbert et al (2007) consideram que nas crianças, a precisão do valor de TFG estimado pela clearance de creatinina é aproximadamente 30 a 40%, decrescendo com o aumento da TFG dado a maior variabilidade desta última [15].

Por sua vez a cistatina C, segundo vários autores, é o marcador endógeno mais sensível de declínio da função renal [16,9,35,15]. Trata-se de uma proteína com 13,3 KDa, produzida

continuamente por todas as células nucleadas e eliminadas da circulação exclusivamente por filtração glomerular. A sua concentração sérica parece ser afectada apenas por alterações da função tiroideia [43].

Os estudos desenvolvidos por Oldrizzi et al (1991) e Argueso et al (1992) em crianças com RU congénito, sugerem uma função renal estável durante várias décadas, com posterior risco de disfunção renal, HTA e proteinúria [28,1]. Este último autor revelou elevadas taxas de HTA (40%), proteinúria (46%) e compromisso da função renal (15%); contudo, dado a sua amostra ser constituída por pacientes provenientes de outros estudos e portanto, com outros problemas clínico, estas poderão estar sobrevalorizadas.

No entanto, estudos longitudinais recentes sugerem que a disfunção renal pode ocorrer mais precocemente. Assim, Hanna et al (2007), demonstraram que doentes com rim único há mais de 12 anos apresentavam valores de cistatina C elevados [11]. Por sua vez, no estudo de Aslam et al (2006) [41], 2 em 31 doentes com RU por rim contralateral multiquístico apresentaram TFG inferior a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  nos primeiros 10 anos de vida. Kieu e seus colaboradores (2008) [39] relataram ainda que a TFG se mantém constante ao longo de 10 anos de seguimento, ocorrendo contudo, casos pontuais de indivíduos com TFG abaixo de  $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

No nosso estudo, a diminuição dos valores médios de TFG, entre os 5 e os 10 anos, embora ainda dentro dos valores de referência, sugere ligeiro declínio da função renal. O simultâneo aumento da clearance de creatinina será provavelmente secundário ao aumento da secreção tubular de creatinina que se verifica à medida que a TFG diminui, com consequente sobrevalorização da real TFG pela clearance de creatinina.

Apenas uma das crianças em estudo apresentou TFG determinada pela cistatina C abaixo dos valores de referência ( $71 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) aos 10 anos.

Recentemente, Rabio et al (2005) desenvolveram estudos experimentais com o Carbostryl124-DTPA-Eu, um novo marcador da TFG cuja determinação é transcutânea, sendo assim uma promessa no âmbito dos marcadores exógenos [30].

Existem vários estudos que tentam explicar o motivo porque crianças com RU revelam uma TFG global idêntica à encontrada em crianças com dois rins, tal como verificamos no nosso estudo. Assim, se o RU congênito for dotado do mesmo número de nefrónios que um rim normal, estes estarão sujeitos a hiperfiltração. Esta foi demonstrada em estudos animais e é facilmente constatada em humanos submetidos a nefrectomia [29]. Ocorre como consequência do aumento do fluxo sanguíneo e da pressão glomerular [18,4], permitindo inicialmente a manutenção da taxa de filtração glomerular, mas a longo prazo será a principal responsável pela ocorrência de glomeruloesclerose e progressão da lesão renal devido às alterações hemodinâmicas e aumento do tráfego glomerular de proteínas [13,1]. Contudo, os estudos que sugerem a presença de um maior número de nefrónios no RU associado a rins de maiores dimensões, são os que apresentam maior TFG [46], colocando assim em causa a ocorrência de hiperfiltração [24,14]. Logo, só após estar completamente estabelecido qual o património em termos de nefrónios do RU, se poderá concluir da ocorrência de hiperfiltração.

A microalbuminúria é um indicador precoce de lesão glomerular. Neste estudo constatamos valores oscilantes e tendencialmente elevados em todos os momentos de avaliação das nossas crianças. Hasan e seus colaboradores (2007) [11] não verificaram elevação dos valores de microalbuminúria nos doentes com idade média de 8 anos em relação ao grupo controlo. Os estudos de Argueso et al (1992) [1] e Oldrizzi et al (1991) [28] revelam a ocorrência de proteinúria a longo prazo.

No nosso estudo verificamos o aumento compensatório do RU dado que, com exceção de uma criança aos 2 anos de idade, as restantes apresentavam um RU com dimensão superior à média, bem como aumento da incidência dos RU hipertrofiados ao longo do tempo (43%

aos 2 anos, 57% aos 5 anos, 62% aos 10 anos e 80% aos 15 anos). Hasan et al (2007) demonstram que em 59% dos indivíduos ocorreu a hipertrofia compensatória do RU com média de idade de 8 anos [11]. A falta de um grupo de controlo, a pequena dimensão da amostra e o facto da ecografia ser operador dependente, são limitações do nosso estudo.

Rebecca et al (2002) demonstraram crescimento renal compensatório e aumento do número de nefrónios em fetos de ovinos submetidos a nefrectomia unilateral durante a nefrogénese [10]. Por sua vez Katrina et al (1993) forneceram fortes evidências de que o tamanho renal nos recém nascidos com RU é tendencialmente maior em relação ao grupo controlo, no período pré e pós natal [14]. Maluf e seus colaboradores (1997) verificaram que o RU congénito é mais hipertrófico que hiperplásico [24]. Assim, um RU congénito apresentaria um maior património em nefrónios, dado que mecanismos adaptativos durante a nefrogénese, ainda não esclarecidos, permitiriam um número extra de nefrónios possivelmente pelo prolongamento deste período além das 36 semanas de gestação [10].

As anomalias urológicas podem ocorrer em metade dos doentes com rim único congénito, sendo o RVU a mais frequente [8]. Vários estudos revelaram incidências de RVU entre 28% e 39%, portanto, superiores à encontrada no nosso estudo (17%) [34,8]. Contudo, a sua amostra era constituída por crianças com RU por agenesia do contralateral que, como demonstrado por Kaneyama et al (2004) e Hasan et al (2007), apresentam uma frequência relativa de RVU superior à encontrada no RU por rim contralateral multiquístico displásico [20,11]. Segundo eles a incidência de RVU em RU congénito é de 28% e 6% respectivamente, enquanto Wilson et al (2003) relataram a sua ocorrência em 11% dos casos [44]. Neste estudo, o RVU estava presente em 17% das crianças (5 de grau I-III e 2 de grau IV-V), apresentando portanto uma incidência próxima à de Wilson et al. Não foi possível constatar a maior frequência relativa no grupo com agenesia em relação ao displásico (15% e 17%, respectivamente), talvez explicado pela pequena dimensão da amostra.

As crianças com alterações ecográficas do RU e/ou ITU têm maior frequência de RVU [36,8,20]. Neste estudo o RVU ocorreu em 30% das crianças com ITU e em 13% das assintomáticas. Dado que no nosso estudo, das duas crianças com dilatação piélica detectada na primeira ecografia pós natal, a que tinha RVU apresentou também ITU, as alterações imagiológicas do RU não permitiriam identificar casos de RVU para além dos que seriam detectados em contexto de ITU [35,8,20,11]

Alessandro et al (2008), por considerarem que o risco de detectar anomalias urológicas em crianças sem ITU e sem anomalias ecográficas do RU é muito pequeno, defendem que estas não deverão ser submetidas a rastreio [7]. Perante a ocorrência, neste estudo, de RVU em 13% dessas crianças consideramos, tal como a generalidade dos autores, que o rastreio universal de anomalias urológicas do doente com RU será o mais prudente, por forma a evitar a lesão de um rim com uma reserva provavelmente diminuída [35,8,20,11].

A presença de RVU não se repercutiu nos valores séricos de creatinina. A prevenção da ITU pela instituição precoce de profilaxia antibiótica até exclusão de RVU, sua resolução espontânea ou correcção cirúrgica, e o elevado índice de suspeição para ITU nestas crianças, contribuíram para a prevenção, diagnóstico e tratamento precoces das infecções, evitando assim a lesão renal e conseqüente compromisso da função. [31,43].

Em conclusão, o desconhecimento do curso clínico destas crianças, a sua longa esperança média de vida, o número variável de doentes com elevação da TA e proteinúria referidos pela maioria dos autores e constatados neste estudo e o declínio da função renal na primeira década de vida sugerido em alguns estudos, justificam o acompanhamento clínico destes doentes durante a infância e idade adulta.

O tempo de seguimento relativamente curto poderá explicar não termos encontrado crianças com afecção grave da função renal ou hipertensão. No entanto, encontrámos situações de risco, nomeadamente crianças com microalbuminúria elevada, valores de pré-

HTA, e diminuição da TFG; a identificação precoce destas situações de risco permite instituir medidas de prevenção, conservando a função do RU. O prognóstico das crianças com RU será determinado sobretudo pelo seu património em termos de nefrónios e respectiva viabilidade.

São necessários estudos prospectivos longitudinais que estabeleçam qual o verdadeiro risco de lesão renal nas crianças com RU congénito em relação à população em geral, utilizando marcadores sensíveis e precoces como a cistatina C e a microalbuminúria.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1 - Argueso L, Ritchey M, Boyle E Jr, Milner D, Bergstralh E, Krammer S (1992) Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 6:412-416

2 - Barakat A, Drouglas J (1991) Occurrence of congenital abnormalities of kidney and urinary tract in 13,775 autopsies. *Urology* 38:347-350

3 - Baudoin P, Provoost A, Molenaar J (1993) Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am J Kidney Dis* 21:603-611

4 - Brenner B, Meyer T, Hostetter T (1982) Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablatio and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307:652-659

5 - Brenner B, Garcia D, Anderson S (1988) Glomerulli and blood pressure. Less of one, more the other? Hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Am J Kidney Int* 49:1774-1777

6 - Brenner B, MacKenzie H (1997) Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int* 63:S124-S127

7 - Calisti A, Perrotta M, Oriolo L, Ingianna D, Miele V (2008) 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) 26:281-284

8 - Cascio S, Paran S, Puri P (1999) Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. *J Urol* 162:1081-1083

- 9 - Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A (2000) Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 36:29-34
- 10 - Douglas-Denton R, Moritz K, Bertram JF, Wintour M (2002) Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the ovine fetus. *J Am Soc Nephrol* 13:406-410
- 11 - Dursun H, Bayazit A, Cengiz N, Seydaoglu G (2007) Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with solitary kidney. *Pediatric Nephrol* 22:559-564
- 12 - Fine L, Norman J (1992) Renal growth response to acute and chronic injury: routes to therapeutic intervention. *L Am Soc Nephrol* 2(10 suppl): S206:211
- 13 - Fotino S (1989) The solitary kidney: a model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J Kidney Dis* 13:88-98
- 14 - Glazebrook K, McGrath F, Steele B (1993) Prenatal compensatory renal growth: documentation with US. *Radiology* 189:733-735
- 15 - Gretz N, Schock D, Sadick M (2007) Bias and precision of estimated glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 22:167-169
- 16 - Grubb AO (2000) Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 35:875-881
- 17 - Hans BK, Babcock DS (1985) Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol* 145(3):611-616.
- 18 - Hostetter T, Troy J, Brenner B (1981) Glomerular haemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Hidney Int* 19:410-415
- 19 - Janda J, Stolcova P, Sikut M, Feber J (1991) The solitary kidney in children and adolescents. Morphologic and functional characteristics. *Cesk Pediatr* 46(4):195-199 (abstract)
- 20 - Kaneyama K, Yamakata A, Stake S, Yanai T, Lane GL, Kaneko K, Yamashiro Y, Miyano t (2004) Associated urologic anomalies in children with solitary kidney. *J Pediatric Surg* 39:85-87
- 21 - Kliegman R (2007) Glomerular filtration. In: *Nelson textbook of pediatrics* (Saunders, 18 ed), pp2163-2166
- 22 - Kupin W, Venkat K, Mozes M (1993) Predictive value of the donor surface area ratio on the outcome of primary cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4:945 (abstract)
- 23 - Laboratório de Química Clínica do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto, valores de referência.
- 24 - Maluf N (1997) On the enlargement of the normal congenitally solitary kidney. *Br J Urol* 79:836-841

- 25 - Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I, Kessler O, Rathaus V, Wolach B, Pomeranz A (2001) Ambulatory blood pressure monitorin in children with a solitary kidney – a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit* 6(5):263-267
- 26 - Mitsnefes M, Kimbal T, Kartal J, Kathman T, Mishra J, Devarajan P (2006) Serum cystatin C and left ventricular diastolic dysfunction in children with chronic hidney disease. *Pediatr Nephrol* 21:1293-1298
- 27 - National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on The Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2):555-576
- 28 - Oldrizzi I, Rugu C, De Biase V, Maschio G (1991) The solitary kidney: a risk situation for progressive renal damage? *Am J Kidney Dis* 17(Suppl I):57-61.
- 29 - Piepsz A, Prigente A, Hall M, Ismaili K, Collier F, Ham H (2005) At what level of unilateral rnal impairment does contralateral function compensation occur?. *Pediatric Nephrol* 20:1593-1598
- 30 - Rabito C, Chen Y, Schomacker K, Modell M (2005) Optical, real-time monitoring of the glomerular filtration rate. *Appl Opt* 44:5956-5965
- 31 - Russo M, Lama G, De Rosa E (2000) Primary vesicouretr~eric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatric Nephrol* 15: 205-2010
- 32 - Robitaille P, Mongeau J-G, Lortie L, Sinnassamy P (1985) Long term follow –up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* 1:1297-1299
- 33 - Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM Jr, Spitzer A (1976) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrica* 58:259-263
- 34 - Schmidt A, Dietz H, Schneider K(1992) Long term results after partial and unilateral nephrectomy in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 2(5):269-273
- 35 - Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, Fukui M, Horikoshi S, Shirato I, Saito K, Tomino Y (2002) Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 91:13-20
- 36 - Song T, Ritchey M, Zerlin J (1995) Incidence of vesico-ureteri reflux in children with unilateral agenesis. *J Urol*153:1249-1251
- 37 - Tables of weight, length and body mass index for age percentis for boys and girls – Center for Disease Control (2000)
- 38 - Thorner P, Arbus G, D Baupal R (1984) Focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral Kidney. *Pediatrics* 73:806-810

- 39 - Vu K, Dyck M, Daniels H, Proesmans W (2008) Renal outcome of children with one function kidney from birth. A study of 99 patients and a review of the literature. *Eur J Pediatric* 167:885-859
- 40 - Wasilewska A, Zoch - Zwierz W (2006) Assessment of serum cystatin C in children with congenital solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 21:688-693
- 41 - Watson A, Aslam M (2006) Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child* 91:820-823
- 42 - Wiesli P, Sscwegler B, Spinas G, Schmid C (2003) Serum cystatina C is sensitive to small changes in thyroïd function. *Clin Chim Acta* 338:877-90
- 43 - Wikstad I, Pettersson A, Elinder G, Sokucu S, Aperia A (1986) A comparative study of size and function of the remnant Kidney in patients nephrectomised in childhood for Wilm's tumor and hidronephrosis. *Acta Paediatr Scand* 75:408-414.
- 44 - Wikstad I, Jacobson S, Eklof O, Lins LE (1993) Long-term prognosis of podt-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood: a 27-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 6(1):19-24
- 45 - Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A (1998) Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomised on childhood. *Pediatr Nephrol* 2(2):177-182
- 46 - Wilson B, Davies P, Shah K, Wong W, Taylor C (2003) Renal length and inulin clearance in the radiologically normal single kidney. *Pediatr Nephrol* 18:1147-1151