Helena Maria Pereira Faria Jardim

NEFROPATIA DE REFLUXO NA CRIANÇA

Porto • 1995

Ilustração da capa:
O tracto urinário desenhado por Leonardo da Vinci em 1500 D.C. (original depositado na Biblioteca do Castelo de Windsor)

Helena Maria Pereira Faria Jardim

NEFROPATIA DE REFLUXO NA CRIANÇA

Factores preditivos e marcadores precoces de hipertensão arterial e disfunção renal

Porto • 1995

Dissertação de candidatura ao Grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade do Porto

Artº 48º, § 3º — «A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação».

(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto,
29 de Janeiro de 1931 - Decreto nº 19337)

Ao Nico
À Ana Lúcia

«The true function of any hypotheses, in clinical medicine, as elsewhere, is to generate further, more comprehensive and explanatory hypotheses which overturn or incorporate the previous idea».

John Stewart Cameron, 1993

TRABALHO REALIZADO NAS SEGUINTES INSTITUIÇÕES:

- Renal Unit - The Hospital for Sick Children
  Department of Paediatric Nephrology - Institute of Child Health
  University of London
  (Director: Professor Doutor Thomas Martin Barratt)

- Serviço de Pediatria - Hospital de S.João
  Faculdade de Medicina - Universidade do Porto
  (Director - Professor Doutor Norberto Teixeira Santos)

SUPERVISORES:

- Dr. Michael Dillon, FRCP DCH
  Consultant Physician and Senior Clinical Nephrologist, Senior Lecturer, University of London.

- Professor Doutor Norberto Teixeira Santos,
  Professor Catedrático de Pediatria da Faculdade de Medicina do Porto.

Este trabalho foi realizado com o apoio de uma Bolsa para Doutoramento no Estrangeiro concedida pela Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica (JNICT) - Programa Mobilizador de Ciência e Tecnologia - processo nº 435.03, e do Kidney Research Aid Fund (KRAF) - Londres.

Agradecimentos:

A concretização de uma dissertação desta natureza resulta sempre do esforço de um grupo, seja pela sua colaboração directa no projecto seja, indirectamente, pelo apoio de toda a ordem, na criação das condições necessárias à sua efectivação.

Pelo seu contributo na minha formação pré-graduada, recordo e presto a minha homenagem a todos os meus professores, do ensino básico ao universitário nas Faculdades de Medicina das Universidades de Lourenço Marques e do Porto, onde concluí a licenciatura e a cujo Corpo Docente me honro de pertencer.

Expresso também os meus agradecimentos a todos quantos colaborando neste trabalho o tornaram possível:

• A todos os doentes que, por sua iniciativa ou dos seus pais, compreenderam e permitiram a realização deste trabalho, que lhes dedico, manifesto o meu reconhecimento e a esperança de que ele resulte em benefício em prol de si próprios e de outras crianças.

• Ao Professor Doutor Norberto Teixeira Santos dirijo o meu mais profundo agradecimento, pela amizade com que sempre me incentivou a progredir na carreira académica acompanhando-a com permanente interesse e disponibilidade. Como Director devo-lhe a minha formação pediátrica e todas as facilidades concedidas no sentido duma formação pós-graduada em Nefrologia Pediátrica. Ao Professor e Cientista manifesto o meu reconhecimento pela orientação desta dissertação, pelas sugestões, críticas, sem as quais não teria sido possível concretizar este trabalho. Ao agradecer-lhe manifesto o desejo de, acima de tudo, saber honrar a amizade com que me distingue e, por essa via, mais do que por palavras, testemunhar o meu reconhecimento.

• Ao Professor Doutor Levi Guerra devo a minha motivação pela Nefrologia e manifesto o meu agradecimento pela amizade e apoio com que ao longo dos anos me tem distinguido e, bem assim, o seu interesse pelo progresso da Nefrologia Pediátrica nacional.

• Ao Dr. Michael Dillon pela orientação directa deste trabalho e pelo muito que aprendi do contacto com as suas excepcionais qualidades de rigor e crítica na investigação clínica e laboratorial, de extraordinária

competência e humanidade na vertente assistencial. Ao longo da minha permanência em Londres, e nos anos seguintes, sempre me apoiou e incentivou manifestando confiança e amizade que penhoradamente agradeço.

• Ao Professor Martin Barratt por todas as facilidades concedidas no *Hospital for Sick Children* e no *Institute of Child Health* e pelo interesse com que seguiu toda a minha actividade na investigação e na assistência clínica.

• À Dra. Jean Smellie devo e agradeço o privilégio de ter trabalhado com uma das pioneiras na investigação da nefropatia de refluxo na criança. A generosidade com que me ensinou e transmitiu a sua experiência de mais de 30 anos, indo das perspectivas históricas aos conceitos e controvérsias mais recentes tem, para mim, um valor inestimável.

• À Mrs. Vanita Shah agradeço a colaboração em todo o trabalho laboratorial e a disponibilidade com que sacrificou a sua vida familiar para me apoiar em fins-de-semana e horários pós-laborais. A sua ajuda no tratamento estatístico dos resultados foi também imprescindível.

• Aos amigos com quem, ao longo dos anos, mais tenho repartido as tarefas, vivências e problemas do quotidiano, na Unidade de Nefrologia Pediátrica, Dra. Matilde Barreira e Professor Doutor Alberto Caldas Afonso, pelo seu empenho na concretização deste projecto que também lhes pertence.

• Ao Professor Doutor António Guerra, amigo de sempre, pela inestimável ajuda na informatização e análise estatística dos resultados e pelo incentivo com que sempre me animou nos momentos menos fáceis.

• Ao Professor Doutor Altamiro da Costa Pereira manifesto a minha gratidão pelas suas sugestões e pela análise estatística complementar deste trabalho.

• À Dra. Manuela Santos, pelo apoio constante da sua amizade e pela colaboração preciosa na obtenção de produtos em crianças e jovens adultos do seu Centro de Saúde.

• Aos técnicos do laboratório *Biochemistry* e *Haematology* do *Institute of Child Health* pelo doseamento de parâmetros bioquímicos e hematológicos e facilidades na utilização de material técnico.

• Às enfermeiras da *Renal Unit* e da *Out-Patient Clinic* do *Hospital for Sick Children* pela colaboração na preparação dos doentes e colheita de produtos.

• A todos os colegas, enfermeiros, técnicos de laboratório, seus familiares e amigos, em Londres e no Porto, que me ajudaram a recolher produtos em indivíduos saudáveis, para controlo.

• À Dra. Cândida Rocha pela revisão do Português.

• O meu sincero agradecimento a todos os colegas do Serviço de Pediatria que me substituíram em todas as minhas obrigações assistenciais e docentes possibilitando a concretização deste trabalho, permitindo-me destacar na equipa de urgência as Dras. Lúcia Lopes e Júlia Guimarães.

• Aos nossos alunos que com as suas dúvidas e comentários me suscitaram, tantas vezes, reflexões aprofundadas que muito contribuíram para este trabalho.

• A todos os colaboradores da Medisa o meu agradecimento pelo cuidadoso trabalho gráfico realizado.

• Por último, pelo estímulo e infinitas compreensão e ajuda, testemunho a minha gratidão àqueles a quem este trabalho mais exigiu: o meu marido e a minha filha.

Nesta dissertação foram utilizados resultados comunicados em reuniões científicas e publicados sob a forma de resumos ou artigos originais em revistas nacionais e internacionais. De acordo com a legislação vigente (Decreto-Lei nº 388/70, artº 8º, parágrafo 2) esses trabalhos são aqui citados:

- Jardim H, Shah V, Savage M, Barratt TM, Dillon MJ. Ten year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in subjects with longstanding reflux nephropathy. Pediatr Nephrol 1988; 2: C132.
- Jardim H. A história da nefropatia de refluxo na criança. Rev Port Ped 1991; 22: 297-303.
- Jardim H, Shah V, Houtman P, Barratt TM, Dillon MJ. Microalbuminuria in patients with reflux nephropathy. Pediatr Nephrol 1990; 5: C43.
- Jardim H, Shah V, Savage M, Barratt TM, Dillon MJ. Prediction of blood pressure from plasma renin activity in reflux nephropathy. Arch Dis Child 1991; 66: 1213-1216.
- Jardim H, Santos NT. Refluxo vésico-ureteral e nefropatia de refluxo na criança. Arquivos de Medicina 1991; 4(4): Supl 5.
- Jardim H, Marques J, Aguiar AP, Victor B, Ribeiro A, Caldas A, Barreira M. Nefropatia de refluxo familiar. Rev Port Nefrol e Hip 1994; 1: 23-28.
- Jardim H, Colarinha J, on behalf of the Portuguese Association for Paediatric Nephrology. Primary vesicoureteric reflux in Portuguese children - a retrospective multicentric study. Pediatr Nephrol 1992; 6: C140.
- Jardim H, Marques J, Caldas A, Barreira M, Santos NT. Reflux nephropathy in siblings of affected children. Pediatr Nephrol 1991; 5: C58.
- Jardim H, Barratt TM, Shah V, Dillon MJ. Red cell membrane electrolyte transport in subjects with reflux nephropathy. Pediatr Nephrol 1989; 4: C193.

ÍNDICE

PREFÁCIO

I. **INTRODUÇÃO** **5**

1.PROBLEMAS ACTUAIS DA NEFROPATIA DE REFLUXO NA CRIANÇA 5

2.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 7
2.1. A História 7
2.2. Formas clínicas de apresentação da nefropatia de refluxo .. 16
2.3. Classificação do RVU e da NR 17
2.4. Etiopatogénese das sequelas da nefropatia de refluxo 19
2.4.1. Nefropatia de refluxo e hipertensão arterial 20
2.4.2. Nefropatia de refluxo e insuficiência renal 28

3. FACTORES PATOGÉNICOS, MARCADORES PRECOCES E FACTORES PREDITIVOS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E DISFUNÇÃO RENAL NA NR 37

4. OBJECTIVOS DO TRABALHO 38
4.1. Objectivo geral 38
4.2. Objectivos específicos 38

5. PLANO DO TRABALHO 39

II. MATERIAL E MÉTODOS **41**

1. POPULAÇÃO 41

2. MÉTODOS 41
2.1. Selecção da amostra 41
2.1.1. Critérios de inclusão ou exclusão 42

2.2. Avaliação clínica e morfológica:
Protocolos, técnicas e definições 43
2.2.1. Quadro clínico 43
2.2.2. Quadro morfológico 45
2.3. Tensão arterial:
Técnicas, padrões, definições 46
2.3.1. Metodologia de avaliação da TA 46
2.3.2. Avaliação da história familiar de HTA essencial 48
2.4. Estudo laboratorial:
Técnicas, padrões, definições 49
2.4.1. Avaliação da função renal 49
2.4.2. Avaliação da actividade da renina plasmática 52
2.4.3. Avaliação da concentração de sódio eritrocitário (NaIc) e do número de bombas de sódio eritrocitárias (BMax) 53
2.4.4. Avaliação da excreção urinária de albumina 54
2.4.5. Avaliação da excreção urinária da proteína de ligação ao retinol (PLR) 56
2.5. Apresentação de resultados e tratamento estatístico 56
2.5.1. Estudo descritivo 57
2.5.2. Estudo comparativo 57
2.5.3. Estudo de interdependência entre variáveis 58

III. RESULTADOS 61

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MORFOLÓGICAS 61
1.1. Características clínicas 61
1.1.1. População 61
1.1.2. Caracterização da amostra populacional 62
1.2. Características morfológicas 67
1.2.1. Tipo e grau de cicatriz 67
1.2.2. Tipo e grau de cicatriz de acordo com o sexo 68
1.2.3. Estudo de interdependência entre o grau de cicatriz e as variáveis clínicas investigadas 70
1.2.4. Caracterização do tipo de atingimento renal no início e na data de investigação 75
1.2.5. Aspectos clínicos e morfológicos e tipo de tratamento do RVU 76

2. TENSÃO ARTERIAL 77
2.1. População 77
2.2. TA, peso, idade e superfície corporal 77
2.3. Estudo descritivo e comparativo da TAS, TAD e dos SDS da TAS e TAD 78
2.3.1. Valores dos SDS da TAS e TAD, por sexos 79
2.4. Estudo de interdependência entre TAS, TAD e variáveis clínicas e morfológicas 80
2.4.1. População total 80
2.4.2. Grupo I e Grupo II 83
2.5. Prevalência de HTA 84
2.5.1. Estudo descritivo, comparativo e de interdependência entre variáveis nos doentes normotensos e hipertensos 84
2.5.2. HTA e contracepção hormonal 88
2.5.3. HTA e nefrectomia unilateral 90
2.5.4. HTA e história familiar de HTA essencial 91

3. FUNÇÃO RENAL 92
3.1. População 92
3.2. Estudo descritivo e comparativo da CrP, DFG, e EFNa 92
3.2.1. Estudo descritivo e comparativo da CrP, do DFG e da EFNa por sexos, grupos etários, idades de diagnóstico e tipos de cicatriz 94
3.3. Estudo de interdependência entre função renal e outras variáveis 96
3.4. Prevalência de insuficiência renal 102
3.4.1. Estudo descritivo e comparativo da população com e sem insuficiência renal 103
3.5. Função renal e nefrectomia unilateral 107

4. ACTIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA 108
4.1. População 108
4.2. Estudo descritivo e comparativo da ARP e dos SDS da ARP 108
4.3. Estudo de interdependência entre ARP e idade, grau de nefropatia, TA e função renal 109

4.3.1. Regressão linear simples entre ARP e idade 109
4.3.2. Correlação e regressão linear múltiplas entre os SDS da ARP e outras variáveis 110
4.4. Estudo descritivo e comparativo dos doentes com ARP elevada e normal ou reduzida 112
4.5. ARP em doentes hipertensos e normotensos 113
4.6. ARP em doentes com insuficiência renal 113
4.7. ARP e contraceptivos hormonais 114
4.8. ARP e nefrectomia unilateral 115

5. SÓDIO INTRAERITROCITÁRIO E BOMBA DE SÓDIO ERITROCITÁRIA 115
5.1. População 115
5.2. Estudo descritivo e comparativo da concentração de NaIc nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo . 116
5.3. Estudo descritivo e comparativo do BMax nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo 117
5.4. Estudo comparativo do NaIc e do BMax em doentes HT e NT 117
5.5. Estudo comparativo em doentes com e sem história familiar de HTA essencial 119
5.6. NaIc e BMax em doentes HT e NT, por grau de NR 120
5.7. NaIc e BMax em doentes com e sem insuficiência renal 122
5.8. NaIc e BMax em doentes sob contracepção hormonal e em doentes submetidos a nefrectomia unilateral 122
5.9. Estudo de interdependência do NaIc e da bomba de sódio com outras variáveis 122
5.9.1. Na população total 122
5.9.2. Nos doentes hipertensos 123
5.9.3. Nos doentes com insuficiência renal 125

6. "MICROALBUMINÚRIA" 125
6.1. População 125
6.2. Estudo descritivo e comparativo da AU/CU e do DEUA nos grupo I e II, na população total e no grupo-controlo ... 126
6.3. Estudo de interdependência entre AU/CU e outras variáveis 128

6.4. Doentes com relação AU/CU elevada 131
6.5. AU/CU em doentes HT 132
6.6. AU/CU em doentes com IR 133

7. PROTEINÚRIA TUBULAR - EXCREÇÃO URINÁRIA DA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO RETINOL 134
7.1. População 134
7.2. Estudo descritivo e comparativo da PLRU/CU nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo 135
7.3. Estudo de interdependência da PLRU/CU com outras variáveis 135
7.4. Doentes com relação PLRU/CU elevada 139
7.5. PLRU/CU em doentes HT 140
7.6. PLRU/CU em doentes IR 140
7.7. AU/CU, PLRU/CU e nefrectomia unilateral 142
7.8. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos 143

8. RISCO RELATIVO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E INSUFICIÊNCIA RENAL 143
8.1. Risco relativo de HTA 143
8.2. Risco relativo de IR 144

IV. DISCUSSÃO 147
1. IMPORTÂNCIA DA NEFROPATIA DE REFLUXO EM PEDIATRIA 147
2. LIMITAÇÕES DO PRESENTE ESTUDO 148
3. ASPECTOS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS 151
3.1. Integração do estudo na panorâmica internacional das revisões casuísticas da nefropatia de refluxo 152
3.2. Nefropatia de refluxo e sexo 153
3.3. Nefropatia de refluxo e idade de diagnóstico 156
3.4. Nefropatia de refluxo, idade e duração da doença 158
3.5. Nefropatia de refluxo, RVU e disfunção vesical 159
3.6. Nefropatia de refluxo, natureza e frequência de ITU 160
3.7. Nefropatia de refluxo e tratamento do RVU 161
3.8. Nefropatia de refluxo e crescimento 162

4. TENSÃO ARTERIAL 163
4.1. Prevalência de HTA na NR 163
4.2. Sexo e idade de diagnóstico 164
4.3. Grau de nefropatia 165
4.4. Tipo de tratamento do RVU 167
4.5. Nefrectomia unilateral 167
4.6. Contracepção hormonal 167
4.7. História familiar de HTA essencial 168

5. FUNÇÃO RENAL 169
5.1. Técnicas de avaliação da função renal na NR 169
5.2. Concentração da creatinina plasmática 170
5.3. Débito de filtração glomerular 171
5.3.1. DFG e idade de diagnóstico 172
5.3.2. DFG e idade 172
5.3.3. DFG e grau de cicatriz 173
5.3.4. DFG e tratamento do RVU 175
5.4. Prevalência de insuficiência renal 175
5.5. Função renal e tensão arterial 177
5.5.1. Excreção fraccionada de sódio 178

6. ACTIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA 179
6.1. ARP e Tensão arterial 180
6.2. ARP e sexo. ARP e grau de cicatriz 182
6.3. Características dos doentes com elevação da ARP 182
6.4 ARP e função renal 183
6.5. ARP e contracepção hormonal 184
6.6. ARP e nefrectomia unilateral 184

7. SÓDIO INTRAERITROCITÁRIO E BOMBA DE SÓDIO ERITROCITÁRIA 185
7.1. Nalc e BMax na nefropatia de refluxo 186
7.2. Nalc, BMax e história familiar de HTA 187
7.3. Nalc e BMax em doentes hipertensos 188

8 "MICROALBUMINÚRIA" 192
8.1. Técnicas de avaliação de "microalbuminúria" 192
8.2. "Microalbuminúria" na NR 194
8.3. "Microalbuminúria" e DFG 196
8.4. "Microalbuminúria" e TA 197
8.5. "Microalbuminúria" e outras variáveis 198

9. EXCREÇÃO URINÁRIA DA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO RETINOL 198
9.1. AU/CU, PLRU/CU e função renal na NR 199
9.2. PLRU/CU, TA e outras variáveis 201
9.3. Valor preditivo da "microproteinúria" na determinação do DFG 202

10. ANÁLISE MULTIFACTORIAL - RISCO RELATIVO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E INSUFICIÊNCIA RENAL 203

V. CONCLUSÕES 205

VI. SUGESTÕES 211

VII. RESUMO, SUMMARY 213

VIII. BIBLIOGRAFIA 229

IX. APÊNDICE 257

Prefácio

Em 1971/72, enquanto aluna da Faculdade de Medicina da Universidade de Lourenço Marques, tive a felicidade de ter como Professor o Doutor Levi Guerra que me despertou para o fascínio da fisiologia e fisiopatologia renais. Não imaginava, então, que a Nefrologia viria a ser determinante em todas as minhas opções profissionais, clínicas e científicas.

Após o início do Internato Geral, em 1977, dediquei-me com particular empenho a uma formação aprofundada nesta área. Quando em 1979, iniciei uma colaboração regular num centro de hemodiálise para adolescentes e adultos, impressionou-me o grande número de casos com insuficiência renal terminal de etiologia desconhecida. A reflexão sobre a história de muitos destes doentes levou-me a concluir que, numa alta percentagem, a causa estaria em doenças congénitas ou adquiridas, assintomáticas ou não diagnosticadas durante a infância e que, eventualmente detectadas e tratadas atempadamente, poderiam ter evitado a evolução para insuficiência renal terminal.

Estando desde há muito interessada na especialização em Pediatria, a vivência das situações anteriormente referidas e da sua possível prevenção na infância, levou-me muito cedo a procurar uma formação e informação sub-especializada na área da Nefrologia Pediátrica. Tal possibilidade foi-me facultada desde o início do Internato Complementar de Pediatria no Serviço de Pediatria do Hospital de S. João dirigido pelo Professor Doutor Norberto Teixeira Santos que, reconhecendo a necessidade de diferenciação do Serviço em áreas específicas sub-especializadas, tinha já criado, em 1981, o Sector, posteriormente Unidade, de Nefrologia Pediátrica, e convidado para seu Consultor o Professor Doutor Levi Guerra.

Ainda neste sentido, tive também a oportunidade de estagiar na Unidade de Nefrologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria, em Lisboa, sob a orientação do Professor Doutor Coelho Rosa, e em Londres,

na *Renal Unit* do *Hospital for Sick Children* e no *Department of Paediatric Nephrology* do *Institute of Child Health*, onde trabalhei com a supervisão do Dr. Michael Dillon e do Professor Martin Barratt e onde foi elaborado grande parte do presente trabalho.

O contacto, ao longo dos anos, com doentes em hemodiálise permitiu-me valorizar a pielonefrite crónica como uma das causas principais de insuficiência renal terminal no adulto. A experiência na Pediatria alertou-me não só para a elevada incidência da infecção do tracto urinário na criança mas também para a associação frequente com o refluxo vésico-ureteral, associação de importância fundamental na patogénese da cicatriz renal da nefropatia de refluxo, entidade responsável pela maioria dos casos de hipertensão arterial e insuficiência renal crónica na criança e no adulto jovem.

Ao aprofundar o conhecimento desta patologia apercebi-me das muitas interrogações e lacunas referidas pelos autores e também por nós sentidas. Assim, pouco a pouco, me fui embrenhando no estudo da nefropatia de refluxo na criança, desenhando a presente investigação que julgo poder vir a contribuir para um melhor conhecimento e, consequentemente, para uma melhor definição das estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença e das suas sequelas.

Defini como objectivo fundamental deste trabalho a avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais que possam considerar-se marcadores precoces ou factores com valor preditivo no desenvolvimento das sequelas principais da nefropatia de refluxo: a hipertensão arterial e a insuficiência renal.

ABREVIATURAS MAIS UTILIZADAS

ANOVA	- Análise de variância
ARP	- Actividade da renina plasmática
AU/CU	- Albumina urinária/creatinina urinária
BMax	- *Maximum binding* - número de bombas de Na^+-K^+ATPase inibíveis pela ubaína
CrP	- Creatinina plasmática
DEUA	- Débito de excreção urinária de albumina
DFG	- Débito de filtração glomerular
DMSA Tc^{99}	- Cintigrafia renal com ácido dimercaptosuccínico marcado pelo tecnésio 99.
DP	- Desvio-padrão
EFNa	- Excreção fraccionada de sódio
EPM	- Erro-padrão da média
HSC	- *Hospital for Sick Children*
HT	- Hipertenso
HTA	- Hipertensão arterial
IR	- Insuficiência renal
IRC	- Insuficiência renal crónica
IRSC	- *International Reflux Study Committee*
IRT	- Insuficiência renal terminal
ITU	- Infecção do tracto urinário
NaIc	- Sódio intra-eritrocitário
NR	- Nefropatia de refluxo
NT	- Normotenso
PLR	- Proteína de ligação ao retinol
PLRU/CU	- Proteína de ligação ao retinol urinária/creatinina urinária
RVU	- Refluxo vésico-ureteral
SDS	- *Standard deviation scores* (valor do desvio-padrão em relação à média)
SRA	- Sistema renina-angiotensina
TAS	- Tensão arterial sistólica
TAD	- Tensão arterial diastólica
UIV	- Urografia intravenosa

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. PROBLEMAS ACTUAIS DA NEFROPATIA DE REFLUXO NA CRIANÇA

Designa-se por nefropatia de refluxo (NR) a associação entre refluxo vésico-ureteral (RVU) e cicatriz renal [27].

Este tipo de lesão parenquimatosa do rim estabelece-se, em regra, precocemente, na criança portadora de RVU e sujeita a infecções do tracto urinário repetidas, sintomáticas [125,148,391,392] ou assintomáticas [375-377].

A NR é particularmente frequente na criança [334,335]. Embora a verdadeira incidência do RVU na população pediátrica seja difícil de valorizar devido às limitações éticas da realização de cisto-uretrografias em crianças saudáveis, calcula-se, segundo Bailey [23], que o RVU afecte de 0,4 a 1,8 % dos indivíduos abaixo dos 15 anos e, segundo Hodson [161], que 1 em cada 250 crianças sofra de NR.

A NR é considerada, nas casuísticas internacionais, como a causa mais frequente de hipertensão arterial (HTA) [24,123,146,165, 166,349,353] e insuficiência renal terminal (IRT) na criança e no adulto jovem [16,18,25,26,28,30,45,70, 110,142,211, 212,231,246].

Tomando como referência os dados de Bailey e Hodson acima expostos [23,161] e tendo por base os resultados do Censo de 1989 publicados pelo Instituto Nacional de Estatística [171], segundo o qual haveria, em Portugal Continental, 2.030.600 crianças de idade inferior a 15 anos, pode estimar-se entre 8.122 e 36.550 o total de crianças com RVU e entre estas, 30 a 50% portadoras de NR.

Embora não existam estatísticas sobre a prevalência desta patologia na população infantil portuguesa, num trabalho por nós coordenado [191] relativo à casuística de RVU primário nas cinco Unidades de Nefrologia Pediátrica do País, o número de casos encontrado foi de 662, entre os quais 176 com NR, valor muito abaixo do esperado.

Tal facto pode ter várias explicações. Em primeiro lugar é sabido que nem todas as Unidades recebem doentes até aos 15 anos de idade. Em segundo lugar, muitas crianças com RVU são, provavelmente, investigadas e tratadas noutras Unidades de Saúde. Finalmente, e esta é a nossa convicção, num grande número de casos o diagnóstico do refluxo não é concretizado dado que o estudo sistemático da infecção do tracto urinário (ITU) na criança, especialmente no pequeno lactente, não é, ainda, um procedimento generalizado.

Não parece haver nenhuma razão válida para considerar uma diferente frequência na população portuguesa já que os dados disponíveis na bibliografia internacional [161] consideram uniforme a distribuição na população caucasiana em contraste com a raça negra em que está descrita uma menor incidência [20,329].

No último relatório do Grupo de Registo Nacional do Tratamento da Insuficiência Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, referente aos 901 novos doentes, crianças e adultos, inscritos em programa de diálise/transplante em 1993, a NR está incluída no grupo das nefrites intersticiais que engloba apenas 15% do total de casos registados [346]. No entanto, no mesmo registo é de salientar que 25% do total de doentes apresentava IRT de etiologia desconhecida e o grupo genérico da HTA contribuía com 15%.

É nossa convicção que a NR é, também no nosso País, causa importante de IRT e que, com toda a probabilidade, está subjacente em muitos dos casos classificados como de etiologia desconhecida ou nefrosclerose hipertensiva.

O número de doentes que atingem o estadio de IRT, de incontestável importância, não nos permite deixar de realçar o número, porventura mais elevado, de crianças e adultos com NR em fase pré-terminal de insuficiência renal crónica (IRC), mantidos em tratamento conservador [141,142].

Pode, assim, concluir-se da importância da NR não só em termos de saúde individual mas sobretudo como problema de Saúde Comunitária pela magnitude dos recursos técnicos e humanos que o seu tratamento envolve.

O reconhecimento, a partir de 1960, da associação entre RVU e cicatriz renal justifica o interesse prioritário concedido à investigação dos métodos

de diagnóstico do RVU [78,103,128,137,196] e das várias alternativas terapêuticas [43,52,53,109,173,174,206], em detrimento do estudo dos mecanismos responsáveis pela HTA, IRC e outras sequelas que continuam pouco esclarecidas e rodeadas de controvérsia [132,178, 179,199,313,314,325].

Porém, a grande sensibilização para a ITU tem conduzido à identificação de números crescentes de crianças com NR suscitando novas questões para além da prevenção da infecção ou do tratamento, médico ou cirúrgico, do RVU.

De facto, perante a criança com cicatrizes renais estabelecidas somos, com frequência, confrontados com as seguintes questões:

1 - Que tipo de complicações podem surgir?
2 - Em que fase da vida da criança se podem manifestar?
3 - Que relação existe entre a extensão da cicatriz, a incidência de complicações e a sua gravidade?
4 - Há factores que permitem identificar precocemente as crianças em risco e prever a ocorrência de sequelas?
5 - Como se pode evitar ou retardar o seu aparecimento?

Os conhecimentos actuais não permitem responder a estas questões com exactidão.

A definição dos factores patogénicos determinantes da HTA e da IRC na NR e a sua correlação com factores clínicos, radiológicos, biológicos ou ainda histológicos, revestem-se do maior interesse já que permitiriam uma melhor identificação de doentes em risco além de implementarem a investigação de medidas terapêuticas, farmacológicas ou outras, no sentido da prevenção ou redução daquelas complicações.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. A HISTÓRIA

Um trabalho detalhado sobre a história da NR foi anteriormente por nós publicado [185]. Consideramos, todavia, imprescindível recordar aqui as etapas fundamentais que marcaram a evolução dos conhecimentos nesta área.

As primeiras descrições sobre RVU remontam ao tempo da Medicina Galénica [117]. No início do século, outros autores a ele se referiram também, considerando-o como achado anormal [65].

O rim atrófico cicatricial da pielonefrite crónica também é de há muito conhecido da Medicina. A primeira descrição deve-se, certamente, a Leonardo da Vinci [229] que, num dos seus desenhos anatómicos, em 1500, esboçou dois rins atróficos de contornos irregulares com ureteres de implantação anormal numa bexiga de dimensões muito aumentadas.

Este era também um dos tipos de rim observado por Bright [60] nos doentes que faleciam em anasarca e com HTA e por Wagner [378] nos indivíduos com história de infecções urinárias repetidas.

A descrição macroscópica e histológica desta entidade foi feita por Weiss e Parker, em 1939 [382], e também, mais recentemente, por Heptinstall [151].

Cecil John Hodson, radiologista pediátrico do *Queen Elizabeth Hospital for Children*, de Londres, foi o primeiro a descrever, em 1959 [156], os aspectos radiológicos da pielonefrite crónica [159], que verificou serem perfeitamente correlacionáveis com os dados das observações macroscópicas de Heptinstall [150].

Passou a ser possível identificar em termos radiológicos, pela urografia de eliminação, uma entidade cujo diagnóstico, até aí, se limitava à observação macroscópica de peças de nefrectomia ou necrópsia [233,382]. No ano seguinte, Hodson e Edwards [158], urologista, descobriam a importante associação entre pielonefrite crónica e RVU que marcou o início da investigação científica nas várias vertentes da infecção urinária, refluxo e NR, não só a investigação clínica mas também a investigação experimental em modelos animais e de que Hodson foi também o iniciador [157,160].

Hodson é unanimemente reconhecido como o grande pioneiro no estudo desta patologia e o seu trabalho foi, durante a sua vida, muito justamente reconhecido e, após a sua morte, em 1985, continua a merecer o apreço da comunidade científica, quer em publicações [333] quer em simpósios internacionais periódicos que, sob o seu nome, reúnem grande número de investigadores, muitos dos quais foram seus colaboradores directos e prosseguem a sua obra, como Philip Ransley e Jean Smellie [290,333].

Em 1973, cerca de 13 anos depois da descrição inicial de Hodson, Ross Bailey [27], da Nova Zelândia, numa publicação que é também considerada um marco na história da NR, considera que a designação nefropatia de

refluxo é mais apropriada que o termo "pielonefrite crónica" para definir a lesão decorrente da associação entre refluxo e cicatriz renal. Esta definição realça o importante papel etiopatogénico do refluxo na nefropatia destacando-a do grupo genérico das "pielonefrites crónicas".

O *Medical Research Council Bacteriuria Committee*[251] considera que o termo pielonefrite crónica deve ser excluído da nomenclatura da infecção urinária na criança ou, quando muito, ser apenas utilizado como sinónimo de NR.

Embora inicialmente a definição da NR como entidade isolada tenha sofrido alguma contestação, sobretudo por parte dos autores suecos[394] o seu uso é, actualmente, perfeitamente consensual na literatura médica internacional[11,16,22,140,352,398].

Outro passo importante na compreensão desta entidade foi a demonstração radiológica do refluxo intrarrenal e a sua relação com a formação da cicatriz renal quer na investigação clínica quer na experimental. Já Amar[7] e Brodeur[62] fazem referência a este achado em cistografias, mas só mais tarde Hodson e Rolleston[304] realçam a importância do refluxo intrarrenal como elemento facilitador da penetração de microrganismos no parênquima renal.

A razão pela qual, perante uma situação de refluxo, só algumas áreas do rim, sobretudo as polares, apresentam refluxo intrarrenal foi explicada posteriormente por Ransley e Risdon[290] em 1974 com a identificação, no modelo experimental, dos dois tipos de papilas renais, as compostas ou refluxivas e as simples, não refluxivas[290,291,294].

Ransley observou que as papilas refluxivas se situavam sobretudo nos pólos renais, o que justificava a maior ocorrência de cicatrizes nessas áreas[294]. Esta descoberta contribuiu decisivamente para a explicação do carácter segmentar observado na maior parte das crianças com cicatrizes renais. Hodson[162] foi dos primeiros a reconhecer o valor dos trabalhos de Ransley e a defini-los como um importante contributo para a História da Medicina.

Durante anos Hodson e Ransley estiveram em desacordo sobre a importância da ITU na génese da cicatriz renal. Hodson[163] afirmava que o RVU estéril poderia ocasionar cicatriz e Ransley[295] defendia que na ausência de ITU, experimentalmente, o RVU isolado não condicionava a formação de lesão renal. Era a chamada teoria do *big bang*[295] contra a do *water-hammer*[163]. Chegaram a acordo quando Ransley[293] constatou que, no

modelo experimental, quando a bexiga era sujeita a pressões elevadas poderia ocorrer cicatriz mesmo na ausência de ITU, facto já anteriormente referido por Hodson [163] e também confirmado por outros[116,250].

Winberg[388-391] e outros autores suecos[44,194] centraram a sua investigação na importância dos factores dependentes da virulência bacteriana e dos mecanismos de defesa do hospedeiro na formação da cicatriz renal desviando a atenção do RVU como factor *major*. Roberts [300,301], nos Estados Unidos, nos seus estudos no macaco, tem também investigado as características de aderência de algumas estirpes de *E. coli* ao urotélio e sua importância na formação da cicatriz renal independentemente da existência ou não de RVU. Nesta sequência, recentemente, Jakobson [184] concluiu até que a cicatriz renal da pielonefrite crónica é mais frequente entre crianças sem RVU.

Na opinião de Williams [385], distinto urologista pediátrico inglês, o RVU teve uma importância decisiva na criação da Urologia Pediátrica. A partir da relação estabelecida entre RVU e NR foi enorme o entusiasmo criado à volta das técnicas de correcção cirúrgica do RVU com descrição de elevadas percentagens de sucesso e escassas complicações[386].

Era maior o interesse demonstrado pela correcção do defeito que o empenho na compreensão da sua etiopatogénese ou história natural [404]. Assim, rapidamente os cirurgiões adquiriram grande experiência na correcção desta patologia sem que se conhecesse, exactamente, a etiologia do refluxo, os benefícios ou indicações da cirurgia ou a eficácia de outras alternativas terapêuticas [386,393].

A partir da publicação das observações de Smellie [331,337] sobre a resolução espontânea do refluxo em crianças submetidas a profilaxia contínua e prolongada de infecção urinária, comprovada por outros autores [107,168,358,396], instalou-se a dúvida e com ela a controvérsia [292].

Qual seria então a melhor estratégia terapêutica para o refluxo?

Esta é uma pergunta cuja resposta levanta ainda muita discussão, com os investigadores naturalmente divididos entre uma e outra hipótese, uns defendendo o tratamento médico e outros preferindo a cirurgia.

A necessidade de clarificar este problema levou à oportuna criação, em 1980, do *International Reflux Study Committee* (IRSC), após a primeira grande reunião internacional sobre refluxo [173], cujas atribuições foram uniformizar a metodologia de classificação [172] e coordenar estudos multicêntricos, prospectivos, envolvendo países da Europa e também centros

nos Estados Unidos, com o objectivo de definir as atitudes terapêuticas ideais do RVU.

Em 1994, na V Reunião da Sociedade Europeia de Urologia Pediátrica, o IRSC apresentou os resultados do décimo ano de seguimento das crianças europeias incluídas neste estudo não tendo sido demonstrada superioridade de qualquer das opções terapêuticas no que se refere à prevenção de ITU, progressão de lesões cicatriciais e função renal [175].

Há também trabalhos semelhantes de outros países europeus não englobados pelo IRSC [52,53], da Austrália [100], do Brasil [130] e mesmo do Extremo Oriente [153] mas a sua duração, tal como no IRSC, é ainda insuficiente para permitir retirar conclusões fiáveis.

O diagnóstico da NR *in vivo* é por excelência um diagnóstico radiológico, originalmente descrito por Hodson [159], na urografia intravenosa (UIV) e caracterizado pela presença de zonas de parênquima de espessura reduzida adjacentes a cálices dilatados, distorcidos, com inversão da concavidade habitual.

São conhecidas as limitações da UIV particularmente na criança muito pequena [145]. A partir de 1974, a Medicina Nuclear veio contribuir de modo importante para o estudo do RVU e da NR, principalmente através da cintigrafia renal com ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado pelo tecnésio 99 [253]. Este exame permite observar defeitos focais de captação do radiofármaco, possibilitando a identificação de cicatrizes, além de quantificar a função absoluta e relativa de cada rim.

As vantagens em relação à UIV são consideráveis, o que levou alguns autores como, por exemplo, Noémia Goldraich [131,133,135], a sugerir que a NR deveria redefinir-se abandonando os critérios radiológicos de Hodson e adoptando os critérios radioisotópicos. Esta posição foi vivamente contestada por Smellie [342] que, reconhecendo embora as vantagens da cintigrafia com DMSA, considera que a urografia continua a ser o exame que melhor detalhe fornece da morfologia da cicatriz renal. O próprio IRSC de início utilizou apenas a UIV, associando posteriormente a observação por DMSA [343,357].

Em publicações recentes têm também sido salientadas as vantagens da cintigrafia com DMSA no diagnóstico da pielonefrite aguda e na identificação de áreas renais em risco de desenvolvimento de cicatriz, constituindo assim um meio auxiliar na avaliação indirecta da localização do processo infeccioso [307,308,310].

Da comparação entre vantagens e inconvenientes dos dois exames poderá concluir-se que ambos fornecem informações complementares, como admitido por Arant [16]. A gamagrafia com DMSA dá uma observação funcional e morfológica da NR, mesmo numa fase precoce de formação da cicatriz, enquanto a UIV permite registar dados anatómicos de áreas sujeitas a fibrose e atrofia. A sua informação é mais tardia do que a da cintigrafia com DMSA, mas de melhor detalhe morfológico.

Hodson [163] chamou a atenção para a importância da elevação da pressão intravesical na patogénese do RVU e da cicatriz renal. O interesse dos investigadores desviou-se posteriormente para o tracto urinário superior, sobretudo para o refluxo intrarrenal [7,275,290] mas, mais recentemente, enorme ênfase volta a ser dado à função da bexiga por vários cientistas a nível internacional [3-6,219,220] e também no nosso País com os excelentes trabalhos de Seruca [319,320].

A avaliação urodinâmica de doentes com RVU e sem qualquer problema neurológico associado permitiu identificar dois tipos de disfunção vesical: (a) hiperactividade do músculo detrusor da bexiga com dificuldade de preenchimento vesical, (b) hiperactividade do esfíncter com disfunção miccional, situações em que é comum a presença de pressões intravesicais elevadas [130,132].

No RVU primário, não associado a qualquer uropatia, o defeito anatómico característico é a existência de um túnel submucoso curto na inserção do ureter na parede vesical [170]. A disfunção vésico-esfincteriana, nestes casos, pode ser determinante no aparecimento ou não de RVU [4-6].

De um modo indirecto, ao demonstrarem uma maior rapidez na resolução do RVU em crianças com instabilidade vesical tratadas com anticolinérgicos do que em crianças nas mesmas condições não submetidas àquele tratamento ou mesmo em casos de RVU sem disfunção vesical, os trabalhos de Koff [220], MacGregor [241] e Seruca [320,321] parecem apoiar esta hipótese.

Alguns autores propuseram já a divisão do RVU em 2 grupos, de acordo com a existência ou não de disfunção vesical associada, entidade também designada, por vezes, como bexiga neuropática ou bexiga neurogénica não neurogénica [3,139,219, 220,272,361].

Numa especulação muito interessante, Steele [350,351] considera que o RVU se pode apresentar sob 2 formas: congénita, mais comum no sexo masculino, e adquirida, mais frequente nos doentes do sexo feminino em

que a disfunção vesical é altamente prevalente. Esta hipótese é difícil de provar porque exigiria a realização de cistografias seriadas, mas é atraente e explicaria a observação de vários autores [39,134,351], incluindo a nossa, no trabalho de levantamento nacional de RVU [191], de uma maior frequência do RVU no sexo masculino no primeiro ano de vida, tendência que se inverte nos grupos etários mais avançados. A ecografia fetal veio apoiar este pressuposto ao confirmar que em 80% dos casos de RVU diagnosticados na sequência de uma ecografia fetal anormal os recém-nascidos são do sexo masculino [266]. Todavia, não foi, até ao momento, encontrada uma explicação que, de forma inequívoca, justifique estas diferenças entre os dois sexos nas várias idades.

Tudo indica, como afirmou Ransley [297] recentemente, que num futuro próximo será cientificamente incorrecta a alusão a RVU sem se especificar as características funcionais da bexiga a ele associadas. Nessa altura o RVU perderá o carácter estabelecido de defeito puramente anatómico que a classificação do IRSC [172] lhe confere e passará a ser encarado como distúrbio morfofuncional, com características dinâmicas que, na realidade, contém. O tipo de disfunção associada (ou a sua inexistência) permitirá, certamente, definir vários tipos de RVU e, idealmente, determinar intervenções terapêuticas específicas.

Ao longo dos últimos 30 anos tem-se progredido consideravelmente no conhecimento da fisiopatologia do RVU e da patogénese da NR, das técnicas de diagnóstico, do tratamento e da sua prevenção [126,127,140,248,395,398,400]. Hoje pode suspeitar-se da presença de RVU através da ultrassonografia fetal [136] e o seguimento dos doentes com diagnóstico neonatal permitirá, no futuro, determinar a eficácia do diagnóstico pré-natal na prevenção da IRC por NR.

Ao conceito anteriormente estabelecido por Hodson [158] e Ransley [291] de doença exclusivamente adquirida (ITU+RVU=NR), a ultrassonografia fetal veio associar o de NR congénita [266], identificável antes de qualquer episódio infeccioso. Esta entidade parece ter características totalmente diversas da NR adquirida mas é ainda cedo para se conhecer a sua história natural. Nesta conformidade não se pode excluir a existência de formas mistas de NR - congénitas com complicações pós-natais [298,299].

Será possível enquadrar estas várias formas de NR numa mesma entidade ou assistir-se-á à descrição de subtipos da doença com aspectos diagnósticos, terapêuticos e prognósticos distintos?

Aprendeu-se também nos últimos anos, que o RVU é uma doença familiar [190,192,271,411] de provável transmissão autossómica dominante [270] e que, por consequência, o rastreio familiar é mandatório [271,330].

Não obstante o progresso do conhecimento nas três últimas décadas, questões antigas continuam ainda por esclarecer e novas interrogações vão surgindo. Em nossa opinião, a mais intrigante continua a ser a elevada prevalência de uma doença considerada "facilmente" prevenível [16], mesmo nos Países onde originalmente foi descrita por autores pioneiros na investigação científica nesta área [70,398].

Conceitos outrora perfeitamente definidos são postos em causa [6]. O RVU, anteriormente "o vilão", poderá, no futuro, ser "apenas" um dos factores determinantes de NR [6] tal como o agente infectante da urina [200,223,389,390], ou o atraso entre o início da infecção e o tratamento [392]. Ransley [297] aponta-o como um "catalisador" da cicatriz renal.

As dúvidas são sempre fonte de novas hipóteses de investigação. O interesse fundamental dos cientistas parece actualmente, desviar-se da importância do RVU e centrar-se nesta pergunta:

Os rins são normais?

É a presença ou ausência de cicatrizes renais e a sua extensão que, em última análise, determinam o futuro da criança com ITU e RVU [155,167,180,225,330,395].

Outras questões surgem de imediato: como se avalia a integridade morfofuncional do rim numa criança com passado de ITU/RVU? Que correlação é possível estabelecer entre aspectos morfológicos, histológicos e funcionais no sentido de definir um prognóstico?

As imagens fornecidas pela cintigrafia com DMSA e pela UIV são de enorme utilidade, mas trabalhos recentes sobre disfunção renal em crianças cujos rins são morfologicamente normais quer na cintigrafia quer na UIV [354], levantam a possibilidade de, no futuro, o diagnóstico conclusivo de NR poder vir a ser mais histológico que radiológico, como sugere Kincaid Smith [41,209].

A história da NR começou verdadeiramente em 1960 com os trabalhos de Hodson [156] mas, como se depreende de algumas das questões enunciadas, três décadas são insuficientes para a completar.

A nível internacional são muitos os investigadores que continuam

empenhados no estudo das suas múltiplas vertentes, seja no homem[28,29,33,41] seja no modelo animal[297,300,302], com o objectivo comum de compreender a doença para aprender a preveni-la.

Os projectos de investigação laboratorial e experimental, internacionalmente em curso, desenvolvem-se com a finalidade de esclarecer a etiopatogénese da cicatriz renal através do estudo do refluxo e da sua relação com a ITU e a função vesical na formação da nefropatia [243,302].

A investigação clínica centra o seu interesse na melhoria dos métodos de diagnóstico e rastreio do RVU empregando técnicas cada vez menos invasivas e definindo as atitudes terapêuticas ideais [14,15,245].

Em nossa opinião, a grande preocupação pela prevenção da doença nas idades precoces justifica que a investigação científica nesta área se tenha desenvolvido prioritariamente na definição das alternativas terapêuticas do RVU, em prejuízo de outros aspectos como a etiopatogénese da cicatriz e a compreensão, no sentido da prevenção, da etiologia das suas complicações. Admitimos que, num futuro próximo, a discussão em torno da NR minimize a importância do RVU e se concentre nos mecanismos que, a nível celular, são responsáveis pelo início e progressão da lesão parenquimatosa tais como os factores de virulência do agente infectante, os meios imunológicos de defesa do hospedeiro e a acção de agentes citotóxicos como os radicais livres de oxigénio.

A HTA, a IRC e as complicações da gravidez estão reconhecidas como as grandes sequelas da NR [198,211,215,216,226,330,413,414]. Continuam pouco esclarecidos ou mesmo desconhecidos os mecanismos responsáveis pelo seu aparecimento [35,178,187,214,313,314,366,367].

São raros os cientistas que se dedicam à investigação neste campo encontrando-se Winberg [177,180,393], Bailey [32,34], Dillon [91-95,99], Kincaid Smith [111], White [262,397] e respectivos colaboradores, no grupo dos grandes responsáveis por algum progresso no conhecimento da patogénese da HTA e da deterioração progressiva da função renal registadas em alguns destes doentes.

É, todavia, preocupante que continue a ser impossível determinar que proporção de crianças evoluirá para HTA ou IRC, como as identificar e, sobretudo, como interferir nessa evolução no sentido de a evitar, já que, como é sabido, ela pode ocorrer independentemente da associação de novas ITU ou da resolução do RVU [6,10,16,29,45,325,395,400].

A insuficiência de conhecimentos actual e o risco de complicações

potencialmente graves associado a esta doença justificam a estratégia de extrema prudência no seguimento dos doentes que é recomendada pela maioria dos autores [325]. Seguramente, muitos recursos de toda a ordem são dispendidos no seguimento de crianças que nunca terão qualquer problema no futuro. Em contrapartida, muitas outras contribuirão para as listas de doentes com IRT por NR.

Enquanto não for possível identificar marcadores precoces ou factores preditivos do desenvolvimento de HTA ou IRC, todas as crianças com passado de ITU e RVU devem ser consideradas de risco, independentemente do grau de RVU ou gravidade da NR.

2.2. FORMAS CLÍNICAS DE APRESENTAÇÃO DA NEFROPATIA DE REFLUXO

A NR é uma doença "silenciosa". Não existem sinais ou sintomas especificamente relacionados com a presença de RVU ou NR. Inicialmente, uma e outra situações podem apresentar-se com quadros clínicos diversos mas muitas vezes coincidentes (Quadros 2.1 e 2.2).

Quadro 2.1 - **Quadros clínicos associados a RVU** [36]

1. Infecção do tracto urinário.
2. Dor lombar.
3. Estudo familiar.
4. Enurese nocturna ou outras complicações urológicas.
5. Associação com outras malformações congénitas.
6. Ultrassonografia fetal.
7. Coincidência.

Quadro 2.2 - **Quadros clínicos associados a NR** [36]

1. Infecção do tracto urinário.
2. Hipertensão arterial ligeira ou grave.
3. Complicações da gravidez.
4. Proteinúria.
5. Insuficiência renal.
6. Litíase renal.
7. Estudo familiar.
8. Enurese nocturna ou outras complicações urológicas.
9. Associação com outras malformações congénitas.
10. Coincidência.
11. Ultrassonografia fetal.

Na maior parte dos casos, particularmente na criança muito jovem, é o estudo morfológico realizado na sequência da investigação de uma ITU sintomática que conduz ao diagnóstico [249,255,260,289,332,338], embora uma bacteriúria assintomática possa também estar associada a NR [377]. Numa minoria, e sobretudo na criança mais velha ou no adulto, o RVU ou a NR podem ser detectados ao avaliar outros sintomas ou complicações (Quadros 2.1 e 2.2).

2.3. CLASSIFICAÇÃO DO RVU E DA NR

O grau de RVU correlaciona-se com a extensão das cicatrizes e, em princípio, a magnitude destas com a gravidade das sequelas [12,13]. Deste conceito nasceu a necessidade de classificação dos vários graus de severidade do RVU e da NR.

A classificação do RVU em graus de I a V é a mais usada internacionalmente e foi preconizada pelo IRSC [172] (Fig. 1). Outras estão igualmente descritas [203,305] com pequenas variações no número de subtipos de RVU.

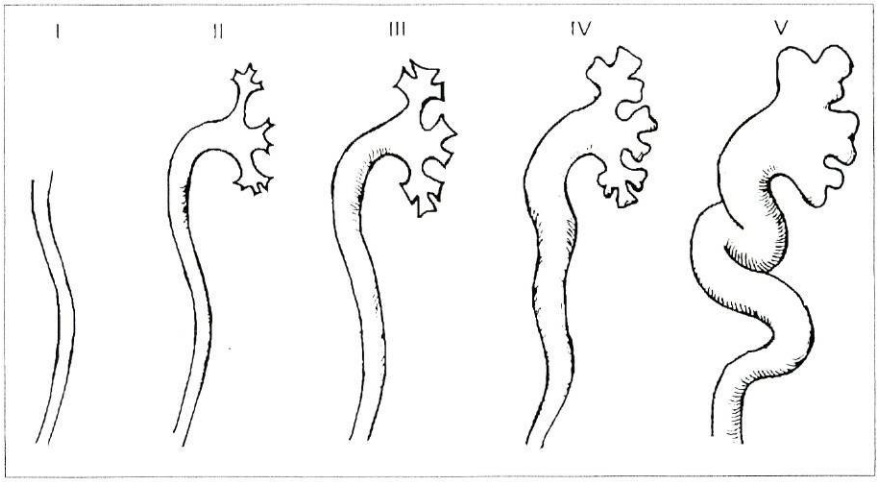


Fig. 1 - Classificação Internacional dos Graus de Refluxo [172]. I - Refluxo para o ureter; II - Refluxo para o ureter, bacinete e cálices: sem dilatação; III - Dilatação ligeira a moderada e/ou tortuosidade do ureter. Dilatação piélica ligeira mas sem distorção calicial; IV - Dilatação moderada e/ou tortuosidade do ureter. Dilatação moderada do bacinete e cálices. Maioria dos cálices sem distorção; V - Grande dilatação do bacinete e cálices; maioria dos cálices distorcidos com perda das impressões papilares.

Esta classificação do RVU, de tipo exclusivamente anatómico, é também, actualmente, motivo de reflexão.

Alguns autores propõem simplificar a classificação do RVU, considerando apenas dois grupos: com e sem dilatação [33]. Outros complicam, como Ransley [296,297] que admite que, no futuro, em cada grau anatómico de RVU será necessário equacionar subclasses tendo em conta aspectos urodinâmicos. Finalmente, Arant [16] questiona a própria necessidade da divisão do refluxo em graus e afirma que só o diagnóstico de refluxo intrarrenal é de incontestável utilidade.

É frequente que as lesões cicatriciais mais extensas estejam presentes nos doentes com maior grau de RVU [16,36]. No entanto, cerca de 50% dos doentes com refluxo grave não apresentam cicatrizes quando avaliados[30,225] sendo também possível identificar NR em casos de refluxo ligeiro ou moderado [14,15,340,391].

Com base na avaliação radiológica das cicatrizes renais, vários autores propuseram a classificação da NR em graus, de acordo com a extensão de parênquima perdido. Em 1970, Rolleston [305] foi o primeiro a definir a NR em 3 graus, tal como Lindberg em 1975 [228]. No entanto, a classificação de Smellie [341] em 4 classes é a mais seguida internacionalmente e a adoptada pelo IRSC [173,174,357]:

a) cicatriz ligeira: menos de 2 áreas afectadas;
b) cicatriz grave: lesão generalizada mas com áreas de parênquima normal;
c) cicatriz tipo obstrutivo (pressão pélvica elevada): diminuição das dimensões do parênquima de todo o rim sem cicatrizes focais;
d) rim de insuficiência renal terminal: com pouca ou nenhuma função, indistinguível radiologicamente da displasia ou hipoplasia renal.

Goldraich [131] adaptou os critérios radiológicos de Smellie e descreveu uma classificação sobreponível tendo por base os dados da cintigrafia com DMSA.

Todas as classificações existentes são expressas em critérios qualitativos. Adoptando as imagens fornecidas pela UIV e pela cintigrafia com DMSA, Savage e colaboradores [313,314] foram os primeiros a quantificar com uma pontuação de 0 a 3, para cada rim, o tipo e extensão da NR (Fig. 2), classificação que adoptámos no presente trabalho.

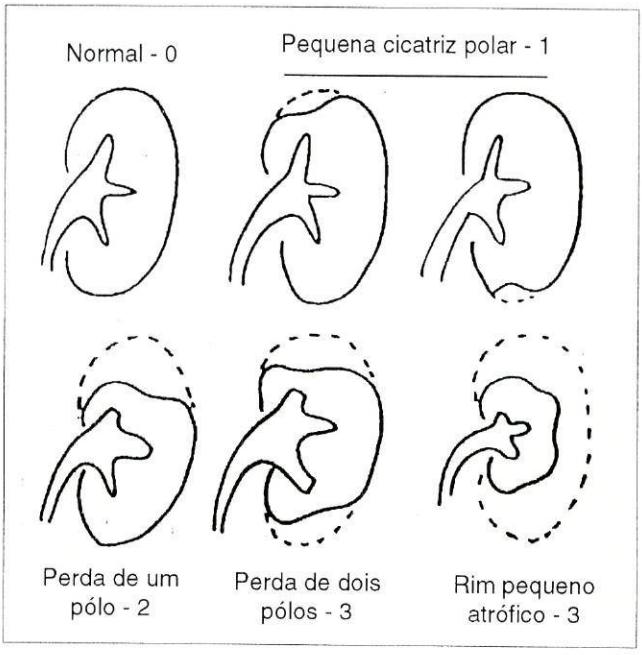


Fig. 2 - Classificação dos graus de nefropatia de refluxo [313] *(0-3 para cada rim).*

2.4. ETIOPATOGÉNESE DAS SEQUELAS DA NEFROPATIA DE REFLUXO

O papel preponderante do RVU na patogénese da NR justifica o imenso interesse dos urologistas por esta entidade. Interesse esse tradicionalmente mais dirigido às técnicas de resolução cirúrgica do que às sequelas a nível renal, como admitem Walker [380] e Bailey [36].

Cada vez mais o RVU e a NR se situam no âmbito da Nefrologia, e particularmente da Nefrologia Pediátrica, já que a prevenção de sequelas se baseia no diagnóstico e tratamento precoces da ITU na infância quando o rim é particularmente susceptível à formação de lesões cicatriciais permanentes [36,315,398].

Independentemente do grau de RVU associado ou da sua correcção espontânea ou cirúrgica é a cicatriz que determina o prognóstico a longo prazo das crianças portadoras de NR [6,393].

A HTA e a deterioração progressiva da função renal são as principais consequências da NR [111,141, 330,379].

Nas alíneas seguintes faz-se uma revisão sucinta dos dados conhecidos da literatura, em relação à etiopatogenia daquelas complicações.

2.4.1. **Nefropatia de refluxo e hipertensão arterial**

A NR é a causa mais frequente de HTA persistente na criança [123,353], embora seja raro o seu aparecimento antes dos 5 anos [36,349]. Smellie [336] encontrou HTA em 7 de 200 crianças com NR mas outros têm descrito frequências muito variáveis que vão até aos 38% [28]. Still e Cottom descrevem-na mesmo em 64% das crianças internadas por HTA grave [353].

No adulto estes valores podem elevar-se de 20 a 50% [18,208,211,212], o que confirma o carácter tardio do aparecimento desta sequela. Jacobson [177] registou o início de HTA em adultos 27 anos depois do diagnóstico de RVU e independentemente do tipo de tratamento, médico ou cirúrgico, a que tinham sido submetidos.

Numa revisão crítica da literatura sobre o RVU e as suas complicações, Shanon [325] considera que as diferenças de metodologia utilizadas e os curtos períodos de seguimento descritos não permitem concluir qual é a verdadeira incidência de HTA na criança com NR. Com efeito, esta preocupação esteve durante muito tempo afastada das grandes reuniões internacionais sobre NR. Segundo Bailey [32], este aspecto é explicável pela ignorância relativa à patogénese da HTA nesta doença. Este facto não surpreende dado que as primeiras descrições de HTA e NR surgem na literatura a partir de 1975 [24,165,379].

Embora a HTA possa ter um início abrupto com valores muito elevados e com progressão rápida para IRC, na maior parte dos casos a HTA da NR é insidiosa e tem um carácter "benigno", ligeiro ou moderado, sendo facilmente controlável com terapêutica convencional [36]. Esta circunstância explica que em alguns casos, designadamente no doente adulto, a HTA seja entendida como primária se não for aprofundado o estudo etiológico com avaliação morfofuncional dos rins [210].

A HTA relaciona-se com a presença da cicatriz embora não esteja directamente associada com a extensão do parênquima fibrosado [57,180,313]. Pode ocorrer na NR unilateral ou bilateral embora esteja descrita uma maior prevalência nas situações de atingimento bilateral [379]. Verrier

Jones[376] encontrou HTA em doentes do sexo feminino com RVU e sem cicatriz renal radiológica aparente. Bailey [32] observou a persistência de HTA em doentes com NR unilateral submetidos a nefrectomia como tentativa de controlo da HTA, aspecto confirmado por Arant [16].

A relação entre HTA e IRC também não está perfeitamente definida. Sabe-se que, nas situações de NR complicadas com HTA, a progressão para a IRC é consideravelmente acelerada se não houver controlo eficaz da HTA[63,225,227]. Aponte-se, ainda, que não tem sido encontrada correlação significativa entre o débito de filtração glomerular (DFG) e os valores da tensão arterial (TA) em doentes com NR [377], o que significa que um doente com NR pode ter insuficiência renal (IR) e ser normotenso (NT) ou ser hipertenso (HT) e ter função renal normal.

2.4.1.1. *Sistema renina angiotensina (SRA) na NR*

Nos últimos anos tem-se assistido a um crescente interesse na etiopatogénese desta complicação de início imprevisível e de intensidade independente do grau de lesão parenquimatosa. Alguns autores consideram que compreender a etiologia significará conseguir identificar doentes em risco e prevenir ou retardar o aparecimento da HTA [313,314].

Bright, em 1836, talvez tenha sido o primeiro autor a fazer alusão à relação entre o SRA e HTA na doença renal [60]. Ao observar hipertrofia ventricular esquerda em 100 doentes falecidos com albuminúria, sugeriu que "alguma coisa" na circulação sistémica causava vasoconstrição e por isso obrigava a um maior esforço cardíaco com hipertrofia do miocárdio secundária. Posteriormente, o SRA tem sido implicado na patogénese de vários tipos de HTA de causa renal, incluindo mais recentemente a HTA da NR [24,94,99,165,323].

Muitos dados parecem comprovar o envolvimento do SRA na NR. Com efeito, é sabido que crianças [91] e adultos [178] com HTA e NR apresentam valores elevados de actividade da renina plasmática periférica (ARP), embora esta não seja uma observação constante e, como tal, não reúna consenso entre os vários autores [36,91,166,414].

Por outro lado, têm sido demonstrados valores anormalmente elevados de ARP em amostras de sangue obtidas por cateterização selectiva das veias renais principais e seus segmentos intrarrenais, em doentes estudados por HTA e NR, o que comprova o aumento de produção de renina pelas zonas

cicatriciais [99]. A relação entre os resultados obtidos de cada rim tem sido usada como índice preditivo de cura da HTA nos casos de NR unilateral em que a nefrectomia pode ser ponderada como recurso terapêutico [32,99]. O valor não só terapêutico como também diagnóstico dos fármacos inibidores do enzima de conversão parece também confirmar a responsabilidade do SRA na HTA da NR [82,120].

Dillon e colaboradores [96-98] são a nível internacional os autores que mais se têm dedicado ao estudo do SRA na criança após a sua descrição pioneira da técnica de avaliação da ARP por micrométodo, utilizando o radioimunoensaio. Esta técnica revelou-se de extrema utilidade na prática clínica e na investigação científica de outras patologias pediátricas com envolvimento do SRA [306], para lá da NR e da HTA [91,95].

Com base em todo o conhecimento acumulado sobre o SRA e tendo em conta a aparente evidência do seu papel na TA da NR, Savage e Dillon formularam a hipótese de que uma subida da ARP possa preceder o aparecimento de HTA e, como tal, ter valor preditivo na identificação precoce dos doentes em risco [313]. O trabalho desenvolvido a partir desta hipótese é único a nível internacional e avalia de um modo prospectivo a evolução paralela da TA e da ARP numa mesma população de 100 crianças, inicialmente normotensas, com rins cicatriciais [187,188,313,314]. Alguns dos doentes incluídos no presente trabalho fazem parte do grupo originalmente investigado por Savage e Dillon [313] e os resultados referentes ao décimo ano de seguimento foram anteriormente por nós publicados [187,188].

Embora não esteja perfeitamente definido nem o local nem o mecanismo responsável pela hiperprodução de renina, pensa-se que as lesões de isquémia vascular localizadas à periferia das zonas cicatrizadas são as grandes responsáveis pela síntese aumentada de renina [16].

2.4.1.2. *História familiar de HTA essencial na NR*

O peso do SRA como o único ou o mais importante factor determinante de HTA na NR é considerável e ocupou largamente a atenção dos investigadores interessados no tema. Assim se compreende que outros aspectos susceptíveis de poder contribuir para a explicação da HTA tenham sido menos investigados.

Jacobson [177], por exemplo, num excelente trabalho que sumariza a evolução a longo prazo de 30 doentes com cicatrização renal, tentou avaliar

outros factores, designadamente a vasopressina. Esta encontrava-se elevada em alguns casos, mas o autor não conseguiu atribuir-lhe significado fisiopatológico.

Noutro trabalho [180] o autor lamenta não ter aprofundado a história familiar de HTA essencial na população estudada e assim não poder correlacionar os valores de TA com uma eventual predisposição para HTA primária independente ou associada à presença de lesões renais. Na restante literatura também não encontrámos qualquer referência a este tipo de investigação.

A possibilidade desta associação é de encarar por três razões fundamentais:

a) A HTA essencial é largamente prevalente na população em geral [387].
b) Os valores da HTA essencial são em regra ligeiros a moderados, o mesmo se verificando na NR [210].
c) Quer numa quer noutra situação a HTA pode surgir apenas na adolescência ou na idade adulta [16,36,311,330].

Assim, a HTA verificada num doente com NR poderá ser a manifestação de uma tendência geneticamente determinada para a HTA essencial independentemente da patologia renal subjacente.

Desde que, em 1960, Loss [235] relacionou a concentração intra-eritrocitária de sódio com a incidência de HTA primária, vários cientistas têm vindo a descrever anomalias do transporte iónico transmembrana celular e a associar a presença destas alterações com a elevação da TA [287,368].

Pelo seu fácil acesso, o eritrócito é tradicionalmente a célula em que estes aspectos mais se têm abordado quer no adulto [119] quer na criança [85,261,369].

Blaustein [54] formulou a hipótese segundo a qual a disfunção nos fluxos de transporte do sódio, a nível da célula muscular lisa do vaso, condiciona, de igual modo, uma alteração das trocas sódio-cálcio na membrana celular com elevação do cálcio intracelular livre e aumento do tónus e contractilidade muscular.

Aceita-se que o transporte do sódio através da membrana do glóbulo rubro é assegurado por quatro mecanismos fundamentais que visam manter constante a concentração de sódio eritrocitária: a difusão passiva transcelular; o co-transporte sódio-potássio susceptível de inibição pela furosemida; o contratransporte sódio-sódio (medido como sódio-lítio) que

permuta um ião sódio por outro; e a enzima Na^+-K^+ ATPase, conhecida como bomba de sódio inibível pela ubaína [85].

A difusão passiva de sódio ocorre através da membrana contra um gradiente de concentração e não parece ter importância fisiopatológica na HTA primária [85].

Em todas as restantes vias de transporte têm sido registadas anomalias quer em crianças quer em adultos com HTA primária. Garay [119] observou diminuição da actividade do co-transporte sódio-potássio em adultos hipertensos. Esta via foi também avaliada em crianças por Mongeau [261], com resultados sobreponíveis.

Também em situações de HTA essencial, um aumento de actividade do mecanismo de contratransporte sódio-lítio foi, pelo contrário, descrito por Canessa[68] e por Mongeau [261], respectivamente em adultos e crianças.

O quarto sistema - a bomba de sódio - é considerado a via mais importante na homeostasia do sódio intracelular e tem também sido extensamente estudada na HTA [85,287,369]. A diminuição da sua actividade, consequência da redução do número total de bombas ou da sua capacidade funcional, tem sido a observação mais frequente nos indivíduos com HTA primária [129].

São escassos os estudos sobre a actividade da bomba de sódio na criança [80,85,369]. Numa comparação da actividade da bomba de sódio em crianças com HTA essencial e HTA secundária, Uchiyama [369] encontrou elevação do sódio eritrocitário e redução do número de bombas de sódio e do fluxo transcelular nos casos de HTA primária mas não nos de HTA secundária.

Apesar do relevo de todas as anormalidades descritas nos mecanismos de transporte do sódio, desconhece-se, até ao momento, se as mesmas são marcadores específicos da HTA essencial, se são factores com importância fisiopatológica ou, pelo contrário, se são consequentes ao estado hipertensivo[85,369].

À semelhança da extensamente descrita agregação familiar da HTA[412], também tem sido apontada uma incidência familiar nas disfunções do transporte de sódio eritrocitário designadamente em doentes NT com história familiar de HTA primária [85,254].

Em suma, para além do possível efeito na patogénese da HTA que lhes é atribuído, as alterações do transporte de sódio podem, pelo seu carácter

familiar, comportar-se como marcadores genéticos de HTA com utilidade na identificação precoce de doentes em risco. A sua investigação na NR, até ao presente, só foi por nós efectuada [193].

2.4.1.3. *Prostaglandinas urinárias na NR*

As células intersticiais da medula renal segregam agentes vasodilatadores, designadamente prostaglandinas [9,263]. Está demonstrado experimentalmente que a ablação selectiva da medula renal produz um aumento significativo da TA [312]. Bing [51] encontrou uma diminuição da excreção urinária de prostaglandina E_2 em ratos sujeitos a medulectomia renal química.

Considerando que a NR é, essencialmente, uma doença da medula renal [40], poderia especular-se que no homem a ablação parenquimatosa provocada pelo processo de fibrose, poderia provocar, à semelhança do observado no modelo animal, uma diminuição na produção de agentes vasodilatadores intramedulares, provocando HTA.

Não está provado que as observações experimentais descritas sejam aplicáveis ao homem e particularmente às situações de NR com ou sem HTA.

Os resultados dos doseamentos de prostaglandinas urinárias no homem são de interpretação difícil [74]. É sabido que a urina pode conter prostaglandinas ou seus metabolitos oriundos de outros locais que não o rim [280]. Por outro lado, são conhecidas as dificuldades técnicas envolvidas no processamento laboratorial destes compostos, o que pode prejudicar a interpretação dos resultados [264,322]. Além disso, a concentração destes agentes na urina pode não reflectir de um modo linear eventuais alterações da produção intrarrenal [322].

Apesar de todas as limitações expostas, a hipótese de que a HTA da NR possa resultar de uma redução de factores vasodilatadores renais, do tipo das prostaglandinas, é admissível e não tem sido estudada.

Com o apoio do Professor Seyberth, da Universidade de Heidelberg, realizámos um estudo piloto em 8 doentes, de idades variáveis e de graus de NR diversos, seleccionados da população total do presente trabalho, com o objectivo de dosear a concentração urinária de prostaglandinas. A técnica utilizada foi a da cromatografia gasosa - espectrometria de mas-

Quadro 2.3 - **Excreção urinária de prostaglandinas em doentes com nefropatia de refluxo** (ng/h/1,73 m^2)

Doente	TxB_2	*Dinor-*TxB_2	*6-Keto-*$PGF_{1\alpha}$	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$	*PGE-M*
V.F.	3,2	19,7	8,3	18,6	28,5	130,2
M.S.	2,0	17,6	8,9	4,9	42,2	233,0
L.P.	5,2	17,8	11,6	1,9	96,2	186,6
A.P.	0,4	2,7	3,8	7,2	15,0	443,3
P.S.	2,6	16,2	1,3	3,5	44,0	88,7
A.R.	3,9	15,1	0,7	262	50,3	502,2
C.L.	6,1	12,9	3,9	9,4	45,4	13,1
D.L.	1,9	10,8	3,4	14,4	93,1	151,3
Normal	2,5-11	8-25	1-25	1-16	9-60	90-665

sa[264] em amostras de urina de 24 horas que foram devidamente acondicionadas no transporte para Heidelberg. No quadro 2.3 resumimos os resultados obtidos.

Como se pode concluir, não foi possível nesta pequena amostra observar diferenças significativas em relação à população normal pelo que considerámos inútil alargar a investigação a um maior número de casos, atendendo também às dificuldades práticas do envio das amostras para Heidelberg. Entendemos, não obstante, que este pequeno apontamento é importante e merece ser referido no contexto do presente estudo, apesar de termos retirado precocemente dos nossos objectivos específicos uma análise mais aprofundada das prostaglandinas urinárias na NR.

2.4.1.4. *Retenção de sódio e água na NR*

A retenção de sódio e água é de considerar como mecanismo susceptível de explicar a HTA da NR [61].

A redução da capacidade excretora do rim lesado tem como consequência a diminuição da excreção urinária de sódio e o aumento do volume do espaço extracelular com HTA [61]. No entanto, Jacobson [178] verificou que doentes com cicatrizes, e mesmo com IR, evidenciavam uma capacidade semelhante de excreção de água e sódio quando comparados com adultos saudáveis, o que sugere uma adaptação glomerular à redução do número de nefróneos funcionantes.

À semelhança de outras patologias renais [83] também na NR não parece objectiva a responsabilidade da retenção hidrossódica na patogénese da HTA.

2.4.1.5. *Factores vasodilatadores e vasoconstrictores derivados do endotélio na NR.*

Cada vez mais se pensa que é no endotélio vascular, verdadeiro "órgão mistério", que reside a explicação etiológica da HTA [147].

A descoberta de factores vasoconstrictores e vasodilatadores derivados do endotélio, levou à formulação da hipótese de a HTA essencial não ser mais do que o resultado de um desequilíbrio, geneticamente determinado, entre estes dois tipos de factores, fenómeno também conhecido pela designação de disfunção endotelial [237].

Estranhamente, as propriedades do endotélio não têm sido tão investigadas na HTA secundária, designadamente na HTA de causa renal[221,274]. No entanto, é óbvio que, na maior parte das lesões renais, o endotélio está largamente comprometido, como acontece nas situações de glomerulonefrite e mesmo na pielonefrite, atingindo em grande parte a medula renal fortemente vascularizada [221].

É sabido que o endotélio renal produz agentes com propriedades vasoactivas importantes de que são exemplos a renina e a endotelina, um agente com capacidade vasoconstrictora 20 vezes superior à da angiotensina[273].

É tentador admitir que na HTA de causa renoparenquimatosa as lesões orgânicas do endotélio renal possam determinar, secundariamente, através dos agentes vasoactivos libertados, uma disfunção endotelial generalizada semelhante à registada nos casos de HTA essencial, ou ainda, que esses factores interfiram com outras substâncias ou mecanismos com efeito vasoconstrictor a nível sistémico ou local provocando HTA [217,238,373]. Até ao momento estes aspectos não foram investigados na NR, designadamente na criança.

Com a excepção da HTA da toxémia gravídica, não estão descritos níveis consistentemente elevados de endotelina noutras situações de HTA secundária [373]. Todavia, este é um achado interessante e pode ter alguma relação com a HTA da NR, já que é bem conhecida a elevada incidência de HTA por NR na grávida [211,212,216].

Em resumo, a HTA da NR é, com toda a probabilidade, de etiologia multifactorial mas a natureza dos factores envolvidos, a relação entre si e com os aspectos clínicos e morfológicos da doença, não está completamente esclarecida.

2.4.2. **Nefropatia de refluxo e insuficiência renal**

A NR é uma causa importante de IRC na criança [70,76,231,330] e no adulto jovem [18,25,413,414].

Este conceito transparece nos trabalhos de Longcope em 1933 [233] e de Weiss e Parker em 1939 [382], sobre os aspectos clínicos da pielonefrite crónica, em que a doença é apresentada como conduzindo à uremia e morte em fases precoces da vida.

Sessenta anos depois, a NR continua a ser a causa mais frequente de IRT neste grupo etário, por muito que na literatura médica internacional, em editoriais e artigos de revisão [11,22,140,199,352,404], se tenha salientado a necessidade da prevenção primária desta doença.

A Suécia é o único país em que a NR não é das causas mais frequentes de IRT [106], facto justificado pelos cientistas daquele país [393] pela elevada qualidade dos cuidados de saúde primários prestados à criança e pela grande sensibilização dos clínicos para o diagnóstico precoce de ITU, particularmente no lactente.

A excepção sueca tem o mérito de reforçar que a NR é uma doença potencialmente prevenível. Chantler [70], conceituado nefrologista pediátrico, tem opinião semelhante e afirma que sofrem de NR 25% dos adultos jovens anualmente falecidos na Europa por IRT.

Surpreendentemente, a NR não está individualizada como causa de IRT nos vários registos internacionais, quer na América quer na Europa, estando possivelmente incluída na alínea da pielonefrite crónica ou das malformações congénitas [76,231,284,371]. A Austrália e a Nova Zelândia constituem a excepção. Nestes países a IRT por NR é considerada isoladamente e, como tal, a análise da experiência dos autores australianos permite tirar conclusões mais seguras em relação à prevalência da IRT nos doentes com NR [100,246].

Bailey [25] afirma que na Austrália e na Nova Zelândia a NR é a patologia que, com maior frequência, leva à IRT entre os doentes mais jovens, afectando 3-4 indivíduos/milhão de habitantes/ano.

Da análise do último relatório da Sociedade Europeia de Diálise e Transplante [231] conclui-se que nos 2.735 doentes com idade inferior a 15 anos que iniciaram terapêutica substitutiva da função renal entre 1987 e 1991 a doença renal primária mais frequente (36%) era a pielonefrite crónica, designadamente a associada a RVU.

Num trabalho muito recente sobre aspectos demográficos internacionais da IRC na criança, Gusmano e Perfumo [142] resumem os dados de 9.400 crianças abaixo dos 15 anos, obtidos a partir de registos múltiplos oriundos da Europa, Canadá, Estados Unidos, América Latina e Ásia em que confirmam a elevada prevalência da NR na IR não só terminal como pré-terminal.

2.4.2.1. *Mecanismos de progressão da NR*

As cicatrizes renais da NR estabelecem-se precocemente na infância[44,285,327] sendo excepcional a sua ocorrência ou progressão para além dos 5 anos de idade [276,340]. Como já referido, a doença pode evoluir com deterioração da função renal, independentemente da resolução espontânea ou cirúrgica do RVU e mesmo na ausência de ITU intercorrente ou complicações como a HTA [10,105,208].

Torna-se assim evidente que a perda de massa renal funcionante se relaciona com o débito de filtração glomerular, como comprovam os resultados de alguns trabalhos quer clínicos [12,224] quer experimentais[247,277]. Mais, como a evolução para a IR se pode verificar mesmo na ausência de outros factores ou intercorrências susceptíveis de a explicar, é de admitir que a cicatriz seja mesmo a causa fundamental [366].

a) Crescimento do rim na NR

Em 1939, Weiss e Parker [382] formularam uma hipótese para esclarecer a IRC da pielonefrite crónica que ainda hoje não parece estar desactualizada. Segundo estes autores, o crescimento do rim acompanha o crescimento somático da criança. O rim cicatricial da NR é capaz de assegurar as necessidades metabólicas durante a infância, mas a redução do crescimento parenquimatoso imposta pelas lesões de fibrose pode limitar a capacidade de ajustamento da função renal às exigências metabólicas

dos períodos de aceleração do crescimento somático da infância tardia e adolescência, surgindo então IRC.

O crescimento do rim no RVU e na NR tem sido estudado por muitos autores quer no modelo animal [293] quer no homem [394]. A paragem do crescimento renal tem sido descrita em crianças com RVU com ou sem NR [279,336] e em crianças com ITU sem RVU associado [158], embora toda a avaliação das dimensões renais implique métodos indirectos de medida na UIV [108,164].

A possibilidade de existir hipertrofia compensadora das zonas não afectadas contribui para a dificuldade de quantificar a evolução do crescimento renal [75,298]. Orikasa [279] sugere que depois de um período de paragem no crescimento, a correcção do RVU pode induzir uma recuperação com atingimento das dimensões renais normais, hipótese também admitida por Atwell [21] e Willscher [401], mas contrariada por Lyon [239] que nunca observou, nos seus doentes com NR, recuperação do crescimento do rim para dimensões consideradas normais.

As crianças com maior perda de tecido renal são as que, em princípio, estão em risco de desenvolver IRC mais precocemente [12,13,16,352]. No entanto, não é raro encontrarem-se descrições de IRC em doentes com atingimento menos extenso e mesmo unilateral [180,395].

Pode assim admitir-se que a redução da massa renal não é o único factor determinante na progressão da NR mas, com toda a probabilidade, está implicada na activação de mecanismos secundários que determinam, ou contribuem, para a deterioração da função renal.

Kallen [199] afirma que os mecanismos de progressão da NR são comuns aos verificados em todas as doenças renais parenquimatosas difusas que impliquem perda parcial de tecido funcionante. A natureza desses mecanismos não está totalmente esclarecida [218,381]. Resumem-se nas alíneas seguintes algumas hipóteses em discussão, actualmente.

b) Hiperfiltração, hipertrofia glomerular e "glomerulopatia de refluxo" na NR.

A hipótese da hiperfiltração sugerida por Brenner [58] tem sido aceite, sem grande discussão, como a explicação mais provável da natureza progressiva da NR [77].

Brenner [59] demonstrou, experimentalmente, que a perda de uma

"quantidade crítica" de nefróneos tem como consequência o aumento de fluxo e pressão nos glomérulos restantes, resultando em significativa subida do débito de filtração glomerular por nefróneo intacto.

A natureza das substâncias vasoactivas que provocam esta hiperfiltração não é conhecida, mas tudo indica que as mesmas sejam responsáveis por um aumento do tónus da arteríola eferente, com aumento do DFG por nefróneo [218]. A produção intrarrenal de renina, angiotensina e do mais potente agente vasoconstrictor recentemente identificado - a endotelina - pode interferir nas alterações hemodinâmicas registadas [59,218,273,296].

No modelo animal, a hiperfiltração mantida pode levar à proliferação mesangial e ao aparecimento de glomerulosclerose progressiva diminuindo o número de nefróneos funcionantes, agravando a IR e criando um ciclo vicioso que se autoperpetua e culmina na IR terminal [58].

Estes estudos, mesmo no modelo animal, estão rodeados de grande controvérsia. Por exemplo, trabalhos recentes de Fogo [113,114] põem em causa a responsabilidade da hiperfiltração nos mecanismos da glomerulosclerose observada no modelo de ablacção renal subtotal. A autora defende que a perda de nefróneos induz, nos nefróneos preservados, por mecanismos distintos da hiperfiltração, alterações funcionais e metabólicas que promovem a produção de factores mitogénicos (também designados factores de crescimento), responsáveis pela hipertrofia glomerular e acumulação de matriz mesangial que condicionam glomerulosclerose.

Mesmo com todas as limitações da investigação animal, autores como Whitworth [384] consideram que a NR é, em termos clínicos, o equivalente perfeito do modelo de nefrectomia parcial da investigação experimental. É, como tal, de admitir que mecanismos fisiopatológicos semelhantes aos descritos possam observar-se, em termos clínicos, na NR. A cicatriz renal destrói nefróneos e cria o equivalente da ablacção renal, responsável pela "cascata" que englobando factores hemodinâmicos, promotores da mitogénese ou ainda outros agentes não identificados, conduz à glomerulosclerose dos nefróneos intactos, inicialmente segmentar e focal mas podendo evoluir para esclerose global [352].

Em 1975 Kincaid Smith [207] descreve, pela primeira vez, lesões de glomerulosclerose segmentar e focal em biópsias de doentes com NR, com aspectos histológicos perfeitamente semelhantes aos observados em doentes com síndrome nefrótico. Tal foi confirmado posteriormente por outros autores que, como Kincaid Smith, correlacionaram esta entidade histológica

com o aparecimento de proteinúria e a progressão eminente para IR [38,208,262,366].

Esta glomerulopatia, suficientemente importante para merecer por parte de alguns autores a designação de "glomerulopatia de refluxo" [130] foi também descrita no rim contralateral, não afectado, em doentes com NR unilateral [34] e também em casos de RVU sem imagem radiológica aparente de cicatriz [213].

É tentador admitir, na sequência dos trabalhos de Fogo [113,114], que os factores mitogénicos descritos pela autora possam derivar mesmo de pequenas lesões não identificáveis radiologicamente e que, para além da acção intrarrenal, possam por via sistémica exercer acção deletéria sobre o parênquima são, designadamente o rim oposto, nas situações de NR unilateral.

Antes de Kincaid Smith [208], outros autores [205,283] tinham já descrito a proteinúria da pielonefrite crónica cuja etiologia atribuíam a uma glomerulopatia coincidente e não consequente à NR, ou à HTA e uremia coexistentes em muitos casos.

As particularidades das lesões glomerulares observadas por Kincaid Smith [208] permitiram-lhe individualizar a glomerulosclerose segmentar e focal da NR como entidade específica e realçar a sua importância na progressão da doença, para além dos factores anteriormente definidos como a ITU, o RVU, a extensão da cicatriz renal e a HTA [207].

Recentemente, Morita [262] e El Khatib [111] demonstraram com estudos morfométricos que os glomérulos na NR têm dimensões superiores às observadas não só em rins normais como também noutras situações com proteinúria, como por exemplo o síndrome nefrótico, comprovando assim a especificidade das lesões glomerulares da NR.

Apesar dos resultados dos estudos experimentais apontados sugerirem que a hipertensão sistémica e intraglomerular associadas à hiperfiltração são os mecanismos mais prováveis na explicação das lesões estruturais e funcionais progressivas das doenças renais crónicas e, particularmente, das resultantes de ablacção da massa renal [169,278], autores como Jacobson [179] não conseguiram comprovar, clinicamente, com base no estudo do fluxo plasmático renal e da fracção de filtração, a existência de hiperfiltração nos doentes com rins cicatriciais.

Seguindo as hipóteses expostas, os inibidores da enzima de conversão

foram utilizados experimentalmente com resultados favoráveis, em modelos submetidos a nefrectomia parcial, com o objectivo de reduzir a hipertensão intraglomerular e retardar a progressão da IR [182]. Trabalhos equivalentes foram também realizados em doentes com NR, mesmo sem hipertensão sistémica, mas o tempo de seguimento é, actualmente, insuficiente para comprovar a eficácia de tal atitude [17,384].

Outras tentativas de diminuir a hiperfiltração e a deterioração da função renal, designadamente com manipulações dietéticas no suprimento proteico, foram também avaliadas experimentalmente [115] mas a sua importância e eficácia na criança com NR não estão definidas [398]. Registe-se ainda, que a repercussão possível de tal atitude sobre o crescimento somático é um aspecto de enorme importância a considerar.

Em resumo, foi até ao momento possível definir uma alteração glomerular específica da NR mesmo em fases precoces como demonstrado por Morita [262]. A relação entre cicatriz e esta glomerulopatia ou entre cicatriz e os factores vasculares, imunológicos, hemodinâmicos ou outros que a determinam, não está ainda esclarecida.

Mecanismos de natureza imunológica, como a produção de auto-anticorpos contra a proteína de Tamm-Horsfall foram, no passado, também implicados na etiopatogénese da progressão da NR mas não existem dados que comprovam o seu envolvimento [112].

2.4.2.2. *Proteinúria e "microproteinúria" na NR*

Em todos os estudos sobre IRC na NR é salientado que, tanto na criança como no adulto, a proteinúria persistente está geralmente associada à deterioração da função renal [36, 181, 234, 311, 366] caracterizando-se, em termos histológicos, pela associação com glomerulosclerose segmentar e focal, mesmo nas áreas não fibrosadas [34, 41, 209], num aspecto característico das fases avançadas da doença.

a) "Microproteinúria" glomerular

Embora estejam descritos casos de proteinúria maciça na NR, atingindo valores compatíveis com síndrome nefrótico, em regra a sua excreção é de grau ligeiro a moderado e inferior a 2g/dia [84, 89].

Apesar da associação aparente entre IRC e proteinúria, sabe-se pouco

sobre o significado da evolução da proteinúria nas fases mais precoces da NR, designadamente na criança, já que a maior parte dos trabalhos disponíveis foi realizada em adultos, em estadios tardios da doença [1,38,366].

O termo "microalbuminúria" surgiu na literatura médica a partir de 1982, oriundo do Departamento de Nefrologia do *Guy's Hospital* de Londres. Foi definido como um aumento nos níveis de excreção urinária de albumina que, apesar de anormais, se situam abaixo dos 500 mg/dia, valores clássicos da "proteinúria significativa" ou "macroalbuminúria" detectada pelos métodos convencionais [265].

A designação "microalbuminúria" presta-se a confusão. Com efeito, com este termo não se pretende definir o doseamento de uma molécula pequena de albumina, como sugere o prefixo grego "micro", mas sim avaliar albumina normal em pequenas concentrações. Neste sentido, autores como Navarro [268] apontam que "oligoalbuminúria" ou "paucialbuminúria" seriam designações mais apropriadas mas a alteração de um termo médico actualmente com mais de 10 anos de divulgação é muito difícil.

Desde logo a possibilidade de quantificar pequenas concentrações de albumina na urina [202] levou os autores a investigar a sua importância como marcador precoce de atingimento glomerular em algumas patologias, das quais a nefropatia diabética é o exemplo mais significativo [257,258].

Mogensen [257,259] provou, através do estudo longitudinal de adultos diabéticos insulino-dependentes, que a microalbuminúria precede a doença renal manifesta e pode ser útil na monitorização do controlo metabólico do diabético e da evolução da função renal. Estão também publicados trabalhos em crianças diabéticas que demonstram uma microalbuminúria elevada em 12 a 20%, no entanto, estes estudos têm ainda duração muito limitada para que se possam retirar conclusões equivalentes às registadas nos adultos [121].

Não existe consenso em relação à definição de "microalbuminúria" normal e anormal. Contribuem para esta indefinição não só as dificuldades técnicas levantadas pelos diferentes protocolos de colheita da urina, métodos laboratoriais de doseamento da albumina e expressão dos resultados, mas também a grande variabilidade intra-individual, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes, observada pelos vários autores e relacionada com a postura, o exercício e o horário da colheita de urina, entre outros [121]. Mogensen [257], em relação à diabetes, valoriza como anormal uma excreção de microalbumina entre 20 e 200 μg/min, em duas determinações,

considerando como "macroalbuminúria" resultados acima deste limite.

Os numerosos estudos sobre microalbuminúria na diabetes contrastam com a escassez registada noutras patologias intrinsecamente renais. De facto, só muito recentemente se assiste ao estudo da microalbuminúria como marcador precoce de glomerulopatia e como eventual factor preditivo de deterioração da função renal noutras patologias como a HTA essencial[244], o lúpus [244] e a NR [42,186,230,262,362].

Devido ao seu elevado peso molecular e à sua carga electrostática negativa a quantidade de albumina filtrada através do glomérulo é muito pequena e, em circunstâncias normais, reabsorvida no túbulo proximal por um processo activo [244]. Uma elevação da albuminúria, mesmo em concentrações de microalbuminúria, traduz assim patologia a nível glomerular, desde que os túbulos renais estejam íntegros [42,244].

É cada vez mais evidente que lesões glomerulares típicas de glomerulosclerose segmentar e focal estão na etiologia provável da deterioração progressiva da função renal na NR [262]. Assim, a detecção de microalbuminúria pode ser um marcador de lesão glomerular incipiente com valor na identificação de doentes em risco de IRC.

b) "Microproteinúria" tubular

Concomitantemente, sendo a NR, histologicamente, uma patologia túbulo-intersticial, como originalmente descrito por Weiss e Parker [382] e confirmado mais recentemente por outros autores [262], é legítimo admitir que possa ocorrer também albuminúria por disfunção ou lesão tubular com perda da capacidade de reabsorção tubular proximal das pequenas fracções proteicas filtradas.

Uma possibilidade de distinguir a albuminúria tubular da glomerular consiste em avaliar simultaneamente a excreção urinária das chamadas proteínas de baixo peso molecular, consideradas marcadores de disfunção ou lesão tubular [282]. Um aumento de albuminúria por lesão tubular é, em princípio, acompanhado por uma elevação simultânea na excreção das proteínas tubulares, o que não se observa nas situações de proteinúria exclusivamente glomerular [282].

Para além do seu valor como marcador de lesão tubular, o aumento da excreção fraccionada destes compostos, em crianças com nefrites túbulo-intersticiais, tem sido associado a uma maior incidência de IR [286].

Estas proteínas séricas têm pesos moleculares inferiores a 40.000 dalton, atravessam livremente a barreira glomerular e são reabsorvidas na quase totalidade (99,9%) no túbulo proximal, por endocitose [363]. Em patologias que envolvem o túbulo proximal a reabsorção está diminuída e, por consequência, a sua concentração urinária eleva-se.

A partir da sua identificação em 1964 [47] a β_2-microglobulina (β_2M) tem sido a proteína tubular mais estudada. Algumas limitações relacionadas com a técnica de avaliação desta motivaram a investigação e descoberta de outras proteínas tubulares, de que é exemplo a proteína de ligação ao retinol (PLR) [364].

A PLR foi descoberta em 1968 como a proteína de transporte plasmático da vitamina A [201]. É exclusivamente sintetizada no fígado, tem um peso molecular de 21.200 dalton, 95% encontra-se ligada a uma pré-albumina plasmática de elevado peso molecular e só os 5% da forma livre são filtrados pelo glomérulo [364]. A sua estabilidade em pH urinário fisiológico e à temperatura ambiente conferem-lhe vantagens sobre a β_2M justificando o interesse e a preferência que actualmente suscita entre os autores que se dedicam ao estudo da função tubular [49,345].

São apenas quatro [42,124,181,362] os trabalhos publicados sobre RVU, ITU e NR em que se avalia a excreção urinária diferencial de albumina e de uma ou mais proteínas tubulares, em crianças e adultos. Como seria de esperar em área tão controversa como a NR e tendo em mente a insuficiência de conhecimentos sobre a proteinúria em fases precoces desta entidade, os resultados são contraditórios manifestando diferenças metodológicas profundas na selecção das amostras e nas técnicas laboratoriais utilizadas para avaliação dos doentes e dos grupos-testemunha.

No indivíduo normal, na NR, na diabetes e ainda noutras patologias, a compreensão quer dos padrões de excreção de "microproteínas" quer do seu significado fisiopatológico está ainda muito incompleta [244].

White e o seu grupo [397,398] não consideram essencial a distinção entre microproteinúria glomerular e tubular na NR relacionando tão somente microproteinúria total, quantificada por métodos que os autores consideram sensíveis e fiáveis, com a função renal e com os achados histológicos peculiares da NR [262].

A microproteinúria na NR pode ter elevado interesse clínico. Na diabetes está demonstrado que a redução da microalbuminúria se associa

a uma melhoria clínica da nefropatia [258]. Paralelamente, na NR, a redução da microproteinúria poderá também ter um efeito benéfico na progressão da doença. Nas situações de glomerulopatia, como a glomerulosclerose segmentar e focal, a progressão para IR está geralmente associada à intensidade e duração da proteinúria [67] pelo que um mecanismo semelhante poderá também estar presente na NR.

3. FACTORES PATOGÉNICOS, MARCADORES PRECOCES E FACTORES PREDITIVOS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E DISFUNÇÃO RENAL NA NR

À luz dos conhecimentos actuais é impossível assegurar se os mecanismos acima descritos em associação com a HTA e a IR da NR estão relacionados com a patogénese daquelas sequelas, se são meros marcadores destas ou factores preditivos do seu desenvolvimento. Por exemplo, a hiperreninémia pode provocar a HTA ou, pelo contrário, ser apenas um fenómeno associado à HTA ou registado como consequência desta. Estes conceitos — "mecanismos patogénicos", "marcadores" e "factores preditivos" — aplicados à NR, merecem uma explicação.

O termo "mecanismo patogénico" — aplicado à HTA e IRC da NR — designa o processo pelo qual a cicatriz renal provoca HTA e/ou IRC. Como a patogénese não está totalmente esclarecida, um certo número de hipóteses têm sido equacionadas com base em anormalidades registadas em crianças e adultos com NR e HTA ou IRC. Foi assim que se valorizou a elevação da ARP na HTA e da proteinúria na IRC. Todavia, estas anormalidades podem ser apenas "marcadores" que apontam uma determinada via patogénica, efeitos secundários, ou somente indicadores inespecíficos de nefropatia subjacente.

Para que se prove que um "marcador" tem valor como "factor preditivo" é preciso demonstrar, em estudos longitudinais, que a sua presença em fases precoces da doença está directamente relacionada com o aparecimento da sequela em fases posteriores. Isto não significa, no entanto, que o "marcador" tenha uma acção única ou mesmo preponderante na patogénese daquele tipo de sequela.

A relação entre mecanismos patogénicos, marcadores precoces e factores preditivos na NR é complexa. Por exemplo, a proteinúria da NR tem

sido considerada um "marcador" na IRC em geral [69]. No entanto, ela pode ser devida a vários mecanismos patogénicos distintos, de natureza glomerular (glomeruloesclerose segmentar e focal, proliferação mesangial) ou tubular (disfunção ou lesão tubular) ou ainda a uma combinação destes factores. Por outro lado, a própria proteinúria pode funcionar, em simultâneo, como elemento patogénico na deterioração progressiva da função renal [67]. Como factor preditivo de IRC o seu valor está dependente da confirmação da sua persistência em indivíduos com redução progressiva do DFG, em estudos de duração suficientemente prolongada.

4. OBJECTIVOS DO TRABALHO

Pode concluir-se, da revisão bibliográfica efectuada, que os aspectos menos esclarecidos da NR se relacionam com a patogénese das suas complicações, métodos de identificação precoce dos doentes em risco e prevenção do aparecimento de sequelas.

Assim, escolhemos esta área de investigação com a esperança não só de tentar contribuir para uma melhor compreensão das sequelas da NR mas também de, pelo nosso trabalho, abrir novas perspectivas e hipóteses cujo estudo conduza ao progresso do conhecimento actual.

4.1. OBJECTIVO GERAL

Definimos como objectivo fundamental deste trabalho a investigação de parâmetros clínicos, morfológicos e laboratoriais, cuja análise permita determinar o seu valor como marcadores precoces ou factores preditivos do desenvolvimento de HTA e IR, frequentemente observadas em doentes com NR.

4.2. OBJECTIVOS ESPECÍFICOS

Tendo tido a oportunidade de estudar um elevado número de doentes com esta patologia, determinámos como objectivos específicos os seguintes:

1. Análise dos parâmetros clínicos e morfológicos da população investigada e sua inter-relação.

2. Avaliação do perfil tensional e da prevalência de HTA.
3. Estudo do perfil de função renal e da prevalência de IR.
4. Investigação da presença de história familiar de HTA essencial e sua relação com a prevalência de HTA na população estudada.
5. Definição do comportamento do SRA e sua relação com a TA.
6. Identificação do valor de possíveis alterações do transporte de sódio transmembrana do eritrócito, nestes doentes, como marcadores genéticos de predisposição para HTA essencial.
7. Estudo da importância da "microproteinúria" de origem glomerular ou tubular em relação com a função renal.
8. Esclarecer, por análise uni e multifactorial o valor das múltiplas variáveis investigadas como marcadores precoces ou factores preditivos de HTA e IR.

5. PLANO DO TRABALHO

Tendo presentes os objectivos acima definidos procedeu-se ao estudo, na população seleccionada, dos seguintes aspectos:

1. Características clínicas e morfológicas de acordo com o protocolo e respectivas normas de preenchimento previamente definidas.
2. Tensão arterial.
3. Função renal por determinação da concentração plasmática de creatinina, do débito de filtração glomerular e da excreção fraccionada de sódio.
4. Quantificação da actividade da renina plasmática.
5. Determinação da concentração intra-eritrocitária de sódio e do número de bombas de Na^+-K^+ ATPase eritrocitárias.
6. Avaliação da excreção urinária de "microalbumina".
7. Doseamento da excreção urinária da proteína de ligação ao retinol.
8. Com base nos resultados obtidos, definição de um modelo estatístico considerando como dependentes as variáveis dicotómicas *"ter ou não ter HTA"* e *"ter ou não ter IR"* e como independentes o conjunto das restantes variáveis, no sentido de quantificar o risco relativo de desenvolvimento daquelas sequelas.

O trabalho apresenta-se em capítulos. O primeiro inclui uma síntese bibliográfica onde são revistos os aspectos fundamentais da literatura relacionados com os aspectos investigados.

No segundo faz-se a descrição da população e métodos, em secções ou subcapítulos por parâmetro investigado.

Os resultados, no terceiro capítulo, respeitam a apresentação por secções definida na metodologia. Assim se procedeu também, na discussão, no quarto capítulo, comparando-se os nossos resultados com os da bibliografia internacional, salientando-se os aspectos concordantes e discordantes, realçando-se os originais. Na discussão, foi nossa intenção integrar os resultados entre si, de um modo progressivo, caminhando no sentido da definição final do interesse dos parâmetros estudados nos objectivos inicialmente propostos.

Os capítulos finais incluem conclusões, sugestões, resumo e bibliografia. No Apêndice anexa-se o protocolo de estudo e os resultados individuais dos doentes estudados bem como os dados referentes aos grupos-testemunha investigados.

CAPÍTULO II

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado na *Renal Unit* do *Hospital for Sick Children* (HSC) e no *Department of Paediatric Nephrology* do *Institute of Child Health* da Universidade de Londres, Reino Unido, entre Setembro de 1987 e Outubro de 1989.

1. POPULAÇÃO

A população estudada é constituída por 170 doentes registados com o diagnóstico prévio de nefropatia de refluxo (NR) naquele Hospital, com idades compreendidas entre os 3,7 e os 25,7 anos.

2. MÉTODOS

2.1. SELECÇÃO DA AMOSTRA

A população total engloba dois grupos de doentes:

• **Grupo I** - Constituído pelos 100 doentes originalmente estudados em 1978, na primeira avaliação de um estudo prospectivo sobre tensão arterial (TA) e actividade da renina plasmática (ARP) na NR[313].

A segunda fase deste trabalho foi efectuada, em 1983, em 95 dos 100 doentes, pelos mesmos autores [314], e a terceira foi concretizada em 1987/ /88, como parte integrante do presente estudo [187,188].

• **Grupo II** - Formado por um conjunto adicional de 70 doentes com NR,

das Consultas de Urologia e Nefrologia do HSC, seleccionados de acordo com os objectivos e a metodologia, durante o período de 1987/1988 em que trabalhámos naquele hospital.

2.1.1. **Critérios de inclusão ou exclusão**

Foi condição de admissão no estudo que o diagnóstico de NR tivesse sido concretizado no HSC na sequência de, pelo menos um episódio de infecção do tracto urinário (ITU), demonstrada bacteriologicamente, com características clínicas de pielonefrite (febre, vómitos, mau estado geral) apoiada em resultados laboratoriais como leucocitose, proteína C reactiva e velocidade de sedimentação elevadas. Não foi diagnosticado qualquer episódio de ITU inicial ou recorrente nos 6 meses anteriores à data de início do trabalho.

Na constituição do grupo II, e à semelhança do definido originalmente para o grupo I, todos os doentes tinham NR comprovada (de início, nos doentes mais velhos, por urografia de eliminação e, posteriormente, por DMSA).

A presença de refluxo vésico-ureteral (RVU) tinha sido inicialmente documentada através de cisto-uretrografia miccional (CUM) radiológica realizada no Serviço de Radiologia do HSC não tendo sido possível, nos casos mais antigos, recuperar as películas originais. Para a realização deste trabalho não foi solicitada CUM actualizada a não ser que a sua realização no período de estudo coincidisse com o protocolo em uso na Unidade.

Foram incluídos na análise apenas os casos em que o RVU tinha sido classificado como primário, isto é, não associado a qualquer outro tipo de malformação ou disfunção congénita ou adquirida do rim e árvore excretora, designadamente, válvulas da uretra posterior, duplicação ureteral, ureterocelo, ureter ectópico, divertículo para-ureteral e bexiga neurogénica evidente. Outras situações em que o refluxo pudesse estar associado a rim ectópico, agenesia renal ou síndrome da junção não foram igualmente consideradas.

Não foram também admitidos os doentes que tendo sido submetidos a correcção cirúrgica do RVU tivessem na sequência da cirurgia apresentado complicações com necessidade de reintervenção.

Os doentes com disfunção vesical comprovada por estudo urodinâmico foram excluídos. Actuou-se de modo análogo quando a avaliação clínica do padrão miccional sugeria a possibilidade de dissinergia vésico-esfincteriana ou quando as crianças, com ou sem avaliação urodinâmica, estavam sob tratamento com oxibutinina ou outros fármacos com interferência no funcionamento da bexiga. Tentou-se, assim, reunir uma população que obedecesse com o rigor possível à definição de refluxo "primário", apesar da crescente dificuldade de individualização desta entidade [3,4,319].

Na avaliação das terapêuticas em curso houve a preocupação de excluir os doentes medicados com fármacos susceptíveis de interferir nos valores da TA ou nos parâmetros laboratoriais em apreciação. Apesar de um grande número de doentes do sexo feminino utilizar outros métodos contraceptivos que não os hormonais, pôs-se ainda assim o problema dos anticonceptivos orais e sua relação com a TA e a ARP. Todavia, decidiu-se, tal como nos estudos anteriores, não excluir estas doentes da análise geral do trabalho, não só porque constituíam uma percentagem significativa da população total, mas também pelo interesse em avaliar o papel destes fármacos como agentes potenciadores de hipertensão arterial (HTA). Sempre que os resultados possam ser prejudicados pelo uso destes fármacos, este grupo será analisado separadamente, alertando-se o leitor para este procedimento.

Obedecendo aos objectivos inicialmente definidos de investigação de marcadores precoces de sequelas, foram excluídos doentes sob tratamento anti-hipertensor sendo também factor de exclusão a presença de concentrações de creatinina plasmática superiores a 120 µmol/l.

Foi sempre solicitado aos pais, ou aos próprios doentes quando maiores de 18 anos, consentimento escrito para participar neste trabalho que obteve também a aprovação da Comissão de Ética do HSC.

2.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA E MORFOLÓGICA
Protocolos, técnicas e definições.

2.2.1. **Quadro clínico**

Todos os doentes foram convidados, por escrito, a comparecer no HSC

sendo-lhes oferecidas várias alternativas de acordo com a sua disponibilidade e as conveniências do hospital para, em regime de internamento de curta duração (*day-case*), se proceder aos estudos do protocolo. Nos casos em que isso se tornou necessário, a admissão foi repetida em data posterior ou o estudo complementado na observação subsequente na Consulta Externa. Todas as despesas de deslocação e transporte dos doentes foram reembolsadas.

Em todos os casos foi preenchido um protocolo (Apêndice) onde era anotado o sexo, a idade actual e a idade na data de diagnóstico da ITU inicial, o tempo de seguimento e os sintomas associados à ITU. Foi também registado o tipo de tratamento do RVU adoptado, médico ou cirúrgico, bem como a idade do doente na data da cirurgia nos casos submetidos a reimplantação ureteral ou nefrectomia.

- **Definições**

- "Idade" - definiu-se esta variável como a idade no momento da investigação e registou-se a divisão em quatro grupos etários: doentes com idade ≤ 10 anos, > 10 e ≤ 15 anos, > 15 e ≤ 20 anos e > 20 anos. Para simplificação dos cálculos a idade foi expressa em decimais como preconizado nas normas de Tanner e Whitehouse amplamente seguidas no HSC [359].

- " Idade de diagnóstico" - por idade de diagnóstico entendeu-se a idade em que foi diagnosticada a primeira ITU cuja investigação conduziu à identificação de NR. Dentro desta variável foram consideradas três categorias: idade de diagnóstico ≤ 1 ano, > 1 e ≤ 5 anos e > 5 anos.

- " Tempo de seguimento" - como tempo de seguimento definiu-se a diferença entre a idade do diagnóstico e a idade na data do estudo. À designação "duração da doença", quando expressa, atribui-se significado equivalente ao tempo de seguimento.

O protocolo de estudo incluiu exame físico detalhado com registo de peso e estatura seguindo as normas internacionalmente recomendadas[359]. Os padrões de referência utilizados para os dados antropométricos e estadios de maturação sexual foram os de Tanner e Whitehouse [359] e Tanner [360], respectivamente.

Pela sua importância, e apesar de ser uma variável clínica, a metodologia de avaliação da TA descreve-se em secção própria.

O preenchimento do protocolo de cada doente era complementado com a revisão detalhada do processo clínico, nos doentes seguidos no HSC. Nos doentes mais velhos, designadamente os incluídos no grupo I, já transferidos para Hospitais de adultos, anotavam-se os registos dos processos originais prévios à sua transferência, arquivados no Laboratório Renal do *Institute of Child Health*. Todas as facilidades foram obtidas dos médicos de família e hospitalares onde os doentes eram acompanhados, no sentido da actualização de dados clínicos relevantes.

Procedeu-se, dentro do questionário sobre antecedentes familiares, à avaliação da história de HTA essencial nos familiares directos, com atribuição de uma pontuação de acordo com o grau de parentesco e o número de familiares afectados, que será descrita na secção dedicada à TA.

2.2.2. **Quadro morfológico**

• Técnicas

A classificação do grau de cicatrização renal foi, em todos os doentes, realizada com base no resultado da última cintigrafia com DMSA Tc^{99}.

• Definições

Para a avaliação dos doentes pertencentes ao grupo I seguiu-se a metodologia adoptada, em 1978 [313], atribuindo-se uma pontuação de 0 a 3 para cada rim de acordo com a extensão do parênquima lesado, com um mínimo de 1 e um máximo de 6 segundo o diagrama previamente exposto (Fig. 2, Capítulo I, pág. 19):

- Rim normal = grau 0.
- Uma cicatriz polar pequena = grau 1.
- Destruição polar extensa = grau 2.
- Perda dos dois pólos renais ou rim globalmente atrófico = grau 3.

Considerando o reduzido número de doentes em alguns graus de cicatriz, designadamente os 5 e 6, e para uma mais cómoda interpretação dos resultados, agruparam-se também os doentes em 3 níveis de lesão renal — ligeiro, moderado, ou grave, de acordo com o seguinte critério:

- Graus 1 e 2 - cicatrização ligeira.
- Graus 3 e 4 - cicatrização moderada.
- Graus 5 e 6 - cicatrização grave.

Tendo em conta que no grupo de doentes do estudo renina/hipertensão, em 1978, todos tinham sido estudados por urografia de eliminação e em 1983 por cintigrafia renal com DMSA, solicitou-se a reavaliação radioisotópica desta população que todavia só foi exequível nos doentes mais jovens deste grupo. Naqueles em que foi possível um novo estudo pelo DMSA não foi observada discordância em relação aos dados de 1983. Nos restantes, o grau de cicatrização renal foi classificado com base no DMSA disponível em 1983.

No grupo II foi possível obter estudos actualizados, por DMSA, em todas as crianças.

Quer nos estudos originais, que conduziram ao diagnóstico de NR, quer nas reavaliações subsequentes, os estudos morfológicos foram sempre realizados um mínimo de 6 meses depois da documentação de qualquer episódio de ITU.

Toda a classificação do grau de cicatrização e comparação com os exames anteriores foi efectuada pela autora. Em caso de dúvida os exames eram observados em grupo com o Dr. Michael Dillon e com o Dr. Isky Gordon, radiologista do HSC.

As restantes tarefas relacionadas com a obtenção dos dados clínicos, preenchimento de protocolos e recolha de amostras de sangue e urina que foram processadas de acordo com a metodologia que se descreve nas secções apropriadas, foram também da exclusiva responsabilidade da autora.

2.3. TENSÃO ARTERIAL
Técnicas, padrões, definições.

2.3.1. Metodologia de avaliação da TA

Na avaliação da TA seguiu-se a metodologia inicialmente adoptada nos trabalhos de 1978 e 1983 no estudo do grupo I sobre NR e SRA [313,314].

Assim, depois de registados os dados antropométricos, a TA era

avaliada após um período de repouso de duas horas em decúbito. Cada doente, no máximo de 3 por manhã, ficava instalado num gabinete da Consulta Externa ou na Enfermaria, acompanhado pelos familiares e em ambiente calmo com temperatura regulada por aquecimento central. Às crianças mais pequenas, com maior dificuldade em manter o decúbito durante duas horas, era fornecido material lúdico, como livros, bonecos, papel e canetas de colorir no sentido de garantir a sua colaboração.

Era permitida a ingestão de pequenas quantidades de líquidos, isentas de substâncias estimulantes, desde que o doente se mantivesse em decúbito.

Os doentes deitavam-se com períodos de meia hora de intervalo, o que permitia, no final, avaliar com toda a tranquilidade a TA antes de terminar o período de decúbito do doente seguinte. A TA era medida no braço direito antes de o doente se levantar, com braçadeiras de tamanho adequado para cada indivíduo, como preconizado pela Comissão *Task Force on Blood Pressure* [267].

Na sequência do efectuado nos estudos anteriores optou-se pelo método oscilométrico utilizando o aparelho *Dinamap Vital Signs Monitor* (Critikon Inc.) com impressora acoplada que permitia um registo imediato e reduzia a possibilidade de erro do observador. A primeira leitura era eliminada e registadas as três seguintes. A média destas leituras foi usada na análise dos resultados.

No presente trabalho, determinou-se também o valor da TA com esfigmomanómetro de mercúrio de zero variável [406]. Depois de inflada a braçadeira, registavam-se as fases I e V de Korotkoff em três avaliações e tomava-se a média como valor final. Optou-se pelo V som de Korotkoff por ser o mais audível[232].

A correlação (Pearson) entre as determinações da TA pelos dois métodos, após avaliação dos 87 primeiros doentes, revelou-se muito elevada ($r=0,93$; $p<0,0001$). Assim, optou-se por prosseguir o trabalho até final utilizando apenas o método oscilométrico, pela sua maior comodidade.

- **Padrões**

Os valores da TA foram expressos em mmHg e como padrões de referência foram utilizadas as tabelas *Task Force* de 1987 [267].

• **Definições**

Dadas as características da população com doentes de ambos os sexos e idades muito diversas, os valores de TA expressos em valores absolutos não permitem a comparação entre grupos etários, pelo que se optou por calcular, para cada doente, o número (*score*) de DP em relação à média de uma população normal do mesmo sexo e idade, de acordo com as tabelas *Task Force*[267]. Este cálculo foi efectuado por computador, com recurso a um programa em linguagem Basic, expressamente criado para o efeito mas, no essencial, baseado na seguinte fórmula:

$$Score\,DP = \frac{\text{TA do doente - média}}{DP}$$

sendo a média e o DP referentes à média e DP da TA sistólica ou diastólica da população-padrão da mesma idade e sexo.

Por estar vulgarizada na literatura internacional a expressão anglo-saxónica *standard deviation scores* (SDS), sendo mesmo comum a sua utilização entre nós, preferiremos esta abreviatura na apresentação dos nossos resultados.

Os doentes com SDS de TAS e/ou TAD ≥2 foram considerados hipertensos (HT) relativamente aos doentes com SDS<2, que se designam por normotensos (NT).

2.3.2. **Avaliação da história familiar de HTA essencial**

A presença de história familiar de HTA essencial nos pais ou avós, foi investigada em todos os doentes. Para além do inquérito directo sobre antecedentes e eventuais terapêuticas anti-hipertensoras em curso, confirmava-se o valor da TA dos pais quando estes acompanhavam os filhos ou, quando ausentes, inquiria-se telefonicamente junto destes ou dos seus médicos de família. Não encontrámos nos progenitores avaliados nenhum caso de HTA que não fosse já previamente conhecido e estudado.

Em relação aos avós, as informações foram obtidas por inquérito aos pais ou aos próprios doentes, questionando-se, em caso de óbito, se este se verificara por razões associadas a eventual presença de HTA de etiologia essencial. Só foram registados como positivos os casos que não ofereciam dúvidas já que, por vezes, as informações não se revelavam suficientemente credíveis.

• **Definições**

Ao conjunto das respostas obtidas foi atribuída uma pontuação por forma a quantificar, tanto quanto possível, o grau de incidência familiar de HTA essencial, de acordo com a seguinte metodologia:

- História familiar negativa - pontuação 1.
- Por cada progenitor afectado atribuiu-se mais 1 ponto e por cada avô ou avó mais 0,5 pontos.

Assim a pontuação mínima era de 1 (história negativa) e a máxima de 5 (2 progenitores e quatro avós atingidos).

2.4. ESTUDO LABORATORIAL
Técnicas, padrões, definições

2.4.1. **Avaliação da função renal**

2.4.1.1. *Avaliação da concentração plasmática e urinária de creatinina e electrólitos.*

Antes do início do período de decúbito, conforme descrito na secção anterior, era obtida uma amostra de urina, colhida em condições de assépsia, para urocultura e para doseamento de creatinina, sódio e potássio, cujos valores se destinavam ao cálculo da excreção fraccionada de sódio (EFNa) e da excreção média de sódio diária.

No final das duas horas de decúbito procedia-se a punção venosa para recolha de amostra de aproximadamente 8 ml de sangue para avaliação dos vários factores estudados, sendo 2 ml utilizados na determinação da concentração de creatinina, sódio e potássio plasmáticos. Os produtos eram de imediato enviados para o Laboratório do Instituto e estes doseamentos efectuados no próprio dia da colheita.

A determinação da concentração plasmática e urinária de electrólitos foi efectuada por fotometria de chama (*IL 943 - Instrumental Laboratory*) e os resultados expressos em mmol/l.

Para a avaliação da concentração plasmática e urinária de creatinina recorreu-se a um auto-analisador (*Cobas Mira - Roche Diagnostica, Welwyn, Garden City*), empregando o método do picrato alcalino descrito por

Jaffé [183], sendo os resultados expressos em µmol/l, para o plasma e mmol/l para a urina. O coeficiente de variação intra-ensaio foi de 2%.

O cálculo da EFNa foi feito através dos valores de sódio e creatinina plasmáticos e urinários segundo a fórmula seguinte [2] e expresso em percentagem (%):

$$EFNa = \frac{NaU \times CrP}{NaP \times CrU} \times 100$$

sendo: NaU = concentração urinária de sódio
NaP = concentração plasmática de sódio
CrU = concentração urinária de creatinina
CrP = concentração plasmática de creatinina

- **Padrões**

A concentração da creatinina plasmática foi comparada com os padrões normais referidos na literatura obtidos por Donkerwolke [102].

Os valores de EFNa não foram comparados com valores-controlo por não ter sido estudado este parâmetro em populações-testemunha, visto o mesmo exigir uma amostra de sangue. Para obviar a este problema procedeu-se ao cálculo, para cada doente, da excreção média diária de sódio, segundo a fórmula [313]:

$$\text{Excreção média de sódio (mmol/kg/24h)} = \frac{NaU}{CrU} \times 0,132$$

em que: NaU = concentração urinária de sódio
CrU = concentração urinária de creatinina.

assumindo que a excreção diária de creatinina é constante e em média 132 µmol/kg/24h [138].

A correlação (Pearson) entre EFNa e excreção média diária de sódio na população de doentes de ambos os grupos foi elevada ($r=0,85$ e $r=0,89$; $p<0,00001$) pelo que se considerou legítimo utilizar este último parâmetro na comparação com indivíduos saudáveis cujos valores foram obtidos em amostras de urina matinal da mesma população-controlo da "microproteinúria".

2.4.1.2. *Determinação do débito de filtração glomerular (DFG).*

O DFG foi avaliado segundo a técnica da depuração plasmática unicompartimental do ácido diaminotetra-acético marcado pelo crómio 51 (EDTA Cr^{51}), descrita por Chantler e Barratt [72] e os resultados expressos em $ml/min/1,73m^2$.

Esta técnica foi realizada em dia diferente do do registo da TA pelo que, sempre que possível, se tentou conciliar este estudo com as avaliações periódicas de função renal inerentes ao protocolo da NR seguido na Unidade.

Aos doentes do grupo I em seguimento noutras Unidades de Saúde foi solicitada a sua vinda ao HSC em data conveniente para a realização deste exame.

O Laboratório Renal do *Institute of Child Health* era avisado com antecedência do peso e altura dos doentes a fim de calcular, individualmente, a dose de radiofármaco a administrar. De acordo com o protocolo adaptado pelo laboratório, eram efectuadas 2 colheitas de sangue, às duas e quatro horas, respectivamente, após administração do radiofármaco, com o volume suficiente para se obter 1-2 ml de plasma após centrifugação. As amostras eram enviadas ao laboratório e processadas geralmente na semana imediata à colheita. Havia todo o cuidado em que no dia desta técnica o doente não realizasse outros estudos com isótopos e/ou diuréticos.

- **Padrões**

Como padrões de comparação do DFG usaram-se os resultados anteriormente obtidos em 12 adultos jovens, 6 do sexo masculino e 6 do sexo feminino, saudáveis, cuja média de idades era 24,6±6,5 anos estudados no Laboratório Renal do Instituto segundo a mesma técnica.

- **Definições**

Definiram-se como portadores de insuficiência renal (IR) os doentes cujo DFG se situou em valores inferiores à média menos dois desvios-padrão da população-testemunha.

2.4.2. **Avaliação da actividade da renina plasmática**

Para quantificação da ARP procedeu-se à colheita de 1 ml de sangue em tubo com EDTA, no final do período de decúbito, após registo da TA. Esta amostra era colocada, de imediato, em gelo e assim transportada para o laboratório onde após separação do plasma em centrífuga refrigerada, este era congelado a -20°C para processamento ulterior. A ARP foi determinada por radioimunoensaio segundo o micrométodo descrito por Dillon [98] e os resultados apresentados em ng de angiotensina I produzida por litro e por hora (ngAI/l/h).

- **Padrões**

Os valores obtidos foram comparados com valores referência previamente determinados em crianças e adultos saudáveis, no Laboratório Renal do Instituto segundo a mesma técnica [98].

- **Definições**

À semelhança do que já referimos para a TA, a variabilidade da ARP com a idade não permite comparar valores absolutos em indivíduos de grupos etários diversos. Como tal, para cada doente, calculou-se o SDS em relação à média de valores obtidos numa população-testemunha de idade comparável. Os resultados da ARP não mostraram distribuição normal pelo que se procedeu previamente à sua conversão logarítmica que evidenciou uma distribuição gaussiana.

O cálculo dos SDS da ARP foi efectuado por computador, em programa expressamente criado para o efeito, baseado na seguinte fórmula:

$$\text{SDS da ARP} = \frac{\log \text{ARP} - \log \text{média ARP}}{\log \text{DP}}$$

sendo: log ARP = logaritmo da ARP do doente

log média ARP= logaritmo da média da ARP da população normal da mesma idade

log DP = logaritmo do desvio-padrão da ARP da população normal da mesma idade.

Classificaram-se como portadores de ARP elevada os doentes cujos resultados se situaram acima do limite superior do normal para a idade.

2.4.3. **Avaliação da concentração de sódio intra-eritrocitário (NaIc) e do número de bombas de sódio eritrocitárias (BMax)**

2.4.3.1. *Concentração de sódio intra-eritrocitário*

Cinco ml do total de sangue colhido após o período de decúbito foram usados no estudo do transporte de sódio transmembrana eritrocitária.

A concentração de sódio intracelular (NaIc) foi avaliada após separação do plasma dos glóbulos por centrifugação a 3.000 rotações por minuto, aspiração cuidadosa do aglomerado de células brancas e três lavagens dos glóbulos rubros com cloreto de colina na concentração de 155 mmol/l, a 4°C. Utilizou-se um fotómetro de chama (*IL 943 Instrumental Laboratory*) para medição da concentração de sódio no hemolisado expressando-se os resultados em mmol/l de células.

2.4.3.2. *Bomba de sódio eritrocitária*

No estudo da bomba de sódio eritrocitária seguiu-se a técnica desenvolvida por Uchiyama [369], modificada da original descrita por Gardner e Conlon [118]. Esta técnica utiliza ubaína como inibidor específico da enzima Na^+-K^+ ATPase, conhecida como bomba de sódio.

Através da quantificação da ligação da ubaína marcada com trítio aos eritrócitos é possível, indirectamente, calcular o número de bombas de sódio existente num determinado volume de células. Assim, teoricamente, a capacidade máxima de ligação da ubaína aos eritrócitos corresponde ao número máximo de bombas de sódio eritrocitárias.

A ubaína tritiada ligada aos eritrócitos era quantificada por um contador de radiações beta (*LKB: 1210 Ultrobeta*) e os resultados eram posteriormente computorizados em programa próprio, expressando-se os valores de BMax em nmol/l de células.

O estudo do sódio eritrocitário e da bomba de sódio foram sempre realizados dentro do período máximo de oito horas após a colheita da amostra de sangue e, em cada grupo de determinações, os estudos foram

realizados em duplicado, adoptando-se como resultado final a média dos dois valores.

- **Padrões**

Os resultados foram comparados com os de uma população-controlo de 20 indivíduos saudáveis, de idades compreendidas entre os 5 e os 35 anos, sem história familiar de HTA, estudados no mesmo laboratório segundo a mesma técnica [369].

Em cada grupo de determinações foi sempre incluída uma amostra do nosso sangue, por integrarmos a população-testemunha, o que permitia comparar os resultados dos doentes com um valor-controlo previamente conhecido.

2.4.4. **Avaliação da excreção urinária de albumina**

O estudo da excreção urinária de albumina foi realizado em amostras obtidas por colheita de urina de 24 horas.

Antes do dia marcado para a avaliação da TA eram enviados pelo correio recipientes adequados para recolha e transporte de urina de 24 horas, acompanhados de instruções, por escrito, para que o doente pudesse iniciar a colheita na véspera completando-a na manhã da deslocação ao HSC. Assim solicitava-se ao doente que anotasse a hora da 1ª micção da manhã rejeitando o seu conteúdo. Toda a urina eliminada posteriormente devia ser recolhida nos contentores fornecidos, incluindo a 1ª micção da manhã seguinte à mesma hora da do dia anterior. Durante a recolha, os recipientes deviam manter-se refrigerados.

Eram rejeitadas as amostras provenientes de colheitas incorrectas, incompletas ou coincidentes com o período menstrual. Nestes casos, no dia da avaliação da TA eram entregues novos recipientes e pedia-se aos doentes que fizessem uma segunda colheita correctamente e a trouxessem ao HSC quando oportuno.

Em cada amostra era medido e registado o volume total, realizado o exame sumário com tira-teste, e congelados cerca de 20 ml a -20°C para processamento posterior que incluía a medição da concentração urinária de creatinina em auto-analisador como anteriormente descrito para as

amostras simples matinais. O doseamento da creatinina foi sempre realizado dentro do período máximo de 1 mês subsequente à colheita.

A avaliação da concentração urinária de creatinina permitia, de um modo indirecto, avaliar se a colheita de urina de 24 horas era ou não completa, já que se estima em 20 e 15 mg/kg/dia a excreção diária de creatinina no sexo masculino e feminino, respectivamente [138].

A realização de exame do sedimento urinário e de urocultura no dia imediato ao da colheita de 24 horas, comprovou a ausência de ITU em todos os doentes estudados.

A concentração urinária de albumina (AU) foi avaliada por radioimunoensaio com anticorpo duplo, usando um *kit* comercial (*Microalbuminuria - Diagnostic Products Corporation, California, USA*) com uma sensibilidade de 0,5 mg/l, um coeficiente de variação interensaio de 4% e intra-ensaio de 5%. As determinações foram realizadas em grupos, em duplicado, e os resultados da AU, expressos em mg/l, correspondem à média das duas determinações.

- **Padrões**

Os resultados obtidos foram comparados com os de uma população de 46 indivíduos, de Londres e do Porto, 26 do sexo feminino e 20 do sexo masculino, de idades compreendidas entre os 5 e os 26 (16,3±5,8) anos, sem história de patologia renal. A metodologia de colheita de urina e determinação das concentrações de creatinina e albumina foi idêntica à descrita para a população de doentes.

As amostras recolhidas no Porto foram transportadas para Londres devidamente congeladas e acondicionadas em "gelo seco".

- **Definições**

Para análise da excreção urinária de albumina foram calculados os seguintes parâmetros:

1 - Débito de excreção urinária de albumina (DEUA) - tendo em conta a concentração de albumina, o volume urinário, o tempo e a superfície corporal. Resultado expresso em $\mu g/min/1,73m^2$. A superfície corporal foi calculada segundo a fórmula de Dubois e Dubois [104].

2 - Relação entre a concentração urinária de albumina e creatinina (AU/CU) - expressa em mg/mmol.

Considerou-se como limite superior da normalidade o valor máximo de AU/CU encontrado na população normal.

2.4.5. **Avaliação da excreção urinária da proteína de ligação ao retinol (PLR)**

O estudo da excreção urinária da PLR foi efectuado em amostras de urina obtidas por colheita de 24 horas, à semelhança do efectuado para a albuminúria. As amostras foram igualmente congeladas a -20°C e processadas posteriormente, em grupos, em duplicado, para cada doente e para a população-testemunha, a mesma considerada na alínea anterior.

A concentração urinária de PLR foi determinada por ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) usando anticorpo de coelho (*Dako Ltd, High Wycombe*) numa modificação da técnica descrita por Topping [365] e adoptada no laboratório do Instituto com o objectivo inicial de estudar crianças diabéticas[121]. O coeficiente de variação intra-ensaio e interensaio do método foi de 2 e 9%, respectivamente. A sensibilidade foi de 2 µg/l. Os resultados foram expressos em µg/l.

- **Definições**

Tal como para a albumina, a partir das concentrações de PLR e creatinina calculou-se a relação entre a concentração urinária de PLR e de creatinina (PLRU/CU, µg/mmol), parâmetro que foi considerado na análise dos resultados.

Definiu-se como limite superior da normalidade o valor máximo de PLRU/CU encontrado na população normal.

2.5. APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os resultados foram informatizados e estudados com recurso ao

programa LOTUS 123 [324] como folha de cálculo e aos programas STATGRAPHICS [348] e SPSS+ [347] para cálculos estatísticos. Múltiplos ficheiros (*files*) foram criados de acordo com a necessidade de agrupamento e análise das variáveis a investigar.

Para maior facilidade de compreensão do trabalho os resultados são apresentados em Quadros e Figuras.

2.5.1. **Estudo descritivo**

O tipo de distribuição das variáveis estudadas foi avaliado pelas curvas de *normal probability plot* do programa STATGRAPHICS. Dos resultados de todas as variáveis estudadas só os dados referentes à ARP, AU/CU e PLRU/ /CU não mostraram distribuição normal. A transformação logarítmica mostrou, no entanto, normalização da distribuição, pelo que se optou, naquelas variáveis, por esta alternativa antes de qualquer tratamento estatístico.

A opção pela apresentação em SDS para os valores da tensão arterial sistólica (TAS) e diastólica (TAD) e da ARP foi anteriormente justificada. Estas variáveis evidenciaram curvas de distribuição normal.

Os resultados do estudo descritivo das variáveis analisadas são expressos em média e desvio-padrão e as frequências em percentagem. Os resultados das variáveis submetidas a transformação logarítmica são apresentados em média geométrica e limites, correspondendo estes aos valores mínimo e máximo observados.

2.5.2. **Estudo comparativo**

Para comparar proporções foi utilizado o teste de χ^2 nas modalidades *goodness of fit* e tabelas de contingência. Nas tabelas com frequências reduzidas o programa insere automaticamente a correcção de Yates ou aplica o teste exacto de Fisher.

Na análise comparativa dos resultados das médias das variáveis entre grupos definidos usou-se o teste *t* de Student para valores não pareados.

Em estudos comparativos de dois ou mais grupos de valores foi também seguida a análise de variância unifactorial (ANOVA) expressando-se os resultados, neste caso, em média, erro-padrão da média (EPM) e intervalos

de confiança a 95%. Para comparações múltiplas os valores de *p* obtidos por ANOVA são corrigidos de um modo automático pelo programa através do método de Newman-Keuls.

Quando apropriado, empregou-se a análise de variância multifactorial que permite o ajustamento em função de variáveis dicotómicas ou categóricas e co-variáveis contínuas, com eventual interferência nos resultados obtidos para a variável em análise.

Para comparação de variáveis não normais empregou-se o teste não paramétrico *U* de Mann Whitney ou ANOVA (Kruskal-Wallis).

2.5.3. **Estudo de interdependência entre variáveis**

No estudo de interdependência entre variáveis seguiu-se a correlação de Spearman, em estudos simples ou múltiplos, e ainda regressões lineares simples ou múltiplas de modo a avaliar por meio de um modelo matemático causal a importância relativa dos diversos parâmetros investigados na predição das principais variáveis dependentes.

No sentido de investigar, dentro das variáveis independentes, aquelas que mais determinam a variância da variável dependente, as regressões múltiplas realizaram-se seguindo um método escalonado *stepwise* que confere a possibilidade de aferir dentro das variáveis independentes aquelas que permitem observar maiores valores de R^2 (percentagem de variância explicada) e de F (valor F da análise de variância da regressão múltipla) com significado estatístico.

2.5.3.1. *Regressão linear logística múltipla*

O estudo de regressão múltipla incluindo variáveis dependentes de tipo dicotómico e um painel de variáveis independentes de tipo dicotómico, categórico ou contínuo não é possível no programa STATGRAPHICS [348].

Assim, recorreu-se ao programa SPSS + [347] que confere a possibilidade de realizar este estudo através de um modelo de regressão logística múltipla com o método *forward stepwise*. Para tal definiram-se como dependentes as seguintes variáveis dicotómicas, apresentadas como "contrastes": *ter ou não ter hipertensão arterial* e *ter ou não ter insuficiência renal* e como independentes as múltiplas variáveis investigadas com possível efeito sobre as primeiras.

O modelo de regressão logística exprime o efeito da variável independente na dependente através do cálculo do risco relativo (RR, *odds ratio*) e respectivo intervalo de confiança (95%). O cálculo do RR é sempre feito em referência ao nível mais baixo da variável independente.

2.5.3.2. *Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo*

Procedeu-se, ainda, em relação à "microproteinúria" e função renal, ao cálculo dos valores referentes à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo que se definem do seguinte modo:

• **Sensibilidade** - proporção de doentes com valores elevados de AU/CU (ou PLRU/CU) e IR, em relação à totalidade de insuficientes renais.

• **Especificidade** - percentagem de casos com AU/CU (ou PLRU/CU) dentro dos valores normais e função renal normal, relativamente ao total dos indivíduos com normalidade funcional.

• **Valor preditivo positivo** - percentagem de doentes com IR relativamente à totalidade dos indivíduos com AU/CU (ou PLRU/CU) elevada.

• **Valor preditivo negativo** - percentagem de casos com função renal normal relativamente à totalidade com AU/CU (ou PLRU/CU) normal.

Em todas as análises considerou-se como estatisticamente significativo um valor de $p<0,05$.

Os resultados individuais dos parâmetros clínicos, morfológicos e laboratoriais dos grupos I e II definidos neste capítulo estão discriminados no Apêndice.

Apontam-se ainda em Apêndice os resultados obtidos para as variáveis investigadas em populações-controlo.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

Os resultados apresentam-se em subcapítulos de acordo com os parâmetros investigados, definidos na metodologia.

Em cada subcapítulo são incluídos os resultados da análise descritiva sumária da variável nele contida bem como, quando apropriado, os resultados dos estudos comparativos entre subgrupos populacionais definidos e ainda estudos de correlação e de interdependência com outras variáveis.

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MORFOLÓGICAS

1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1.1.1. **População**

Dos 170 doentes seleccionados para este trabalho, foi apenas possível estudar 156. Os 14 restantes, todos pertencentes ao grupo I, não puderam ser avaliados por diferentes motivos. Cinco tinham mudado de residência, tendo sido impossível localizá-los; 4 residiam fora do Reino Unido; 3 recusaram-se a colaborar no trabalho; 1 falecera com uma encefalopatia hipertensiva e ainda outro apresentava sequelas neurológicas secundárias a um acidente de viação. Assim, 86 (55%) do total de 156 doentes, pertenciam ao grupo I e 70 (45%) ao grupo II.

1.1.2. **Caracterização da amostra populacional**

1.1.2.1. *Sexo e idade*

A análise do Quadro 3.1 permite apreciar a distribuição por sexos quer da população na sua globalidade quer dos subgrupos I e II.

Quadro 3.1 - **Distribuição por sexos**

		Sexo Feminino	*Sexo Masculino*		
	(N)	*n (%)*	*n (%)*	χ^2	*p*
GRUPO I	(86)	55 (70)	31 (30)	0,27	0,6
GRUPO II	(70)	41 (59)	29 (41)		
TOTAL	(156)	96 (62)	60 (38)		

Regista-se um número equivalente de doentes de ambos os sexos nos dois grupos (χ^2=0,27; p=0,6), embora se verifique uma percentagem superior de doentes do sexo feminino por grupo e na população total.

As idades dos grupos investigados, na data do estudo, apontam-se nos Quadros seguintes. Mostra-se, em primeiro lugar, no Quadro 3.2 o estudo descritivo e no Quadro 3.3 a distribuição por grupos etários e por sexos.

Quadro 3.2 - **Idade (anos): Média, DP e limites nos grupos I e II e na população total**

	n (%)	$\bar{x}$ *(DP)*	*Limites*
GRUPO I	86 (55)	19,8 (3,5)*	11,5-25,7
GRUPO II	70 (45)	10,4 (3,0)	3,7-16,0
TOTAL	156 (100)	15,6 (5,7)	3,7-25,7

** p<0.001 versus grupo II*

Quadro 3.3 - **Distribuição por grupos etários e por sexos**

		Sexo Feminino	*Sexo Masculino*		
Grupo etário (anos)	***(N)***	***n (%)***	***n (%)***	***χ2***	***p***
≤ 10	(31)	12 (39)	19 (61)	13,6	0,003
>10 e ≤15	(44)	27 (61)	17 (39)		
>15 e ≤20	(39)	23 (59)	16 (41)		
>20	(42)	34 (81)	8 (19)		
TOTAL	(156)	96 (62)	60 (38)		

Como se pode observar, com a excepção do conjunto de doentes com idade igual ou inferior a 10 anos, existe um predomínio significativo de doentes do sexo feminino sobretudo no grupo com idade superior a 20 anos.

Analisam-se seguidamente as médias das idades, por sexos, em cada um dos grupos investigados. Pela leitura do Quadro 3.4 pode concluir-se que a média das idades dos doentes do sexo feminino é significativamente superior à do sexo oposto em todos os grupos.

Quadro 3.4 - **Idade (anos): Média, DP e limites, por sexos e por grupos**

	Sexo Feminino				*Sexo Masculino*		
	(N)	***n***	***$\bar{x}$ (DP)***	***Limites***	***n***	***$\bar{x}$ (DP)***	***Limites***
GRUPO I	(86)	55	20,9 (2,8)**	11,5-25,7	31	17,9 (3,8)	11,6-25,5
GRUPO II	(70)	41	11,2 (2,7)*	3,7-15,2	29	9,2 (3,0)	4,4-16,0
TOTAL	(156)	96	16,7 (5,5)**	3,7-25,7	60	13,7 (5,5)	4,4-25,5

**p<0.01 versus sexo masculino; **p<0.001 versus sexo masculino*

1.1.2.2. *Idade do diagnóstico*

No Quadro 3.5 podem observar-se os resultados das médias das idades de diagnóstico nos 2 grupos estudados e na população global.

Quadro 3.5 - **Idade do diagnóstico (anos): Média, DP e limites nos grupos I e II e na população total**

	n (%)	$\bar{x}$ *(DP)*	*Limites*
GRUPO I	86 (55)	2,53 (1,94)*	0,1- 8
GRUPO II	70 (45)	2,50 (2,50)*	0,1-10
TOTAL	156 (100)	2,49 (2,19)*	0,1-10

** n.s. - não significativo, versus restantes grupos*

Há, em todos os grupos, uma grande dispersão na idade do diagnóstico que variou entre o período neonatal e o final da primeira década de vida (valor da mediana da população total = 2).

Não se registou diferença significativa na idade média de diagnóstico entre os doentes de ambos os sexos quer no grupo I (2,7 *vs* 2,3 anos; n.s.), quer no grupo II (2,6 *vs* 2,3 anos; n.s.) quer na população total (2,7 *vs* 2,3 anos; n.s.).

Apresentam-se, seguidamente, os resultados da distribuição por idades de diagnóstico e por sexos, na população total, por este ser um aspecto considerado de interesse prognóstico por alguns autores (Quadro 3.6).

Quadro 3.6 - **Distribuição dos doentes por idades de diagnóstico e por sexos**

		Sexo Feminino	*Sexo Masculino*		
Idades de diag. (anos)	***(N)***	***n (%)***	***n (%)***	χ^2	***p***
≤ 1	(59)	31 (52)	28 (48)	4,96	0,08
>1 e ≤ 5	(80)	56 (70)	24 (30)		
> 5	(17)	9 (53)	8 (47)		

Na maioria dos doentes, 139 de 156 (89 %), o diagnóstico foi feito antes dos 5 anos e em 111 de 156 (71 %) mesmo antes dos 3 anos. Registe-se ainda que nos grupos limite não foi observado predomínio, com significado estatístico, do número de doentes de um dos sexos sobre o outro. Todavia, é manifesta a preponderância do sexo feminino no grupo intermédio dos doentes com idade de diagnóstico > 1 e ≤ 5 anos.

1.1.2.3. *Tempo de seguimento*

O tempo de seguimento resume-se nos Quadros 3.7 e 3.8.

Quadro 3.7 - **Duração do seguimento (anos): Média, DP e limites nos grupos I e II e na população total**

	n (%)	$\bar{x}$ *(DP)*	*Limites*
GRUPO I	86 (55)	17,3 (3,1)*	10,7-24,2
GRUPO II	70 (45)	7,9 (3,1)	1,4-15,0
TOTAL	156 (100)	13,0 (5,6)	1,4-24,2

** p<0.001 versus Grupo II*

Quadro 3.8 - **Duração do seguimento (anos): Média, DP e limites, por sexos e por grupos**

	(N)	*n (%)*	$\bar{x}$ *(DP)*	*Limites*	*p*
GRUPO I	(86)				
Feminino		55 (64)	18,2 (2,9)	10,7-24,2	< 0,01
Masculino		31 (36)	15,5 (2,8)	11,0-23,1	
GRUPO II	(70)				
Feminino		41 (49)	8,6 (3,0)	1,4-13,6	< 0,05
Masculino		29 (51)	6,9 (3,1)	1,8-15,0	
TOTAL	(156)				
Feminino		96 (62)	14,1 (5,6)	1,4-24,2	< 0,01
Masculino		60 (38)	11,4 (5,2)	1,8-23,1	

O período de seguimento do grupo I é muito superior ao do grupo II. Observa-se também uma diferença significativa na duração do seguimento entre sexo feminino e masculino (Quadro 3.8). Tal resulta do facto de as idades de diagnóstico serem sobreponíveis em ambos os sexos e as idades no momento da investigação serem superiores no sexo feminino, como se observou.

1.1.2.4. *Avaliação estaturo-ponderal e estadios de maturação sexual*

Foi feita avaliação actualizada do peso e estatura em apenas 129 doentes. A alguns doentes do grupo I, investigados numa fase inicial do trabalho, não foi feito estudo antropométrico pelo que os respectivos protocolos estavam incompletos.

Quadro 3.9 - **Avaliação antropométrica e estadios de maturação sexual**

		Grupo I *n (%)*	*Grupo II* *n (%)*	*Total* *n (%)*
Sexo F (%)/**M** (%)		40 (68)/19 (32)	41 (59)/29 (41)	81 (63)/48 (37)
Peso:	P=3	5 (8)	5 (7)	10 (8)
	3<P≤25	14 (24)	14 (20)	28 (22)
	25<P≤75	23 (39)	38 (54)	61 (47)
	75<P≤97	17 (29)	13 (19)	30 (23)
	P>97	0	0	0
Estatura:	P=3	3 (5)	7 (10)	10 (8)
	3<P≤25	11 (19)	12 (17)	23 (18)
	25<P≤75	25 (42)	37 (54)	62 (48)
	75<P≤97	15 (25)	13 (18)	28 (22)
	P>97	5 (9)	1 (1)	6 (4)
Estad. mat. sexual (n=156)				
	1	1 (1)	46 (66)	47 (30)
	2 e 3	3 (4)	14 (20)	17 (11)
	4 e 5	82 (95)	10 (14)	92 (59)

A maioria dos doentes (59%) eram jovens adultos ou dolescentes na fase final da puberdade; 41% eram pré-púberes ou encontravam-se em estadios precoces de puberdade (2 e 3).

1.2. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

1.2.1. **Tipo e grau de cicatriz**

De acordo com a metodologia estabelecida, a totalidade dos 156 doentes da amostra populacional apresentava cicatrizes renais cuja extensão foi reavaliada para o presente estudo.

O Quadro 3.10 permite observar as frequências de doença dos tipos unilateral e bilateral.

Quadro 3.10 - **Tipos de cicatriz**

		Unilateral	*Bilateral*	χ^2	*p*
	(N)	*n (%)*	*n (%)*		
GRUPO I	(86)	50 (58)	36 (42)	0,45	0,5
GRUPO II	(70)	36 (51)	34 (49)		
TOTAL	(156)	86 (55)	70 (45)		

A análise da classificação em graus (1 a 6) da extensão das cicatrizes, permitiu obter os resultados sumarizados no Quadro 3.11.

Quadro 3.11 - **Distribuição por graus de cicatriz**

Graus de cicatriz		*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
	(N)	*n (%)*	*n (%)*	*n (%)*	*n (%)*	*n (%)*	*n (%)*
GRUPO I	(86)	3 (4)	29 (34)	22 (25)	18 (21)	9 (10)	5 (6)
GRUPO II	(70)	10 (14)	22 (32)	14 (20)	16 (23)	5 (7)	3 (4)
TOTAL	(156)	13 (8)	51 (33)	36 (23)	34 (22)	14 (9)	8 (5)

Grupo I versus II. χ^2=6.69. p=0.24

Na análise global da população, verifica-se que o grau 2 é o que apresenta a maior percentagem de doentes, o que está de acordo com o predomínio de casos com cicatrização unilateral anteriormente demonstrado. Com efeito, da totalidade dos doentes incluídos no grau 2 (51), só em 4 este grau correspondeu a um atingimento bilateral (1+1). Do mesmo modo, dos 36 de grau 3, 26 doentes apresentavam rim contralateral normal e 10 atingimento bilateral (2+1).

1.2.2. **Tipo e grau de cicatriz de acordo com o sexo**

No Quadro 3.12 avalia-se o tipo de atingimento renal (uni ou bilateral) por sexos, não se evidenciando, em nenhum grupo, uma prevalência significativamente superior de um ou outro tipo de doença em qualquer dos sexos.

Quadro 3.12 - **Tipos de cicatriz: distribuição por sexos**

		Sexo Feminino	*Sexo Masculino*		
	(N)	*n (%)*	*n (%)*	χ^2	*p*
GRUPO I	(86)				
Unilateral	(50)	33 (66)	17 (34)	0,05	0,81
Bilateral	(36)	22 (61)	14 (39)		
GRUPO II	(70)				
Unilateral	(36)	24 (67)	12 (33)	1,37	0,24
Bilateral	(34)	17 (50)	17 (50)		
TOTAL	(156)				
Unilateral	(86)	57 (66)	29 (34)	1,40	0,23
Bilateral	(70)	39 (56)	31 (44)		

A análise comparativa da extensão das lesões renais por graus de 1 a 6 e por sexos, de acordo com a metodologia descrita, na totalidade dos 156 doentes, pode observar-se no quadro seguinte.

Quadro 3.13 - **Graus de cicatriz: distribuição por sexos**

GRAUS	*Sexo Feminino*	*Sexo Masculino*		
	n (%)	*n (%)*	χ^2	*p*
1	7 (7)	6 (10)	16,17	0,006
2	39 (41)	12 (20)		
3	20 (21)	16 (27)		
4	23 (24)	11 (18)		
5	3 (3)	11 (18)		
6	4 (4)	4 (7)		
TOTAL	96 (100)	60 (100)		

Agrupando os vários graus de cicatriz, em ligeiro, moderado e grave, como previamente definido, obtêm-se os resultados expressos na Fig. 3.

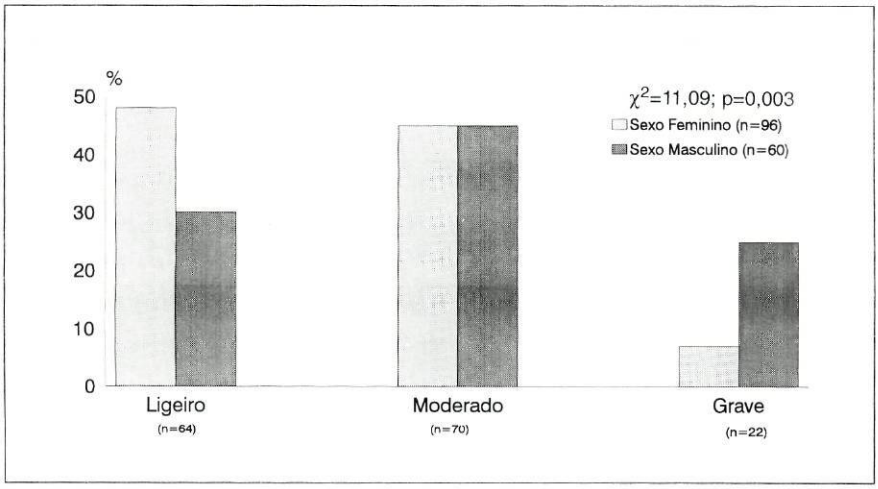


Fig. 3 - Distribuição dos graus de NR por sexos. Classificação em ligeiro, moderado e grave (n=156).

Estudando a prevalência por sexos, das formas menos graves (graus ligeiro e moderado) *versus* formas graves confirma-se o predomínio no sexo feminino (67 e 33%, respectivamente) sobre o sexo masculino (32 e 68%, respectivamente) (χ^2=8,15; p=0,004).

Em termos globais, a comparação da magnitude do grau médio de cicatriz nos dois sexos evidenciou uma maior extensão das lesões renais no sexo masculino, como se pode analisar no Quadro 3.14.

Quadro 3.14 - **Grau de cicatriz por sexos (média). População total (n=156)**

	n (%)	*Média (EPM)*	*Z*	*F*	*p*
Feminino	96 (62)	2,87 (0,12)	2,17	5,009	0,02
Masculino	60 (38)	3,35 (0,18)			

EPM - erro-padrão da média; Z - teste U de Mann Whitney; F - valor F da análise de variância (Kruskal-Wallis)

Os dados do Quadro anterior estão ajustados para as co-variáveis idade de diagnóstico, idade e tempo de seguimento.

Em cada um dos subgrupos I e II confirmou-se também a tendência para NR significativamente mais extensa no sexo masculino (p<0,05).

O grau médio de cicatriz no Grupo I foi de 3,14 (EPM=1,31) e no Grupo II de 2,89 (EPM=1,35) (Kruskal Wallis; n.s.)

1.2.3. **Estudo da interdependência entre o grau de cicatriz e as variáveis clínicas investigadas**

1.2.3.1. *Idade do diagnóstico*

No Quadro 3.15 e na Fig. 4 relaciona-se, por ANOVA, para cada grau de cicatriz, a idade de diagnóstico na população global, tendo em conta o reduzido número de doentes nos graus extremos de NR, em cada grupo.

Quadro 3.15 - **Idades de diagnóstico (anos) por graus de cicatriz**

GRAUS	*n*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
1	13	3,4 (2,3-4,5)*	0,72	2,313	0,04
2	51	2,8 (2,3-3,4)*	0,33		
3	36	2,4 (1,7-3,1)	0,32		
4	34	1,9 (1,2-2,6)	0,27		
5	14	1,3 (0,3-2,5)	0,55		
6	8	1,7 (0,3-3,3)	0,53		

*EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%; * p<0.05 versus graus 4, 5 e 6*

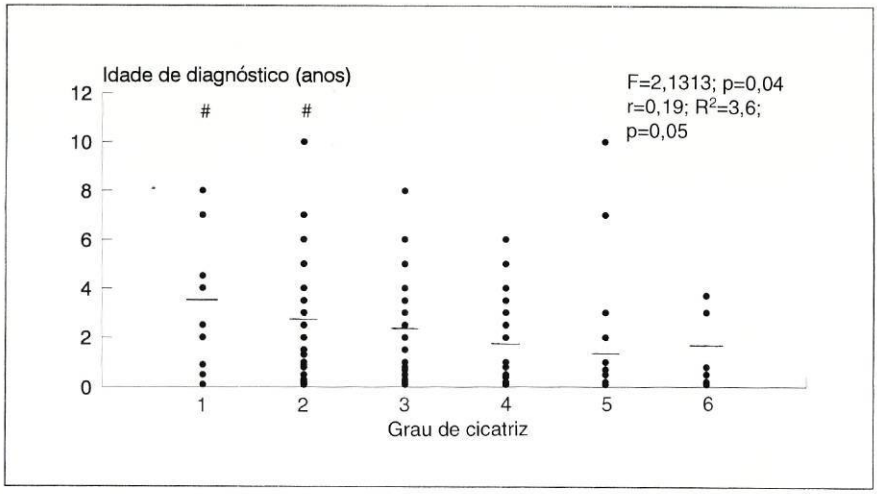


Fig. 4 - Graus de cicatriz e idades de diagnóstico (n=156). As linhas representam as médias dos diferentes grupos (# p<0,05 vs 4, 5 e 6).

Seguindo a mesma metodologia de análise, procedeu-se à avaliação das idades médias de diagnóstico por sexos e graus de NR, segundo a classificação em ligeiro, moderado e grave. Os resultados exprimem-se no Quadro 3.16.

Quadro 3.16 - **Idades de diagnóstico (anos) por graus de cicatriz e sexos**

GRAUS	*(N)*	*n (%)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
LIGEIRO	(64)					
Feminino		46 (72)	2,9 (2,1-3,6)	0,60	0,242	0,62
Masculino		18 (28)	3,2 (2,0-4,3)	0,34		
MODERADO	(70)					
Feminino		43 (61)	2,3 (1,7-2,8)	0,26	0,172	0,68
Masculino		27 (39)	2,1 (1,4-2,7)	0,37		
GRAVE	(22)					
Feminino		7 (33)	3,3 (1,8-4,7)	0,72	7,705	0,01
Masculino		15 (67)	0,9 (0,1-1,9)	0,48		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

Apesar de, globalmente, as idades médias de diagnóstico em ambos os sexos serem sobreponíveis, como já demonstrado, o quadro anterior permite evidenciar que, nas formas graves, o diagnóstico foi significativamente mais precoce no sexo masculino.

Por outro lado, no grupo etário de diagnóstico inferior a 1 ano, os indivíduos do sexo masculino apresentam um grau de cicatrização médio significativamente superior ao sexo feminino (4,0 *versus* 2,88; $p<0,05$), ao contrário dos restantes grupos em que os resultados são sobreponíveis nos dois sexos.

Os resultados dos quadros precedentes apontam, desde já, para uma maior gravidade da NR nas crianças com início da doença em idades mais jovens e, particularmente, no sexo masculino.

1.2.3.2. *Idade no momento do estudo*

Na presente alínea apresentam-se os resultados do estudo descritivo da idade no momento do estudo por grau de cicatrização renal.

No Quadro 3.17 verifica-se que a média das idades da totalidade dos doentes na altura da investigação era semelhante nos vários graus de intensidade da doença, não se tendo registado diferenças significativas entre qualquer dos grupos de 1 a 6.

Quadro 3.17 - **Média de idade (anos) por graus de cicatriz**

GRAUS	***n***	***Média (IC 95%)***	***EPM***	***F***	***p***
1	13	13,5 (10,3-16,6)	1,50	0,529	0,75
2	51	15,9 (14,3-17,5)	0,79		
3	36	16,2 (14,3-18,1)	0,99		
4	34	15,4 (13,4-17,3)	0,98		
5	14	14,6 (11,6-17,7)	1,50		
6	8	15,6 (11,6-19,6)	1,90		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

Embora, o grau médio de lesão renal seja, em todos os grupos, superior no sexo masculino, essa diferença só se mostrou significativa no grupo dos 10-15 anos. O estudo comparativo, independentemente do sexo, entre os quatro grupos etários mostrou graus equivalentes de lesão renal em todos (Quadro 3.18).

Quadro 3.18 - **Média dos graus de cicatriz por grupos etários e sexos**

Grupos etários (anos)	***n***	***Média (IC 95%)***	***EPM***	***F***	***p***
≤ 10					
Feminino	12	2,6 (1,8-3,4)	0,34	1,396	0,24
Masculino	19	3,2 (2,6-3,9)	0,34		
Total	*31*	*3,0 (2,5-3,5)**	*0,24*		
> 10 e ≤ 15					
Feminino	27	2,7 (2,2-3,2)	0,23	4,915	0,02
Masculino	17	3,5 (2,9-4,2)	0,34		
Total	*44*	*3,0 (2,6-3,4)**	*0,19*		
> 15 e ≤ 20					
Feminino	23	2,7 (2,6-3,9)	0,23	1,598	0,21
Masculino	16	3,3 (2,2-3,3)	0,37		
Total	*39*	*3,0 (2,6-3,4)**	*0,20*		
> 20					
Feminino	34	3,1 (2,7-3,5)	0,21	0,02	0,96
Masculino	8	3,2 (2,2-4,0)	0,47		
Total	*42*	*3,1 (2,7-3,5)**	*0,19*		

** F=1,36, p=0,23 (ANOVA - Kruskal-Wallis), quando comparados entre si os 4 grupos etários; EPM - erro-padrão da média; F- valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%*

1.2.3.3. *Tempo de seguimento*

Sendo a duração do seguimento definida como a diferença entre a idade no momento do estudo e a idade de diagnóstico da primeira ITU é de admitir, sobretudo nos doentes com diagnóstico precoce, que o efeito do tempo de seguimento sobre as características morfológicas das lesões renais seja semelhante aos resultados acima expostos em relação a idade e cicatriz. Com efeito, a correlação entre idade e tempo de seguimento mostrou-se fortemente significativa (grupo I – r=0,83; p<0,0001; grupo II – r=0,65; p<0,0001; população total - r=0,92; p<0,0001).

O tempo médio de seguimento, entre 10,2 anos para os doentes do grau 1 e 13,7 para o grau 6, foi semelhante nos vários graus de intensidade da doença, não se tendo registado diferenças significativas entre qualquer dos grupos de 1 a 6 (F=0,907; p=0,47).

O estudo da correlação de Spearman entre os graus de cicatriz renal e os parâmetros clínicos investigados, nos dois grupos e na população total, revelou os resultados expostos no Quadro 3.19.

Quadro 3.19 - **Valor dos coeficientes de correlação entre o grau de cicatriz e a idade de diagnóstico, idade e tempo de seguimento**

	(n)	*Idade de diagnóstico*	*Idade*	*Tempo de seguimento*
GRUPO I	(86)	-0,23**	-0,04	-0,02
GRUPO II	(70)	-0,23*	-0,02	-0,02
TOTAL	(156)	-0,19**	0,01	0,08

**p=0.05; **p<0.05*

O estudo por regressão múltipla (Quadro 3.20) tomando como variável dependente o grau de cicatriz e como variáveis independentes as 3 apontadas, mostrou resultados que permitem retirar conclusões sobreponíveis aos modelos expostos nos Quadros 3.15 e 3.19.

Quadro 3.20 - **Regressão linear múltipla do grau de cicatriz com a idade de diagnóstico, idade e duração do seguimento**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*valor de t*	*R*	R^2	*F*
Grau de cicatriz	Idade diagnóstico	-0,55	-2,02*	0,25	6,3	3,40*
	Idade	0,43	1,60			
	Seguimento	0,26	-1,55			

**p<0.05: R - coeficiente de correlação múltipla: R^2 - percentagem de variância explicada: F - valor F da análise de variância da regressão*

O modelo apresenta uma percentagem de variância explicada significativa (6,3%) para a qual contribui quase exclusivamente (6,1%) a idade de diagnóstico.

1.2.4. **Caracterização do tipo de atingimento renal no início e na data da investigação**

No grupo I, tendo em conta a idade dos doentes e o longo período de seguimento, não foi possível na reavaliação de 1988 comparar o grau de cicatrização com os dados da UIV original em todos os casos. Todavia, nos trabalhos de 1983 [314], mesmo considerando a nova metodologia de classificação com base na cintigrafia com DMSA, não foi reconhecida a existência de progressão em relação aos dados de 1978 [313]. Do mesmo modo, no presente estudo, sobretudo nos doentes mais jovens deste grupo que aceitaram realizar uma nova cintigrafia, não foi observada deterioração das lesões renais em relação aos resultados de 1983.

No grupo II, de idades inferiores e de maior facilidade de reavaliação, apesar de a metodologia adoptada implicar a definição do grau de cicatriz através da observação das cintigrafias mais recentes, estas foram sempre comparadas com exames anteriores, quando existentes. Esta comparação permitiu detectar um agravamento do atingimento inicial apenas em 7 doentes (10%), com aparecimento de novas cicatrizes. Todas estas crianças tinham tido infecções recorrentes e tinham sido submetidas a cirurgia anti-refluxo. Num caso, o agravamento cicatricial, unilateral, precipitou perda

total da função e hipertensão arterial tendo-se decidido nefrectomia do rim excluído que foi realizada já depois de iniciado este estudo.

1.2.5. **Aspectos clínicos e morfológicos e tipo de tratamento do RVU**

No Quadro 3.21 resumem-se os dados referentes aos dois tipos de tratamento do RVU, médico ou cirúrgico, adoptados em cada grupo.

Quadro 3.21 - **Refluxo vésico-ureteral: distribuição por tipos de tratamento**

Tratamento	*Grupo I* n (%)	*Grupo II* n (%)	*Total* n (%)
MÉDICO	7 (6)	46 (66)	53 (34)
CIRÚRGICO	79 (94)**	24 (34)*	103 (66)
TOTAL	86 (100)	70 (100)	156 (100)

**- 1 doente submetido a nefrectomia unilateral; ** - 4 doentes submetidos a nefrectomia unilateral*

Apenas 7 doentes do grupo I estavam em tratamento conservador quando reavaliados. As suas idades variavam entre os 13,8 e os 19,7 anos, como tal, dentro da faixa etária mais jovem deste conjunto. Pelo contrário, da totalidade dos casos englobados no grupo II só cerca de 1/3 foram submetidos a cirurgia anti-refluxo mantendo-se os restantes sob quimioterapia antibiótica com um dos fármacos habitualmente utilizados, ou mesmo sem qualquer terapêutica, sobretudo quando pertencentes a grupos etários mais elevados.

Não há diferença estatisticamente significativa entre o número de doentes do sexo masculino ou feminino submetidos a qualquer dos tipos de tratamento (χ^2=0,05; p=0,81).

As idades médias de diagnóstico eram também semelhantes nos dois grupos (2,7 *versus* 2,2 anos; p=0,16). Em contrapartida, as idades no momento do estudo e a duração do seguimento revelaram-se significativamente superiores nos doentes operados em comparação com o grupo

submetido a tratamento conservador (16,6 e 14,4 *versus* 11,07 e 8,35 anos; $p<0,05$ e $p<0,05$, respectivamente).

A idade média (DP) de realização da cirurgia anti-refluxo foi de 7,2 (2,5) anos. Todos os doentes apresentavam já cicatrizes renais no momento da cirurgia.

É também de referir, no contexto do tratamento cirúrgico, que 5 dos 156 doentes (3%) tinham sido submetidos a nefrectomia unilateral sendo quatro do sexo feminino e um do sexo masculino. Em todos os casos a indicação baseara-se na existência de rim com função muito reduzida ou nula e com ou sem hipertensão associada. A intervenção foi realizada, no único doente do grupo II, já depois de iniciado o estudo. Nos restantes, do grupo I, realizou-se no período compreendido entre as avaliações de 1978 a 1983 - (um doente) e de 1983 a 1988 (três doentes).

Nos subcapítulos seguintes e sempre que a existência de rim único possa condicionar os resultados dos parâmetros avaliados, estes doentes serão excluídos da amostra populacional em estudo, alertando-se o leitor para esse facto.

2. TENSÃO ARTERIAL

2.1. POPULAÇÃO

A TA foi avaliada na totalidade dos 156 doentes da amostra populacional.

No entanto, da análise global dos resultados excluíram-se os dos cinco doentes submetidos a nefrectomia unilateral e os das 20 doentes sob contraceptivos hormonais, todas do grupo I, pela conhecida interferência destes fármacos na TA[303]. Pelo seu interesse, os dados destes dois grupos são objecto de análise isolada neste subcapítulo. Pelas razões anteriores a subamostra populacional reduziu-se para 131 elementos: 62 do grupo I e 69 do grupo II.

2.2. TA, IDADE, PESO, ESTATURA E SUPERFÍCIE CORPORAL

Nesta população, e usando um modelo de regressão múltipla (Quadro 3.22), constatou-se que quer a TA sistólica (TAS) quer a diastólica (TAD) se

correlacionavam melhor com a idade do que com qualquer dos parâmetros antropométricos. Esta observação justificou a comparação dos nossos resultados com as tabelas *Task Force* que relacionam a TA com o sexo e idade [267].

Quadro 3.22 - **Regressão linear múltipla da TA sistólica e diastólica com a idade, peso, estatura e superfície corporal (n=131)**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*Erro padrão*	*valor de t*	*p*
TA sistólica	Idade	0,04	0,40	2,56	<0,01
	Peso	-0,11	0,42	-0,26	0,79
	Estatura	0,08	0,22	0,37	0,71
	Sup. corporal	26,20	29,30	0,89	0,37
TA diastólica	Idade	0,93	0,32	2,84	<0,01
	Peso	-0,29	0,34	-0,85	0,39
	Estatura	-0,29	0,18	-1,63	0,10
	Sup. corporal	30,30	23,40	1,29	0,19

2.3. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DA TAS, TAD E DOS SDS DA TAS E TAD

Os valores médios da TAS e TAD bem como os dos respectivos SDS, estão expressos no Quadro 3.23.

Apesar de discriminados, os valores médios da TAS ou TAD não podem comparar-se entre os dois grupos porque se está em presença de duas populações com idades totalmente diversas. Como tal, comparam-se apenas os SDS. Verificou-se não haver diferença significativa entre os valores médios dos dois grupos entre si ou em relação com a globalidade da população (Quadro 3.23). Este aspecto justifica que se analise de um modo global os resultados. No entanto, sempre que considerado relevante, serão investigados aspectos comparativos designadamente em relação com a idade - factor que, por excelência, distingue os grupos I e II.

Os valores dos SDS da TAS e TAD são semelhantes entre os grupos e

Quadro 3.23 - **TAS, TAD e respectivos SDS: Média e DP**

	(N)	*Tensão arterial Média (DP)-mmHg*	*SDS Média (DP)*	*valor de t (teste t vs 0)*	*p*
GRUPO I	(62)				
TAS		126 (11)	1,00 (0,95)*	t = 8,3	< 0,001
TAD		71 (10)	0,27 (0,87)**	t = 2,4	< 0,02
GRUPO II	(69)				
TAS		114 (12)	0,89 (0,90)	t = 8,9	< 0,001
TAD		65 (8)	0,20 (0,74)	t = 2,5	< 0,02
TOTAL	(131)				
TAS		120 (13)	0,94 (0,92)	t = 11,7	< 0,001
TAD		68 (9)	0,23 (0,81)	t = 3,2	< 0,01

** p=0,83 versus grupo II; ** p=0,87 versus grupo II*

mesmo em comparação com a amostra total, mas diferem significativamente da média dos padrões adoptados [267].

2.3.1. **Valores dos SDS da TAS e TAD, por sexos**

Na tabela de ANOVA representada no Quadro 3.24 exprimem-se os resultados dos valores médios dos SDS da TAS e TAD nos sexos feminino e masculino.

Quadro 3.24 - **TAS e TAD: SDS no sexo feminino (n=72) e no sexo masculino (n=59)**

	Média (EPM)	*IC 95%*	*F*	*p*
TAS				
Feminino	0,88 (0,10)	0,66-1,09	0,825	0,37
Masculino	1,02 (0,12)	0,78-1,26		
TAD				
Feminino	0,36 (0,10)	0,17-0,54	3,918	0,05
Masculino	0,08 (0,09)	-0,12-0,28		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

2.4. ESTUDO DE INTERDEPENDÊNCIA ENTRE TAS, TAD E VARIÁVEIS CLÍNICAS E MORFOLÓGICAS. POPULAÇÃO TOTAL, GRUPOS I E II

2.4.1. **População total**

Nas Figs. 5 e 6 mostra-se a distribuição pontual dos SDS da TAS e TAD por idades na data do estudo. Os coeficientes de correlação não têm significado estatístico.

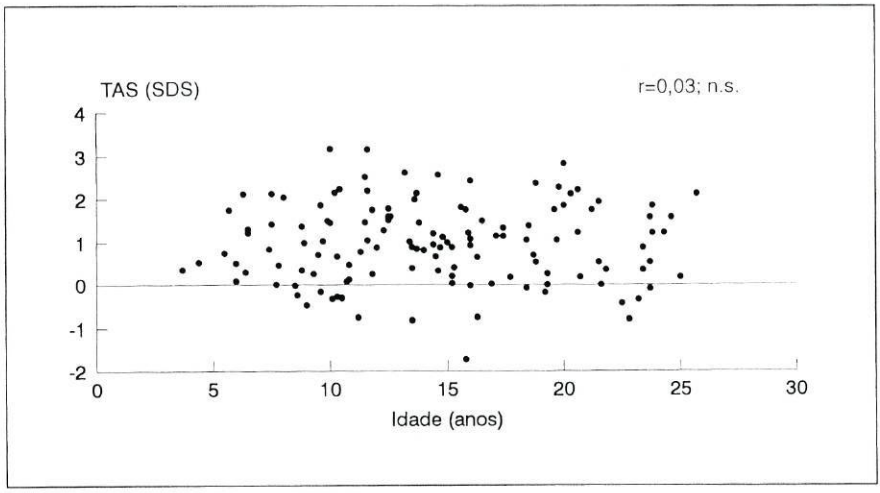


Fig. 5 - TAS (SDS): Distribuição em função da idade (n=131). A recta representa a média-padrão[267].

O estudo de correlação efectuado entre a idade de diagnóstico e os SDS da TAS e TAD não evidenciou significado estatístico sendo os coeficientes de correlação -0,10 e -0,09 (n.s.), respectivamente. Análise idêntica para a duração do seguimento mostrou coeficientes de 0,07 e 0,08 (n.s.), respectivamente.

Nos Quadros seguintes quantifica-se, por análise de regressão múltipla, tipo *stepwise* progressivo, a importância relativa de cada uma e da totalidade das variáveis referidas e definidas como independentes, na determinação do valor dos SDS da TAS (Quadro 3.25) e TAD (Quadro 3.26), variáveis dependentes.

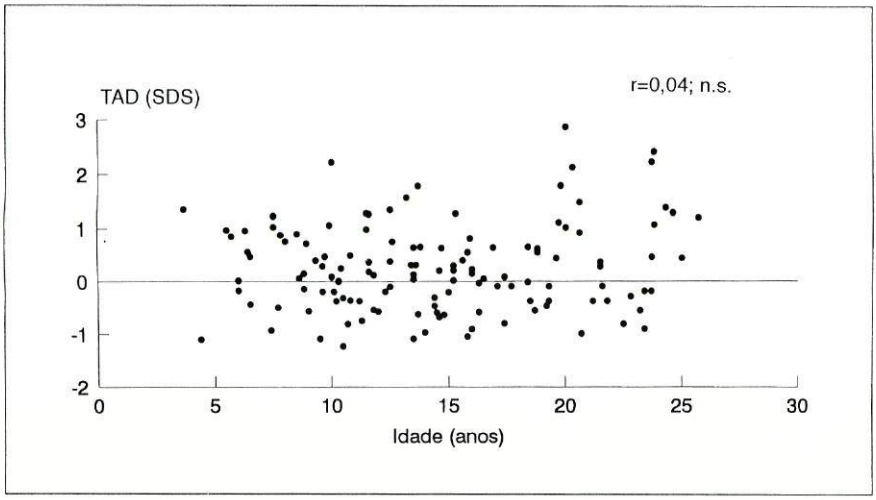


Fig. 6 - TAD (SDS): Distribuição em função da idade (n=131). A recta representa a média-padrão [267].

Quadro 3.25 - **Regressão linear múltipla da TAS com a idade de diagnóstico, idade, tempo de seguimento e grau de cicatriz (n=131)**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*valor de t*	*R*	R^2	*F*
TAS - SDS	Idade diagnóstico	0,57	1,56	0,26	6,7	2,26*
	Idade	-0,59	-1,59			
	Seguimento	0,59	1,61			
	Grau de cicatriz	0,14	2,42**			

**p=0,06 (n.s.), **p<0.01 ; R - coeficiente de correlação múltipla; R^2 - percentagem de variância explicada; F - valor F da análise de variância da regressão*

Quadro 3.26 - **Regressão linear múltipla da TAD com a idade de diagnóstico, idade, tempo de seguimento e grau de cicatriz (n=131)**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*valor de t*	*R*	R^2	*F*
TAD - SDS	Idade diagnóstico	0,55	1,70	0,26	6,9	2,28*
	Idade	0,53	1,64			
	Seguimento	0,55	1,70			
	Grau de cicatriz	0,11	2,17**			

**p=0,06 (n.s.), **p<0,05; R - coeficiente de correlação múltipla; R^2 - percentagem de variância explicada; F - valor F da análise de variância da regressão*

Os valores de variância explicada são relativamente baixos (6,7 e 6,9%), atingindo apenas valor estatístico marginal. É de salientar, no entanto, neste modelo, que o grau de cicatriz renal é o factor preponderante na determinação dos valores da TAS e da TAD.

Os coeficientes de correlação (Spearman) entre os SDS da TAS e da TAD e o grau de cicatriz são 0,19 ($p<0,05$) e 0,17 ($p=0,05$), respectivamente (Figs. 7 e 8).

Para completar o estudo da relação entre o grau de cicatriz e os valores da TAS, na Fig. 7 estuda-se por ANOVA as médias dos SDS da TAS, adoptando como variável de efeito principal o grau de cicatriz. Os resultados foram ajustados para a variável sexo e para as co-variáveis idade, idade de diagnóstico e duração do seguimento, que não alteraram o valor de F original.

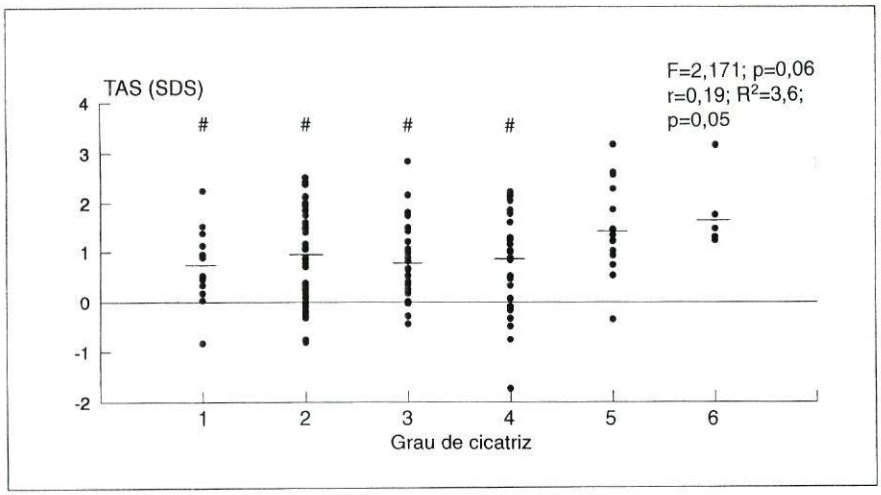


Fig. 7 - TAS: SDS (médios) por grau de cicatriz (n=131). A recta representa a média-padrão [267]. (# p<0,05 vs 5 e 6).

Pode concluir-se que a diferença entre os *scores* médios da TAS dos graus menores (1, 2, 3 e 4) para os mais elevados (5 e 6) de NR é estatisticamente significativa embora o valor F do modelo esteja, apenas, no limiar da significância (p=0,06).

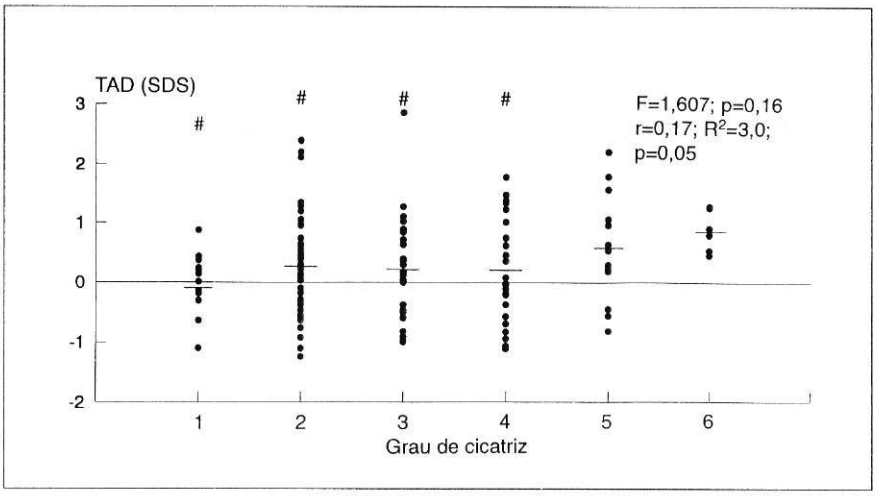


Fig. 8 - TAD: SDS (médios) por grau de cicatriz (n=131). A recta representa a média-padrão [267] (# p<0,05 vs 5 e 6).

Relativamente ao estudo dos SDS da TAD procedeu-se de modo idêntico descrevendo-se os resultados na Fig. 8. Verifica-se, de igual modo, uma diferença significativa dos SDS dos graus menores para os mais graves de NR, embora o presente modelo tenha ainda menor validade estatística que o anterior (F=1,607; p=0,16).

2.4.2. **Grupo I e Grupo II**

Tendo em conta que a idade e o tempo de seguimento são significativamente diferentes nos dois grupos procedeu-se, isoladamente, ao estudo de correlação entre os SDS da TAS e da TAD e as variáveis apontadas. No grupo I de doentes com idade mais avançada obteve-se apenas correlação significativa entre TAD e idade (r=0,25; p<0,05) e TAD e tempo de seguimento (r=0,32; p<0,01). No grupo de doentes mais jovens (grupo II) só a correlação entre grau de cicatriz e TAS registou significado estatístico (r=0,27; p<0,05). O valor destes resultados na determinação da TA foi confirmado em estudo por regressão múltipla.

2.5. PREVALÊNCIA DE HTA

2.5.1. Estudo descritivo, comparativo e de interdependência entre variáveis nos doentes normotensos (NT) e hipertensos (HT)

Definido o perfil de TA da população total e as suas relações com os factores clínicos e morfológicos investigados, analisaremos nas alíneas seguintes as características dos doentes considerados HT e NT, de acordo com os critérios definidos na metodologia.

As doentes HT ou NT sob contraceptivos e os submetidos a nefrectomia foram excluídos desta análise sendo, pela sua importância, estudados posteriormente.

No Quadro 3.27 apontam-se os resultados da prevalência de HT nos dois grupos e na população total.

Quadro 3.27 - **Prevalência de HTA**

	(N)	*HT (SDS ≥ 2)* *n (%)*	*NT (SDS < 2)* *n (%)*	χ^2	*p*
GRUPO I	(62)	13 (21)	49 (79)	0,55	0,45
GRUPO II	(69)	10 (14)	59 (86)		
TOTAL	(131)	23 (18)	108 (82)		

HT - doentes hipertensos. NT - doentes normotensos

Quadro 3.28 - **Doentes hipertensos (HT) e normotensos (NT). Características clínicas.** Resultados expressos em média (EPM)

	HT (n=23)	*NT (n=108)*	*p*
Sexo F(%)/**M**(%)	13 (56)/10 (44)	59 (55)/49 (45)	0,86*
Idade de diagnóstico (anos)	3,10 (0,59)	2,23 (0,19)	0,09
Idade (anos)	15,30 (1,19)	14,30 (0,50)	0,42
Seguimento (anos)	12,30 (1,33)	12,00 (0,50)	0,81
NR unilateral/bilateral (%)	12 (52)/11 (48)	60 (56)/48 (44)	0,90*
Grau de cicatriz	3,17 (0,53)	2,98 (0,23)	0,53
TAS (SDS)	2,30 (0,07)	0,65 (0,07)	<0,001
TAD (SDS)	1,14 (0,17)	0,04 (0,06)	<0,001

* - *estudo por χ^2, restante análise por ANOVA*

Da totalidade dos 23 HT, 17 (74%) tinham HT exclusivamente sistólica, 5 (22%) sistólica e diastólica e apenas 1 (4%) HT diastólica isolada.

No Quadro 3.28 apresentam-se os resultados da comparação entre HT e NT no que se refere às características clínicas anteriormente referidas. A relação com outros parâmetros, designadamente função renal e actividade da renina plasmática, será apresentada nos subcapítulos a eles dedicados.

O número de HT no sexo feminino foi de 13 (18%) *versus* 10 (17%) no sexo masculino (χ^2=0,02, p=0,86).

A percentagem de doentes HT com NR bilateral foi de 19%, sobreponível à observada nos casos de doença unilateral (17%).

Não houve diferença significativa no número de doentes HT, nos grupos sujeitos a terapêutica cirúrgica ou médica do RVU [15 de 79 (19%) e 8 de 50 (16%); χ^2=0,06, p=0,80]. Os doentes no grupo cirúrgico evidenciaram valores médios de SDS da TAS e da TAD semelhantes ao grupo médico, respectivamente, 0,86 *versus* 1,07 (p=0,19) e 0,20 *versus* 0,27 (p=0,62).

Nos Quadros 3.29 e 3.30 estuda-se a frequência de doentes HT e NT por grupos etários no momento do diagnóstico e no momento do estudo.

Quadro 3.29 - **Doentes HT e NT. Distribuição por idades de diagnóstico**

Idades de diagnóstico (anos)	***HT*** ***n (%)***	***NT*** ***n (%)***	χ^2	***p***
≤ 1	5 (9)	48 (91)	4,41	0,11
> 1 e ≤ 5	14 (22)	50 (78)		
> 5	4 (29)	10 (71)		
TOTAL	23 (18)	108 (82)		

Observa-se uma percentagem crescente de HT das idades de diagnóstico mais precoces para as mais tardias, mas a análise da tabela de contingência não mostrou significado estatístico. No entanto, a divisão em apenas 2 grupos etários (≤ 1 ano e > 1 ano), mostrou diferença estatisticamente significativa [5 de 53 (9%) *versus* 18 de 78 (23%); teste exacto de Fisher, p= 0,02].

Quadro 3.30 - **Doentes HT e NT. Distribuição por grupo etário na data do estudo**

GRUPO ETÁRIO (anos)	*HT n (%)*	*NT n (%)*	χ^2	*p*
≤ 10	4 (13)	26 (87)	2,56	0,46
>10 e ≤ 15	9 (20)	35 (80)		
>15 e ≤ 20	4 (12)	30 (88)		
>20	6 (26)	17 (74)		
TOTAL	23 (18)	108 (82)		

Observa-se que existe uma percentagem crescente de doentes HT dos grupos etários mais baixos para os mais elevados, sem significado estatístico na análise da tabela de contingência. Não temos explicação para o menor valor registado no grupo de idade > 15 e ≤ 20 anos. Poderá contribuir para esta observação o facto de os dois casos de HT pós-nefrectomia e uma das doentes HT sob contraceptivos pertencerem a este grupo etário e, como definido, terem sido retiradas da análise global. O valor de 12% neste grupo elevar-se-ia para 21% com a inclusão destes últimos casos.

Como se pode observar no estudo da distribuição de doentes HT e NT pelos vários graus de NR (Quadro 3.31), não há um predomínio significativo de HT em qualquer dos tipos de lesão.

Quadro 3.31 - **Doentes HT e NT. Distribuição por graus de cicatriz**

Graus de cicatriz	*HT n (%)*	*NT n (%)*	χ^2	*p*
1	1 (8)	12 (92)	5,01	0,41
2	10 (23)	34 (77)		
3	2 (7)	26 (93)		
4	5 (19)	21 (81)		
5	4 (29)	10 (71)		
6	1 (17)	5 (83)		
TOTAL	23 (18)	108 (82)		

À semelhança do que foi observado para a população geral, também no grupo de doentes HT os valores mais elevados de TAS e TAD foram registados nos doentes com grau mais elevado de nefropatia, como se comprova no estudo do Quadro 3.32.

Quadro 3.32 - **Doentes hipertensos: TAS e TAD (SDS) por graus de NR. Resultados expressos em média (EPM)**

GRAU DE NR	*n (%)*	*TAS SDS*	*TAD SDS*
Ligeiro	11 (48)	2,12 (0,08)	1,03 (0,25)
Moderado	7 (31)	2,25 (0,10)	1,14 (0,39)
Grave	5 (21)	2,76 (0,17)**	1,39 (0,33)*
TOTAL	23 (100)	2,30 (0,06)	1,14 (0,18)

** n.s. e ** p<0.05 versus graus ligeiro e moderado; EPM - erro-padrão da média*

Concomitantemente, o estudo das idades de diagnóstico por grau de cicatriz nos doentes NT e HT permitiu observar, nos 5 doentes com NR grave e HTA, uma idade de diagnóstico significativamente superior aos 15 doentes normotensos com grau de nefropatia sobreponível (3,65 *versus* 0,9 anos, p<0,05).

O estudo da correlação de Spearman, entre vários parâmetros da população HT, descreve-se no Quadro 3.33 e na Fig. 9.

Quadro 3.33 - **Doentes HT: coeficientes de correlação entre os SDS de TAS e TAD *versus*, idade de diagnóstico, idade, tempo de seguimento e grau de cicatriz**

Variável	*TAS SDS*	*TAD SDS*
Idade do diagnóstico	0,07	0,13
Idade	0,30	0,39*
Tempo de seguimento	0,31	0,29
Grau de cicatriz	0,51**	0,23

**p<0.05. **p<0.01*

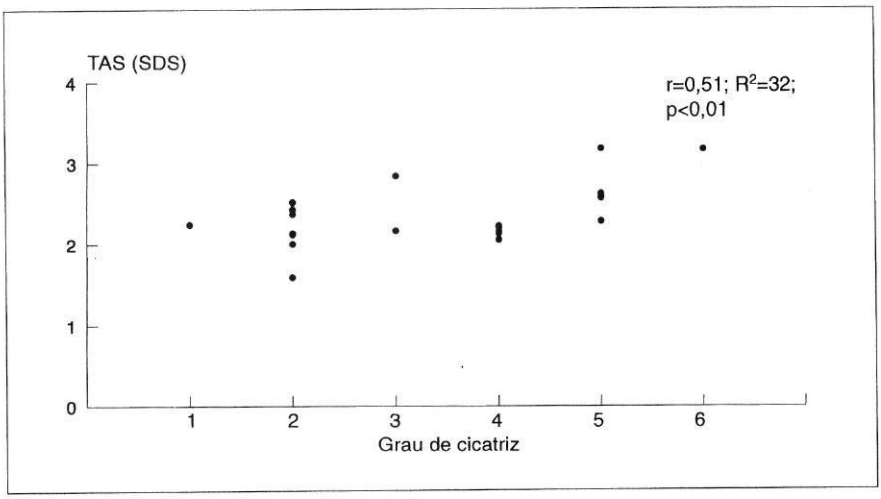


Fig. 9 - Doentes hipertensos (n=23). TAS (SDS) por grau de cicatriz.

Como se observou para a população geral, também no grupo HT se conclui que a TAS se relaciona predominantemente com o grau de cicatrização renal. Para a TAD a relação com o grau de cicatriz não atingiu significado estatístico ao contrário da correlação com a idade que mostrou um coeficiente de 0,39.

O facto de a generalidade dos doentes do sexo feminino ter idade superior ao sexo masculino pode justificar o achado do estudo ANOVA em que os SDS médios da TAD se mostraram significativamente superiores no sexo feminino (Quadro 3.24).

A relação entre TA e outros parâmetros expõe-se nos subcapítulos a eles dedicados.

2.5.2. **HTA e contracepção hormonal**

O número total de doentes sob contracepção hormonal na data do estudo era de 20, todas pertencentes ao grupo I, com idades compreendidas entre os 18 e os 24 anos. No grupo II nenhuma doente utilizava este tipo de fármacos.

Das 20 doentes, 7 delas (35%) tinham HTA de acordo com os critérios definidos, uma percentagem muito superior ao observado na população

feminina sem contraceptivos, [11 de 72 (15%); teste exacto de Fisher, p=0,05].

Como seria de esperar as médias das idades e da duração da doença registaram valores superiores aos observados nas outras doentes. Por outro lado, o valor médio dos SDS de TAS — 1,26 (EPM=0,22) — não se revelou estatisticamente superior ao das doentes sem contraceptivos — 0,88 (EPM=0,10); p=0,11 — ao contrário da TAD que foi significativamente superior naquelas doentes — 0,88 (EPM = 0,19) *versus* 0,36 (EPM = 0,10); p<0,01. O grau de NR foi sobreponível nos dois grupos.

O efeito do uso ou não de contraceptivos sobre os registos de TAS e TAD estuda-se por ANOVA nos Quadros 3.34 e 3.35. Incluem-se, respectivamente, os valores de F e de p corrigidos para a variável grau de cicatriz e para as co-variáveis idade, idade de diagnóstico e tempo de seguimento.

Quadro 3.34 - **Contracepção hormonal: SDS (média) da TAS na população com (+) e sem (-) contraceptivos**

	n	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
+	20	1,26 (0,83-1,67)	0,21	2,470	0,11
-	72	0,88 (0,66-1,11)	0,11		
Com correcção:					
+	20	1,24 (0,76-1,71)	0,23	1,635	0,20
-	72	0,88 (0,65-1,11)	0,11		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

Quadro 3.35 - **Contracepção hormonal: SDS (média) da TAD na população com (+) e sem (-) contraceptivos**

	n	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
+	20	0,88 (0,50-1,27)	0,10	5,876	0,01
-	72	0,36 (0,15-0,56)	0,19		
Com correcção:					
+	20	0,68 (0,26-1,11)	0,11	1,152	0,28
-	72	0,41 (0,21-0,62)	0,21		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

No estudo anterior concluiu-se que a diferença entre os valores da TAD da população com e sem contraceptivos diminui e deixa de ser estatisticamente significativa quando se introduz, no modelo de ANOVA, a variável grau de cicatriz e a idade e o tempo de seguimento como co-variáveis.

No grupo de doentes sob contraceptivos não foi encontrada qualquer correlação significativa entre os SDS da TAS ou da TAD e a duração do uso deste tipo de fármacos, o grau de NR, a idade de diagnóstico, a idade no momento do estudo e a duração da doença.

À data da investigação, quatro doentes, todas do grupo I, tinham já tido a primeira gravidez. Em dois casos esta decorreu com HTA e proteinúria mas com parto de termo por cesareana electiva e sem complicações para o recém-nascido. A terceira decorreu com HTA e deterioração da função renal, com nascimento por cesareana de criança leve para a idade de gestação. Na última doente não houve complicações.

2.5.3. **HTA e nefrectomia unilateral**

Os detalhes dos 5 doentes submetidos a nefrectomia unilateral apresentam-se no Quadro 3.36.

Quadro 3.36 - **Nefrectomia unilateral: características clínicas, morfológicas e TA (n=5)**

Doente nº	*Sexo*	*Idade*	*Idade da nefrectomia*	*Grau de cicatriz*	*TAS SDS*	*TAD SDS*
3	F	23,8	18,0	3 (3+0)	2,22	2,11
43	F	16,0	13,2	3 (3+0)	2,04	0,73
69	M	25,5	21,0	3 (3+0)	1,76	0,25
85	F	21,6	17,3	4 (3+1)	0,35	0,36
146	F	5,2	4,8	3 (3+0)	0,08	0,06

Duas das doentes submetidas a nefrectomia (Quadro 3.36) mantinham TA elevada, apesar do atingimento aparentemente unilateral. Nenhuma delas tomava contraceptivos ou anti-hipertensores quando avaliada. Com a excepção da criança nº 146, todos os doentes pertenciam ao grupo I. A

doente mais jovem, do grupo II, foi nefrectomizada já depois de iniciado este trabalho por rim não funcionante e HTA ligeira. A TA normalizou após a nefrectomia.

2.5.4. **HTA e história familiar de HTA essencial**

Do total de doentes HT, 12 de 23 (52%) tinham história familiar positiva de HTA. Quando comparado esse valor com o de doentes NT, igualmente com história positiva de HTA (41 de 108 - 38%), a diferença não é significativa (p=0,30).

No Quadro 3.37 demonstra-se que os valores médios dos SDS da TAS e da TAD não evidenciam diferenças significativas quando se comparam entre si os vários graus de história familiar de HTA, considerados na metodologia. Pelo contrário, ajustando os resultados para o grau de cicatriz verifica-se que os valores de F se elevam, com significado estatístico, o que demonstra que é o grau de cicatriz e não a história familiar de HTA que exerce efeito preponderante sobre os valores dos SDS da TAS e da TAD, como demonstrámos no início deste subcapítulo.

Quadro 3.37 - **História familiar de HTA essencial: SDS (média) da TAS e da TAD em função do grau de história familiar de HTA essencial**

GRAUS	*n*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
TAS					
1	78	0,80 (0,60-1,01)	0,10	1,992	0,09
1,5	27	1,34 (1,00-1,69)	0,16		
2	17	0,87 (0,43-1,31)	0,22		
2,5	7	1,00 (0,31-1,68)	0,39		
3	2	1,50 (0,22-2,77)	0,26		
Com ajustamento			*5.575*	*0.01*	
TAD					
1	78	0,21 (0,03-0,40)	0,09	0,912	0,45
1,5	27	0,44 (0,13-0,75)	0,13		
2	17	0,05 (-0,33-0,44)	0,19		
2,5	7	-0,03 (-0,64-0,57)	0,10		
3	2	0,49 (-0,64-1,63)	0,87		
Com ajustamento			*3.669*	*0.05*	

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

Comparando doentes HT *versus* NT constata-se que o grau médio de pontuação (*score*) da história familiar não mostrou diferenças significativas [1,41 (EPM=0,10) *versus* 1,32 (EPM=0,04); p=0,46].

3. FUNÇÃO RENAL

3.1. POPULAÇÃO

No estudo da função renal foram avaliadas a concentração de creatinina plasmática (CrP) e o débito de filtração glomerular (DFG), como definido na metodologia. O estudo da excreção fraccionada de sódio (EFNa) foi também integrado neste subcapítulo.

A CrP e a EFNa foram determinadas nos 156 doentes da amostra populacional, mas só foi possível quantificar o DFG em 132 de 156 (85%). No entanto, não foi encontrada diferença significativa nas características clínicas e no grau de nefropatia entre os doentes que aceitaram e os que não aceitaram participar na avaliação do DFG.

Pela possível interferência na função renal global, os resultados dos cinco doentes portadores de rim único são analisados isoladamente, reduzindo-se assim a amostra populacional para 151 indivíduos: 82 do grupo I e 69 do grupo II.

3.2. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DA CrP, DO DFG E DA EFNa

Os valores médios da CrP, do DFG e da EFNa, nos grupos I e II e na população total descrevem-se nos Quadros 3.38 a 3.40.

Os valores da CrP foram superiores no grupo I, como seria de esperar pela diferença na idade, mas, nos dois grupos, sobreponíveis aos valores normais adoptados de Donkerwolke [102].

Quadro 3.38 - **Concentração plasmática da creatinina (μmol/l): média, DP e limites nos grupos I e II e na população total**

	(n)	*Média (DP)*	*Limites*	*p*
GRUPO I	(82)	77,5 (15,6)	24-117	< 0,05
GRUPO II	(69)	60,2 (18,1)	12-120	
TOTAL	(151)	69,6 (18,9)	12-120	

Quadro 3.39 - **Débito de filtração glomerular (ml/min/1,73m²): média, DP e limites nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo**

	(n)	*Média (DP)*	*Limites*	*p*
GRUPO I	(61)	93,7 (24,5)	53-166	0,04*
GRUPO II	(68)	98,5 (24,8)	40-154	n.s.
TOTAL	(129)	96,2 (24,7)	40-166	n.s.
CONTROLO	(12)	108,8 (13,5)	87-132	

** versus controlo; n.s.- não significativo versus restantes grupos e grupo-controlo*

O DFG médio do grupo I é significativamente inferior ao normal mas semelhante ao grupo II e à população total que, por sua vez, não mostrou valores estatisticamente diferentes do grupo-controlo.

Quadro 3.40 - **Excreção fraccionada de sódio (%): média, DP e limites nos grupos I e II e na população total**

	(n)	*Média (DP)*	*Limites*	*p*
GRUPO I	(82)	0,82 (0,42)	0,1-2,37	n.s.
GRUPO II	(69)	0,76 (0,31)	0,1-1,49	
TOTAL	(151)	0,79 (0,37)	0,1-2,37	

O estudo da EFNa não demonstrou diferenças significativas quando comparados os grupos entre si. Por não dispormos de grupo-controlo da EFNa os resultados da excreção diária média de sódio (mmol/kg/24h) foram comparados com valores obtidos no grupo-controlo do estudo da "microproteinúria". Os resultados no grupo I (1,62; EPM=0,75) foram semelhantes aos do grupo II (1,83; EPM=0,27) e ao grupo-testemunha (1,54; EPM=0,53) (F=1,363; n.s.- ANOVA).

À semelhança de análises anteriores, os valores sobreponíveis, nos grupos I e II, de todos os parâmetros da função renal justificam a análise global dos dados. Todavia, sempre que considerado relevante e nomeadamente no tocante à variável idade, a única que distingue os dois grupos, proceder-se-á a estudos comparativos.

3.2.1. **Estudo descritivo e comparativo da CrP, do DFG e da EFNa por sexos, grupos etários, idades de diagnóstico e tipos de cicatriz**

É de salientar que os valores médios do DFG no sexo masculino apontam para uma redução em comparação não só com a população feminina (p=0,003) mas também com o grupo-controlo (88,4 *versus* 108,8; p<0,01) (Quadro 3.41).

Quadro 3.41 - **CrP (µmol/l), DFG (ml/min/1,73m²) e EFNa (%): média e EPM em ambos os sexos**

Variável *(N)*	*(n)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
CrP (151)					
Feminino	(92)	65,7 (61,9-69,5)	1,60	10,43	0,001
Masculino	(59)	75,5 (70,8-80,3)	2,81		
DFG (129)					
Feminino	(79)	101,2 (95,8-106,5)	2,71	8,67	0,003
Masculino	(50)	88,4 (81,7- 95,1)	3,41		
EFNa (151)					
Feminino	(92)	0,80 (0,70-0,90)	0,04	0,031	0,86
Masculino	(59)	0,79 (0,70-0,90)	0,03		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

Nos Quadros 3.42 e 3.43 podem ler-se os resultados do DFG, em relação à idade de diagnóstico e à idade no momento da investigação, segundo os grupos etários definidos na metodologia.

Quadro 3.42 - **DFG (ml/min/1,73m²): média e EPM por idades de diagnóstico**

Idades de diagnóstico (anos)	*(n)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
≤ 1	(52)	93,01 (86,2-99,8)*	3,6	0,828	0,43
> 1 e ≤ 5	(62)	99,01 (92,7-105,2)	2,9		
> 5	(15)	96,26 (83,5-108,9)	6,0		

**p<0,05 versus grupo-controlo; EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%*

Quadro 3.43 - **DFG (ml/min/1,73m²): média e EPM por grupo etário na data da investigação**

Grupo Etário (anos)	*(n)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
≤ 10	(29)	92,79 (83,7-101,7)*	4,5	1,173	0,32
> 10 e ≤ 15	(42)	102,02 (94,4-109,7)*	3,9		
> 15 e ≤ 20	(27)	95,03 (85,6-104,4)*	4,5		
> 20	(31)	92,83 (84,0-101,6)*	4,3		

**n.s. versus grupo-controlo; EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%*

Não se evidenciam, nos Quadros anteriores, diferenças significativas entre os grupos etários considerados.

Estudo semelhante efectuado para a CrP mostrou uma elevação significativa nos grupos etários mais altos, mas em relação à idade de diagnóstico não foram encontradas diferenças com valor estatístico. A EFNa mostrou-se idêntica nas duas análises.

No Quadro seguinte expõem-se os resultados por tipo de doença uni ou bilateral.

Quadro 3.44 - **CrP (µmol/l), DFG (ml/min/1,73m²) e EFNa (%): média e EPM por tipo uni ou bilateral de NR**

Variável (N)	*(n)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
CrP (151)					
Unilateral	(83)	65,4 (61,4-69,4)	2,0	9,34	0,002
Bilateral	(68)	74,6 (70,2-79,0)	2,2		
DFG (129)					
Unilateral	(67)	106,5 (101,1-111,9)	2,8	29,52	0,0001
Bilateral	(62)	85,1 (79,5-90,7)*	2,6		
EFNa (151)					
Unilateral	(83)	0,78 (0,69-0,86)	0,04	0,293	0,59
Bilateral	(68)	0,81 (0,72-0,90)	0,04		

**p <0,05 versus grupo-controlo; EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%*

3.3. ESTUDO DE INTERDEPENDÊNCIA ENTRE FUNÇÃO RENAL E OUTRAS VARIÁVEIS

No Quadro 3.45 apresentam-se os resultados do estudo de correlações múltiplas entre os parâmetros investigados com possível interferência na função renal.

Quadro 3.45 - **Coeficientes de correlação entre CrP, DFG, EFNa *versus* TAS e TAD (SDS), idade de diagnóstico, idade, tempo de seguimento e grau de cicatriz (n=151)**

	CrP (µmol/l)	*DFG• (ml/min/1,73m²)*	*EFNa (%)*
TAS (SDS)	0,04	-0,01	0,08
TAD (SDS)	-0,01	-0,03	0,16
Idade de diagnóstico (anos)	0,01	0,11	-0,05
Idade (anos)	0,48**	-0,07	-0,01
Seguimento (anos)	0,47**	-0,10	0,00
Grau de cicatriz	0,45**	-0,43**	0,18*

*•n=129; * p<0,05, **p<0,001*

Salientam-se as correlações fortemente significativas entre o grau de cicatrização renal e os três parâmetros da função renal investigados e a ausência de associação aparente entre estes e os valores da TA.

Nas Figs. 10 e 11 visualiza-se graficamente a relação entre o DFG e a CrP e o DFG e a EFNa.

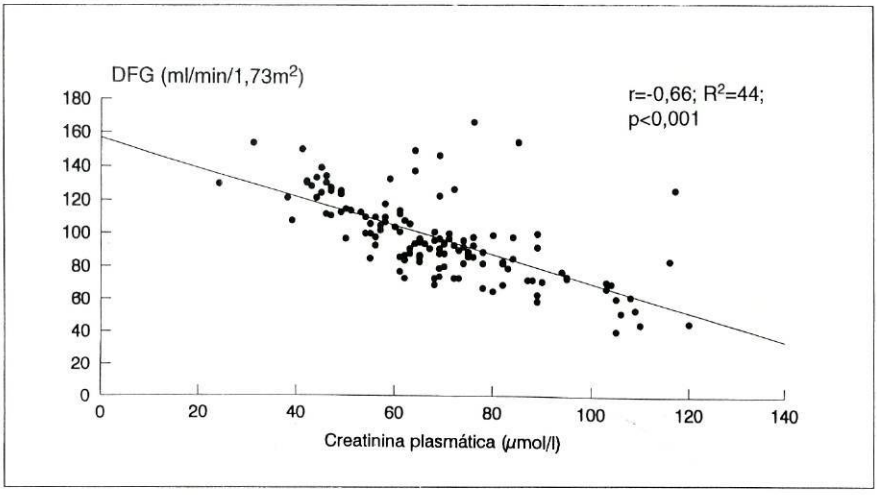


Fig. 10 - Correlação entre o DFG e a CrP (n=129).

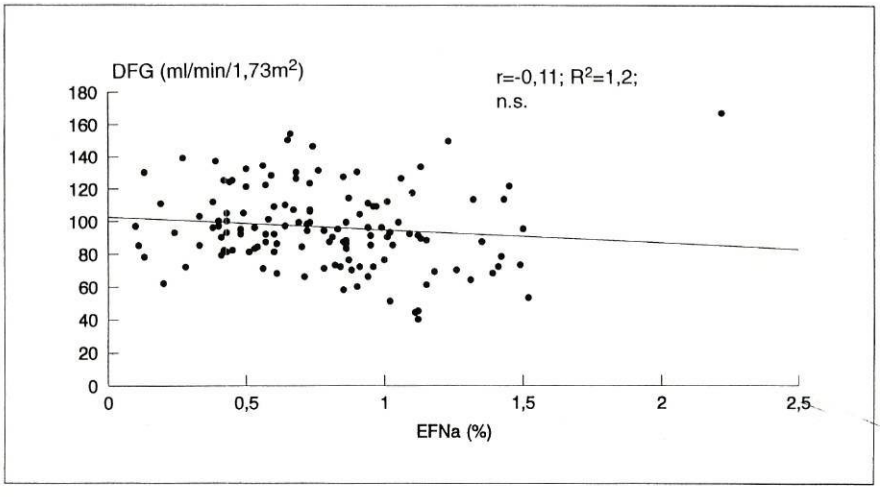


Fig. 11 - Correlação entre o DFG e a EFNa (n=129).

Embora se registe uma correlação negativa (r=-0,10, Quadro 3.45) entre a duração da doença e o DFG, esta não atinge significado estatístico. Como este é um aspecto que distingue os grupos I e II, avaliou-se em separado os coeficientes de correlação para o grupo I e II cujos resultados foram, respectivamente, r=-0,19 (p=0,21) e r=0,15 (p=0,19).

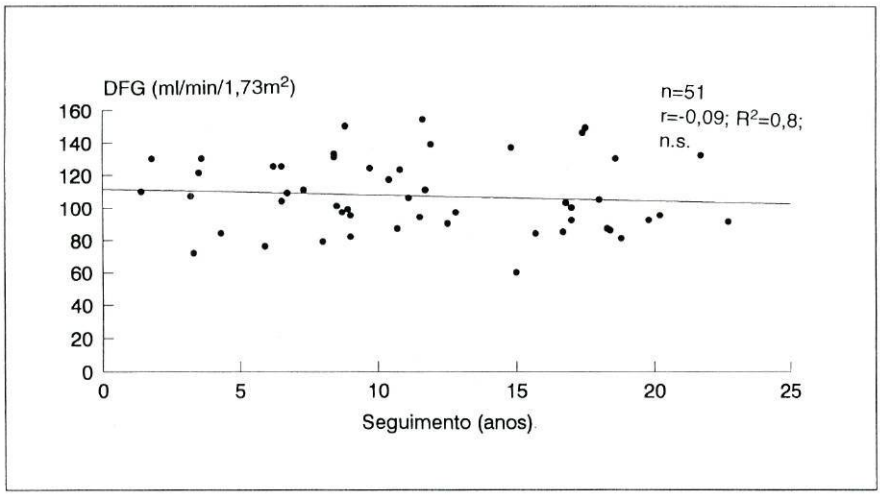


Fig. 12 - Correlação entre a duração do seguimento e o DFG nos doentes com NR ligeira (graus 1 e 2).

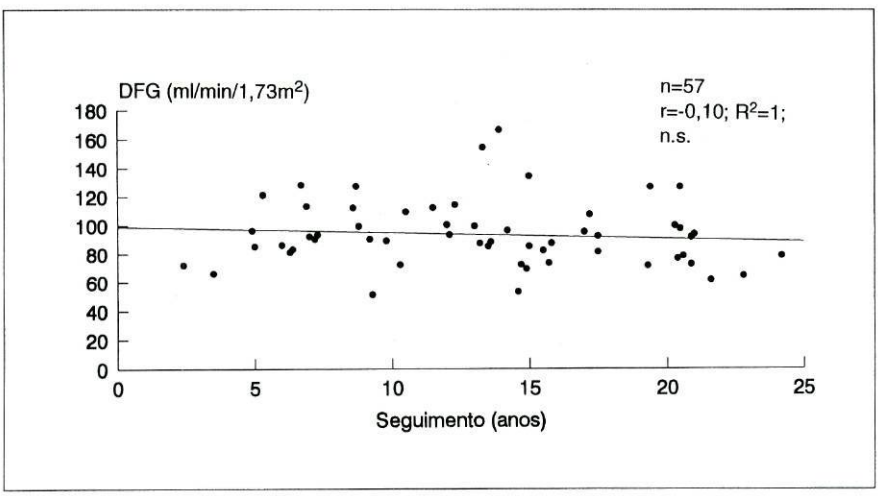


Fig. 13 - Correlação entre a duração do seguimento e o DFG nos doentes com NR moderada (graus 3 e 4).

Nas Figs. 12, 13 e 14 relaciona-se o DFG com a duração do seguimento em cada um dos três graus *major* de NR: ligeira, moderada e grave. Verifica-se em todos uma tendência para a redução do DFG com o tempo mas sem atingir valores estatisticamente significativos.

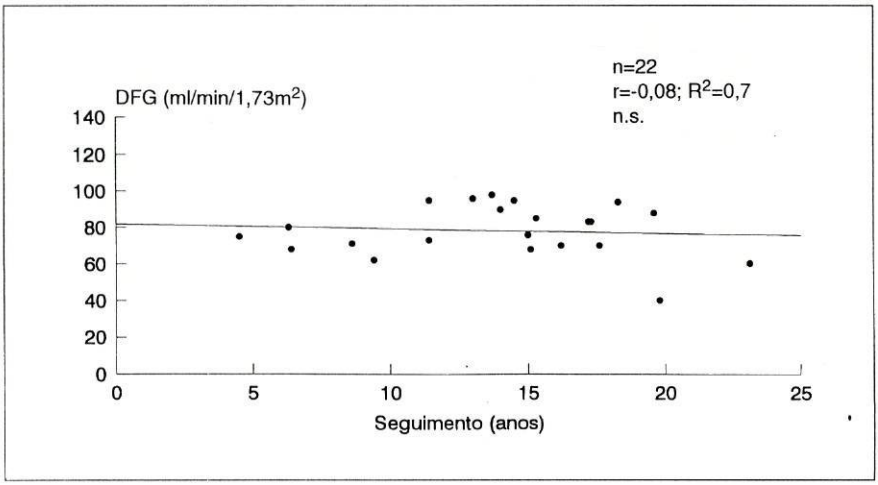


Fig. 14 - Correlação entre a duração do seguimento e o DFG nos doentes com NR grave (graus 5 e 6).

No Quadro 3.46 quantifica-se por regressão múltipla, tipo *stepwise* progressivo, a importância relativa de cada uma e da totalidade das variáveis apontadas definidas como independentes na determinação do valor do DFG, variável dependente.

Quadro 3.46 - **Regressão linear múltipla do DFG (variável dependente) com as variáveis independentes (n=129)**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*valor de t*	*R*	*R^2*	*F*
DFG	Idade diagnóstico	0,51	0,10	0,45	20,5	5,24*
	Idade	-0,64	-0,12			
	Seguimento	0,55	0,11			
	Grau de cicatriz	-8,30	-5,25**			
	TAS (SDS)	3,24	1,10			
	TAD (SDS)	-0,92	-0,29			

**p=0,0001; **p<0,0001; R - coeficiente de correlação múltipla; R^2 - percentagem de variância explicada; F - valor F da análise de variância da regressão*

Como pode verificar-se, o modelo apresenta valor estatístico muito significativo, com uma elevada percentagem de variância explicada para a qual contribui quase exclusivamente o grau de cicatrização renal, único factor com influência determinante na variação do DFG. Estes resultados foram semelhantes aos obtidos na análise dos grupos I e II separadamente.

Para a CrP, incluindo no modelo as mesmas variáveis, obtiveram-se os resultados constantes do Quadro 3.47.

Quadro 3.47 - **Regressão linear múltipla da CrP (variável dependente) com as variáveis independentes (n=151)**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*valor de t*	*R*	*R^2*	*F*
CrP	Idade diagnóstico	-3,14	-0,92	0,58	35,0	13,3**
	Idade	4,66	1,38			
	Seguimento	-3,09	-0,91			
	Grau de cicatriz	5,40	5,36**			
	TAS (SDS)	3,17	1,83			
	TAD (SDS)	5,55	2,80*			

**p<0.01; **p<0.0001; R - coeficiente de correlação múltipla; R^2 - percentagem de variância explicada; F - valor F da análise de variância da regressão*

Deve comentar-se desde já que, neste modelo, a TAD e o grau de cicatrização renal contribuem para o elevado valor de R^2 registado. É de salientar que apesar da correlação significativa com a idade, quando incluída no modelo de regressão múltipla esta não demonstrou valor significativo na determinação dos valores de CrP.

Resultado semelhante obteve-se na análise do grupo I, de doentes mais velhos. Nos mais jovens (grupo II) só o grau de lesão renal influenciou significativamente o valor da CrP.

O modelo de estudo da EFNa por esta análise não mostrou significado estatístico em relação a nenhuma das variáveis independentes assinaladas.

Para complementar o estudo do DFG por grau de NR, analisa-se por ANOVA multifactorial (Quadro 3.48 e Fig.15) o efeito desta variável com ajustamento para outras variáveis dicotómicas, como o sexo e entrando em linha de conta com outros factores como co-variáveis, designadamente, a

Quadro 3.48 - **DFG (ml/min/1,73m²): média e EPM por graus de cicatriz (n=129)**

GRAUS	*n*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
1	13	114,3 (101,9-126,6)*	6,24	6,296	0,0001
2	38	104,6 (97,3-111,8)**	3,63		
3	28	99,2 (90,7-107,6)**	4,25		
4	28	87,2 (78,8-95,7)#	4,25		
5	14	78,2 (66,3-90,2)#	6,02		
6	8	80,1 (64,3-95,8)#	7,96		

** p<0.05 versus graus 3,4,5 e 6; ** p<0.05 versus graus 4,5 e 6; #p<0,05 versus grupo-controlo; EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%*

idade, idade de diagnóstico, a TAS e a TAD, como co-variáveis. As anotações estatísticas na Fig. 15 referem-se a estudo por ANOVA e correlação de Spearman.

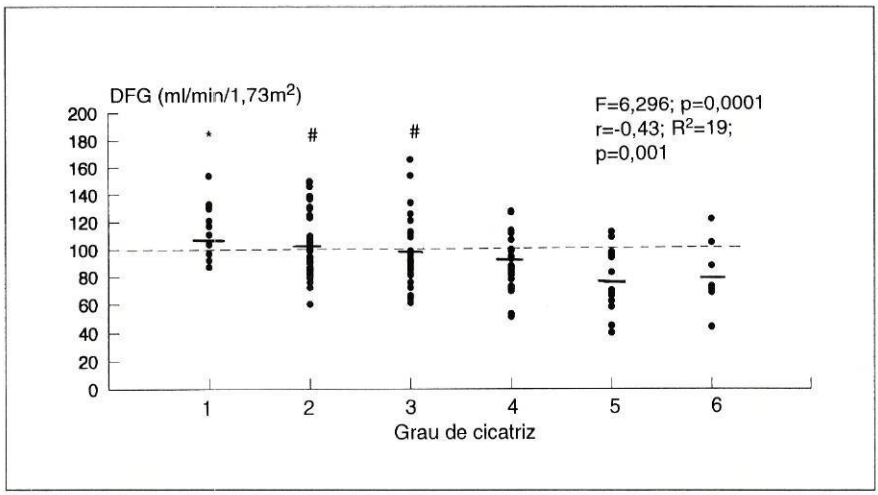


*Fig. 15 - DFG: Distribuição pontual e médias por graus de cicatriz (n=129). A linha tracejada representa a média do grupo-controlo. (*p<0,05 vs 3,4,5 e 6; # p <0,05 vs 4,5 e 6).*

Na Fig.16, seguindo o mesmo modelo de estudo, evidenciam-se as diferenças do DFG médio por grau de NR, entre os 2 sexos.

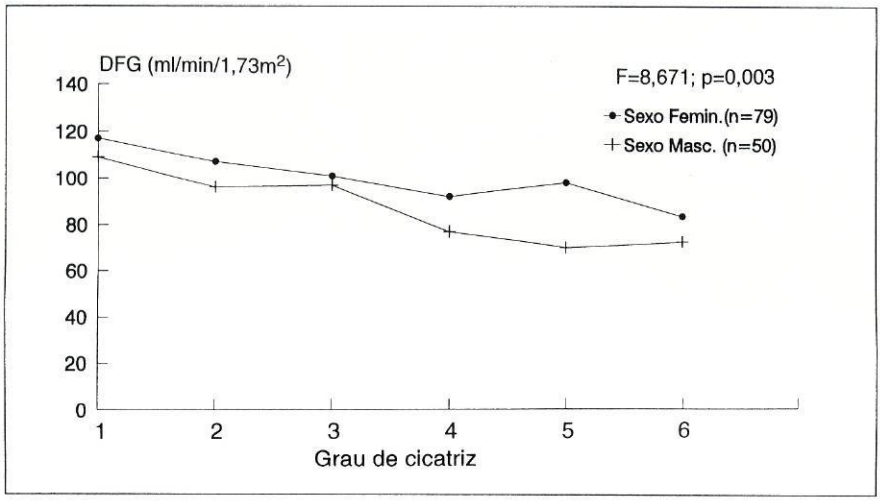


Fig. 16 - DFG: Média por sexos e graus de cicatriz.

A variação da concentração plasmática de creatinina acompanhou, no sentido inverso, os resultados demonstrados para o DFG, tendo-se mostrado significativamente superior no sexo masculino e nos graus mais elevados de NR em comparação com os ligeiros e moderados.

A EFNa não mostrou qualquer relação com o sexo, mas foi superior nos graus mais elevados de NR como já demonstrado no estudo de correlação (Quadro 3.45).

3.4. PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL

Definiu-se como limite inferior do normal para o DFG, um valor de 82 ml/min/1,73m², igual à média menos dois desvios-padrão da população-controlo. Apontam-se nas alíneas seguintes as características dos doentes identificados como insuficientes renais (IR) pelo critério adoptado.

3.4.1. **Estudo descritivo e comparativo da população com e sem insuficiência renal**

No Quadro 3.49 registam-se o número de doentes IR por grupo investigado e na população total.

Quadro 3.49 - **Insuficiência renal: frequência nos Grupos I e II e na população total**

	(n)	*DFG≤82ml/min/1,73m²* *n (%)*	*DFG>82ml/min/1,73m²* *n (%)*	χ^2	*p*
GRUPO I	(61)	16 (26)	45 (74)	0,55	0,45
GRUPO II	(68)	20 (29)	48 (71)		
TOTAL	(129)	36 (28)	93 (72)		

As características clínicas da população de doentes com e sem redução do DFG são analisadas no Quadro 3.50.

Quadro 3.50 - **Doentes com e sem insuficiência renal: características clínicas, morfológicas, CrP e EFNa. Resultados expressos em média (EPM)**

	DFG≤82 ml/min/1,73m² (n=36)	*DFG>82 ml/min/1,73m² (n=93)*	*p*
Sexo F (%)/**M** (%)	17 (47)/19 (53)	62 (67)/31 (33)	0,04*
Idade de diagnóstico (anos)	2,19 (0,39)	2,59 (0,23)	0,38
Idade (anos)	15,40 (1,06)	14,70 (0,56)	0,55
Seguimento (anos)	13,10 (1,09)	12,20 (0,55)	0,41
NR unilateral/ bilateral (%)	7 (19)/29 (81)	60 (65)/33 (35)	<0,001*
Grau de cicatriz	3,97 (0,21)	2,79 (0,13)	<0,001
TAS (SDS)	0,91 (0,14)	0,98 (0,09)	0,68
TAD (SDS)	0,28 (0,15)	0,32 (0,08)	0,81
CrP (µmol/l)	86,30 (2,66)	62,00 (1,58)	<0,001
EFNa (%)	0,86 (0,06)	0,74 (0,03)	0,09

* - *estudo por χ^2. Restante análise por ANOVA*

O número de IR no sexo feminino foi de 17 em 79 (22%) *versus* 19 em 50 (38%) no sexo masculino (χ^2=4,13; p=0,04).

A percentagem de doentes IR com NR bilateral foi de 47% (29 de 62), inferior à observada nos casos de doença unilateral - 10% (7 de 67) (χ^2=19,35; p<0,0001).

Do total dos 36 doentes com IR só 4 (11%) tinham simultaneamente HTA; os restantes apresentavam TA dentro dos parâmetros normais para a idade e sexo.

O número de doentes com DFG<82 ml/min/1,73m^2 submetido a tratamento cirúrgico do RVU (28 de 80; 35%) foi significativamente superior ao de IR mantidos sob tratamento médico (8 de 49; 16%) (χ^2=4,20; p=0,04). A média do DFG no grupo operado foi inferior ao grupo sob tratamento conservador (93,5 *versus* 100,8 ml/min/1,73m^2), mas a diferença não foi significativa (p=0,23).

Na análise da prevalência de IR por idade de diagnóstico constatou-se uma percentagem de 50% (18 de 36) no grupo com idade ≤ 1 ano de vida, sendo esse valor de 39% (14 de 36) no grupo > 1 e ≤ 5 anos e de 11% (4 de 36) no grupo > 5 anos.

Adoptando a divisão em apenas 2 grupos etários, ≤ 3 anos e > 3 anos, referida por alguns autores [45], não se registou diferença no número de doentes com IR em cada grupo [27 de 94 (29%) *versus* 9 de 34 (23%); χ^2=0,01; p=0,90]. Existem todavia contrastes no DFG entre estes 2 grupos, que são significativos nos graus 5 e 6 de NR, como se mostra na Fig. 17.

Já foi anteriormente demonstrada a ausência de correlação significativa entre a duração da doença e o DFG. Dos 31 doentes com idade > 20 anos, 12 (39%) enquadravam-se no critério de IR, mas sem superioridade estatística em relação aos doentes com IR e idade ≤ 20 anos (24 de 98; 25%), (χ^2=1,71; p=0,19).

Como se mostra na Fig. 18 existe uma percentagem crescente de doentes IR dos graus menores para os mais graves de NR.

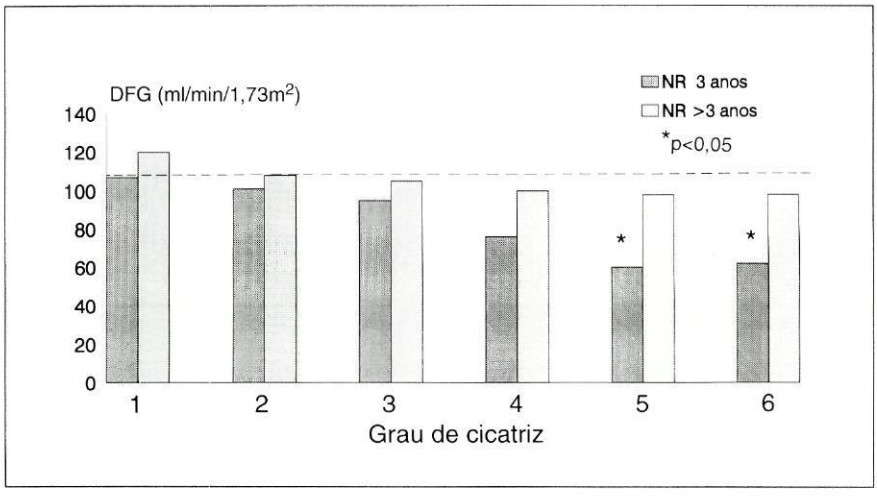


Fig. 17 - DFG: Médias nos doentes com diagnóstico de NR antes (≤ 3 anos) e depois dos 3 anos (> 3 anos) por graus de cicatriz. A linha tracejada representa a média da população-controlo.

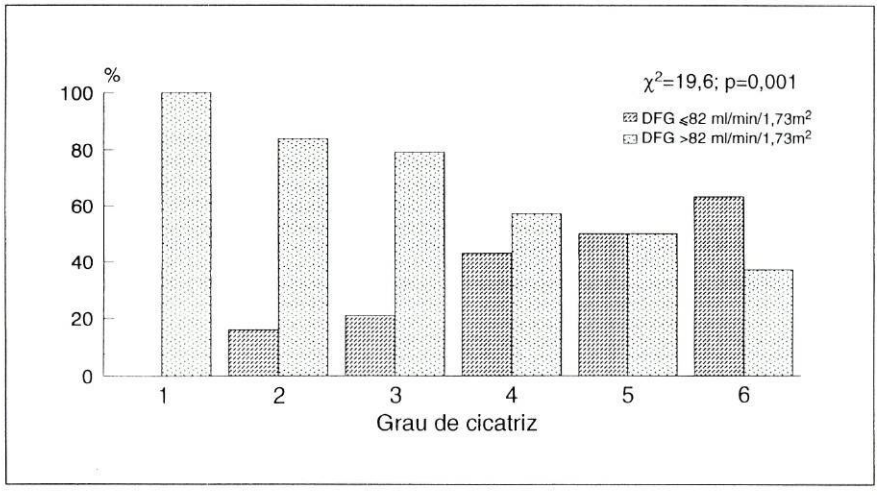


Fig. 18 - Distribuição dos doentes com função renal normal (DFG>82 ml/ min/ 1,73 m²) e reduzida (DFG ≤ 82 ml/min/ 1,73 m²), por graus de cicatriz.

No Quadro 3.51 expõem-se os DFG dos IR por grau de NR.

Quadro 3.51 - **Doentes IR: DFG (ml/min/1,73m²): média e EPM por graus de cicatriz (n=36)**

GRAUS	*n*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
1				2,750	0,04
2	6	74,6 (66,3-82,9)*	4,07		
3	6	70,1 (61,8-78,4)*	4,07		
4	12	70,9 (65,0-76,7)*	2,87		
5	7	58,2 (50,5-65,9)	3,76		
6	5	65,2 (56,1-74,2)	7,96		

** p<0,05 versus grau 5; EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95 - intervalo de confiança a 9%*

Nesta mesma população constatou-se que a idade média de diagnóstico dos doentes com graus 5 e 6, correspondendo aos valores mais baixos de DFG, era inferior à dos doentes com graus 2 e 3: 2,1 e 1,4 *versus* 2,2 e 2,5 anos, respectivamente, mas não significativa (p=0,95).

Tal como observado para a população em geral também neste grupo de IR o grau de cicatriz é o que melhor se correlaciona com o DFG e a CrP (Quadro 3.52), sendo também, em estudo por regressão múltipla *stepwise*, a única variável independente influenciando significativamente aqueles factores. Correlações com outras variáveis, designadamente a idade e duração da doença, não demonstraram significado estatístico.

Quadro 3.52 - **Doentes IR: coeficientes de correlação entre DFG, CrP, EFNa e outras variáveis (n=36)**

	DFG	*CrP*	*EFNa*
DFG (ml/min/1,73m²)	-	-0,67**	-0,46**
CrP (µmol/l)	-	-	0,26
Grau de cicatriz	-0,42*	0,34*	0,25
TAS (SDS)	-0,04	0,02	-0,05
TAD (SDS)	-0,22	0,18	0,16

**p<0.05, **p<0,01*

Apesar da inexistência de correlação significativa entre TA e DFG, o estudo dos SDS da TAS registou, neste grupo com IR, valores mais elevados nos graus 5 e 6 que nos graus 1 e 2 (1,37 e 1,68 *versus* 0,17 e 0,55, respectivamente; F=3,37, p=0,02). Para a TAD registou-se observação com significado semelhante.

O DFG dos doentes NT não foi significativamente diferente do dos HT, [94,8 (6,3) *versus* 97,4 (2,5) ml/min/1,73m^2; F=0,153, p=0,70].

Por outro lado, no grupo de 17 doentes HT em que foi possível obter avaliação do DFG, os doentes com *scores* mais elevados de TAS e TAD, pertencentes aos graus 5 e 6 de NR, tinham DFG médios de 84,7 e 71,0 *versus* 166 e 106 ml/min/1,73m^2, nos grupos 1 e 2, respectivamente (p<0,05).

3.5. FUNÇÃO RENAL E NEFRECTOMIA UNILATERAL

Os detalhes dos 5 doentes submetidos a nefrectomia unilateral apresentam-se no Quadro 3.53. As características clínicas destes doentes foram apresentadas no Quadro 3.36.

O valor médio nos 3 doentes com determinação do DFG é de 87 ml/min/ /1,73 m^2, significativamente inferior à média da população restante e mesmo da população-controlo. A CrP e a EFNa médias foram semelhantes ao resto da amostra populacional.

Quadro 3.53 - **Nefrectomia unilateral: CrP, DFG e EFNa em doentes com rim único (n=5)**

Doente nº	*Sexo*	*CrP (µmol/l)*	*DFG (ml/min/1,73m²)*	*EFNa (%)*	*TAS (SDS)*	*TAD*
3	F	106	NE	1,18	2,22	2,11
43	F	68	97	0,88	2,04	0,73
69	M	82	81	0,51	1,76	0,25
85	F	89	NE	0,71	0,35	0,36
146	F	52	85	0,95	0,08	0,06

NE - não efectuado

4. ACTIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA

4.1. POPULAÇÃO

A actividade da renina plasmática (ARP) foi avaliada nos 156 doentes da amostra populacional.

Da análise global dos resultados foram excluídos 25 doentes (16%): vinte do grupo I por tomarem contraceptivos hormonais e 5 por serem portadores de rim único (4 do grupo I e 1 do grupo II). Os dados destes doentes serão apresentados no final deste subcapítulo, tal como efectuado anteriormente.

4.2. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DA ARP E DOS SDS DA ARP

No Quadro 3.54 resumem-se os valores absolutos da ARP e respectivos SDS em relação à média da população-controlo. Dadas as limitações já definidas na metodologia, a comparação entre os grupos é feita usando apenas os resultados dos SDS da ARP.

Quadro 3.54 - **ARP: média geométrica (limites) e SDS (média e DP) nos grupos I e II e na população total**

	(n)	*ARP (ngAI/l/h) Média (limites)*	*SDS Média (DP)*	*valor de p (teste t vs 0)*
GRUPO I	(62)	333 (22-1097)	0,82 (1,03)*	t=6,3 <0,001
GRUPO II	(69)	539 (44-1864)	0,68 (1,07)	t=5,6 <0,001
TOTAL	(131)	429 (22-1864)	0,75 (1,05)	t=12,5 <0,001

** p=0.77 versus grupo II*

Não se observaram diferenças significativas entre os SDS médios do sexo feminino e do sexo masculino (1,08 *versus* 0,88; p=0,37) nem entre os doentes com NR unilateral ou bilateral (0,70 *versus* 0,81; p=0,38).

4.3. ESTUDO DE INTERDEPENDÊNCIA ENTRE ARP E IDADE, GRAU DE NEFROPATIA, TA E FUNÇÃO RENAL

4.3.1. Regressão linear simples entre ARP e idade

Nas figuras 19 e 20 representam-se as distribuições pontuais e a recta de regressão entre ARP e idade, nos grupos I e II.

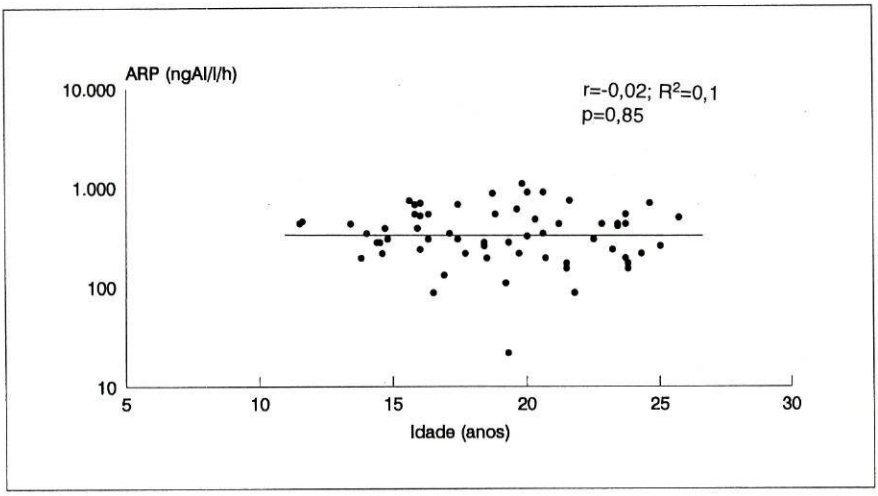


Fig. 19 - Grupo I (n=62): correlação entre ARP (escala logarítmica) e idade.

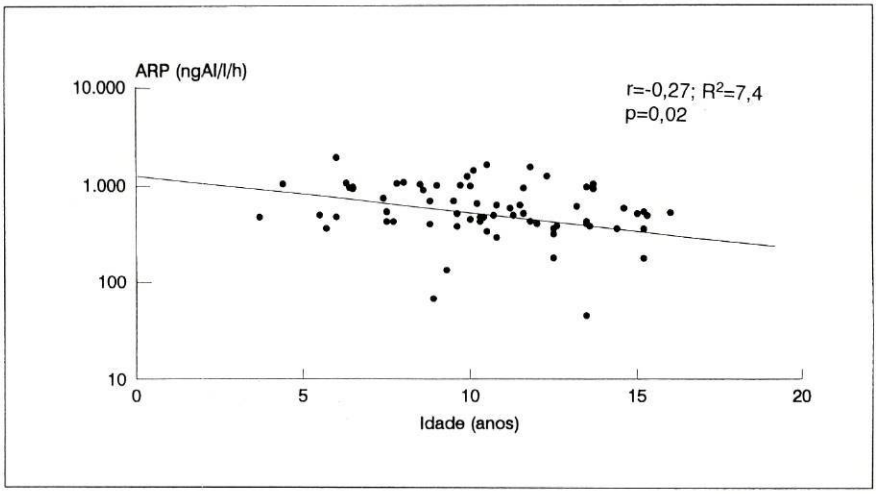


Fig. 20 - Grupo II (n=69): correlação entre ARP (escala logarítmica) e idade.

Como se pode observar, a correlação (negativa) registada entre a ARP e a idade é, em qualquer dos casos, muito superior à correlação de -0,63 descrita, seguindo a mesma técnica de determinação da ARP, para uma população-controlo com rins normais [313]. Registe-se ainda que esta diferença é particularmente acentuada em relação ao grupo I de doentes mais velhos.

4.3.2. Correlação e regressão linear múltiplas entre os SDS da ARP e outras variáveis

No Quadro 3.55 objectivam-se os resultados do estudo de correlação entre variáveis com possível associação ou dependência em relação à ARP.

Quadro 3.55 - **Coeficientes de correlação dos SDS de ARP *versus* idade, grau de cicatriz renal, TA, DFG e EFNa**

	Grupo I (n=62)	*Grupo II (n=69)*	*Total (n=131)*
Idade (anos)	0,48**	-0,10	0,18*
Duração da doença (anos)	0,38**	0,02	0,17*
Grau de cicatriz	0,01	0,11	0,03
TAS (SDS)	0,11	-0,03	0,02
TAD (SDS)	0,13	-0,09	0,01
DFG (ml/min/1,73m^2)	-0,03	-0,20	-0,08
EFNa (%)	-0,14	-0,12	-0,11

** $p<0.05$, **$p<0.001$*

Salienta-se a acentuada tendência para a elevação dos valores dos SDS da ARP com a idade e com a duração da doença, um aspecto que não se observa nos doentes mais jovens. Outras correlações investigadas, designadamente com a concentração de CrP e entre os valores de TA e de EFNa, não demonstraram significado estatístico.

No sentido de quantificar a importância relativa das variáveis anteriormente referidas - definidas como independentes - na determinação dos valores dos SDS da ARP - variável dependente - estudou-se, por regressão múltipla *stepwise*, a relação entre estes parâmetros com o objectivo de encontrar o modelo com maior percentagem de variância explicada (R^2) e

de maior valor estatístico. Tal só foi alcançado para o grupo I, com os resultados que se resumem no Quadro 3.56.

Quadro 3.56 - **Regressão linear múltipla dos SDS da ARP com a idade, duração do seguimento, grau de cicatriz e DFG. Grupo I (n=62)**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*valor de t*	*R*	R^2	*F*
ARP	Idade	0,19	2,50*	0,58	34	5,24*
(SDS)	Seguimento	0,09	0,92			
	Grau de cicatriz	0,23	1,99*			
	DFG	0,00	0,83			

**p<0.01 ; R - coeficiente de correlação múltipla; R^2 - percentagem de variância explicada; F - valor F da análise de variância da regressão*

Estudos idênticos para o Grupo II e para a população total não permitiram obter resultados estatisticamente válidos.

Na Fig. 21, em modelo de ANOVA ajustado para o sexo e para as co-variáveis idade, TAS e TAD (SDS) e DFG, pode concluir-se que os graus mais elevados de NR mostram tendência para SDS de ARP mais altos, mas o modelo não tem significado estatístico.

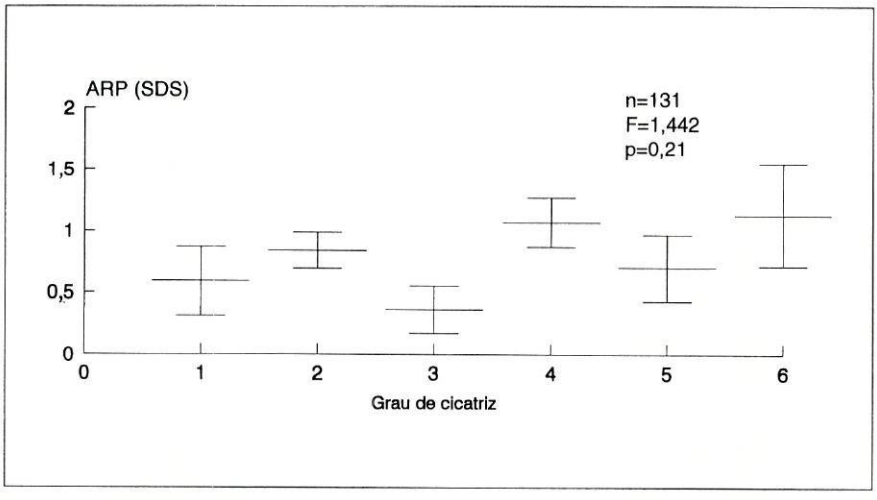


Fig. 21 - ARP (SDS) por graus de cicatriz: média e EPM. Resultados ajustados para a idade, sexo, TAS e TAD (SDS) e DFG.

4.4. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DOS DOENTES COM ARP ELEVADA E NORMAL OU REDUZIDA

De acordo com a metodologia, definiu-se como elevado um valor de ARP acima do limite superior do normal para a idade.

No Quadro 3.57 conclui-se que a percentagem global de doentes com ARP acima do normal é de 27%.

Quadro 3.57 - **ARP: Distribuição dos doentes com ARP elevada (↑) e normal ou baixa (N ou ↓)**

	(n)	*ARP ↑ n (%)*	*ARP N ou ↓ n (%)*	χ^2	*p*
GRUPO I	(62)	16 (26)	46 (74)	0,03	0,85
GRUPO II	(69)	19 (28)	50 (72)		
TOTAL	(131)	35 (27)	96 (73)		

No Quadro 3.58 apresentam-se os resultados da comparação entre doentes com ARP elevada e não elevada no que se refere às características clínicas, de TA e de função renal.

As duas populações não divergem em qualquer dos parâmetros analisados.

Quadro 3.58 - **Características da população com ARP elevada e não elevada. Resultados expressos em média (EPM) (n=131)**

	ARP↑ (n=35)	*ARP N ou ↓ (n=96)*	*p*
Sexo F (%)/**M** (%)	21 (60)/14 (40)	51 (53)/45 (47)	0,61*
Idade de diagnóstico (anos)	2,36 (0,38)	2,43 (0,23)	0,87
Idade (anos)	15,00 (1,13)	14,30 (0,48)	0,48
Seguimento (anos)	12,70 (1,07)	11,80 (0,51)	0,43
NR unilateral/bilateral (%)	19 (54)/16 (46)	53 (55)/43 (45)	0,92*
Grau de cicatriz	3,00 (0,22)	3,02 (0,23)	0,93
TAS (SDS)	0,91 (0,15)	0,96 (0,09)	0,78
TAD (SDS)	0,30 (0,13)	0,20 (0,08)	0,55
DFG (ml/min/1,73m^2)	93,60 (4,56)	98,20 (2,76)	0,40
EFNa (%)	0,73 (0,06)	0,83 (0,03)	0,20

*EPM - erro-padrão da média; * Estudo por χ^2; restante análise por ANOVA*

A distribuição por graus de nefropatia mostrou uma prevalência semelhante de doentes com hiperreninémia nos graus ligeiro — 17 de 57 (29%), moderado — 14 de 54 (26%) e grave — 4 de 20 (20%), χ^2=0,75; p=0,68.

4.5. ARP EM DOENTES HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

Paralelamente, o estudo da ARP na população de doentes HT e NT permitiu concluir que o número de doentes com HTA e elevação da ARP (7 de 35; 20%) não era significativamente diferente do número de HT com renina normal ou baixa (16 de 96; 17%) (χ^2=0,03; p=0,85). Do mesmo modo, as médias dos SDS da ARP na população de HT foram semelhantes aos dos NT (1,06 *versus* 0,69; p=0,12) quer de um modo global quer quando investigados os respectivos valores por grau de NR.

No subgrupo de doentes HT o estudo de correlações múltiplas da ARP (SDS) foi significativo em relação ao DFG (r=-0,49; p=0,04), à EFNa (r=-0,43; p=0,04) e ao tempo de seguimento (r=0,44; p=0,03). Não houve correlação significativa entre os SDS da ARP e o grau de NR (r=0,04; p=0,83) e os SDS da TAS (r=0,24; p=0,25) ou da TAD (r=0,14; p=0,50).

Na análise de regressão múltipla *stepwise*, o grau de cicatrização foi o factor com maior valor de R^2 (53% - F=4,94; p=0,01) na determinação dos valores dos SDS da TAS, excluindo o modelo as restantes variáveis como a idade, a duração do seguimento, o DFG e a ARP (SDS). Tal comprova desde já que, mesmo entrando em linha de conta com a ARP, o grau de cicatriz mantém os valores de variância explicada mais elevados.

Para a TAD encontraram-se resultados diferentes. Nesta, o modelo de regressão múltipla mostrou que a idade é o factor que maior R^2 apresenta, mas sem significado estatístico.

Estes resultados apoiam o anteriormente descrito (Quadro 3.33) aquando do estudo da TAS e da TAD dos HT em relação exclusivamente com variáveis clínico-morfológicas.

4.6. ARP EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Também não foi evidenciada diferença significativa entre o número de doentes com IR e renina elevada (9 de 31; 21%) ou IR e renina normal ou baixa (21 de 81; 26%) (χ^2=0,08; p=0,92). Os SDS médios da ARP nos

doentes com IR foram também sobreponíveis aos dos doentes com função renal conservada (0,83 *versus* 0,69; p=0,54).

O coeficiente de correlação entre DFG e ARP (SDS) no subgrupo de IR não foi significativo (r=0,20; p=0,22).

4.7. ARP E CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Como referido no subcapítulo da TA, a prevalência de HTA é significativamente maior nas doentes com NR e sob contracepção hormonal.

Das 20 doentes com uso regular destes fármacos, 6 (30%) tinham ARP acima do limite superior ao normal e, destas, 4 (67%) tinham HTA. Quando comparadas com o número de hipertensas com renina normal (3 de 14; 22%), a diferença apresenta tendência mas não chega a atingir significado estatístico (p=0,07; teste exacto de Fisher).

O número de doentes com hiperreninémia no grupo sem contraceptivos foi de 21 em 72 (29%) *versus* 6 em 20 (30%) no grupo com contraceptivos (χ^2=2,57; p=0,10).

Nesta população o valor médio dos SDS da ARP mostrou-se significativamente superior ao grupo de mulheres sem contraceptivos como se comprova no Quadro 3.59.

Quadro 3.59 - **ARP (SDS): média e EPM na população com (+) e sem (-) contraceptivos orais**

	n	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
+	20	1,42 (0,93-1,91)	0,24	6,131	0,01
-	72	0,73 (0,80-1,35)	0,13		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

Dada a idade mais avançada das doentes sob contraceptivos, ao ajustarmos o resultado anterior para a idade verificou-se que a diferença das médias dos dois grupos se reduz perdendo significado estatístico [1,25 (EPM=0,27) *versus* 0,78 (EPM=0,14) SDS - F=2,17; p=0,14].

Não se encontrou neste grupo correlação com significado estatístico entre os valores dos SDS da ARP e qualquer das variáveis anteriormente investigadas relacionadas com dados clínicos, de TA ou da função renal. O

valor médio do DFG (ml/min/1,73 m^2) deste grupo [91,4 (EPM=5,6)] é marginalmente inferior à média obtida nas doentes sem contraceptivos [104,0 (EPM=2,8); p=0,04], mas esta diferença deixa de ter significado quando se procede ao ajustamento para a idade [95,4 (EPM=5,4) *versus* 102,9 (EPM=2,9); p=0,12].

Não se demonstrou também relação entre ARP e duração do uso de contraceptivos.

4.8. ARP E NEFRECTOMIA UNILATERAL

Os detalhes da ARP e respectivos SDS dos 5 doentes submetidos a nefrectomia unilateral apresentam-se no Quadro 3.60. As características clínicas destes doentes foram apresentadas no Quadro 3.36 e as da função renal no Quadro 3.53.

Dois doentes mantêm HTA após nefrectomia tendo, contudo, ARP dentro dos valores normais; um doente tem ARP elevada sem HTA.

Quadro 3.60 - **ARP e nefrectomia unilateral: características da ARP, SDS da ARP e TA (n=5)**

Doente nº	*Sexo*	*ARP (LSN) (ngAI/l/h)*	*ARP (SDS)*	*TAS (SDS)*	*TAD*
3	F	175 (311)	0,88	2,22	2,11
43	F	154 (311)	0,72	2,04	0,73
69	M	614 (311)	2,40	1,76	0,25
85	F	307 (715)	0,45	0,35	0,36
146	F	526 (834)	0,45	0,08	0,06

LSN - limite superior do normal para a idade

5. SÓDIO INTRA-ERITROCITÁRIO E BOMBA DE SÓDIO ERITROCITÁRIA

5.1. POPULAÇÃO

A concentração de sódio intra-eritrocitário (NaIc) foi analisada em 155 dos 156 doentes, devendo-se a razões técnicas a falta do resultado em um

caso. O número máximo de pontos de ligação à ubaína marcada com trítio (*maximum binding* - BMax), equivalente ao número total de bombas de sódio tipo Na^+-K^+ ATPase dos eritrócitos, foi avaliada em 154 casos, não tendo sido possível, também por razões técnicas, obter resultados em 2 doentes.

Sendo o objectivo fundamental avaliar a relação entre estes mecanismos e a TA optou-se por retirar da análise os doentes em que outros factores, para além da presença de cicatrizes renais, pudessem interferir nos valores da TA. Assim foram excluídas as 20 doentes sob contraceptivos orais (do grupo I) e os 5 portadores de rim único (4 do grupo I e 1 do grupo II).

5.2. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DA CONCENTRAÇÃO DE NaIc NOS GRUPOS I E II, NA POPULAÇÃO TOTAL E NO GRUPO-CONTROLO

Os resultados da concentração de NaIc encontram-se expostos no Quadro 3.61.

Quadro 3.61 - **Concentração de NaIc (mmol/l): média, DP e limites nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo**

	(n)	*Média (DP)*	*Limites*	*p*
GRUPO I	(61)	6,3 (1,19)	4,0-9,4	n.s.
GRUPO II	(69)	6,3 (1,09)	4,2-9,3	n.s.
TOTAL	(130)	6,3 (1,13)	4,0-9,4	n.s.
CONTROLO	(20)	6,5 (1,22)	4,9-8,9	

n.s.- não significativo versus restantes grupos e grupo-controlo

As concentrações no sexo feminino e masculino mostraram-se semelhantes quer nos grupos I e II quer na população total. Também não se observaram diferenças entre os casos de atingimento uni ou bilateral ou nos vários grupos etários definidos de acordo com a idade no momento do diagnóstico e na data da presente investigação.

5.3. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DO BMax NOS GRUPOS I E II, NA POPULAÇÃO TOTAL E NO GRUPO-CONTROLO

Os resultados do BMax resumem-se no Quadro 3.62.

Quadro 3.62 - **BMax (nmol/l): média, DP e limites nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo**

	(n)	*Média (DP)*	*Limites*	*p*
GRUPO I	(60)	9,8 (2,04)	5,9-16,9	0,002*
GRUPO II	(69)	9,5 (2,03)	6,0-16,9	0,002*
TOTAL	(129)	9,6 (2,23)	5,9-16,9	0,0008*
CONTROLO	(20)	11,8 (2,82)	8,5-20,3	

* *versus grupo-controlo*

A comparação entre os resultados do sexo masculino e feminino também não revelou diferenças quer nos grupos quer na população total [9,64 (0,30) *versus* 9,70 (0,25); p=0,89]. Foram também sobreponíveis os resultados das situações de NR uni ou bilateral, tal como os valores nos vários grupos étarios definidos para a idade no momento do diagnóstico e da investigação.

A correlação entre NaIc e BMax na população-controlo e na população total mostra-se nas Figs. 22 e 23.

5.4. ESTUDO COMPARATIVO DO NaIc E DO BMax EM DOENTES HT E NT

O estudo comparativo destes parâmetros em doentes classificados como HT ou NT de acordo com os critérios definidos na metodologia apresenta-se no Quadro 3.63.

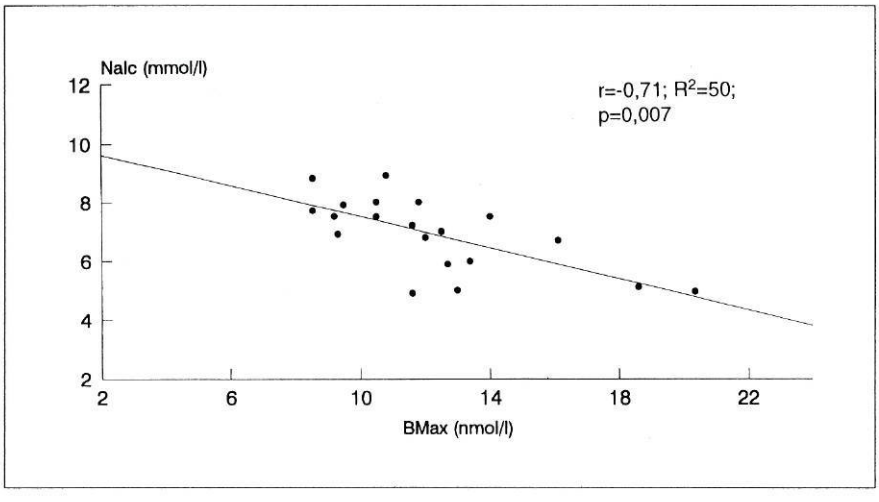


Fig. 22 - Correlação entre NaIc e BMax. População-controlo (n=20).

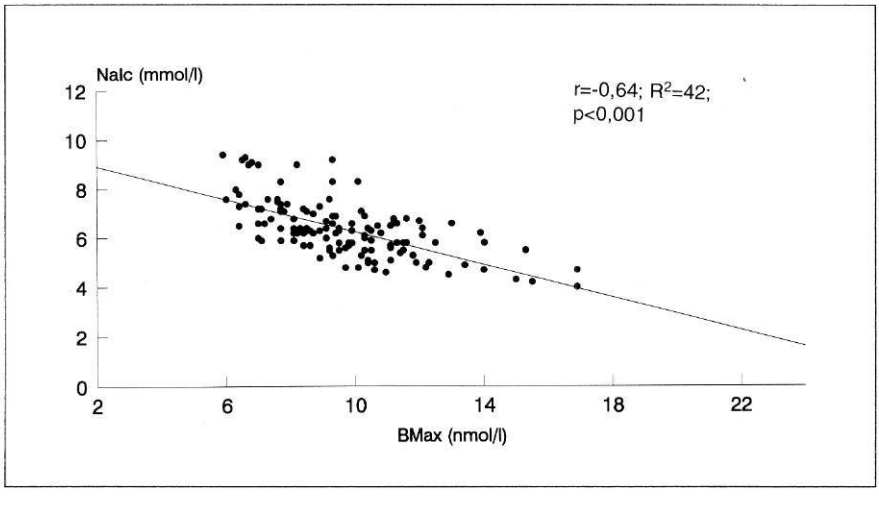


Fig. 23 - Correlação entre NaIc e BMax. População total (n=129).

Quadro 3.63 - **NaIc e BMax: média e EPM em doentes HT, NT e no grupo-controlo**

VARIÁVEL	*(n)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
NaIc (mmol/l)					
NT	(108)	6,3 (6,08-6,52)	0,11	0,708	0,49
HT	(22)	6,5 (6,08-7,05)	0,17		
Controlo	(20)	6,5 (5,97-7,14)	0,31		
BMax (nmol/l)					
NT	(107)	9,7 (9,27-10,15)*	0,21	5,844	0,003
HT	(22)	9,4 (8,52-10,46)*	0,43		
Controlo	(20)	11,8 (10,63-12,98)	0,73		

**p<0.05 versus grupo-controlo; EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%*

5.5. ESTUDO COMPARATIVO EM DOENTES COM E SEM HISTÓRIA FAMILIAR DE HTA ESSENCIAL

Nos Quadros 3.64 e 3.65 comparam-se os resultados de doentes com história familiar positiva ou negativa de HTA essencial *versus* grupo-controlo.

Quadro 3.64 - **NaIc (mmol/l): média e EPM em doentes com história familiar negativa e positiva de HTA essencial *versus* grupo-controlo**

HISTÓRIA	*(n)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
Negativa	(77)	6,2 (6,02-6,54)	0,12	0,272	0,92
Positiva -1,5	(27)	6,4 (5,99-6,87)	0,21		
(*score*) - 2	(17)	6,5 (5,97-7,08)	0,32		
- 2,5	(7)	6,3 (5,43-7,16)	0,52		
- 3	(2)	6,6 (4,97-8,22)	0,50		
Controlo	(20)	6,5 (5,97-7,14)	0,31		

EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

Quadro 3.65 - **BMax (nmol/l): média e EPM em doentes com história familiar negativa e positiva de HTA essencial *versus* grupo-controlo**

HISTÓRIA		*(n)*	*Média (IC 95%)*	*EPM*	*F*	*p*
Negativa		(76)	9,6 (9,08-10,14)*	0,24	2,408	0,03
Positiva	-1,5	(27)	9,9 (9,09-10,86)*	0,48		
(*score*)	- 2	(17)	9,4 (8,32-10,54)*	0,64		
	- 2,5	(7)	9,7 (7,97-11,45)*	0,52		
	- 3	(2)	9,9 (6,65-13,14)*	2,20		
Controlo		(20)	11,8 (10,62-1,99)	0,73		

**p<0,05 versus grupo-controlo; EPM - erro-padrão da média; F - valor F da análise de variância; IC 95% - intervalo de confiança a 95%*

Dos 78 doentes com história familiar negativa, 11 deles (9%) são HT, sendo a percentagem de 23% (12 de 53) nos doentes com história positiva (χ^2=1,05; p=0,30).

Nos doentes HT com história familiar positiva ou negativa de HTA essencial não se observaram diferenças significativas nem no NaIc [6,2 (EPM=0,14) *versus* 6,4 (EPM=0,13) mmol/l; p=0,92] nem no BMax [9,2 (EPM=0,59) *versus* 9,9 (EPM=0,78) nmol/l; p=0,87]. Paralelamente, os resultados daqueles parâmetros foram também sobreponíveis na população de indivíduos NT com e sem passado familiar hipertensivo. O modelo utilizado introduziu factores de correcção como sexo, grau de cicatrização, DFG e ARP (SDS).

5.6. NaIc E BMax EM DOENTES HIPERTENSOS E NORMOTENSOS POR GRAU DE NR

Os valores médios de NaIc (mmol/l) e de BMax (nmol/l), por grau de cicatriz (de 1 a 6) representam-se nos diagramas das Figs. 24 e 25.

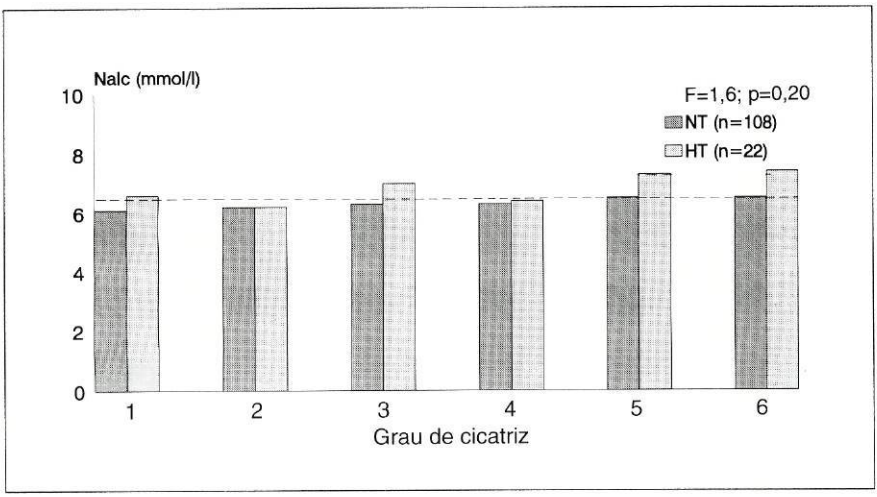


Fig. 24 - NaIc (médias) nos doentes NT e HT, por graus de cicatriz. A linha tracejada representa a média da população-controlo.

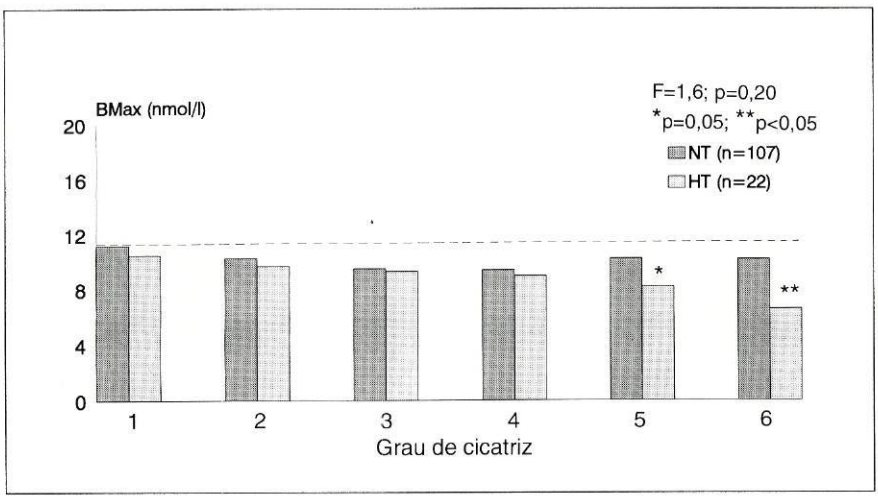


Fig. 25 - BMax (médias) nos doentes NT e HT, por graus de cicatriz. A linha tracejada representa a média da população-controlo.

5.7. NaIc e BMax EM DOENTES COM E SEM INSUFICIÊNCIA RENAL

A concentração de NaIc (mmol/l) foi de 6,6 (EPM=0,19) na população com DFG≤82 ml/min/1,73m^2, um valor sobreponível ao observado nos doentes com DFG superior àquele limite [6,3 (EPM=0,12)] e também ao grupo-controlo [6,5 (EPM=0,31)]. O BMax (nmol/l) nos insuficientes renais foi de 9,2 (EPM=0,38), inferior ao dos doentes com DFG>82 ml/min/1,73m^2 [9,8 (EPM=0,24)], embora a diferença não seja significativa (p=0,22). Estes dois valores são, no entanto, ambos significativamente inferiores aos do grupo-controlo [11,8 (EPM=0,73); p<0,05].

5.8. NAIC E BMAX EM DOENTES SOB CONTRACEPÇÃO HORMONAL E EM DOENTES SUBMETIDOS A NEFRECTOMIA UNILATERAL

Apesar de retirados da análise global, pela possível interferência destes factores na regulação da tensão arterial, os resultados do NaIc e do BMax, nestes doentes não mostraram diferenças significativas relativamente à restante população investigada.

Permaneceram significativas as diferenças do BMax entre o grupo-controlo e, respectivamente, a população com rim único e sob contraceptivos hormonais.

5.9. ESTUDO DE INTERDEPENDÊNCIA DO NaIc E DA BOMBA DE SÓDIO COM OUTRAS VARIÁVEIS

5.9.1. Na população total

No Quadro 3.66 objectivam-se os resultados do estudo de correlação entre NaIc e BMax e outros factores com possível associação ou dependência em relação àquelas variáveis.

Com a excepção da correlação negativa entre NaIc e BMax não se observou nenhuma outra com significado estatístico.

A análise isolada dos grupos I e II também não permitiu obter resultados significativos, nomeadamente, em relação com a idade e a duração da doença, os únicos factores que distinguem os dois grupos.

Quadro 3.66 - **Coeficientes de correlação entre NaIc e BMax *versus* grau de cicatriz, TA, DFG e ARP. População total**

VARIÁVEL	*NaIc(mmol/l) (n=130)*	*Bmax(nmol/l) (n=129)*
NaIc	-	-0,64*
Grau de cicatriz	0,12	-0,11
TAS (SDS)	0,14	-0,09
TAD (SDS)	0,11	-0,11
DFG (ml/min/1,73m^2)•	-0,07	0,09
EFNa (%)	0,08	-0,01
ARP (SDS)	0,04	-0,10

** p<0.001; • n=112*

5.9.2. **Nos doentes hipertensos**

Em contrapartida, na análise exclusiva dos doentes HT obtiveram-se os coeficientes de correlação apontados no Quadro 3.67.

Quadro 3.67 - **Doentes hipertensos: coeficientes de correlação entre NaIc e BMax *versus* grau de cicatriz, TA, DFG, EFNa e ARP**

VARIÁVEL	*NaIc(mmol/l) (n=22)*	*Bmax(nmol/l) (n=22)*
NaIc	-	-0,64**
Grau de cicatriz	0,45*	-0,52*
TAS (SDS)	0,43*	-0,42*
TAD (SDS)	-0,07	-0,25
DFG (ml/min/1,73m^2)•	0,27	0,14
EFNa (%)	0,10	0,03
ARP (SDS)	-0,48*	0,18

** p<0.05. ** p<0,001; • n=17*

Nas Figs. 26 e 27 objectivam-se, diagramaticamente, as correlações entre grau de NR, NaIc e BMax.

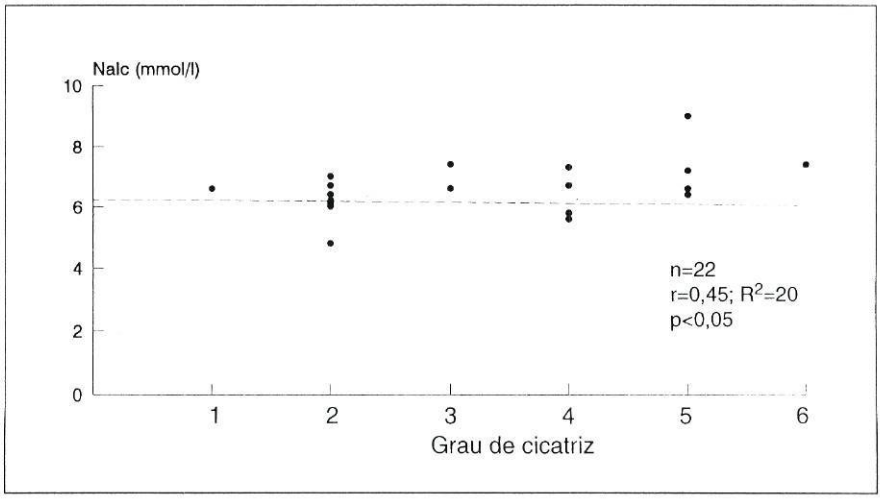


Fig. 26 - Doentes HT: correlação entre grau de cicatriz e Nalc. A linha tracejada representa a média da população-controlo.

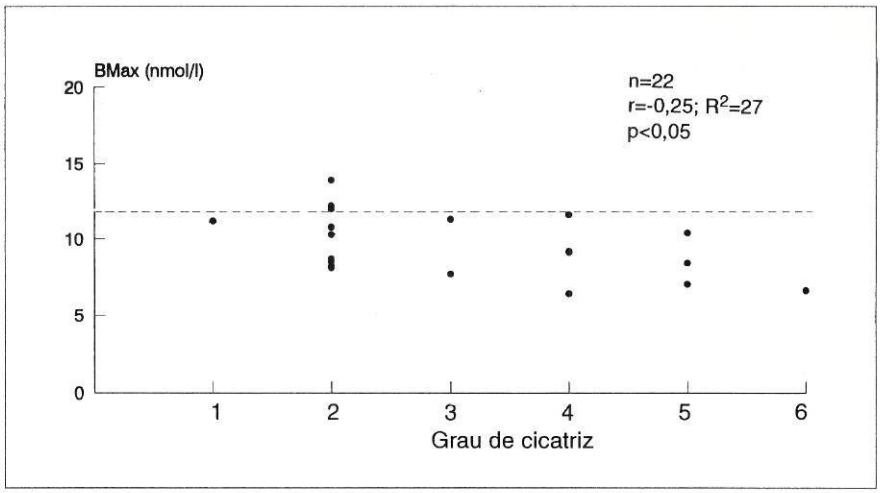


Fig. 27 - Doentes HT: correlação entre grau de cicatriz e BMax. A linha tracejada representa a média da população-controlo.

Os resultados da correlação entre TAS e grau de cicatriz (r=0,51; p<0,01) e entre TAD e idade (r=0,39; p<0,05) obtidos nesta população, foram anteriormente sublinhados (Quadro 3.33).

O estudo de regressão linear múltipla *stepwise* da variação do Nalc (variável dependente) em função das variáveis contidas no Quadro 3.67 permitiu concluir que a ARP contribui com 23% do total de 44% de R^2 sendo os restantes 21% devidos ao grau de cicatriz (20%) e ao conjunto das outras variáveis (1%). Este modelo apresentou um valor F de 4,788 (p=0,01).

A análise idêntica para o BMax (variável dependente) permitiu obter um R^2 total de 32% dependendo 27% do grau de cicatrização, 3% da ARP e 2% das restantes variáveis. Este modelo atinge apenas significado estatístico marginal, com um valor de F de 2,798 (p=0,06).

5.9.3. **Nos doentes com insuficiência renal**

Foi efectuado um estudo semelhante ao dos HT na população de 36 doentes com IR.

Para além da correlação negativa (r=-0,67; p=0,0001) entre Nalc e BMax os resultados não evidenciaram qualquer correlação com significado estatístico entre aquelas variáveis e os factores da função renal investigados.

6. "MICROALBUMINÚRIA"

6.1. POPULAÇÃO

Na avaliação da excreção urinária de albumina (EUA) foi possível estudar 145 (93%) da totalidade da amostra populacional de 156 doentes. Os onze restantes recusaram-se a colaborar na colheita de urina de 24 horas ou forneceram amostras incompletas ou incorrectamente colhidas que foram rejeitadas. Estes pertenciam na sua maioria ao grupo I. Todavia, não foi encontrada diferença significativa nas características clínicas e no grau de nefropatia entre os doentes que não procederam a recolha de urina e os restantes.

Os 5 doentes com rim único foram eliminados da análise global dos resultados, sendo os seus dados apresentados no final do subcapítulo da proteinúria tubular. A subamostra fica, como tal, limitada a 140 indivíduos, 71 do grupo I e 69 do grupo II.

De acordo com o enunciado na metodologia apresentam-se os resultados dos cálculos, para cada doente, da relação entre as concentrações urinárias de albumina e creatinina (AU/CU, mg/mmol) e do débito de EUA por unidade de tempo e com correcção para a superfície corporal (DEUA, $\mu g/min/1,73m^2$).

Os resultados foram comparados com os de 46 indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, com idades sobreponíveis.

6.2. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DA RELAÇÃO AU/CU E DO DEUA NOS GRUPOS I E II, NA POPULAÇÃO TOTAL E NO GRUPO-CONTROLO

Os resultados das médias geométricas e dos limites mínimo e máximo observados para a AU/CU e o DEUA encontram-se expostos no Quadro 3.68.

Quadro 3.68 - **AU/CU (mg/mmol) e DEUA ($\mu g/min/1,73m^2$): média geométrica (limites), nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo**

	(n)	*AU/CU (mg/mmol)*	*DEUA ($\mu g/min/1,73m^2$)*
GRUPO I	(71)	0,90 (0,13-9,73)*	6,82 (0,93-86,7)*
GRUPO II	(69)	1,05 (0,11-44,31)*	7,02 (0,20-335,3)*
TOTAL	(140)	0,97 (0,11-44,31)*	6,92 (0,20-335,3)*
CONTROLO	(46)	0,33 (0,06-2,50)	1,66 (0,18-18,06)

** $p<0,001$ versus grupo-controlo (teste t)*

Salienta-se, de novo, os resultados semelhantes nos grupos I e II.

A correlação entre o DEUA por minuto com correcção para a superfície corporal mostrou um elevado coeficiente com a razão albumina/creatinina, quer na população total quer no grupo-testemunha, como se mostra nas Figs. 28 e 29. Assim, para simplificar a apresentação dos resultados, nas análises seguintes de interdependência com outras variáveis, opta-se pelo estudo apenas da AU/CU.

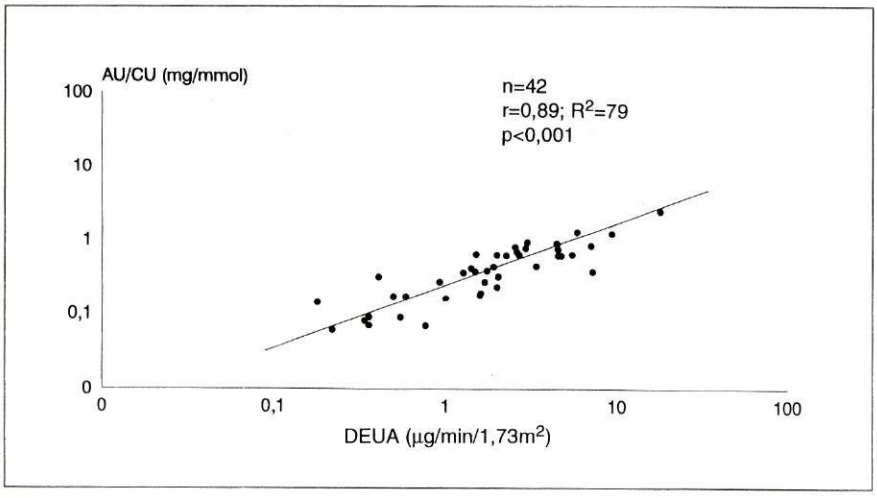


Fig. 28 - Correlação entre AU/CU e DEUA (escala logarítmica) na população-controlo.

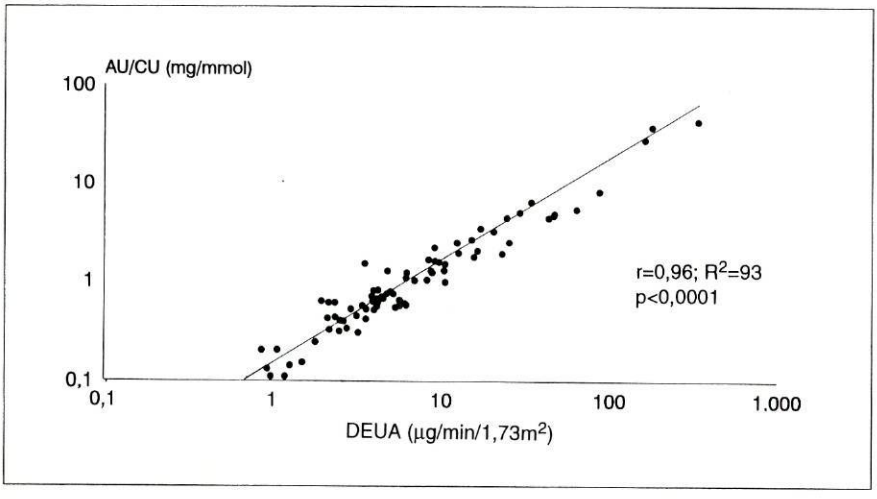


Fig. 29 - Correlação entre AU/CU e DEUA (escala logarítmica). População total (n=129).

Na população normal, a média geométrica da AU/CU, no sexo feminino, não foi significativamente diferente da observada no sexo masculino. No total de doentes, a média geométrica (limites) do sexo feminino foi de 0,85 (0,11-9,73) mg/mmol, inferior ao sexo masculino [1,17 (0,11-44,3) mg/mmol], mas sem significado estatístico (p=0,07). As diferenças mais

evidentes entre os dois sexos situam-se nos graus mais avançados de nefropatia (Fig.30).

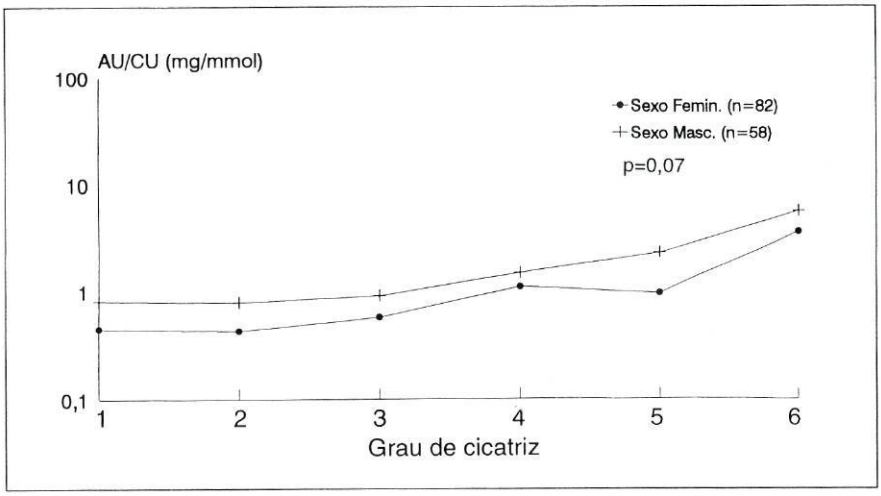


Fig. 30 - AU/CU: média geométrica por sexo e graus de cicatriz.

Na NR bilateral evidenciou-se uma albuminúria muito superior ao atingimento unilateral [1,47 (0,13-44,3) *versus* 0,70 (0,11-4,85) mg/mmol; p=0,001].

Estes resultados são concordantes nos grupos I e II.

6.3. ESTUDO DE INTERDEPENDÊNCIA ENTRE AU/CU E OUTRAS VARIÁVEIS

Não foi encontrada correlação significativa entre AU/CU e idade nem na população total (Fig.31) nem na análise isolada de cada grupo. No grupo-controlo encontrou-se uma correlação negativa sem significado estatístico (r=-0,21; p=0,16).

A relação entre AU/CU e grau de cicatrização renal representa-se graficamente na Fig.32 onde os resultados estão ajustados para o sexo, a idade e o DFG. Em cada grau de NR está representada a média geométrica do grupo e as linhas tracejadas representam a média geométrica e o limite superior registado na população-testemunha. Em todos os graus de NR a

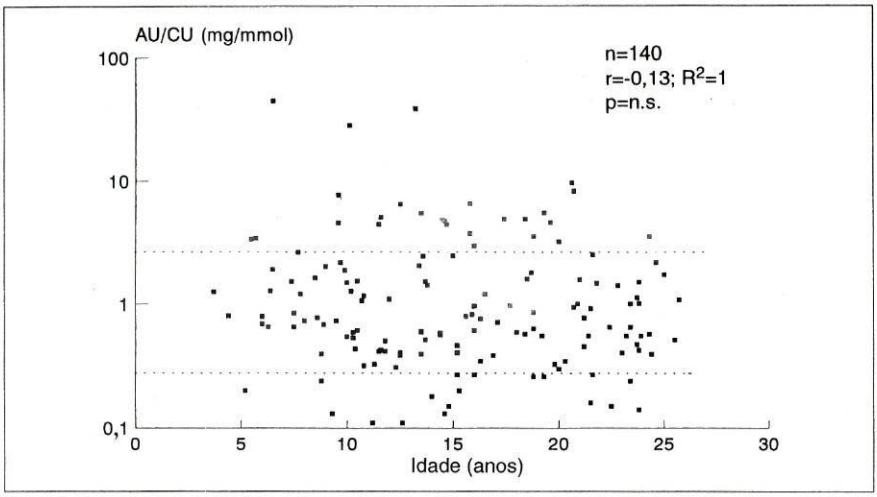


Fig. 31 - AU/CU: Distribuição pontual, por idade, na amostra populacional. As linhas tracejadas representam a média geométrica e o limite superior do normal.

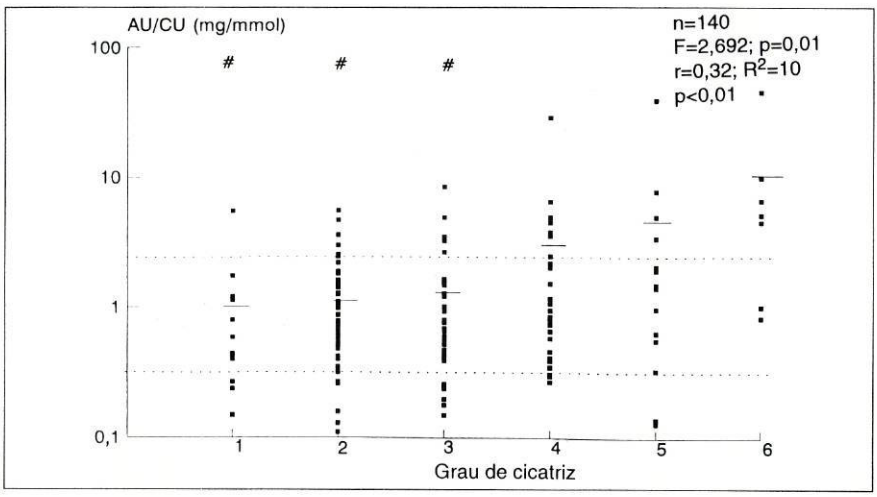


Fig. 32 - AU/CU: Distribuição pontual e média geométrica por grau de cicatriz. As linhas tracejadas representam a média geométrica e o limite superior do normal (#p<0,05 vs 4,5 e 6).

média geométrica é significativamente superior à do grupo-controlo. As médias dos grupos 1, 2 e 3 são significativamente inferiores às dos 4, 5 e

6. As anotações estatísticas referem-se ao estudo por ANOVA e à correlação de Spearman.

A correlação fortemente negativa entre DFG e AU/CU pode observar-se na Fig. 33.

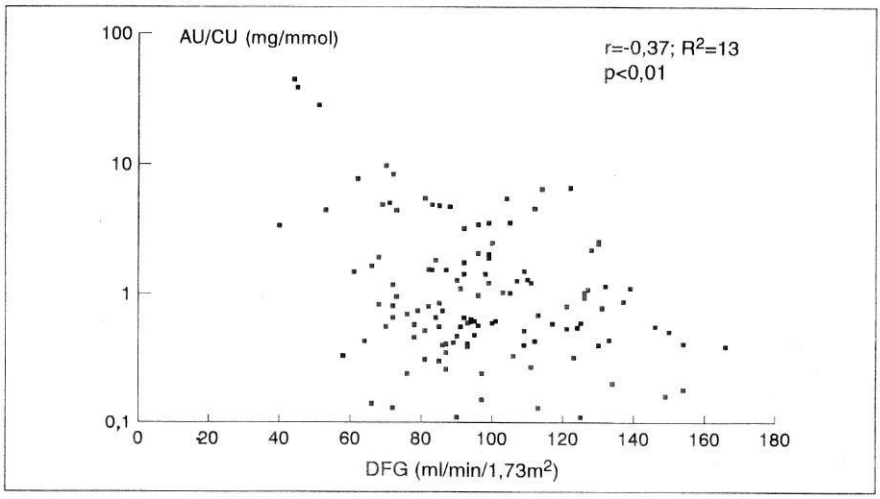


Fig. 33 - Correlação entre AU/CU (escala logarítmica) e DFG na amostra populacional (n=124)

O estudo de correlação com outras variáveis, designadamente, TA, ARP, EFNa, NaIc, BMax, peso e estatura, não mostrou resultados significativos.

A importância relativa das variáveis descritas - independentes - na grandeza de AU/CU - variável dependente - apresenta-se no modelo de regressão linear múltipla *stepwise* do Quadro 3.69.

Quadro 3.69 - **Regressão linear múltipla da AU/CU (mg/mmol) com a idade, grau de cicatriz e DFG. População total (n=140)**

Variável dependente	***Variável independente***	***Coeficiente estimado***	***valor de t***	***R***	***R^2***	***F***
AU/CU	Idade	0,21	0,77	0,45	21	8,17**
	Grau de cicatriz	0,11	3,34**			
	DFG	0,00	-2,37*			

**p=0.01 ; **p<0.01. R - coeficiente de correlação múltipla; R^2 - percentagem de variância explicada; F - valor F da análise de variância da regressão*

O grau de cicatriz contribui para cerca de 14% de R^2 e o DFG com os restantes 7%. A idade contribui com menos de 1%. As restantes variáveis não foram aceites pelo modelo.

6.4. DOENTES COM RELAÇÃO AU/CU ELEVADA

Como descrito na metodologia, considerou-se anormal um valor de AU/CU acima do limite superior obtido no estudo da população-controlo.

O número de doentes que preenche este critério descreve-se no Quadro 3.70.

Quadro 3.70 - **AU/CU elevada: Grupos I e II e população total**

	(N)	*AU/CU > 2,5mg/mmol n (%)*	*AU/CU ≤ 2,5mg/mmol n (%)*	χ^2	*p*
GRUPO I	(71)	15 (21)	56 (79)	0,07	0,93
GRUPO II	(69)	14 (20)	55 (80)		
TOTAL	(140)	29 (21)	111 (79)		

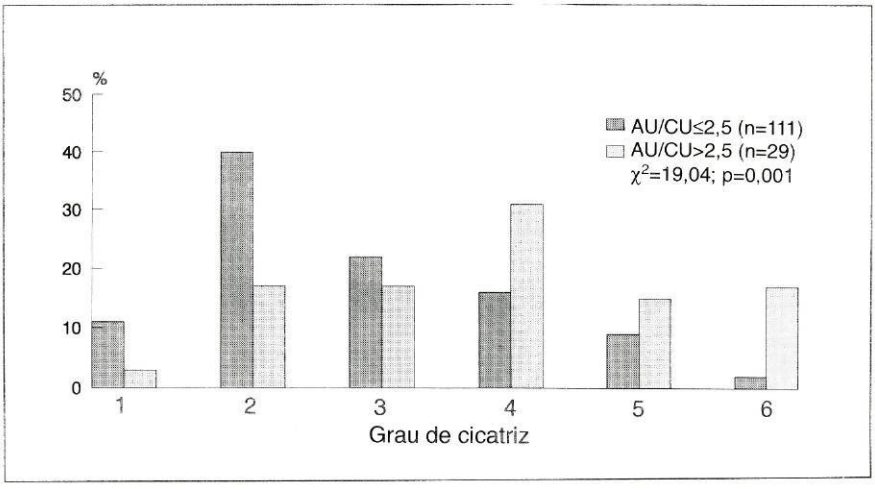


Fig. 34 - AU/CU: percentagem de doentes com AU/CU elevada (> 2,5 mg/mmol) e normal (≤ 2,5 mg/mmol), por graus de cicatriz, na amostra populacional (n=140).

A percentagem de doentes com albuminúria anormal por grau de cicatriz encontra-se representada na Fig.34. O número por graus ligeiro moderado e grave de NR, foi de, respectivamente, 6 em 62 (10%), 14 em 57 (26%) e 11 em 31 (35%), χ^2=6,06; p=0,04).

As características clínicas e de função renal dos dois grupos resumem-se no Quadro 3.71.

Quadro 3.71 - **Características dos doentes com AU/CU elevada (>2,5mg/ /mmol) e normal. Resultados expressos em média (EPM)**

	AU/CU > 2,5mg/mmol (n=29)	*AU/CU ≤ 2,5mg/mmol (n=111)*	*p*
Sexo F (%)/**M** (%)	11 (38)/18 (62)	71 (64)/40 (36)	0,02*
Idade de diagnóstico (anos)	2,17 (0,44)	2,58 (0,20)	0,39
Idade (anos)	14,60 (0,93)	15,10 (0,54)	0,63
Seguimento (anos)	12,40 (0,92)	12,50 (0,54)	0,90
NR unilateral/bilateral (%)	9 (31)/20(69)	70 (63)/41 (37)	0,002*
Grau de cicatriz	3,80 (0,26)	2,90 (0,12)	0,001
DFG(ml/min/1,73m^2)•	82,20 (5,03)	100,40 (2,37)	<0,001
CrP (µmol/l)	78,10 (4,92)	66,40 (1,50)	0,003

** estudo por χ^2, restante análise por ANOVA: EPM-erro padrão da média; • n=124*

A comparação dos valores de TA, ARP e EFNa não permitiu observar diferenças entre os grupos com e sem albuminúria.

6.5. AU/CU EM DOENTES HIPERTENSOS

Na população de doentes HT só 4 em 26 (15%) tinham simultaneamente albuminúria elevada, um valor semelhante ao registado entre os NT [25 em 114 (21%); χ^2=0,22; p=0,63]. A média geométrica da relação AU/CU foi semelhante nos dois grupos (1,0 mg/mmol nos HT *versus* 0,85 mg/mmol nos NT; p=0,79).

Ainda no grupo de HT, a correlação entre AU/CU e os valores de TAS ou TAD, em SDS, não foi significativa, com r=0,01 (p=0,94) e r=0,01 (p=0,94), respectivamente.

6.6. AU/CU EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Em contrapartida, nos doentes com IR (DFG≤82ml/min/1,73m^2) constatou-se uma prevalência significativamente maior de AU/CU elevada [12 em 34 (35%)] em comparação com o grupo de função renal normal [13 em 90 (14%)] (χ^2=5,43; p=0,01).

Na análise inversa, nos 25 doentes com albuminúria elevada e com resultado de DFG disponível, 12 em 25 (48%) tinham DFG abaixo de 82 ml/min/1,73m^2, enquanto no grupo com excreção normal se registaram 22 em 99 (22%) (χ^2=5,43; p=0,01). Do mesmo modo, a média geométrica da AU/CU nos doentes com e sem deterioração da função foi de, respectivamente, 1,51 e 0,83 mg/mmol (p=0,005).

Na classificação da NR em graus ligeiro, moderado e grave nos 34 doentes IR com determinação de AU/CU, verificou-se que 1 em 5 doentes do grau ligeiro, 4 em 17 do moderado e 7 em 12 do grave, tinham AU/CU acima do limite normal (χ^2=4,33; p=0,11).

Nas Figs. 35 e 36 mostra-se a correlação entre AU/CU e DFG e entre AU/CU e grau de NR nos doentes IR. Deve realçar-se que para valores de DFG abaixo do limiar da normalidade a correlação entre DFG e AU/CU se mantém, perdendo-se a da AU/CU com o grau de cicatriz.

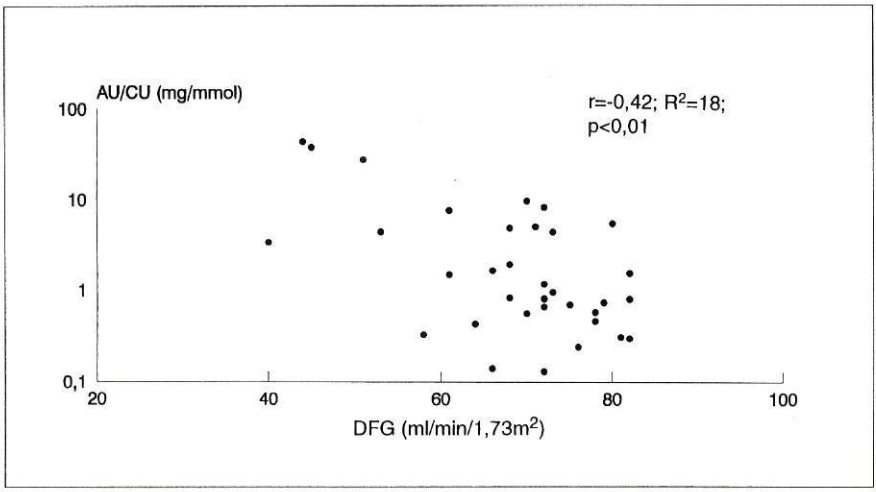


Fig. 35 - Correlação entre AU/CU (escala logarítmica) e DFG nos doentes com DFG≤82 ml/min/1,73 m^2 (n=34).

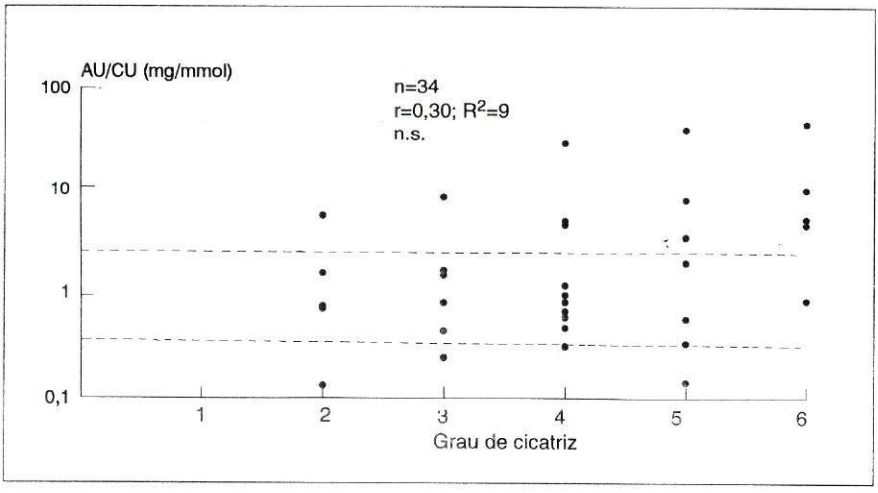


Fig. 36 - Correlação entre AU/CU e grau de cicatriz nos doentes com DFG≤82 ml/min/1,73 m². As linhas tracejadas representam a média geométrica e o limite superior do normal.

7. PROTEINÚRIA TUBULAR - EXCREÇÃO URINÁRIA DA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO RETINOL

7.1. POPULAÇÃO

A determinação da concentração urinária da proteína de ligação ao retinol (PLR) só foi possível, por razões técnicas, em 131 (84%) da totalidade dos doentes, ou 131 (90%) dos 145 em que foram obtidas colheitas de urina de 24 horas correctas.

A comparação das características clínicas e de função renal dos doentes com e sem avaliação de PLR não evidenciou diferenças significativas.

À semelhança do critério adoptado anteriormente, os resultados dos 5 doentes com rim único foram excluídos da análise global mostrando-se os seus dados no final deste subcapítulo. A subamostra fica assim, nesta análise inicial, limitada a 126 indivíduos, 67 do grupo I e 59 do grupo II.

Como determinado na metodologia, calculou-se, para cada doente, a relação entre a concentração urinária de PLR e de creatinina (PLRU/CU, µg/mmol) comparando-se os resultados com os de 46 indivíduos saudáveis

de ambos os sexos e idades semelhantes, nos quais foi também avaliada a relação AU/CU.

7.2. ESTUDO DESCRITIVO E COMPARATIVO DA RELAÇÃO PLRU/ /CU NOS GRUPOS I E II, NA POPULAÇÃO TOTAL E NO GRUPO- -CONTROLO

Os resultados das médias geométricas e dos limites mínimo e máximo observados para a relação PLRU/CU (µg/mmol) encontram-se expostos no Quadro 3.72.

Quadro 3.72 - **PLRU/CU (µg/mmol): média geométrica (limites) nos grupos I e II, na população total e no grupo-controlo**

	(n)	*Média geométrica*	*Limites*	*p*
GRUPO I	(67)	3,0	0,30-250,6	0,05*
GRUPO II	(59)	5,18	0,20-301,7	0,001*
TOTAL	(126)	3,88	0,20-301,7	0,01*
CONTROLO	(46)	2,36	0,13-12,9	

** versus grupo-controlo (teste t)*

Na população normal, a média geométrica (limites) da PLRU/CU no sexo feminino não foi significativamente diferente da observada no sexo masculino. Em contrapartida, entre os doentes a média geométrica do sexo feminino foi de 2,95 (0,30-27,51) µg/mmol, muito inferior ao sexo masculino [5,37 (0,20-301,7) µg/mmol] (p=0,008). Tal diferença constata-se, sobretudo, nos graus mais avançados de NR (Fig. 37).

Os doentes com NR unilateral demonstraram valores médios de PLRU/CU de 2,63 (0,30-14,90) µg/mmol, significativamente inferiores aos constatados na doença bilateral [5,88 (0,20-301,7) µg/mmol] (p=0,0001).

7.3. ESTUDO DE INTERDEPENDÊNCIA DA PLRU/CU COM OUTRAS VARIÁVEIS

Nas Figs. 38 e 39 representa-se o diagrama das correlações, em escala

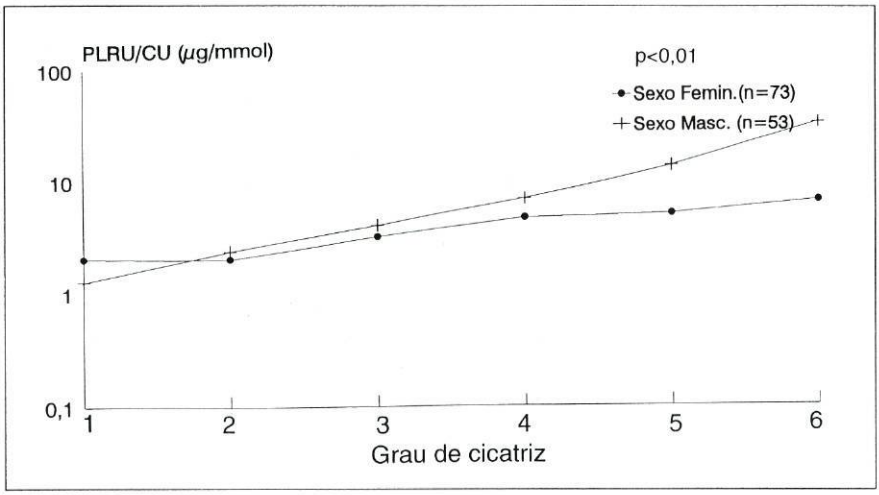


Fig. 37 - PLRU/CU: média geométrica por sexos e graus de cicatriz.

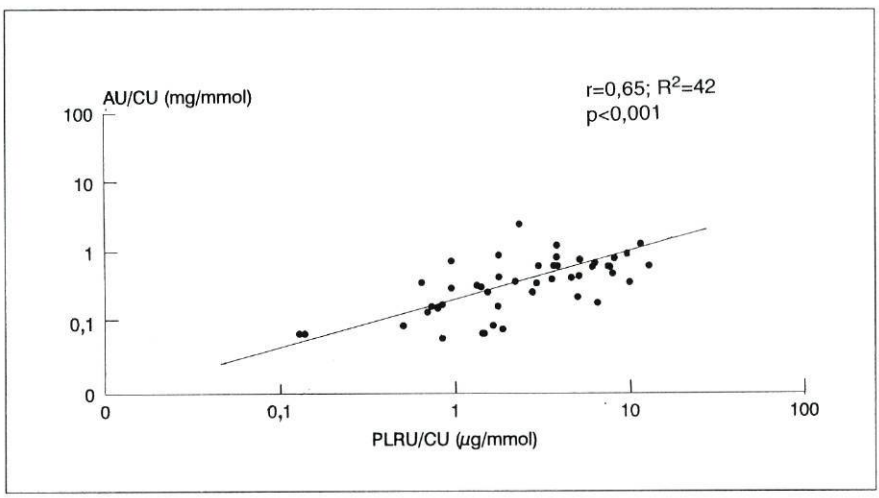


Fig. 38 - Correlação entre AU/CU e PLRU/CU (escala logarítmica) na população-controlo (n=46).

logarítmica, entre AU/CU e PLRU/CU no grupo-controlo e na população total com NR.

A correlação entre PLRU/CU e idade foi negativa (r=-0,40; p=0,008) no

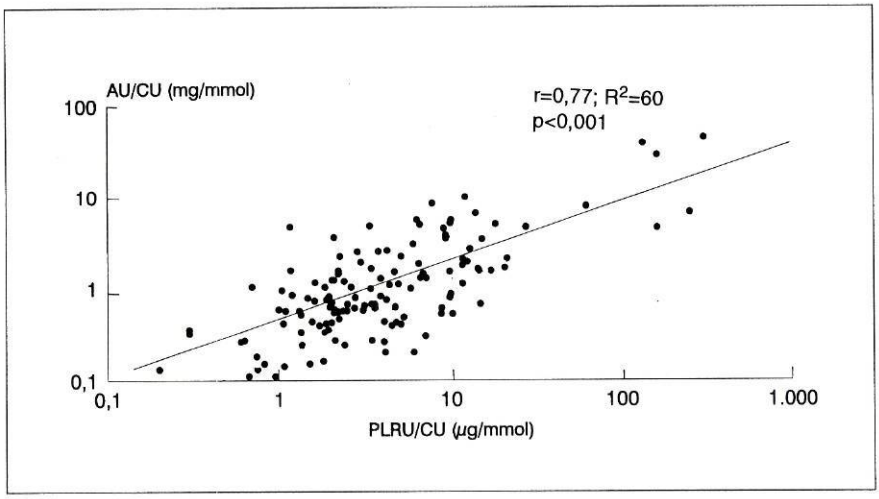


Fig. 39 - Correlação entre AU/CU e PLRU/CU (escala logaritmica) na amostra populacional (n=126).

grupo-controlo e também, embora menos acentuada, na população de NR (r=-0,29; p=0,01).

Na Fig. 40 evidenciam-se as distribuições pontuais de PLRU/CU por grau de cicatriz com resultados ajustados para o sexo, a idade e o DFG. Em cada grau de cicatriz está representada a média geométrica de cada grupo e as linhas tracejadas referem-se à média geométrica e ao limite superior observado na população-controlo. As diferenças entre os graus 1, 2 e 3 são significativas em relação aos graus 4, 5 e 6. Estes últimos situam-se também significativamente acima dos valores normais. As anotações estatísticas referem-se ao estudo por ANOVA e à correlação de Spearman.

A correlação entre DFG e PLRU/CU foi negativa como se pode observar na Fig. 41.

O estudo de correlação com outras variáveis quer clínicas quer laboratoriais, não permitiu obter coeficientes com significado estatístico.

No modelo de regressão linear múltipla *stepwise* progressivo do Quadro 3.73 demonstra-se que, quando analisada em conjunto com o grau de cicatriz e com o DFG no conjunto das variáveis independentes, a idade deixa de ter relação significativa com a variável dependente PLRU/CU.

O grau de cicatriz contribui para cerca de 18% de R^2 e o DFG com os restantes 6%. A idade contribui com menos de 1%.

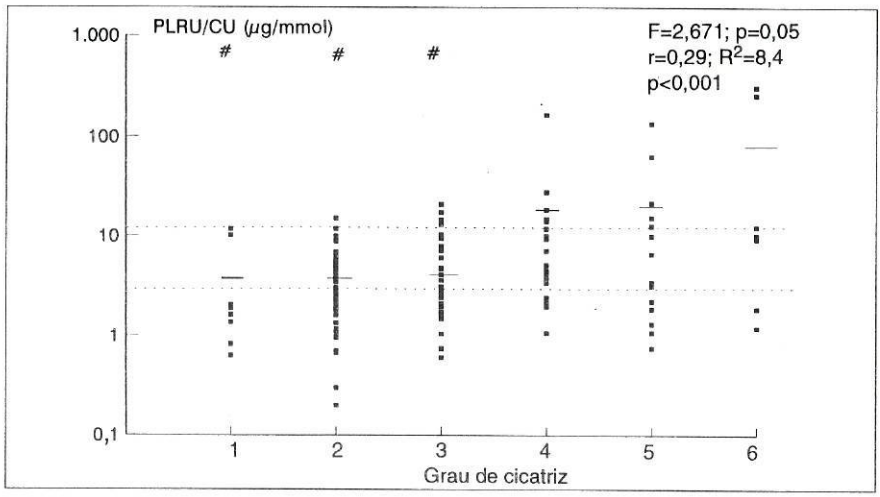


Fig. 40 - PLRU/CU: Distribuição pontual e média geométrica por graus de cicatriz (n=126). As linhas tracejadas representam a média geométrica e o limite superior do normal. (#p<0,05 vs 4, 5 e 6).

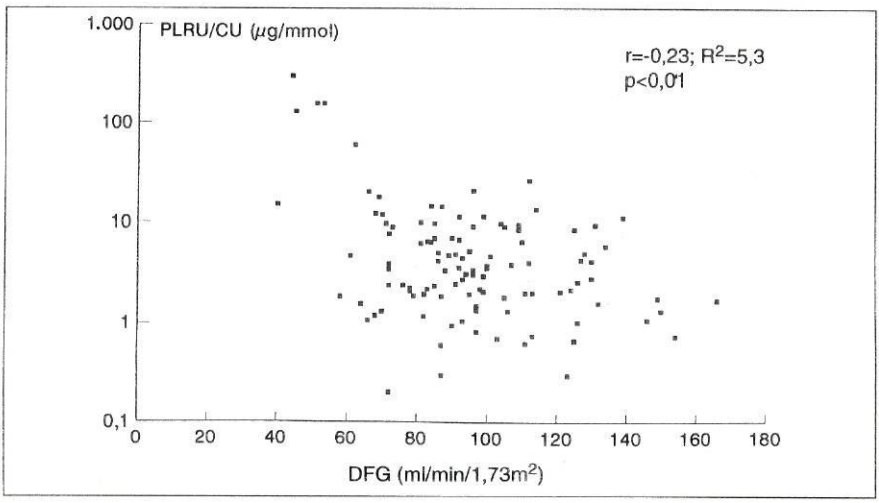


Fig. 41 - Correlação entre PLRU/CU (escala logarítmica) e DFG na amostra populacional (n=110).

Quadro 3.73 - **Regressão linear múltipla da PLRU/CU com a idade, grau de cicatriz e DFG. População total (n=126)**

Variável dependente	*Variável independente*	*Coeficiente estimado*	*valor de t*	*R*	R^2	*F*
PLRU/CU	Idade	0,00	0,19	0,48	24	8,48**
	Grau de cicatriz	0,12	3,21**			
	DFG	-0,00	-2,21*			

**p<0,05; **p<0,01. R - coeficiente de correlação múltipla; R^2 - percentagem de variância explicada; F - valor F da análise de variância da regressão*

7.4. DOENTES COM PLRU/CU ELEVADA

Os detalhes dos doentes com PLRU/CU situada acima do limite superior da população-controlo (12,9 µg/mmol) estão discriminados nos Quadros 3.74 e 3.75.

Quadro 3.74 - **PLRU/CU elevada: grupos I e II e população total**

	(N)	*PLRU/CU>12,9 µg/mmol n (%)*	*PLRU/CU≤12,9 µg/mmol n (%)*	χ^2	*p*
GRUPO I	(67)	5 (7)	62 (93)	1,86	0,17
GRUPO II	(59)	10 (17)	49 (83)		
TOTAL	(126)	15 (12)	111 (88)		

As características clínicas e de função renal dos dois grupos resumem-se no Quadro 3.75.

A comparação dos valores de TA, ARP, EFNa, não permitiu observar diferenças entre os grupos com e sem elevação de PLRU/CU.

O número de doentes com PLRU/CU elevada por graus ligeiro, moderado e grave de NR, foi de, respectivamente, 1 em 54 (2%), 8 em 51 (16%) e 6 em 21 doentes (35%) (χ^2=8,8; p=0,01).

Quadro 3.75 - **Características dos doentes com PLRU/CU elevada (>12,9 μg/ /mmol) e normal. Resultados expressos em média (EPM)**

	PLRU/CU>12,9 μg/mmol (n=15)	*PLRU/CU≤12,9 μg/mmol (n=111)*	*p*
Sexo F (%)/M (%)	4 (27)/11 (73)	69 (62)/42 (38)	0,01*
Idade de diagnóstico (anos)	1,93 (0,67)	2,47 (0,20)	0,38
Idade (anos)	11,00 (0,99)	15,80 (0,53)	0,001
Seguimento (anos)	9,10 (1,12)	13,30 (0,52)	0,001
NR unilateral/bilateral (%)	2 (13)/13 (87)	66 (59)/45 (41)	<0,001*
Grau de cicatriz	4,26 (0,28)	2,93 (0,12)	<0,001
DFG (ml/min/1,73m²)•	74,30 (7,44)	98,60 (2,31)	<0,001
CrP (μmol/l)	80,00 (7,77)	68,50 (1,59)	0,02

** estudo por χ^2, restante análise por ANOVA; • n=110*

7.5. PLRU/CU EM DOENTES HIPERTENSOS

Dos 23 doentes HT com doseamento de PLR, só 3 (13%) tinham PLRU/ /CU elevada, sem diferença significativa dos doentes NT em que 12 em 103 (12%) tinham também PLRU/CU elevada (p=0,85, teste de Fisher). Registe-se ainda que a média geométrica da relação PLRU/CU foi sobreponível nos doentes HT e NT (3,23 *versus* 2,95 μg/mmol, respectivamente; p=0,73).

Ainda no grupo de HT, a correlação entre PLRU/CU e os valores de TAS ou TAD, em SDS, não foi significativa, com r=0,10 (p=0,54) e r=0,13 (p=0,46), respectivamente.

7.6. PLRU/CU EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Paralelamente, nos doentes com IR, observou-se um número significativamente superior de doentes com PLRU/CU elevada, em contraste com os de função conservada [8 em 31 (26%) *versus* 6 em 79 (8%); p=0,02, teste de Fisher].

No grupo de IR o número de doentes com PLRU/CU elevada por graus ligeiro moderado e grave de NR foi de, respectivamente, 0 em 4, 4 em 15 e 4 em 12 (χ^2=1,75; p=0,41).

É também de sublinhar que a média geométrica da relação PLRU/CU foi significativamente superior nos doentes com redução do DFG (4,89 µg/mmol *versus* 2,75 µg/mmol; p=0,01). Oito dos 14 doentes (57%) com PLRU/CU alta e com avaliação de DFG disponível, apresentavam valor inferior a 82 ml/min/1,73m^2, em contraste com 23 (24%) dos 96 que mantinham PLRU igual ou abaixo do limite superior do normal (p=0,02).

Nas Figs. 42 e 43 mostra-se a correlação entre PLRU/CU e DFG e entre PLRU/CU e grau de NR nos doentes IR. Deve realçar-se que para valores de DFG abaixo do limiar da normalidade a correlação entre DFG e PLRU/CU mantém-se, perdendo-se a da PLRU/CU com o grau de cicatriz. Estes

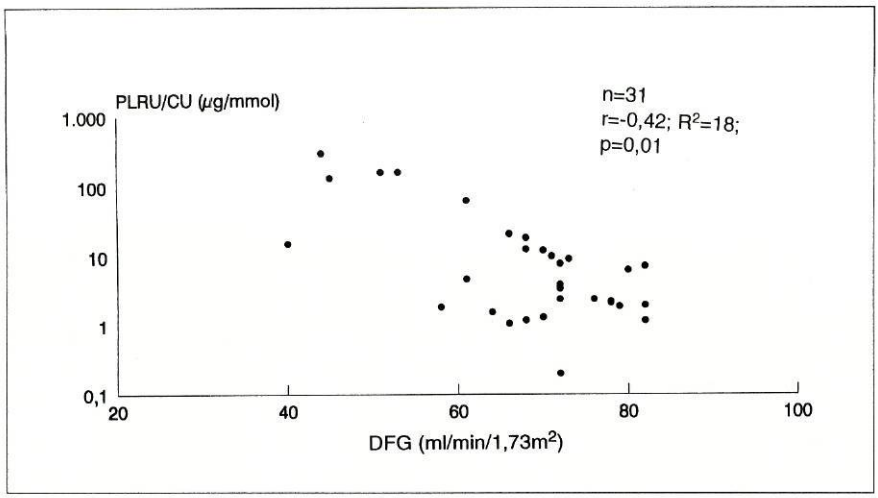


Fig. 42 - Correlação entre PLRU/CU (escala logarítmica) e DFG nos doentes com DFG≤82 ml/min/1,73m^2.

resultados são semelhantes aos observados para a AU/CU.

Aponta-se ainda que 11 doentes tinham simultaneamente AU/CU e PLRU/CU elevadas, correspondendo, respectivamente, a 41% e 73% dos doentes com AU/CU e PLRU/CU aumentadas. Um destes doentes não tinha avaliação do DFG. Dos 10 restantes, 8 (80%) tinham um DFG que variou entre os 40 e os 68 (média 45) ml/min/1,73m^2. Os outros dois tinham 100 e 80 ml/min/1,73m^2 de DFG, respectivamente.

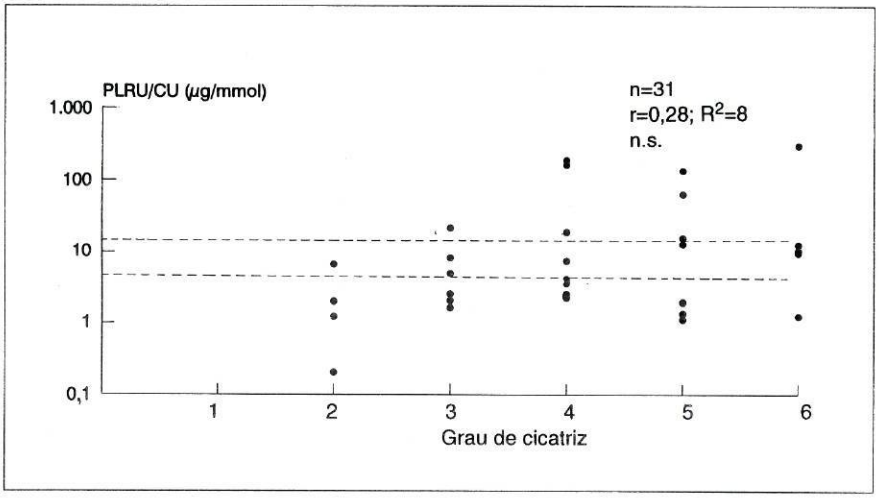


Fig. 43 - Correlação entre PLRU/CU e grau de cicatriz nos doentes com DFG≤82 ml/min/1,73 m². As linhas tracejadas representam a média geométrica e o limite superior do normal.

7.7. AU/CU, PLRU/CU E NEFRECTOMIA UNILATERAL

Nos 5 doentes submetidos a nefrectomia unilateral, com rim contralateral normal em todos excepto no doente nº 85, o estudo de AU/CU e PLRU/CU permitiu observar que a PLRU/CU estava elevada em dois casos com AU/CU muito acima da média normal (Quadro 3.76). Outros detalhes destes doentes foram anteriormente apresentados (Quadros 3.36, 3.53, 3.60).

Quadro 3.76 - **Nefrectomia unilateral: Características do DFG, AU/CU e PLRU/CU (n=5)**

Doente nº	*Sexo*	*CrP (µmol/l)*	*DFG (ml/min/1,73m²)*	*AU/CU (mg/mmol)*	*PLRU/CU (µg/mmol)*
3	F	106	NE	0,2	4,1
43	F	68	97	1,5	14,2
69	M	82	81	1,5	17,2
85	F	89	NE	0,5	10,2
146	F	52	85	0,3	2,1

NE - não efectuado

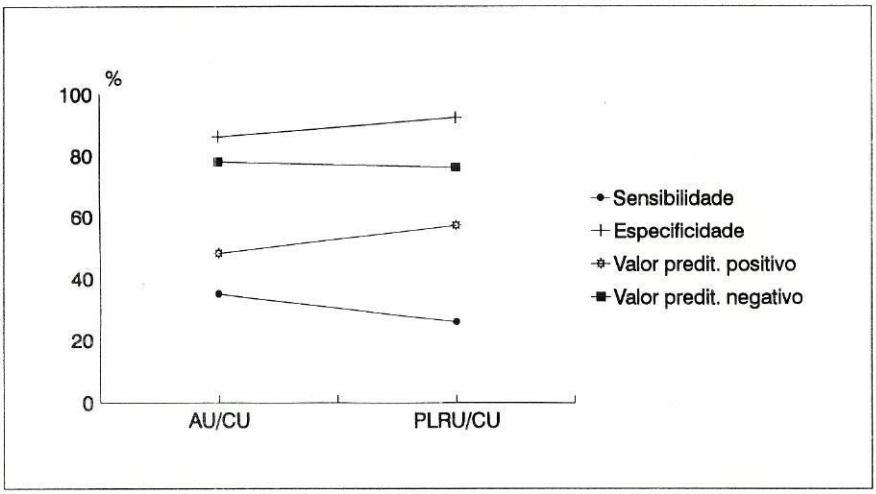


Fig. 44 - Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo em função do DFG (≤ ou> 82 ml/min/ 1,73 m²), da AU/CU (≤ 2,5 ou > 2,5 mg/ /mmol) e da PLRU/CU (≤12,9 ou >12,9 µg/mmol).

7.8. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS

Na Fig.44 estão representados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos do DFG ≤ 82 ou > 82 ml/min/ 1,73m², tendo por base os valores de AU/CU ≤ 2,5 ou > 2,5 mg/mmol e da PLRU/CU≤12,9 ou >12,9 µg/mmol.

8. RISCO RELATIVO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E INSUFICIÊNCIA RENAL

8.1. RISCO RELATIVO DE HTA

Estudou-se, por análise de regressão linear logística múltipla com o método *forward stepwise*, a relação entre a variável dependente, dicotómica, ter *versus* não ter HTA e as múltiplas variáveis clínicas, morfológicas e laboratoriais anteriormente equacionadas e introduzidas no modelo como independentes. Os resultados resumem-se no Quadro 3.77.

Quadro 3.77 - **Regressão linear logística da variável HTA (ter *versus* não ter) em função de variáveis clínicas, morfológicas e laboratoriais**

Variável independente	*n (%)*	*RR*	*IC 95%*	*p*
Idade do diagnóstico:				
≤ 1 ano	59 (38)	1,0		
> 1 ano	97 (62)	3,6	0,91-9,61	0,02

RR - risco relativo; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

As restantes variáveis consideradas durante o procedimento *stepwise* mas rejeitadas pelo modelo foram: sexo, grau de cicatriz (ligeiro, moderado e grave), IR (ter *versus* não ter), história familiar de HTA essencial (*scores* 1 a 3), idade, tempo de seguimento, ARP (SDS), CrP, EFNa, DFG, NaIc, BMax, AU/CU e PLRU/CU. Na análise da população feminina foi tida em conta a variável contraceptivo oral (tomar *versus* não tomar) que não alterou o significado estatístico do modelo apresentado.

8.2. RISCO RELATIVO DE INSUFICIÊNCIA RENAL

Os resultados de estudo idêntico adoptando como dependente a variável dicotómica ter *versus* não ter IR, exprimem-se no Quadro 3.78.

Quadro 3.78 - **Regressão linear logística da variável insuficiência renal (ter *versus* não ter) em função de variáveis clínicas, morfológicas e laboratoriais**

Variável independente	*n (%)*	*RR*	*IC 95%*	*p*
Grau de cicatriz:				
Ligeiro	52 (40)	1,0		
Moderado	58 (43)	2,2	1,09-10,31	0,002
Grave	22 (17)	8,2	2,51-41,09	

RR - risco relativo; O DFG não foi avaliado em 24 doentes; IC 95% - intervalo de confiança a 95%

As outras variáveis independentes não aceites pelo modelo no processo de regressão *stepwise forward* foram: sexo, idade de diagnóstico, idade, duração do seguimento, história familiar de HTA essencial (*scores* 1 a 3), hipertensão arterial (ter *versus* não ter), TAS (SDS), TAD (SDS), ARP (SDS), CrP, EFNa, NaIc, BMax, AU/CU e PLRU/CU.

CAPÍTULO IV

DISCUSSÃO

1. IMPORTÂNCIA E ACTUALIDADE DA NEFROPATIA DE REFLUXO EM PEDIATRIA

A importância da nefropatia de refluxo (NR) em Pediatria pode encarar-se em três planos fundamentais:

Em primeiro lugar, no plano clínico e assistencial, a NR é a doença renal crónica que com maior frequência causa hipertensão arterial (HTA) neste grupo etário [123,353,379], situando-se também entre as etiologias mais comuns de insuficiência renal terminal (IRT) na criança, impondo o recurso a terapêuticas substitutivas como a diálise e o transplante [141,142,398].

As lesões da NR estabelecem-se, em regra, precocemente nos primeiros anos de vida [29,285], podendo manter-se não diagnosticadas ou assintomáticas até à vida adulta [375,414], o que reforça a responsabilidade do Pediatra na prevenção [189,330].

Apesar de ser considerada como a causa mais facilmente evitável de HTA e insuficiência renal crónica (IRC) [16], a prevenção primária da NR, única forma de evitar estas sequelas, exige que o diagnóstico de refluxo vésico-ureteral (RVU) e infecção do tracto urinário (ITU) se faça antes de ocorrer a formação da primeira cicatriz [352]. Tal requer uma elevada sensibilização e motivação do médico para o diagnóstico de ITU na criança, nem sempre fácil tendo em conta a inespecificidade das manifestações clínicas da ITU e do RVU e a inexistência de técnicas de rastreio não invasivas.

No plano da Saúde Pública e da gestão dos recursos económicos do País para a Saúde, é grande a importância desta patologia na criança já que o seu reconhecimento e tratamento adequado conduzem não só à redução da morbilidade e mortalidade a ela associadas como também à redução de

custos de todo o tipo, relacionados com técnicas de depuração extrarrenal e transplante.

Finalmente, no domínio da investigação científica clínica e experimental a NR ocupa papel de relevo na comunidade internacional como comprovam a vasta bibliografia sobre o assunto[325] e os estudos multicêntricos em curso[14,15,52,53,134,172-174], em múltiplos países de vários continentes, com o objectivo comum de identificar meios ideais de prevenção da doença e das suas sequelas.

Ao longo das três ou quatro últimas décadas, após os trabalhos iniciais de Hutch [170] e Hodson [156], o conhecimento científico da NR passou por múltiplas fases como sublinhamos no resumo da perspectiva histórica.

O conceito inicial de NR=RVU+ITU [291] parece hoje demasiado simplista perante a evidência de doentes com ITU sem refluxo que desenvolvem cicatriz [184] e outros que, com refluxo, têm cicatriz sem aparentemente terem tido ITU [266]. Estas limitações na compreensão da patogénese estendem-se ao tratamento, à prevenção e à etiopatogenia das complicações [6]. Contribuem para a controvérsia que rodeia esta entidade que, por tal motivo, se mantém actual e justamente considerada, nas palavras de Noémia Goldraich [132], um desafio permanente aos investigadores.

Neste contexto, consideram-se da maior actualidade e importância a nível nacional e internacional todas as investigações que possam contribuir para um melhor conhecimento da doença, designadamente, na área da identificação precoce das sequelas, aspecto pouco contemplado na generalidade dos trabalhos publicados ou em curso.

2. LIMITAÇÕES DO PRESENTE ESTUDO

É nossa intenção transmitir as dificuldades e as limitações sentidas na realização deste trabalho bem assim como as suas múltiplas deficiências.

A primeira dificuldade consistiu em conciliar a nossa disponibilidade de apenas um ano consecutivo de permanência na *Renal Unit e no Department of Paediatric Nephrology* do *Institute of Child Health* de Londres, com a concretização de um projecto envolvendo um elevado número de doentes com implicações na organização de apoio logístico de múltiplos sectores no Hospital e no Instituto, designadamente, no Internamento,

habitualmente com elevada taxa de ocupação, na Consulta Externa, nos departamentos de Radiologia e Medicina Nuclear, nos Laboratórios do Hospital e do Instituto.

O facto de a população estudada incluir uma banda etária muito extensa, da segunda infância à idade adulta, levou-nos a contactar com crianças cujos pais manifestaram a maior disponibilidade e vontade em participar, mas também com doentes adolescentes e adultos, menos colaborantes, com outro tipo de interesses e solicitações e por isso com maior dificuldade em compreender e aceitar os benefícios que para si próprios poderiam advir de tal participação.

Apesar de o grupo I, cujo estudo nos foi inicialmente atribuído, conter um número de doentes considerável para a análise que nos propusemos realizar, afigurou-se-nos de todo o interesse não limitar o nosso trabalho à investigação daquele grupo, mas alargá-lo incluindo um conjunto adicional de crianças (grupo II), significativamente mais jovens mas com características idênticas no tocante ao grau de nefropatia, tensão arterial (TA) e função renal. Esta atitude decorreu do nosso objectivo primordial de identificação de marcadores de HTA e disfunção renal em fases precoces da doença e conferiu-nos a vantagem de tentar avaliar a influência da idade, e bem assim da duração da doença, no prognóstico.

Os critérios de selecção da população, definidos originalmente para o trabalho sobre renina e TA na NR, em curso há 10 anos na Unidade, condicionaram a dimensão da amostra populacional de doentes mais jovens já que, obedecendo aos requisitos iniciais, só podiam ser admitidos doentes não submetidos a terapêuticas anti-hipertensivas e com creatinina plasmática (CrP) inferior a 120 μmol/l.

A insuficiência de dados clínicos recentes nos doentes de idade mais avançada, cujos processos clínicos se encontravam em instituições de adultos a que não tínhamos possibilidade de acesso directo, foi uma dificuldade. Obrigou a múltiplos contactos com médicos de outros hospitais que, todavia, prestaram a maior colaboração na actualização de registos prévios do *Hospital for Sick Children* (HSC).

A metodologia de classificação das cicatrizes renais merece-nos também um reparo. Uma vez que parte do nosso trabalho se inseria na continuidade do estudo prospectivo sobre actividade da renina plasmática (ARP) e NR, mantivémos a classificação em graus de 1 a 3 para cada rim

como adoptado na primeira fase daquela investigação [313]. Esta classificação tem a vantagem de, ao contrário da defendida por Smellie [341], permitir quantificar o grau de nefropatia. Tem, em nossa opinião, a dificuldade de nos níveis mais elevados de NR classificar de um mesmo modo, grau 3, o rim globalmente atrófico e o rim com dois pólos perdidos, que, consequentemente, podem apresentar reservas funcionais totalmente diversas. Na impossibilidade de dispôr de técnicas radiológicas ou ecográficas de medição precisa da superfície renal, a que também não pudémos recorrer, justificar-se-ia plenamente, em nosso entender, adicionar a esta classificação o grau 4, exclusivamente para o rim globalmente cicatrizado.

Temos consciência de que qualquer trabalho de investigação clínico-laboratorial que pretenda identificar factores de prognóstico tem que ser apreciado como, apenas, uma contribuição numa área de conhecimento em que é muito difícil reunir e analisar todas as variáveis possíveis. Mas a Nefrologia Pediátrica é, por excelência, uma especialidade clínica. Por isso optámos por um trabalho não experimental e privilegiámos, intencionalmente, a investigação da patologia mais frequente na criança.

Os trabalhos de tipo transversal, como o presente, são fundamentais para definir novas hipóteses e avaliar a prevalência de anormalidades relacionadas com determinado factor mas não permitem estabelecer relações de causa-efeito, só possíveis com trabalhos de natureza prospectiva. A própria história natural da doença determina que estes trabalhos, no âmbito da NR, sejam muito dispendiosos e extremamente longos. A quantidade de doentes que abandonam a investigação, dificultando a obtenção e interpretação dos resultados, é elevada. Existe ainda a possibilidade de iniciar uma investigação estudando determinado factor cujo interesse, mercê do dinamismo de investigação da NR, se considere ultrapassado poucos anos depois, ou mesmo cuja técnica de avaliação se modifique com o tempo, prejudicando estudos comparativos.

Recordam-se, a propósito, as dificuldades que rodeiam o trabalho prospectivo do *International Reflux Study Committee* (IRSC) que, sublinhe-se, se encontra ainda no décimo ano de seguimento e as limitações que se lhe apontam [16].

Na impossibilidade de realizar a análise prospectiva prolongada dos factores investigados, tentámos contornar esta limitação estudando 2 grupos de doentes com características morfológicas comuns em que o único factor de distinção é a idade e o período de seguimento da doença.

Considerações sobre a selecção e o número de indivíduos na população-controlo são também pertinentes e devem aqui ser feitas. O estudo de uma população-controlo é, por vezes, e principalmente em países como o Reino Unido, mais difícil que o de uma população de doentes. Na impossibilidade de realizar a totalidade dos estudos em investigação, na mesma população-testemunha, comparámos os nossos dados com valores previamente estabelecidos na Unidade, segundo as mesmas técnicas, quando disponíveis. Para a comparação dos resultados da proteinúria glomerular, tubular e excreção média diária de sódio, reunimos amostras de urina de 24 horas e amostras simples matinais de familiares e amigos de colegas, enfermeiros e técnicos de laboratório, quer em Londres quer no Porto, por nos ser muito difícil recolher, exclusivamente em Londres, um número considerado aceitável de controlos.

Outras limitações serão ainda referidas e comentadas no decorrer da discussão dos resultados.

3. ASPECTOS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS

Do modo como apresentámos os nossos resultados podemos comentar que, no início, considerou-se fundamental especificar com todo o detalhe as características clínicas da população estudada, com excepção da TA, dado que estas constituem a base de todo o trabalho e da análise exposta nos subcapítulos subsequentes. Deste estudo exaustivo obtivémos a legitimidade de comparação dos dois subgrupos, nos aspectos comuns e contrastantes, cuja investigação se enquadrava nos objectivos. De seguida, investigámos o comportamento da TA e da função renal. Depois as variáveis que relacionámos prioritariamente com a TA: a ARP, a história familiar de HTA e o transporte de sódio transmembrana eritrocitária. Finalmente abordámos o estudo da "microproteinúria" e função renal.

É naturalmente compreensível que, sendo as sequelas da NR de etiologia multifactorial, nenhuma destas variáveis se pode analisar de uma forma "estanque", desinserida de todas as outras. Assim, fomos progredindo dos resultados clínicos aos laboratoriais incorporando, em cada novo subcapítulo, estudos de relação com variáveis anteriores. Terminámos com um estudo multifactorial de regressão logística.

3.1. INTEGRAÇÃO DO ESTUDO NA PANORÂMICA INTERNACIONAL DAS REVISÕES CASUÍSTICAS DE NR

Da análise da literatura internacional pode concluir-se que as revisões casuísticas sobre NR são escassas e heterogéneas, o que dificulta a comparação do nosso trabalho com outras séries [28,29,45,110,269,375].

Autores como Jacobson e Winberg[177,180], Berg[45,46] e, na generalidade, os autores suecos [195] fazem incidir os seus trabalhos sobre "pielonefrite crónica" independentemente da existência ou não de RVU associado. Já referimos que esta tese é desde há muito defendida por estes cientistas e tem vindo a ser apoiada por todas as considerações recentes em torno do RVU que tendem a classificá-lo como, apenas, um factor de risco adicional no contexto da etiopatogenia multifactorial da NR [6,297,300-302].

Pelo contrário, Bailey[27-30] e de um modo geral os autores australianos e neozelandeses[110,305,308,309] permanecem fiéis ao conceito de RVU como factor essencial na cicatriz e apresentam os seus resultados exclusivamente sobre doentes com RVU e ITU simultâneos. As suas casuísticas debruçam-se sobre crianças[27-30] e adultos[110,211], reúnem números consideráveis[110], mas são heterogéneas porque incluem doentes com e sem cicatrizes renais ao contrário da nossa população em que todos os doentes apresentam nefropatia.

Por outro lado Verrier Jones[375], no Reino Unido, estudou a prevalência de bacteriúria assintomática em meninas em idade escolar e sua relação com o desenvolvimento de cicatrizes renais tendo encontrado RVU associado em alguns casos.

Outros autores ainda, como Ransley e Risdon[293], têm privilegiado além da clínica o estudo, em modelos animais, das múltiplas facetas da patogénese da NR, incluindo o contributo muito valioso da observação histológica das lesões renais quer no modelo quer comparando-as com as observações nas peças de nefrectomia dos doentes operados[299]. Da mesma equipa, Smellie é responsável pela vertente clínica com publicações com tempos de seguimento particularmente longos sobre NR na criança e suas sequelas[330,343].

Outros ainda dedicam-se predominantemente ao estudo da imagiologia no RVU e na NR [354]. Mais recentemente, é de indiscutível oportunidade a importância crescente das perspectivas urodinâmicas do RVU [139,319,320].

A longa história natural da doença explica a natureza retrospectiva e

heterogénea da maior parte dos trabalhos sobre NR. Acresce, mesmo assim, que os períodos de seguimento nos poucos estudos disponíveis rondam o máximo de 20 anos [177,330], e os aspectos investigados são os mais diversos, traduzindo os diferentes interesses científicos dos seus autores.

Actualmente, os trabalhos prospectivos mais importantes são os do IRSC agora no seu 10º ano de seguimento [175] embora sejam de assinalar também os de Goldraich[134], no Brasil, de White em Birmingham [52,53] e do *Southwest Pediatric Nephrology Study Group* nos Estados Unidos[14,15].

A maior parte dos trabalhos assinalados contempla sobretudo o estudo das alternativas terapêuticas e a prevalência de NR e suas complicações em populações não seleccionadas. Não encontrámos nenhum trabalho, como o presente, dirigido às manifestações precoces de sequelas em doentes com comprovação conjunta de RVU, ITU e NR.

São habitualmente apontadas como determinantes no grau de cicatriz a idade, o sexo, o grau de refluxo, o intervalo entre o diagnóstico de ITU e o tratamento e a virulência do agente infectante[389,393]. Não tendo nós dados em relação aos três últimos parâmetros, a nossa descrição clínica incidiu sobre os aspectos disponíveis relacionados com a idade de diagnóstico e, no momento do estudo, o sexo e a duração do seguimento. Tentou-se também investigar em pormenor a relação entre as características clínicas e os dados morfológicos referentes à extensão das lesões renais estudadas por DMSA. Os parâmetros antropométricos e de maturação sexual foram também analisados dada a grande dispersão de idades da amostra populacional. Avaliaram-se as opções terapêuticas médicas ou cirúrgicas do RVU, incluindo as situações de nefrectomia unilateral.

3.2. NEFROPATIA DE REFLUXO E SEXO

Quanto à maior prevalência da NR no sexo feminino, quer no grupo I quer no grupo II, os nossos resultados estão de acordo com os dados da literatura que apontam para um maior atingimento do sexo feminino, sobretudo nas crianças em idade escolar [16,27,36,107,249].

No entanto, quando analisámos os nossos dados por grupos etários verificámos que no grupo com idades inferiores a 10 anos havia um discreto predomínio no número de doentes do sexo masculino sobre o do sexo feminino (61% *versus* 39%) o que sugere uma tendência para uma maior

prevalência no sexo masculino nas idades mais precoces. Noção idêntica tivémos no levantamento de RVU/NR nas Unidades de Nefrologia Pediátrica no nosso País [191].

Esta maior prevalência da doença no sexo masculino, nos doentes mais jovens, oposta à verificada na população em geral, apaixona actualmente os investigadores [350]. Porquê e quando se verifica o "cruzamento" entre as linhas de prevalência no sexo masculino e no sexo feminino que fazem a doença globalmente mais frequente nos doentes deste sexo? O diagnóstico pré-natal de hidronefrose com confirmação pós-natal de RVU promete trazer alguma luz a este dilema [136,309,351].

O facto de no recém-nascido e lactente o RVU e a NR serem mais frequentes no sexo masculino levanta a questão de poderem existir pelo menos dois tipos de RVU/NR. Um primeiro tipo de doença, verdadeiramente congénita, consequente a fenómenos de obstrução transitória da uretra fetal a que o sexo masculino é mais propenso pelas características anatómicas próprias da sua uretra [39,297,298,299]. Um segundo tipo, adquirido, como consequência de ITU ou disfunção vesical, quer uma quer outra situações mais frequentes na menina em idade pré-escolar e escolar, devido também a aspectos anátomo-funcionais peculiares [139,319,361].

Embora estas explicações sejam ainda especulativas, elas têm o mérito de questionar o conceito anterior de RVU como defeito puramente anatómico e objectivam a necessidade de uma melhor compreensão do trinómio ITU, RVU e esvaziamento vesical na patogénese da NR [154,319,320,350].

Actualmente, com o diagnóstico pré-natal de RVU é possível iniciar, de imediato após o nascimento, profilaxia antibiótica de ITU e investigar a morfologia renal na ausência de qualquer ITU. Najmaldini [266] e outros autores [136] verificaram que aproximadamente 20% destas crianças apresentavam, quando avaliadas por UIV ou cintigrafia com DMSA, lesões renais atróficas, designando-as por NR fetal ou congénita, semelhantes às observadas na NR "clássica" pós ITU.

A natureza da NR fetal ou congénita é difícil de definir em termos de displasia renal ou atrofia secundária a efeito hidrodinâmico do refluxo intrarrenal (RIR) *in utero*. Esta entidade, originalmente descrita por Ask-Upmark e conhecida como "rim de Ask-Upmark" [19], foi sempre rodeada de grandes dúvidas. Desconhecendo-se os antecedentes pré-natais, a possibilidade de a lesão ser adquirida secundariamente a ITU não diagnosticada ou assintomática era sempre de considerar [298].

Num trabalho sobre observação histológica de peças de nefrectomia em doentes com NR, Risdon [299] encontrou uma variedade de lesões incluindo aspectos mistos de displasia, cicatrização segmentar associada a RIR e achados típicos de pielonefrite. O autor conclui que a NR é, provavelmente, uma doença heterogénea na qual as contribuições relativas dos fenómenos intra-uterinos e pós-natais, estão ainda por definir.

No nosso trabalho não podemos excluir a possibilidade de alguns dos nossos doentes terem lesões estabelecidas *in utero*, à semelhança do discutido nos parágrafos anteriores.

Em todos os casos o diagnóstico foi feito na sequência de pelo menos um episódio de ITU comprovada por bacteriologia e com características de pielonefrite não só clínica como laboratorial. A presença de cicatriz foi também documentada após estudo morfológico do rim e árvore excretora por urografia de eliminação, inicialmente, e posteriormente confirmada por DMSA. Houve sempre a preocupação destes exames serem realizados um mínimo de 6 meses após o último episódio infeccioso no sentido de obviar o efeito de défices transitórios de captação do radiofármaco, associados ao processo inflamatório agudo [307]. Recorda-se também, que o período de seguimento médio dos nossos doentes pós-diagnóstico, mesmo nos mais jovens, é consideravelmente longo, e que, sempre que possível, o estudo das cicatrizes foi actualizado.

O aspecto morfológico da NR congénita quer na UIV quer na cintigrafia com DMSA tem características peculiares consistindo, essencialmente, numa redução da captação do radiofármaco, diminuição global do tamanho do rim, mantendo-se o contorno renal liso sem grande distorção dos cálices que podem ser em número reduzido [136,309]. Em contrapartida, as lesões secundárias a ITU são tipicamente de natureza focal, com irregularidade do contorno e grande distorção da árvore pielo calicial pelas cicatrizes corticais adjacentes [103,159]. Embora o tempo de seguimento seja, como se pode compreender, ainda curto, no seu trabalho prospectivo em crianças com diagnóstico pré-natal de RVU, Gordon [136] conclui que a maior parte dos rins com RVU primário associado são congenitamente normais e que as lesões renais só se estabelecem após uma ITU.

Para além da comprovação de ITU prévia e da eliminação de formas de refluxo não primárias, o aspecto focal das cicatrizes dos nossos doentes permite-nos afirmar que, nesta população, as lesões de NR observadas têm todo o aspecto sugestivo de doença adquirida em consequência do processo

pielonefrítico associado ao RVU, não se tendo observado aspectos morfologicamente compatíveis com doença congénita. Mas, reafirma-se, esta possibilidade não pode ser excluída.

A maior parte das séries clínicas de doentes com NR não investiga as diferenças entre os dois sexos ou privilegia mesmo o sexo feminino por este ser numericamente predominante[45,110,211,212]. Muito poucos se têm debruçado sobre o estudo exclusivamente do RVU e da NR no sexo masculino [39,73,88].

Apesar da constatação de uma maior prevalência no sexo feminino, da análise dos nossos dados pode concluir-se que, em termos de avaliação média do grau de nefropatia, o sexo masculino apresentou resultados significativamente superiores e mesmo que as formas mais graves são mais frequentes no sexo masculino ao contrário das formas ligeiras e moderadas.

Embora o seu trabalho, prospectivo, seja ainda recente e inclua crianças com RVU com ou sem NR diagnosticada por cintigrafia com DMSA, Goldraich[134] é dos únicos investigadores que estratifica os resultados por sexo e idade. Esta autora encontrou prevalências semelhantes de cicatrizes nos dois sexos mas, à semelhança do que foi por nós observado, a ocorrência de formas graves de nefropatia foi significativamente maior no sexo masculino, independentemente do grau de RVU associado. Comparando estes dados com outros trabalhos que pormenorizam a história natural da doença em adultos, Kincaid Smith[211], por exemplo, afirma que os homens com NR atingem, geralmente, o estadio de IRT cerca de uma década mais cedo do que as mulheres, o que pode estar de acordo com o conceito de uma maior gravidade da doença no sexo masculino. Becker[39] descreve observações semelhantes, também em adultos.

3.3. NEFROPATIA DE REFLUXO E IDADE DE DIAGNÓSTICO

Na análise da relação entre a idade da primeira ITU comprovada e o grau de NR pudemos observar que os doentes com graus de cicatriz mais elevados tinham idades de diagnóstico, em média, mais precoces que os graus inferiores. Por grupos etários de diagnóstico o grau de cicatriz dos grupos ≤ 1, >1 e ≤ 5 e >5 anos, mostrou valores médios decrescentes, com significado estatístico na análise de variância (Kruskal-Wallis).

Deve realçar-se que a idade média de diagnóstico na nossa população

foi de 2,5 anos com uma grande variabilidade quer no grupo de doentes mais jovens quer no grupo original. Se tivermos em conta que a maioria dos autores defende que a NR se estabelece, em regra, precocemente antes do fim do primeiro ano de vida [44,155,394] ocorrendo muito raramente depois dos 5 anos [340] então pode concluir-se que o diagnóstico na nossa população foi globalmente tardio. Mesmo assim a idade de diagnóstico dos doentes com cicatrizes de graus 1 e 2 era significativamente superior à dos graus 5 e 6.

Poderá pensar-se que o atraso de diagnóstico se deve ao facto de o estudo inicial destes doentes remontar ao meio dos anos 70 quando a sensibilização para a ITU na criança era ainda pouco relevante. No entanto, esta foi a década marcada pelos trabalhos originais de Hodson [158,160] que alertaram a comunidade científica internacional, e muito particularmente o seu País, para a problemática da ITU na criança. Afigura-se-nos remoto este argumento, já que no grupo de doentes mais jovens a idade de diagnóstico é perfeitamente sobreponível. Mesmo noutros trabalhos[134] muito mais recentes, a idade de diagnóstico não foi significativamente inferior à observada no presente estudo.

Independentemente da existência ou não de RVU, Berg [44,45] provou que os doentes com história de pielonefrite, de início anterior aos 3 anos de idade, têm maior deterioração da função e maior perda de tecido renal quando comparados com os de diagnóstico posterior. Seguindo o mesmo critério, o estudo dos nossos dados coaduna-se com os desta investigadora, embora, como se salientou, os trabalhos de Berg incluam sempre doentes com e sem RVU, limitando a legitimidade da comparação com os nossos dados.

A idade média de diagnóstico foi sobreponível nos dois sexos. Constatou-se no entanto que, nas formas graves de NR, a idade de diagnóstico é significativamente inferior no sexo masculino, o que não ocorre nas formas ligeiras e moderadas em que as médias são semelhantes. Tal vem reforçar a noção de que o pequeno lactente do sexo masculino é particularmente vulnerável. Seguindo o mesmo raciocínio pode também afirmar-se que a(s) primeira(s) infecção(ões) são determinante(s) no estabelecimento da extensão de lesões cicatriciais definitivas.

Quer no grupo I de doentes mais velhos quer no grupo II, observou-se uma correlação negativa, significativa, entre o grau de cicatriz e a idade de

diagnóstico. Esta observação, semelhante, em duas subpopulações com períodos de seguimento tão diversos, reforça a importância decisiva da idade da primeira ITU na gravidade da doença. Além disso, por regressão múltipla pudémos mesmo provar que a idade de diagnóstico é o factor com maior percentagem de variância explicada na determinação do grau de NR.

3.4. NEFROPATIA DE REFLUXO, IDADE E DURAÇÃO DA DOENÇA

Neste trabalho usamos com significado equivalente a duração da doença e a duração do seguimento. No entanto, deve ressalvar-se que as duas não são necessariamente concordantes. O início da NR é, com frequência, difícil de determinar podendo estar já presente muito antes do diagnóstico da primeira ITU comprovada, critério por nós adoptado. Admitindo que, na maior parte dos casos, a NR se estabelece em fases muito precoces da vida existe, em princípio, grande concordância entre idade e duração da doença e, bem assim, entre idade e tempo de seguimento, como constatámos ($r=0,92$; $p<0,0001$). Partindo deste pressuposto atribuímos significado idêntico às duas designações.

Em nossa opinião, a importância decisiva dos primeiros episódios infecciosos na determinação da magnitude da NR explica o facto de não termos encontrado correlação significativa entre o grau de NR e a idade do doente no momento do estudo que, como anteriormente referido, reflecte indirectamente a duração da doença.

A estabilidade das lesões iniciais pode ser explicada pelas medidas terapêuticas quer médicas quer cirúrgicas estabelecidas na sequência do diagnóstico e visando a prevenção de cicatrizes adicionais. Com efeito, os autores são unânimes em afirmar que novas cicatrizes estão, em regra, associadas a ITU recorrente [340]. Os nossos dados estão de acordo com os de Jacobson e Winberg [180]. Numa mesma população com seguimento prolongado de pielonefrite crónica, estes autores demonstraram que as lesões estabelecidas na infância eram sobreponíveis às observadas na idade adulta.

A duração da doença pode ter maior repercussão em termos funcionais que morfológicos, visto estar demonstrado que mesmo em situações de doença unilateral se pode observar progressão para IR [177,180].

3.5. NEFROPATIA DE REFLUXO, REFLUXO VÉSICO-URETERAL E DISFUNÇÃO VESICAL

Não relacionámos, neste trabalho, o grau de NR com o tipo de RVU nem com as características funcionais da bexiga.

Berg[45] e Verrier Jones[374] demonstraram que perante um rim cicatrizado a extensão do parênquima fibrosado é o factor determinante na redução da função renal, independentemente do grau de RVU associado. Winberg e colaboradores [148,391] corroboram estas afirmações nos seus estudos sobre pielonefrite crónica em crianças com e sem RVU, afirmando também este autor [393] que nunca viu um RVU só por si determinar lesão renal, a não ser quando associado a disfunção vesical persistente.

É geralmente aceite que quanto mais elevado é o grau de refluxo maior é a perda de massa renal associada [13,16] mas é comum na prática clínica encontrar-se doentes com cicatriz grave e graus ligeiros de RVU, embora seja difícil provar que a cicatriz não se tenha estabelecido previamente em fase de refluxo de grau mais elevado. Smellie [341], em 1975, descreveu cicatrizes extensas em crianças com pequenos refluxos e, mais recentemente, Goldraich [134] comprovou este achado. O *Southwest Pediatric Nephrology Study Group* [14,15], no seu estudo prospectivo multicêntrico em 113 crianças, documentou a formação de NR mesmo em crianças com RVU de graus ligeiro (10%) e moderado (28%).

Todos os doentes por nós observados tinham cicatriz e RVU, quando originalmente investigados na sequência de estudo de ITU. Embora admitamos que a impossibilidade de reavaliação e caracterização das imagens de refluxo não só iniciais como na data do estudo, constitui uma limitação deste trabalho, a sua importância, tendo em conta os nossos objectivos e na sequência do exposto nos parágrafos anteriores, parece-nos pouco relevante. Era nossa intenção avaliar a relação entre NR estabelecida e suas sequelas e não a relação entre o grau de RVU e a gravidade da nefropatia.

Recordamos também o critério de exclusão da análise de todos os doentes com disfunção vesical provada ou clinicamente suspeita, apesar da maioria dos doentes não pertencer ao grupo etário em que este tipo de disfunção é mais prevalente.

3.6. NEFROPATIA DE REFLUXO, NATUREZA E FREQUÊNCIA DE ITU

Não foi possível relacionar nos nossos doentes, o número de episódios infecciosos com a extensão das cicatrizes. De acordo com o protocolo, em todos os casos a NR estava já presente na sequência do estudo da primeira ITU documentada e novas cicatrizes ocorreram apenas em 7 doentes do grupo II com ITU recorrente. A maioria dos autores refere também que 40 a 50 % das crianças com RVU têm já cicatrizes renais quando inicialmente investigadas bastando para tal um único episódio de ITU [18,338,339,375].

Jacobson [177] conseguiu investigar a relação entre a incidência de ITU recorrente na infância e o grau de deterioração da função renal em 30 adultos, com e sem história de RVU, seguidos em média durante 27 anos, concluindo não haver qualquer correlação entre o número de ITU ao longo da vida e o grau de IR. Winberg [180,395] também não encontrou relação significativa entre o número de ITU na infância e o prognóstico na idade adulta.

Tendo em conta o exposto e os objectivos do nosso trabalho afigura-se-nos irrelevante a relação com o número de ITU prévias, uma vez que este facto não parece ser determinante no prognóstico da doença a longo prazo.

No contexto da relação entre infecção e NR, uma outra deficiência pode apontar-se a este trabalho: a inexistência de dados sobre o agente infectante e características de virulência associadas. Os doentes foram inicialmente avaliados quando este tipo de estudo não se efectuava na prática clínica e mesmo hoje estes aspectos são ainda do domínio da investigação clínica [256,356] e experimental [301].

Embora alguns autores [127,352] defendam que o tipo de receptores do urotélio do hospedeiro e a virulência da bactéria infectante podem modular o grau final de lesão parenquimatosa, quando estudámos os nossos doentes as cicatrizes renais estavam há muito estabelecidas e, como já definido, era nosso objectivo o estudo da relação entre NR e suas sequelas e não entre factores de risco e NR.

Numa lista de factores determinantes de lesão renal na criança com ITU, Winberg [388,393] considera que a idade, a presença de RVU grave e o atraso na terapêutica, são os aspectos mais importantes, fazendo menção à agressividade do agente e à susceptibilidade do hospedeiro como os menos relevantes.

Experimentalmente, no leitão, Torres [367] analisou separadamente o efeito de 3 factores de risco de nefropatia: o RVU com RIR, infecção com *E. coli* portadoras de fímbrias P e ausência de imunização prévia contra *E. coli*. Concluiu que, isoladamente, os três factores de risco têm um efeito marginal ou insignificante mas actuando em conjunto parecem ter um efeito sinergístico. Os trabalhos de Roberts [302], no macaco, sugerem também que, mais do que o tipo de colonização bacteriana do parênquima, é a resposta inflamatória do tecido renal com libertação de radicais tóxicos de oxigénio e enzimas citotóxicos que determina a formação da cicatriz.

Clinicamente Majd [243] não encontrou correlação entre *E. coli* portadoras de fímbrias P e cicatriz renal, associando-se estas também a ITU por outros microrganismos não possuidores daqueles organelos.

3.7. NEFROPATIA DE REFLUXO E TRATAMENTO DO REFLUXO VÉSICO-URETERAL

Até agora, nenhum tipo de tratamento do RVU, designadamente dos graus IV e V, mostrou superioridade no que se refere à incidência de ITU recorrente, crescimento do rim, função renal, formação de novas cicatrizes ou progressão das originais [52,53,172,173,214,269].

Embora o grande objectivo seja evitar a lesão renal, não está provado que na presença de cicatrizes estabelecidas a cirurgia do RVU altere a história natural da NR [180,379], embora um ou outro autor reclame ter observado aceleração do crescimento do rim depois da cirurgia anti-refluxo[401]. Bailey [36] defende que se se encarar a cirurgia anti-refluxo numa perspectiva de prevenção da cicatriz esta tem que ser realizada muito precocemente antes dos 2-3 anos, já que a maior parte das cicatrizes se estabelece nesta idade e mesmo durante o primeiro ano de vida.

No nosso trabalho, o número de doentes submetidos a cirurgia é considerável (66%). Nos dois grupos as cicatrizes estavam já presentes quando o diagnóstico de ITU foi realizado e como tal a cirurgia foi também posterior à comprovação radiológica da nefropatia em idades relativamente tardias. A quase totalidade dos doentes do grupo I (94%) foi operada independentemente do grau de RVU e também no grupo II a percentagem de doentes submetidos a correcção cirúrgica foi significativa (34%), embora muito menor. Esta atitude compreende-se tendo em conta o longo período

de seguimento e a prática generalizada da cirurgia anti-refluxo há duas, três décadas atrás.

À semelhança de outros autores [177,180,211,212], analisámos em conjunto os dados dos nossos doentes independentemente de terem ou não sido submetidos a cirurgia correctiva de RVU já que tudo aponta que este aspecto é irrelevante na progressão da nefropatia instalada. Além disso, todos os doentes foram operados em idades relativamente tardias (média= =7 anos), quando é já improvável que este tipo de atitude, só por si, interfira na evolução da cicatriz estabelecida.

3.8. NEFROPATIA DE REFLUXO E CRESCIMENTO

A maior parte das séries publicadas e por nós revistas não investiga a relação entre RVU, NR e crescimento somático, na ausência de IRC.

Os autores que se dedicam ao estudo do crescimento na patologia renal fazem-no sobretudo em relação à IRC [66,316,317] ou às tubulopatias, simples [66,405] ou complexas [64].

Uma vez que as lesões túbulo-intersticiais da pielonefrite crónica podem induzir disfunção tubular é de admitir que estas crianças possam apresentar atraso de crescimento, mesmo na ausência de redução do débito de filtração glomerular (DFG) como sugerido por Uttley [372].

No nosso trabalho, apesar de todos os doentes terem lesões de pielonefrite crónica, não encontrámos atraso de crescimento ou atraso pubertário em nenhum caso. Este aspecto pode ser explicado pelo diagnóstico relativamente precoce, tratamento e seguimento correctos desde os primeiros anos de vida que, como é sabido, são decisivos na determinação da estatura final. Por outro lado, na nossa série, não estão incluídos doentes com IR nem HTA graves.

Tal como nós, Smellie [344], num dos raros trabalhos da literatura sobre crescimento e refluxo, verificou que as curvas de crescimento de raparigas com ITU recorrente não diferiam das de uma população normal semelhante.

Outros autores descrevem uma aceleração das curvas de crescimento após correcção cirúrgica de RVU [252,355]. Cooper [79] assinala até que os seus doentes, adultos com seguimento prolongado de RVU pós-cirurgia, são, em média, mais altos que a generalidade da população britânica da mesma idade...

Em trabalho recente numa população com uropatias malformativas diversas e função renal normal, Seidel [321] observou que a estatura final foi sobreponível à geneticamente determinada, apesar do discreto atraso de crescimento nos primeiros anos de vida.

4. TENSÃO ARTERIAL

Os resultados do estudo da TA em 131 doentes com NR mostraram uma elevação da TAS e da TAD em comparação com os dados padronizados para uma população normal americana [267].

Um dos problemas relacionados com a comparação de valores da TA é a escolha apropriada da população-controlo. No nosso trabalho ficámos limitados pela metodologia anteriormente definida em relação aos doentes incluídos no grupo I do estudo ARP/TA e em que os valores da TA foram também comparados com as tabelas *Task Force* [267]. Apesar das críticas, vindas mesmo da instituição onde trabalhámos [92], a dificuldade de definir TA normal em idades precoces, a falta de padrões para a população inglesa e o uso vulgarizado internacionalmente dos dados da *Task Force* [267], justificaram, de novo, o seu emprego neste estudo.

4.1. PREVALÊNCIA DE HTA NA NR

A literatura internacional é muito heterogénea no que se refere à prevalência de HTA na NR [403]. Shanon [325] sublinha as diferenças encontradas entre os trabalhos mais importantes que se dedicam a este aspecto. A maior parte dos estudos é de natureza retrospectiva, a definição de HTA é variável e as características das populações admitidas também.

Existe, todavia, consenso quanto ao risco de desenvolvimento de HTA na NR [36]. A maioria dos autores apresentam prevalências que vão dos 10[313] aos 38% [130] na criança, até aos 50 % no adulto [211,212], valores muito superiores aos apontados para a HTA na população em geral e na pediátrica em particular, em que a prevalência se estima em 1 a 2% [204].

Trabalhos recentes como o de Shanon [325], considerando que a HTA não acompanha a NR a não ser que coexista displasia renal, vêm aumentar as dificuldades estabelecidas e podem classificar-se como muito controversos

tendo em conta a dificuldade de distinguir, em termos clínicos e de imagem renal, a NR da displasia renal congénita.

Excluindo doentes com HTA estabelecida e sob medicação, no nosso estudo encontrámos uma prevalência global de 18% de doentes com TAS ou TAD igual ou superior 2 SDS, sendo de 21% para o grupo I e 14% para o grupo II. Estes valores estão de acordo com os da literatura que sugerem também uma tendência para um aumento da prevalência da HTA com a idade [16,215].

Deve alertar-se o leitor para o facto de terem sido excluídos do trabalho os 5 doentes que desenvolveram HTA moderada ou grave, pertencentes ao grupo de 100 doentes com NR originalmente normotensos (NT) em 1978, reinvestigados em 1983 e em 1988, no contexto deste trabalho. Um desses doentes faleceu com uma encefalopatia hipertensiva e quatro foram submetidos a nefrectomia unilateral. Se a estes números adicionarmos os 13 com TA ≥ 2 SDS acima da média para a idade e sexo e também as 7 doentes HT sob anti-conceptivos, a prevalência de HTA neste grupo mais antigo eleva-se, no final do décimo ano de seguimento, no mínimo para 24%, já que não foi possível localizar e estudar a totalidade dos 100 doentes.

Consideramos estes resultados de extrema importância uma vez que este é, internacionalmente, o único trabalho prospectivo em curso delineado com o objectivo de avaliar a prevalência de HTA em doentes inicialmente NT, com graus diversos de NR, e a relação da TA com o sistema renina angiotensina (SRA) [187,188,313,314].

4.2. SEXO E IDADE DE DIAGNÓSTICO

Encontrámos um número semelhante de hipertensos (HT) nos dois sexos, aspecto também demonstrado por El-Khatib [110]. Considerando que a doença é globalmente mais frequente no sexo feminino, pode inferir-se que as manifestações mais graves das suas sequelas afectam os dois sexos de igual modo, o que aponta no sentido de uma tendência para uma maior gravidade da doença no sexo masculino como já tinha sido concluído anteriormente.

Jacobson [177] concluiu que os valores de TA nos seus doentes com diagnóstico de pielonefrite anterior aos 2 anos eram sobreponíveis aos observados em casos de diagnóstico mais tardio. No nosso trabalho

dividimos as idades de diagnóstico iniciais em 3 categorias: ≤1, >1 e ≤5 e > 5 anos.

A avaliação da prevalência de HT pelos grupos etários de diagnóstico assim definidos permitiu observar percentagens mais elevadas nos doentes com diagnóstico mais tardio, apesar de não se observar validade estatística. Sublinha-se, no entanto que, considerando apenas dois grupos, com idade ≤1 e > 1 ano, se encontrou uma percentagem de HT significativamente superior no segundo grupo.

Assim, parece-nos legítimo afirmar que o diagnóstico precoce antes do ano de vida é, provavelmente, a medida mais eficaz de prevenção da HTA e que o diagnóstico tardio é um factor de risco no seu desenvolvimento.

Constatou-se, também, na distribuição por grupos etários no momento do trabalho, percentagens de HT superiores nos doentes mais velhos, com a excepção da faixa dos 15 aos 20 anos, que não conseguimos explicar a não ser pelo facto de um número apreciável dos doentes excluídos, devido a nefrectomia ou anticonceptivos, pertencer precisamente a este grupo.

4.3. GRAU DE NEFROPATIA

Não foi observada diferença significativa entre a percentagem de doentes HT com NR unilateral (17%), ou bilateral (19%). Outros autores descrevem também um maior número de casos com doença bilateral como observado por Wallace [379] e Cooper [79]. Por outro lado os valores médios de TAS e TAD mostraram-se semelhantes nos doentes com NR unilateral ou bilateral.

O estudo por regressão linear múltipla *stepwise* mostrou que o grau de cicatrização renal é, dos factores investigados, aquele que melhor se relaciona com os valores de TAS e TAD na nossa população, embora as percentagens de variância explicada se situem nos 6,7% para a TAS (n.s.) e 6,9% para a TAD (n.s.). Estes resultados sugerem que, com toda a probabilidade, outros factores para além da presença da cicatriz e da sua extensão estão implicados na génese da HTA , no doente com NR [403].

Na análise da população classificada como hipertensa, verificámos que existia uma forte correlação positiva entre o grau de cicatriz e os valores da TAS. Em contrapartida, para a TAD esta correlação com o grau de cicatriz perde-se e assume uma maior importância a duração da doença. Se bem que não o tenhamos encontrado explícito na literatura revista, o efeito da

duração da doença e hipotéticos factores a ela associados, poderão estar na base do aparecimento tardio de HTA em doentes com NR prolongada e da maior prevalência descrita nos adultos [110,211,212].

A criança com NR aparece, assim, com dois grandes factores de risco de HTA, o primeiro determinado pelo grau de cicatriz e o segundo pela idade. A correlação com a idade permite concluir que a duração da doença como factor de risco adicional pode ser só evidenciável nos doentes com idades mais avançadas.

A comprovar esta hipótese poderá estar a nossa observação de uma ausência de correlação entre TA e idade no grupo de doentes mais jovens, em contraste com a associação com o grau de NR, verificando-se precisamente o oposto nos doentes mais velhos. Neste contexto, é aliciante especular que a lesão inicial, a cicatriz, possa condicionar, por mecanismos ainda não esclarecidos, uma alteração hemodinâmica secundária cuja responsabilidade na indução de HTA dependa do tempo de actuação desse mecanismo e, assim, indirectamente, da duração da doença.

A identificação desses mecanismos e interferência sobre eles constituiria a base da prevenção da HTA em doentes com NR.

Winberg e Jacobson [177,180] constataram também que a TA média era superior à de uma população-controlo, à custa, essencialmente, de uma elevação da TAD, em doentes com NR unilateral e bilateral, o que está de acordo com os nossos resultados.

A elevada prevalência de HTA em doentes com nefropatia unilateral observada neste e noutros trabalhos [180] leva-nos a concluir que o prognóstico desta doença, mesmo nas situações unilaterais, não está determinado antes da segunda ou terceira décadas de vida, o que implica a necessidade de um acompanhamento prolongado do doente.

No presente estudo não encontrámos diferenças significativas no número de doentes HT com graus ligeiro, moderado ou grave de NR, o que traduz risco de HTA em qualquer tipo de cicatriz. Em contrapartida, pudémos observar que os valores médios dos SDS de TAS eram significativamente mais elevados nos doentes com graus mais acentuados de lesão renal quer no grupo de HT (Quadro 3.32) quer na população global (Fig.7). Apesar de se ter registado observação idêntica para a TAD, esta só mostrou significado estatístico na população global (Fig.8) e não nos HT (Quadro 3.32).

4.4. TIPO DE TRATAMENTO DO RVU

Recordando as limitações já expostas no que se refere ao desconhecimento do grau de RVU nos nossos doentes, tal como outros autores [177,269] não encontrámos diferenças significativas nos valores médios da TAS ou da TAD nos doentes HT ou NT submetidos a cirurgia anti-refluxo. Tal facto está também de acordo com o preconizado por Smellie [334] ao afirmar que a HTA se relaciona com a cicatriz independentemente da correcção espontânea ou cirúrgica do RVU. Braren [57] defende que o grau de RVU, só por si, não tem valor preditivo nem no desenvolvimento de HTA nem na sua magnitude, quando esta surge.

4.5. NEFRECTOMIA UNILATERAL

A relação entre NR unilateral, HTA e nefrectomia é particularmente interessante. Permite avaliar a eficácia terapêutica ou profiláctica da nefrectomia relativamente à HTA nos doentes com cicatrização exclusivamente unilateral. No nosso trabalho temos um número reduzido de doentes nefrectomizados talvez por esta ser uma população seleccionada, excluíndo doentes com HTA grave. Outras séries, não seleccionadas, apresentam percentagens consideravelmente superiores [177,180].

Dos 5 doentes nefrectomizados, concluímos que 2 mantinham HTA apesar do rim restante ser considerado morfologicamente normal. Bailey [31,32] coordena o único estudo prospectivo, randomizado, sobre NR unilateral, TA e nefrectomia. Nos últimos resultados publicados [31] o autor conclui que a nefrectomia profiláctica não previne o aparecimento de HTA nos doentes NT mas que pode revelar-se benéfica nos HT.

4.6. CONTRACEPÇÃO HORMONAL

Está descrita uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento de HTA em doentes com rins cicatrizados que tomam anticonceptivos orais contendo estrogéneos [222], sendo mesmo a contracepção hormonal desaconselhada por vários autores [303,377]. Neste trabalho, 35% das doentes que tomavam este tipo de fármaco tinham HTA de acordo com os critérios definidos e TAD média superior à das restantes doentes que não tomavam pílula.

Não podemos, no entanto, atribuir uma relação causa-efeito segura a este maior número de hipertensas porque, mesmo sendo os graus de NR sobreponíveis aos das normotensas, as doentes sob contraceptivos são também mais velhas e, como já referido, foi encontrada uma correlação significativa entre os valores da TAD e a duração da doença.

Pensamos ser legítimo admitir que possa existir um risco cumulativo de HTA nas doentes com NR e sob contracepção hormonal que, no nosso estudo, se traduz numa prevalência de HTA significativamente mais elevada que na restante população feminina. As diferenças registadas nos valores da TAS e da TAD não se mostraram significativamente superiores devido provavelmente à idade relativamente jovem das nossas doentes. Com efeito, é sabido que o processo de elevação da TA com os estrogéneos se correlaciona com a duração do uso daqueles fármacos [303] que, nas nossas doentes, não foi superior a 5 anos.

4.7. HISTÓRIA FAMILIAR DE HTA ESSENCIAL

O nosso trabalho é, tanto quanto sabemos, o único que analisa a história familiar de HTA essencial, seja na sua vertente clínica seja nos aspectos relacionados com possíveis marcadores genéticos. Winberg e Jacobson [180], num dos seus excelentes trabalhos, lamentam não o ter feito.

No que os dados recolhidos e a análise até agora realizada permitiram concluir, não encontrámos diferença significativa no número de doentes HT com ou sem história familiar positiva nem relação significativa entre TA e o grau de atingimento familiar. Além disso, quando estudámos os valores de TA por graus crescentes de história familiar de HTA verificámos que não havia qualquer relação entre os dois parâmetros.

No entanto, estes dados não excluem que possa existir uma predisposição genética para HTA que só se manifeste em etapas posteriores da vida. Este aspecto será discutido no subcapítulo dedicado à bomba de sódio.

A idade, relativamente jovem, de muitos dos pais dos nossos doentes pode constituir uma limitação na avaliação precisa da incidência de HTA familiar já que a sua expressão é muitas vezes tardia. Uma outra limitação é a definição de HTA primária como causa de morte nos familiares falecidos com doenças cárdio-cérebro-vasculares.

5. FUNÇÃO RENAL

A relação entre NR e IR está perfeitamente estabelecida [25,26,31,141,177].

A extensão de parênquima fibrosado está geralmente correlacionada com o grau de deterioração da função renal [44,46,366,374]. Todavia, os mecanismos responsáveis pela redução progressiva do DFG são ainda desconhecidos.

Neste subcapítulo procuraremos comparar os resultados da avaliação da função renal na nossa população com séries descritas na literatura, designadamente no que se relaciona com a metodologia de avaliação do DFG e também com os factores determinantes de disfunção renal investigados.

5.1. TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL NA NR

Os vários autores utilizam diferentes metodologias de avaliação da função renal, o que torna difícil a comparação dos resultados. Esta diversidade de métodos decorre da multiplicidade de técnicas de avaliação da função renal disponíveis [71,72,265].

El Khatib [110] baseou-se apenas na avaliação da concentração da CrP. Nos trabalhos anteriores, realizados em 1978 e 1983, na população por nós definida como grupo I [187,188,313,314] foi seguida metodologia idêntica, mas nessas ocasiões o estudo da função renal não constituía um objectivo fundamental, ao contrário do definido para o presente estudo. Por outro lado, são conhecidos os factores de erro laboratorial possíveis na avaliação deste parâmetro bem como a sua variabilidade, designadamente com a massa corporal e a idade [265].

Uma objecção ao uso da concentração da CrP é a sua reduzida sensibilidade uma vez que os seus valores só se elevam significativamente quando o DFG cai para valores inferiores a 50% do normal [101].

É sabido que a quantificação do DFG é o melhor método de avaliar a função renal porque mede a quantidade de filtrado que é apresentada aos túbulos renais e, por consequência, a flexibilidade de resposta do rim aos requisitos homeostáticos [71].

A depuração da creatinina endógena, fornece valores superiores ao verdadeiro DFG e tem todos os inconvenientes decorrentes da necessidade

de colheitas de urina de 24 horas [71,265]. Chantler [71] considera que em relação à depuração da creatinina a fórmula de Schwartz [318] tem menos factores de erro e constitui uma alternativa aceitável. Esta fórmula foi utilizada por Tomlinson [362] no estudo da função renal em doentes com NR.

Outros autores preferem o método clássico, considerado padrão, da depuração da inulina [45,179,181] mas a sua utilização na prática clínica é complexa e exigiria grande disponibilidade dos nossos doentes pelo que também não a utilizámos.

A determinação do DFG através da avaliação seriada, durante um período de 3-4 horas, da concentração plasmática de uma substância radioactiva administrada em injecção intravenosa única veio simplificar consideravelmente o estudo da função renal [72]. Esta técnica, também designada como depuração plasmática tem sido usada na NR com recurso à utilização de compostos radioactivos diversos, nomeadamente o iotalamato de sódio, o ácido dietilaminopentacético marcado pelo Tc^{99} (DTPA Tc^{99}) e o ácido diaminotetra-acético marcado pelo Cr^{51} (EDTA Cr^{51}) [71,72].

Esta última técnica é simples, rigorosa, envolve apenas uma pequena dose de radiação, e quando comparada com o método clássico da depuração da inulina, os resultados são muito ligeiramente inferiores (0 a 14%)[71,72].

No único trabalho que encontrámos na literatura sobre o estudo comparativo entre técnicas de depuração clássica e a técnica de depuração plasmática do EDTA-Cr^{51} em crianças com RVU, Winterborn [402] conclui que este último é o método ideal de avaliação do DFG, apresentando correlações da ordem dos 0,97 com os métodos de depuração clássicos como o da inulina.

Na instituição onde decorreu este trabalho tivémos a possibilidade de executar a técnica de depuração plasmática do EDTA-Cr^{51} pelo que foi o método por nós preferido na avaliação do DFG.

5.2. CONCENTRAÇÃO DA CREATININA PLASMÁTICA

Como definido na metodologia, foi critério de admissão no presente estudo um valor de creatinina plasmática inferior a 120 µmol/l. Como tal, os valores registados na população total e nos dois subgrupos não diferem dos valores médios para uma população normal descritos por Donkerwolke[102].

No grupo I de doentes mais velhos, a concentração da CrP foi significa-

tivamente superior ao grupo II (Quadro 3.38), o que está de acordo com a elevação normalmente observada com a idade [138] e também por nós encontrada. No entanto, a correlação significativa entre CrP e grau de cicatrização (Quadro 3.45) introduz um factor de confusão já que é de admitir que níveis progressivos de nefropatia possam condicionar elevação da CrP.

A análise por regressão múltipla tipo *stepwise* (Quadro 3.46) permitiu observar que ao incluir no modelo, em simultâneo, a idade, o tempo de duração da doença, o grau de cicatriz e os valores da TAS e da TAD como variáveis independentes, o valor da creatinina plasmática se relaciona de um modo significativo com o grau de cicatriz e a TAD, com um valor de R^2 conjunto de 35%, perdendo-se a relação com a idade.

Estes resultados estão de acordo com os poucos trabalhos que encontrámos em que o estudo da função renal é efectuado apenas com recurso ao doseamento da creatinina plasmática. Neves [269] demonstrou também uma correlação significativa entre grau de cicatriz e o valor de CrP no seu estudo comparativo da função renal em adultos com RVU submetidos a tratamento médico ou cirúrgico.

El-Khatib [110] verificou, em 147 doentes com RVU ou NR diagnosticados já na idade adulta, que a creatinina sérica era superior no sexo masculino e nos doentes com cicatrização bilateral. No nosso trabalho, embora as populações não sejam comparáveis, encontrámos resultados idênticos (Quadros 3.41 e 3.44) apesar de não termos incluído casos de IRT, ao contrário de El-Khatib [110].

Os valores de creatinina na nossa população, embora sejam em média superiores no sexo masculino, mostram que esta diferença é mais acentuada nos graus cicatriciais mais elevados, em análise com ajustamento para outras variáveis como idade, grau de cicatriz e TA. Uma vez que os doentes do sexo masculino têm graus médios de cicatriz superiores ao sexo feminino, esta diferença ocorre, com toda a probabilidade, como consequência de lesões de NR mais graves naquele sexo.

5.3. DÉBITO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Como anteriormente referido, a pouca sensibilidade da creatinina como indicador fiável do nível de função renal levou-nos a incluir no trabalho a avaliação do DFG segundo a técnica de determinação uni-compartimental

da depuração plasmática do EDTA-Cr^{51} [72]. Apesar de alguns doentes do grupo I terem manifestado indisponibilidade para cooperar, obtiveram-se resultados em 85% dos casos.

5.3.1. **DFG e idade de diagnóstico**

Não encontrámos diferença significativa no valor médio do DFG em doentes com diagnóstico inicial de pielonefrite anterior ou posterior aos 3 anos, ao contrário do demonstrado por Berg [44,45], a única investigadora a estudar este aspecto. Comprovámos, no entanto, uma maior percentagem de doentes com DFG reduzido nos grupos etários de diagnóstico mais precoce; dos 36 com IR, 18 (50%) tinham ≤ 1 ano, 14 (39%) >1 e ≤5 e 4 (11%) > 5 anos na data do diagnóstico. No grupo de idade ≤1 ano o DFG médio foi significativamente inferior à média da população-controlo (Quadro 3.42), o que não se verificou nos grupos restantes.

Paralelamente, em cada grau de cicatriz os valores médios do DFG são semelhantes nos doentes cujo diagnóstico ocorreu antes ou depois dos 3 anos com excepção dos graus 5 e 6 onde houve uma diferença significativa entre os dois grupos (Fig. 18). Assim, os nossos resultados são concordantes com os de Berg [44,45] mas só nas formas de doença grave.

5.3.2. **DFG e idade**

Os resultados (Quadro 3.39) demonstram que na população total o DFG médio não difere do registado em 12 jovens adultos saudáveis, como seria de esperar, uma vez que, como definido nos objectivos e na metodologia, os casos com creatininémias elevadas foram excluídos. Todavia, no grupo de doentes mais velhos há uma diferença significativa em relação ao grupo-controlo mas não em comparação com o grupo II de crianças mais jovens. Sendo os dois grupos semelhantes no que se prende com os restantes parâmetros, designadamente o grau de cicatriz e a TA, é de admitir que, só por si, a duração da doença possa ser um factor determinante na deterioração da função renal.

Nas Figs. 13, 14 e 15 relacionámos o DFG com a duração da doença em cada um dos graus de NR definidos: ligeiro, moderado e grave. A correlação é nos 3 grupos ligeiramente negativa mas sem significado estatístico.

Berg [44-46] tem pelo menos três trabalhos publicados sobre a função renal duma mesma população de crianças com ITU recorrente com e sem refluxo, com rins cicatriciais e normais, reinvestigada regularmente. Curiosamente, no primeiro destes trabalhos [44] afirma não existir relação entre deterioração progressiva da função renal e duração da doença. No último [45] descreve claramente uma correlação fortemente negativa entre DFG e período pós-pielonefrite inicial em doentes com rins cicatriciais com ou sem RVU, mas não em doentes com RVU isolado.

No grupo I, a correlação por nós observada entre DFG e duração do seguimento, é igualmente negativa (r=-0,19; p=0,21) embora sem significado estatístico. No grupo II a mesma correlação é positiva (r=0,15; p=0,19) mas também sem significado estatístico. Embora se constate, assim, uma tendência para deterioração da função com a idade, pensamos que os coeficientes não significativos se devem ao facto de termos excluído doentes com IR avançada, ao contrário de outros trabalhos que incluem espectros muito alargados de DFG variando entre o normal e o estadio de IRT [45,110].

É legítimo admitir que, no grupo mais jovem da nossa população, apesar do grau médio de nefropatia ser semelhante, exista ainda uma hipertrofia compensadora do parênquima são, susceptível de manter uma relação normal entre o DFG e a idade à custa de uma possível hiperfiltração nas áreas preservadas. É também de aceitar, à semelhança do já comprovado experimentalmente [58], que essa hiperfiltração prolongada no tempo possa provocar a redução relativa do DFG que constatámos nos doentes de idade mais avançada.

5.3.3. **DFG e grau de cicatriz**

Desejaríamos tê-lo feito, mas não pudemos comprovar a relação entre área parenquimatosa e DFG por não dispormos da possibilidade técnica de determinar com precisão a área renal e também por termos definido o grau de cicatrização renal apenas por cintigrafia com DMSA e não UIV. Jacobson[181], em adultos e Aperia [12], em crianças são, tanto quanto julgamos saber, os únicos que conseguiram estudar uma tal correlação em doentes com passado de pielonefrite aguda e rins cicatriciais.

Experimentalmente, a relação entre perda de massa renal, hiperfiltração

e redução do DFG está comprovada, sendo o modelo clássico o da nefrectomia parcial (5/6) do rato [328]. Whitworth [384] considera mesmo que, clinicamente, a NR é o equivalente ideal deste modelo mas outros autores estudando especificamente, quer animais [242] quer humanos [179] com redução do parênquima renal por pielonefrite crónica, não conseguiram evidenciar a existência de hiperfiltração nos nefróneos restantes.

Para além da hiperfiltração, como já referido, outras teorias explicativas da redução do DFG na NR, estão em discussão e rodeadas de controvérsia, designadamente a da reacção imunológica a estímulos antigénicos bacterianos ou constituintes proteicos urinários do tipo da proteína de Tamm-Horsfall [112], da hipertrofia glomerular [111,113,114,262] e das alterações vasculares isquémicas da lesão renal [205,382].

A correlação negativa que encontrámos entre DFG e grau de cicatrização (Quadro 3.45) tem maior valor que a observada em relação com a idade. O estudo de regressão múltipla, tomando como variável dependente o DFG e independentes as variáveis clínicas com implicação possível na variação do DFG, evidenciou que só o grau de cicatriz se relaciona de um modo significativo com o DFG com uma percentagem de variância explicada de 20,5% (p=0,0001) (Quadro 3.46).

O estudo por análise de variância do DFG dos vários tipos e graus de nefropatia, com ajustamento para sexo, idade, idade de diagnóstico e TA, coaduna-se com a noção anterior de que a redução do parênquima se acompanha de deterioração da função renal. Nos doentes com NR unilateral registou-se um DFG médio de 106,5 contra 85,1 ml/min/1,73m^2 (p=0,0001) e os graus 1, 2 e 3 mostraram, igualmente, valores médios significativamente inferiores aos graus 4,5 e 6 (Quadro 3.48 e Fig. 16) e estes inferiores à média da população-controlo.

Os resultados por nós obtidos apontam para uma maior deterioração da função renal no sexo masculino, consequente a uma também já discutida tendência para graus mais elevados de nefropatia neste sexo. Mesmo ajustando os valores do DFG para variáveis como o grau de cicatriz e co-variáveis como a idade, a TAS e a TAD, verifica-se que quer os valores médios da creatinina quer os do DFG são sempre mais elevados no sexo masculino (Fig. 17). Embora estes resultados digam respeito a uma população com valores inferiores a 120 µmol/l de CrP, observações semelhantes estão também descritas por outros autores em casuísticas de NR englobando casos com IRT [18,110,177,413].

5.3.4. **DFG e tratamento do refluxo**

No que se refere ao tratamento médico ou cirúrgico do RVU, verificámos que o número de doentes com redução do DFG abaixo do valor limite era significativamente maior no grupo de doentes submetidos a cirurgia que no grupo sob tratamento conservador (35% *versus* 16%, p=0,04). Embora os critérios de intervenção tenham variado ao longo do tempo de seguimento destes doentes e também de caso para caso é de admitir que um número significativo com RVU grave tenha sido submetido a cirurgia anti-refluxo. Como, com grande frequência, a um maior grau de RVU corresponde um maior grau de NR [395] e um menor DFG [12,181], é compreensível que o maior contingente de doentes com IR se situe no grupo cirúrgico.

Apesar de não termos constatado diferença significativa no DFG médio nos dois tipos de tratamento, no grupo com DFG≤82ml/min/1,73m^2 os operados tinham DFG significativamente inferior aos não operados. Esta observação sugere que a cirurgia anti-refluxo não previne a progressão para IR.

Os 3 doentes com rim único e com determinação do DFG tinham uma média de 87 ml/min/1,73m^2, significativamente abaixo da média mas ainda dentro do limite de normalidade definido. Não conhecemos estudos publicados sobre função renal em doentes com passado de NR submetidos a ablacção renal unilateral com os quais possamos cotejar os nossos resultados.

5.4. PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL

À semelhança de Berg [45], definimos como limite inferior do normal um valor de DFG abaixo da média menos dois desvios-padrão da população-controlo. O número de doentes classificado como portador de IR cujo DFG se situou abaixo daquele limite foi de 36 (28%), número inferior aos 50% daquela autora [45]. Deve, no entanto, salientar-se que a nossa é uma população seleccionada na qual todos os doentes são portadores de cicatrizes e têm valores normais de CrP enquanto, a casuística de Berg [45] é heterogénea. No seu trabalho todas as crianças têm passado de pielonefrite aguda mas engloba doentes com e sem cicatrizes e com e sem RVU com valores de DFG variando do normal ao estadio de IRC e IRT.

Adoptando como limite um valor de CrP ≥110 µmol/l, El-Khatib [110]

encontrou 37% de insuficientes renais nos adultos por si investigados. Jacobson e Winberg [177,180] referem uma evolução para IRT em 10% e DFG< 50ml/min/1,73m^2 em 6,6%, numa população de 30 doentes com pielonefrite prolongada.

O facto de encontrarmos percentagens semelhantes de doentes classificados como insuficientes renais nos dois grupos de doentes — mais jovens e mais velhos — vem reforçar o conceito da importância limitada da idade ou duração da doença na progressão para IR, já que os grupos são comparáveis na extensão das lesões cicatriciais.

O contributo da duração da doença para a deterioração da função poderá ser mais relevante a partir da segunda década de vida uma vez que os nossos doentes mais velhos demonstram uma correlação negativa, embora sem significado estatístico, entre DFG e idade.

Interessante seria identificar e intervir sobre o(s) factor(es) cuja acção, tendo como origem a cicatriz renal, se exerce no tempo no sentido da redução da reserva funcional renal, mesmo na ausência de outras intercorrências ou apesar da prevenção eficaz de novas cicatrizes.

Duas décadas de evolução poderão, assim, ser um período demasiado curto para estabelecer com segurança o prognóstico da NR qualquer que seja o grau de cicatriz. É no entanto evidente que os doentes com cicatrizes mais extensas podem evoluir para IRC ou IRT em fases precoces da vida. A progressão lenta para a IR, nos graus menores, poderá comparar-se à observada em modelos como o de nefrectomia unilateral ou agenesia renal investigadas por Wikstad [390] e que só a partir da 3ª ou 4ª década de vida evidenciaram redução do DFG.

No presente trabalho, não registámos nenhum caso de IR em doentes com NR grau 1 mas, em contrapartida, um terço dos doentes com redução do DFG tinha doença unilateral de graus 2 e 3 (Fig. 19). Tal como nós, outros autores [177,180] observaram um número importante de situações unilaterais com redução significativa do DGF, aspecto que merece uma reflexão.

A constatação de IR em situações de NR unilateral vem lançar dúvidas sobre a correlação até agora discutida entre área e função renais [12,181]. Por um lado, ao conceito de normalidade radiológica não pode atribuir-se linearmente o conceito de normalidade funcional. O rim oposto, aparentemente normal, poderá estar ele próprio também lesado de uma forma difusa, sem cicatrizes focais, mantendo a regularidade do contorno radiológico mas havendo, não obstante, redução global do DFG.

Sendo então este o caso, que tipo de lesão poderá ter o rim oposto? Terá ela sido também estabelecida como consequência da ITU inicial com ou sem RVU associado? Ou será a hipofunção absoluta consequente às lesões da natureza das identificadas por Bailey [34] e outros [40,41], do tipo da glomerulosclerose segmentar e focal em rins contralaterais de doentes com NR unilateral?

Nesta conformidade, compreende-se como Kincaid Smith [209] considera que, no futuro, o prognóstico da NR poderá vir a basear-se mais na avaliação histológica que morfológica do parênquima renal.

Em nossa opinião, a melhor valorização do prognóstico a longo prazo da NR consiste em avaliar o seu contributo para a totalidade das situações de IRC registadas, quer em crianças quer em adultos. E é bem conhecido o seu peso nas casuísticas já referidas, quer a nível nacional [346] quer internacional [141,142].

5.5. FUNÇÃO RENAL E TENSÃO ARTERIAL

A relação entre função renal e TA na NR está rodeada de controvérsia na literatura disponível. Autores existem que defendem uma total ausência de correlação entre TA e DFG [177,377]. Outros atribuem até um valor prognóstico à HTA na NR afirmando que o seu aparecimento acompanha e acelera a progressão inexorável para a IR [110,413].

No presente trabalho pudémos observar que a TAS e a TAD se situavam acima de valores-padrão e que, na mesma população, esta elevação da TA se acompanha de uma tendência para a redução do DFG. Só por si este achado poderá subentender uma relação entre os dois factores, mas não a conseguimos comprovar nem na população total (Quadro 3.45) nem no grupo de IR (Quadro 3.52).

Na análise de regressão múltipla entre CrP como variável dependente e grau de cicatriz e TAD como independentes, constatámos que o modelo aceitava, com significado estatístico, estas duas variáveis (Quadro 3.47). O mesmo não se verificou em relação ao DFG em que apenas o grau de cicatriz foi aceite em estudo semelhante.

Chama-se a atenção para o facto de a nossa população apresentar apenas graus ligeiros a moderados de HTA e IR, pelo que a relação entre TA e função renal poderá estar atenuada, assumindo, eventualmente, maior significado em amostras populacionais não seleccionadas [110].

Porém, constatámos que nos dois grupos, com e sem IR, os SDS médios da TAS e da TAD nos graus 5 e 6, correspondendo aos valores mais baixos de DFG, eram significativamente superiores aos dos graus 1 e 2. Parece assim existir uma associação entre cicatriz grave, redução do DFG e elevação da TA, apesar de não se encontrar correlação directa.

Esta ausência de correlação levanta a possibilidade de poder existir um limiar de função renal a baixo do qual a TA se eleva ou, em alternativa, um limiar de TA acima do qual se observa deterioração da função. Esta hipótese está de acordo com a observação dos autores que defendem a associação entre HTA e nefropatia progressiva [8,227].

5.5.1. **Excreção fraccionada de sódio**

A excreção de sódio na amostra populacional investigada não demonstrou diferenças significativas em comparação com valores normais de excreção média diária de sódio na população-testemunha. Não parece ocorrer tendência para retenção de sódio nesta população. A correlação positiva registada com o grau de cicatrização é contrabalançada pela correlação negativa entre DFG e EFNa.

Nos doentes classificados como insuficientes renais houve uma maior EFNa que no grupo normofuncionante, embora a diferença não tenha atingido a significância estatística (p=0,09). Não se observou também correlação entre excreção de sódio e TAS ou TAD quer na população total quer no grupo de HT. Aparentemente o rim cicatricial mantém íntegra a sua capacidade de excreção de sódio, ao que tudo indica, à custa de uma adaptação glomérulo-tubular do parênquima preservado.

Os nossos doentes foram estudados sem qualquer interferência da nossa parte no seu regime dietético habitual. Nenhum doente referiu praticar regime restritivo de qualquer ordem. Neste sentido não nos é possível ajuizar do seu possível comportamento sob sobrecarga de sódio ou hídrica. Jacobson [178], sujeitou uma população de adultos com pielonefrite crónica a sobrecarga hídrica e registou dados semelhantes na EFNa em ambas as situações, mas observou variações na TA.

A retenção de sódio é um dos mecanismos implicados na génese da HTA de causa renoparenquimatosa [61]. Os dados acima apontados na sequência do presente e de outros trabalhos [313,314] não sugerem que este seja um

dos mecanismos responsáveis pela HTA da NR, pelo menos em condições consideradas basais de ingestão de sódio.

Em nossa opinião seria fascinante prosseguir este tipo de trabalho, como apresentamos nas nossas sugestões, conjugando estes resultados com o estudo de mecanismos genéticos da sensibilidade individual ao sódio. Talvez se pudesse contribuir para o esclarecimento da razão pela qual alguns doentes com graus ligeiros de NR têm HTA e outros com lesões mais graves são NT. Ou mesmo melhorar a compreensão do SRA, a seguir discutido, nesta patologia.

6. ACTIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA

O envolvimento etiopatogénico da renina na HTA da NR, defendido por alguns autores [91,94,166,178,323], não é objecto de aceitação unânime. É bem conhecida a opinião contrária de Bailey e colaboradores que foram incapazes de confirmar, na sua casuística, a associação causa-efeito entre renina e HTA [24]. Salienta-se, no entanto, que os doentes estudados por Bailey tinham exclusivamente, NR unilateral e graus moderados de HTA [24]. Holland [166] demonstra que na HTA maligna por NR existe uma inequívoca activação do SRA.

Pioneiro no estudo do SRA na criança normal e com doença renal, Dillon e colaboradores [313,314] iniciaram em 1978 um estudo prospectivo com o objectivo de avaliar, no tempo, a relação entre ARP e TA na criança normotensa com NR. Os primeiros resultados [313] encorajaram os autores a atribuir à renina um valor preditivo no desenvolvimento de HTA. A comparação com dados obtidos em populações normais permitiu registar uma alteração no SRA nos doentes com NR, nomeadamente, uma tendência para a elevação da ARP com a idade, o oposto do normal. Todavia, na reinvestigação subsequente da mesma população foi possível observar crianças cuja TA se elevava sem subida paralela da ARP e vice-versa [314].

Os dados por nós obtidos no estudo da ARP nos 156 doentes incluem, como já referido, 86 dos 100 doentes originalmente estudados por Savage e Dillon [313,314] e os respectivos resultados foram anteriormente publicados [187,188]. Nesta terceira avaliação pudémos concluir que se mantém o aparente envolvimento do SRA na génese da HTA destes doentes muito

embora, individualmente, o sistema não pareça ter valor preditivo no início ou desenvolvimento da HTA.

No presente trabalho alargámos a análise do SRA a um maior número de doentes com idades e graus de doença diversos e aprofundámos o estudo da relação entre parâmetros clínicos, morfológicos e de função renal, não abordados anteriormente [313,314]. Por esta razão, afigurou-se-nos justificável reavaliar o estudo do SRA no contexto da presente investigação.

6.1. ARP E TENSÃO ARTERIAL

Os SDS da ARP quer no grupo I quer no grupo II foram significativamente superiores a zero, ou seja, à média da população normal. Tal demonstra uma anormal elevação da ARP periférica, independentemente da idade, à semelhança do verificado por Dillon e colaboradores [91,94] e confirmado por outros autores [178].

Tendo-se também demonstrado anteriormente que, mesmo excluindo os casos com HTA sob tratamento, a TA é superior aos valores-testemunha, pode concluir-se que a tendência para a HTA se acompanha de uma tendência paralela na elevação da ARP. Este achado é claramente anormal, já que em termos fisiológicos a resposta normal a uma HTA ligeira ou moderada é a supressão do SRA [94,236].

Assim, podemos presumir que a não supressão nesta população sugere a existência de uma predisposição para HTA de etiologia dependente da renina. Não é possível, no entanto, afirmar com segurança uma relação causal entre os dois fenómenos, uma vez que a hiperreninémia poderá ser apenas um factor intermediário na "cascata" responsável pela HTA, ou consequência desta.

Paralelamente, constatámos que os SDS de ARP são tanto mais elevados quanto mais avançada é a idade dos doentes. Este aspecto é evidenciado pela correlação fortemente positiva ($r=0,48$; $p<0,001$) (Quadro 3.55) entre idade e SDS da ARP no grupo I, não objectivada no grupo II de doentes mais jovens e menor ($r=0,18$; $p<0,05$) na população considerada na sua globalidade. A correlação negativa normalmente observada entre ARP e idade ($r=-0,63$) mostrou-se menos negativa quer na população global ($r=-0,12$) quer nos grupos I ($r=-0,02$) e II ($r=-0,27$), sugerindo uma alteração do SRA nestes doentes, difícil de explicar apenas como um epifenómeno.

As alterações verificadas entre ARP e idade, nos vários grupos etários, sugerem que uma elevação lenta e prolongada da ARP poderá estar associada ao aparecimento geralmente tardio da HTA.

O facto de os resultados da ARP se manterem, na maioria dos doentes, dentro de parâmetros normais, pode obedecer à explicação de Dickinson[90] segundo a qual valores de angiotensina considerados insuficientes para elevar a TA de uma forma aguda podem, quando actuando por um período de tempo prolongado, conduzir a HTA crónica tardia. Fenómeno paralelo pode ocorrer nos doentes HT cuja ARP se situa dentro de limites normais. Nestes, é possível que uma ARP superior aos níveis basais pré-cicatriz renal provoque, mercê do efeito descrito por Dickinson [90], HTA de início tardio.

O efeito da ARP na TA é mais evidente quando o valor plasmático se situa acima do normal para a idade, de uma forma constante [91,313]. É todavia de admitir, na sequência do exposto, que a HTA possa também resultar de elevações flutuantes da ARP ou de subidas subliminares actuando de um modo prolongado. Para comprovar tal hipótese é preciso realizar avaliações seriadas da ARP ao longo da vida do doente. A próxima reavaliação, dos 15 anos, da população originalmente estudada por Savage e Dillon [313] poderá contribuir para esclarecer algumas destas hipóteses.

No sentido de minimizar a variabilidade individual da ARP secundária a exercício, drogas ou variações na ingestão de sódio [96-98], tentámos uniformizar as condições de colheita de sangue optando pela recolha após 2 horas em decúbito dorsal, durante as quais foram evitadas todas as possíveis interferências na TA ou ARP como a ingestão de estimulantes ou temperatura ambiente inadequada. Em relação à ingestão de sódio, em nenhum dos doentes foi proposta qualquer medida restritiva ou quantificado o seu aporte.

Ao contrário de Jacobson [177], não encontrámos qualquer correlação significativa entre os SDS de TA e ARP mas, no nosso estudo, em contraste com aquele autor, não só não incluímos doentes com HTA estabelecida como também abrangemos um leque de grupos etários muito maior. Realça-se, no entanto, que nos doentes de idade mais avançada (grupo I) a correlação entre ARP e TAS e TAD foi de 0,11 e 0,13, respectivamente, não atingindo significado estatístico mas revelando coeficientes muito superiores aos observados no grupo II (Quadro 3.55).

6.2. ARP E SEXO. ARP E GRAU DE CICATRIZ

À semelhança do observado por Harshfield [144] em crianças saudáveis também não encontrámos diferenças significativas na ARP entre os dois sexos, embora, como anteriormente demonstrado, o sexo masculino apresente graus de nefropatia superiores.

Vários autores demonstraram uma ausência de correlação entre renina e grau de cicatrização renal [180,313] tendo mesmo alguns [180] encontrado valores médios de renina superiores nos doentes com NR unilateral em comparação com os portadores de doença bilateral. No nosso estudo também não encontrámos correlação significativa entre grau de cicatriz e ARP quer na população global (Quadro 3.55) quer quando analisados isoladamente os doentes HT (r=0,04; p=0,83). O valor médio dos SDS da ARP foi sobreponível nos doentes com NR uni ou bilateral.

Paralelamente, não houve diferenças significativas no número de casos com renina elevada ou normal entre os grupos portadores de NR ligeira, moderada e grave o que implica que, seja qual for a extensão da lesão cicatricial, o risco de desenvolver hiperreninémia está associado a todos os graus da doença.

É interessante, no entanto, constatar que, na análise de regressão múltipla *stepwise* para averiguar a relação entre renina e o conjunto de variáveis independentes susceptíveis de a influenciar, se observou que, a seguir à idade, o grau de cicatrização renal era o factor que melhor se relacionava com a ARP, mas isto apenas no grupo I (Quadro 3.56). O estudo de modelos idênticos aplicado aos doentes mais novos ou à globalidade da população não demonstrou significado estatístico. Podemos assim inferir que, pelo menos nos doentes mais velhos, o grau de cicatrização é determinante na secreção de renina cuja acção, no sentido da elevação da TA, parece ser dependente da duração da doença. Este é mais um dado a apoiar a tendência para o desenvolvimento tardio da HTA.

6.3. CARACTERÍSTICAS DOS DOENTES COM ELEVAÇÃO DA ARP

Da totalidade dos doentes investigados, 27% tinham ARP acima do limite superior do normal para a idade, sendo a percentagem no grupo I (26%) sobreponível ao grupo II (28%). No grupo I excluiu-se o conjunto de doentes com hiperreninémia sob contraceptivos hormonais. Aquele valor

elevar-se-ia para 32% se se incluisse estas doentes. Estes resultados não diferem dos descritos por outros autores [36,177,180] e confirmam a impressão de que o número de doentes com hiperreninémia cresce à medida que se estudam grupos etários mais avançados [187,188].

As características clínicas e de função renal nos doentes com hiper e com normorreninémia mostraram-se semelhantes designadamente no que se refere ao número de doentes em cada sexo, idade e duração da doença, grau de cicatriz e DFG (Quadro 3.58). Os valores médios da TAS e da TAD foram também semelhantes nos doentes com renina normal ou elevada mas, em qualquer dos casos, superiores às médias dos valores padrão adoptados [267].

Do mesmo modo, o número de doentes HT com renina elevada [7 em 35 (20%)] não foi significativamente superior ao de HT com renina normal ou baixa [16 em 96 (17%)] o que sugere que outros factores, para além da ARP, poderão ser responsáveis pela HTA observada em grande número destes doentes apesar de, como demonstrado, o comportamento do SRA ser claramente anormal.

6.4. ARP E FUNÇÃO RENAL

Os resultados que obtivémos parecem também apontar no sentido de uma independência, entre SRA e DFG. Com efeito, não encontrámos correlação significativa entre os SDS da renina plasmática e o DFG ou a CrP (Quadro 3.55), mesmo quando analisado isoladamente o grupo com IR (r=0,20; p=0,22). O número de casos com hiperreninémia foi sobreponível na população com e sem IR.

O estudo isolado do subgrupo de HT revelou resultados curiosos. A correlação da ARP com o DFG mostrou-se negativa (r=-0,49; p=0,04) tal como com a EFNa (r=-0,43) e positiva com o tempo de seguimento (r=0,44; p=0,03).

Este pequeno grupo, com HTA ligeira a moderada, revela-se muito elucidativo do que, em nossa opinião, poderá ocorrer na NR: tendência para a redução do DFG com subida paralela na ARP condicionando redução relativa da excreção de sódio. Esta, por sua vez, poderá ou não induzir HTA dependendo da interrelação de equilíbrio entre factores natriuréticos e antinatriuréticos com efeito vasoactivo intrarrenal e sistémico. Admitimos também que haja uma susceptibilidade individual na resposta a estes

estímulos, no sentido da HTA, que pode ser geneticamente determinada e como tal, explicar a variabilidade da expressão clínica da TA nos vários graus de NR.

O local de hipersecreção de renina na NR tem sido objecto de investigação por alguns autores. Dos resultados obtidos por cateterização selectiva das veias renais é possível inferir que as zonas cicatriciais são a grande fonte de renina, não propriamente as áreas fibrosadas, quase sem perfusão vascular, mas sim as zonas circundantes de hipertrofia compensadora do parênquima em que uma distensão dos vasos sanguíneos pode causar uma isquemia relativa e hipersecreção de renina [94,323,349].

6.5. ARP E CONTRACEPÇÃO HORMONAL

A relação entre contraceptivos hormonais e renina plasmática está, actualmente, perfeitamente estabelecida [222]. Das 20 doentes que estudámos e que usavam regularmente este tipo de fármacos, 6 tinham ARP elevada e, destas, 4 (67%) tinham HTA, valor substancialmente diferente em relação ao número de hipertensas com renina normal [3 em 14 (21%)].

O valor dos SDS da ARP revelaram-se também superiores nas doentes sob contraceptivos em comparação com as que não utilizavam estas drogas mas esta diferença pode resultar, apenas, do facto de aquelas doentes serem mais velhas no momento do estudo. Não deve, no entanto, excluir-se a hipótese de os contraceptivos hormonais potenciarem o risco de HTA inerente à NR através de uma, aparente, interferência na produção de renina.

6.6. ARP E NEFRECTOMIA UNILATERAL

Do ponto de vista da relação entre renina e TA, os resultados dos 5 doentes submetidos a nefrectomia unilateral são particularmente elucidativos. Três destes doentes, quando avaliados em 1983, eram NT e tinham ARP dentro de valores normais mas, posteriormente, foram submetidos a nefrectomia por HTA. Lamentavelmente, não foi avaliada a ARP imediatamente antes da excisão do rim. Um doente (nº 69) manteve HTA após nefrectomia, com ARP normal. Este é, assim, um bom exemplo da dificuldade em prever o desenvolvimento de HTA com base na avaliação da ARP periférica.

Os outros 2 doentes, também submetidos a nefrectomia por HTA, tinham ARP periférica elevada que normalizou após a cirurgia, tal como a TA.

7. SÓDIO INTRA-ERITROCITÁRIO E BOMBA DE SÓDIO ERITROCITÁRIA

Para além do SRA, o envolvimento de outros factores na HTA da NR não tem, praticamente, sido investigado dado o grande peso que, ao longo dos anos, tem sido atribuído ao SRA como agente fundamental na génese da HTA.

Resultados do presente e de trabalhos anteriores levantam a possibilidade do SRA não ser o único factor determinante de HTA e de esta ser, com toda a probabilidade, de etiologia multifactorial [187,188,193,313,314]. Impõe-se, assim, investigar outros agentes etiopatogénicos com o objectivo de identificar meios de evitar ou retardar o aparecimento desta complicação. E ainda, entender que relação terão esses factores com a TA e a ARP nos HT com ARP normal ou reduzida.

A retenção de sódio e água é característica da HTA registada em algumas nefropatias [61]. No presente trabalho, à semelhança de outros [177], este mecanismo não parece estar implicado na etiologia da HTA da NR.

O desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras de produção renal pode, pelo menos experimentalmente [51], conduzir à HTA em caso de lesão medular renal. No pequeno trabalho que realizámos sobre prostaglandinas urinárias em 8 doentes com NR, os níveis de excreção revelaram valores semelhantes aos da população-controlo, não se evidenciando qualquer relação com a TA ou com a extensão da nefropatia (Quadro 2.3).

A HTA da NR é, frequentemente, ligeira ou moderada e susceptível de ser interpretada como HTA essencial se a possibilidade de existirem cicatrizes renais não for equacionada [36]. É também possível que o doente com NR desenvolva HTA por predisposição genética para HTA primária apesar, ou independentemente, das lesões renais subjacentes.

Este aspecto da possível contribuição da história familiar de HTA para os valores de TA na NR nunca foi anteriormente analisado apesar de alguns autores terem reconhecido a necessidade da sua investigação [180].

No presente trabalho, como definido na metodologia, avaliámos a

prevalência de HTA essencial nos familiares directos. Procedemos também à investigação de alguns dos mecanismos de transporte do sódio transmembrana eritrocitária uma vez que têm sido descritas anomalias deste sistema em indivíduos com HTA essencial [235] e em NT, crianças [85] e adultos [254], com história familiar positiva. Se estas alterações têm um papel etiopatogénico no desenvolvimento de HTA, se são uma consequência do estado hipertensivo ou se são meros indicadores de uma predisposição para a HTA essencial não está, até ao momento, esclarecido [85,369].

Dos quatro mecanismos fundamentais de transporte do sódio através do eritrócito, tivémos a possibilidade técnica de estudar o número de bombas de sódio eritrocitárias quantificado através da inibição pela ubaína marcada com trítio [369].

Poston [288] e Blaustein [55] demonstraram que a actividade da bomba de sódio está reduzida em adultos com HTA essencial.

Uchiyama [369], na instituição onde trabalhámos, observou uma redução do número de *situs* eritrocitários da bomba de Na^+-K^+ ATPase, acompanhada por uma subida no sódio intra-eritrocitário, em crianças com HTA essencial mas não em crianças normotensas ou com HTA secundária de etiologias diversas.

Na mesma instituição e com as mesmas técnicas Deal [85] encontrou, em crianças normotensas com história familiar positiva de HTA essencial, concentrações de NaIc significativamente superiores e valores de BMax significativamente inferiores aos registados em crianças normotensas com história negativa. Estes resultados fazem presumir que as anomalias observadas são independentes do estado hipertensivo.

7.1. NaIc E BMax NA NEFROPATIA DE REFLUXO

Neste trabalho não encontrámos diferenças significativas no NaIc entre qualquer dos grupos quando comparados entre si ou com a população-testemunha (Quadro 3.61). Os resultados mostraram-se também sobreponíveis aos valores normais quando investigados separadamente, os doentes com e sem HTA e com história familiar negativa ou positiva de HTA, independentemente do grau de atingimento familiar. Outros factores como o grau de cicatrização renal, o sexo, a idade no momento do estudo e do diagnóstico e a função renal também não influenciaram os resultados.

Para o BMax os resultados foram totalmente opostos. Adoptando o

número máximo de pontos de ligação à ubaína como o equivalente ao número total de bombas de sódio tipo Na^+-K^+ ATPase eritrocitárias, os resultados obtidos permitiram observar uma redução significativa nos grupos I e II e na população total, em comparação com o grupo-controlo (Quadro 3.62).

Estas diferenças evidenciaram-se também quando se comparou, respectivamente, a população de NT e HT com a população normal (Quadro 3.63). Além disso, o resultado dos doentes HT foi menor (9,4±0,43 mmol/l) que o dos NT (9,7±0,21 mmol/l) mas a diferença não revelou significado estatístico. Deve, todavia, relembrar-se que os nossos doentes classificados como HT, tinham apenas HTA ligeira e moderada. A avaliar pela tendência registada, é de admitir que a redução no valor de BMax possa acentuar-se nos casos de HTA mais grave.

Observou-se uma correlação negativa com forte significado estatístico entre BMax e NaIc na população total ($r=-0,64$; $p<0,001$) no grupo de HT ($r=-0,60$; $p<0,001$), no grupo de insuficientes renais ($r=-0,67$; $p<0,001$) e na população-testemunha ($r=-0,71$; $p<0,007$). Estes resultados demonstram uma interdependência entre sódio e bomba de sódio que se mantém estável independentemente do grau de NR subjacente, dos valores tensionais e da função renal.

À semelhança de Uchiyama [369], não encontrámos, na população total ou nos dois grupos isoladamente, qualquer relação significativa entre NaIc e ARP ou EFNa nem entre os valores de BMax e as duas últimas variáveis.

Não foram observadas diferenças nos valores médios de BMax em relação ao sexo, grupo etário no momento do diagnóstico ou da investigação e grau de nefropatia.

Não houve qualquer relação com valor estatístico entre peso ou estatura e NaIc ou BMax. Resultados idênticos foram sugeridos por Uchiyama [369] que não registou também qualquer relação entre aqueles parâmetros e o conteúdo de sódio da dieta, horário ou posição no momento da colheita.

7.2. NaIc, BMax E HISTÓRIA FAMILIAR DE HTA

No que se refere à variação de BMax com a história familiar de HTA pudémos constatar sobreposição de resultados entre doentes com história familiar negativa e com diferentes níveis de história familiar positiva

(Quadro 3.65). Isto é, todos os grupos registaram valores inferiores aos da população-controlo mas os resultados entre si mostraram-se idênticos.

Paralelamente, o NaIc e o BMax foram também idênticos nos doentes HT e NT com história familiar positiva ou negativa de HTA essencial. Este resultado contraria as observações de Deal [85], mas os indivíduos NT estudados por esta autora não tinham evidência de lesão renal, ao contrário dos nossos doentes. Os HT apresentavam múltiplas causas de HTA desde a essencial a formas renovasculares, o que está também em contraste com a nossa população [85]. É de admitir que as lesões renais possam, de algum modo, atenuar as potenciais diferenças nestes parâmetros entre indivíduos com e sem passado familiar hipertensivo.

Apesar de termos encontrado um valor de BMax baixo nestes doentes ele é ainda significativamente superior ao valor médio encontrado por Uchiyama [369] em indivíduos com HTA primária, o que vem apoiar as observações deste autor no que se refere às discrepâncias entre HTA primária e secundária.

Embora a percentagem de HT seja superior entre os doentes com história positiva (23%), a diferença em relação à prevalência de HT com história negativa (9%) não é estatisticamente válida.

Não se obteve resultado com significado estatístico no estudo de correlação de Spearman entre NaIc, BMax e a magnitude da história familiar de HTA classificada pela pontuação definida na metodologia.

7.3. NaIc E BMax EM DOENTES HIPERTENSOS

Analisando exclusivamente a população definida como hipertensa no nosso estudo, os resultados obtidos na correlação entre NaIc, BMax e outras variáveis afigura-se-nos de considerável interesse.

Com efeito, a correlação entre o grau de cicatriz e BMax foi fortemente negativa ($r=-0,52$; $p<0,001$) (Quadro 3.67) tal como a observada entre BMax e os SDS da TAS ($r=-0,42$; $p<0,001$) (Quadro 3.67). As correlações entre estas duas variáveis e o NaIc foram também fortemente positivas. A TAD, embora com um coeficiente de correlação de -0,25 em relação ao BMax, não alcançou a significância. De salientar ainda a correlação inversa, significativa, da ARP com o NaIc mas não com o BMax.

Estes resultados são também apoiados pela observação da Fig. 25 onde

se demonstra que nos graus mais elevados de cicatrização renal, os doentes HT apresentam valores de BMax significativamente inferiores aos NT.

É assim evidente, nos doentes com níveis tensionais elevados, uma inibição da bomba de sódio tanto maior quanto mais extensa a área de parênquima afectado. Concomitantemente, essa inibição acompanha a elevação da TA, embora seja mais evidente para a TAS que para a TAD. O Nalc mantém-se normal, por mecanismos que não conseguimos explicar, mas que podem estar relacionados com um aumento da actividade da bomba de sódio, apesar da diminuição do seu número, aspecto este que não investigámos.

Por outro lado, se a correlação entre a ARP e o Nalc se puder extrapolar para o túbulo renal pode admitir-se que nesta população de HT ligeiros, o inibidor da bomba de sódio tende a facilitar a natriurese contrariando a acção antinatriurética da renina observada neste mesmo grupo.

É conhecida a relação entre elevação de sódio intracelular e HTA [54] mas não podemos afirmar com segurança que aquilo que se observa a nível do eritrócito é equivalente ao que ocorre no túbulo renal ou mesmo noutras células com influência na regulação da TA, como a célula muscular lisa.

A presença de cicatriz renal, comum a todos os doentes, poderá estar implicada na desregulação generalizada dos mecanismos de transporte de sódio transmembrana celular susceptíveis de conduzir à HTA. Alterações desta natureza, incluindo a inibição da bomba de sódio, foram já responsabilizadas pela génese da HTA essencial ou consideradas marcadores da sua presença [55,240]. A natureza deste defeito não foi identificada mas é-lhe atribuído um carácter funcional, geneticamente determinado [240].

Porque não admitir que na NR um tal defeito possa existir tendo como ponto de partida a lesão renal ou mecanismos a ela directa ou indirectamente, associados?

É bem conhecida a relação entre TA e rim em todas as formas, primárias e secundárias de HTA [143]. É aliciante admitir que lesões estruturais do rim como as observadas na NR possam ser responsáveis pela produção de factores inibidores do transporte do sódio transmembrana, com efeitos semelhantes aos descritos na HTA primária. A correlação observada, nos nossos doentes, entre a inibição da bomba de sódio e a TAS, legitima esta hipótese.

A relação de inibição entre ARP e Nalc sugere que, independentemente

da sua natureza, estes mecanismos têm capacidade de interactuar com outros agentes vasorreguladores. Só conseguimos estabelecer associação com a ARP, mas é possível que no futuro seja possível "desenhar a cascata" de interrelação entre NR e estes compostos no sentido de explicar a HTA. E idealmente identificar os locais onde essa evolução possa ser interrompida, por meios farmacológicos ou outros.

Estes inibidores, com ponto de partida na cicatriz renal, poderão ter repercussões a nível renal e sistémico sendo o eritrócito um dos locais possíveis para a sua identificação.

A confirmar-se esta hipótese, a nível das células musculares lisas dos pequenos vasos a inibição da bomba de sódio condiciona uma subida do Nalc que, de acordo com a hipótese de Blaustein [54], aumenta o cálcio livre da célula causando hipercontractilidade e hipertonicidade muscular no sentido da HTA.

A nível do rim, a inibição da bomba de sódio estimula a natriurese. De facto, vários investigadores descreveram já o conceito de "hormona natriurética" associado à presença de inibidores da bomba de sódio [86]. Na NR a presença de um tal inibidor teria um efeito de "defesa" contra a natural tendência para a retenção de sódio por parte do tecido cicatricial e que, na realidade, não se observou nem no presente trabalho nem no de outros autores [177].

Este inibidor da bomba de sódio, com efeito natriurético e vasoconstrictor, é de natureza diferente do peptídeo auricular natriurético já que não se atribui a este último nem uma inibição da bomba de sódio nem uma acção vasoconstrictora, sendo assim, pouco provável a sua implicação na HTA da NR [87].

Em 1988, foram pela primeira vez descritas as propriedades da endotelina, um agente com capacidade vasoconstrictora 20 vezes superior à da angiotensina [407]. Posteriormente foram reconhecidas as suas capacidades natriuréticas por inibição da bomba de sódio [410] e da renina [221]. Recentemente, outras se lhe atribuem como o efeito mitogénico susceptível de induzir proliferação mesangial e conduzir à esclerose glomerular [113,114,273].

A endotelina é produzida não só a nível do endotélio sistémico como também em múltiplos órgãos entre os quais o rim [273]. A comprovar-se a sua intervenção na NR ela ajudaria a explicar um elevado número de observações tais como a normal excreção de sódio, a HTA observada em

doentes com renina normal ou até baixa e, ainda, a progressão para glomerulosclerose, mercê do seu reconhecido efeito mitogénico com proliferação mesangial e hipertrofia glomerular [113,114].

Esta hipótese do envolvimento da endotelina na NR é fascinante e, tanto quanto sabemos, não foi até ao momento investigada.

Não podemos, no entanto, ignorar outros agentes hipertensores com acção inibitória simultânea da bomba de sódio tal como as substâncias com actividade digitálica endógena que estão também descritas noutras nefropatias da criança, designadamente no síndrome nefrótico [326] mas que, do mesmo modo, não estão estudadas na NR.

Um trabalho apresentado muito recentemente à Sociedade Americana de Nefrologia por um grupo de investigadores italianos prova que não estamos sós na suposição de que factores derivados do endotélio têm implicações na regulação da TA e função renal na NR. De facto, Peruzzi e colaboradores [281] encontraram alterações, não na endotelina mas na libertação de outro factor vasoactivo derivado do endotélio, o óxido nítrico, que encontraram inibido.

Termos encontrado valores normais de Nalc quer nos doentes HT quer nos NT, apesar de uma redução no número de bombas de sódio, pode explicar-se por um possível aumento da actividade ou *turnover* desta no sentido de manter constante a concentração do Nalc. Com efeito, deve aqui recordar-se que nos limitámos, por dificuldades técnicas, a medir o número de bombas inibíveis pela ubaína e não o fluxo transcelular de sódio.

Vários autores descreveram também anomalias do transporte de electrólitos transmembrana celular noutros tipos de patologia renal. Boero[56] estudou o contratransporte sódio-lítio em doentes com nefropatia IgA em relação com a TA. Zannad [409] observou uma inibição da actividade da bomba de sódio em doentes com insuficiência renal aguda e crónica incluindo algumas situações de pielonefrite crónica. Na nefropatia diabética, Jones [197] investigou o contratransporte sódio-lítio. São também conhecidos os trabalhos de Uchiyama[370] e Coelho Rosa [306] no síndrome de Bartter.

À procura de marcadores genéticos de HTA essencial acabámos por não demonstrar a sua implicação na tendência para HTA observada na NR. Em contrapartida, os resultados suscitam novas áreas de investigação que se nos afiguram de extremo interesse e actualidade.

8. "MICROALBUMINÚRIA"

A proteinúria é habitualmente considerada um factor de mau prognóstico na NR surgindo, em regra, em fases avançadas da doença [366].

O significado da proteinúria em fases mais precoces não tem sido investigado, daí o nosso interesse em proceder ao estudo deste parâmetro em doentes com NR e função renal dentro dos limites da normalidade.

Recentemente, foram desenvolvidas técnicas de quantificação de pequenas quantidades de proteínas na urina — "microproteinúria" — não mensuráveis por técnicas habituais, com a esperança de facilitar a identificação de doentes em risco de IR [244]. O seu uso está particularmente generalizado na diabetes sendo-lhe atribuído valor prognóstico no desenvolvimento de nefropatia manifesta [121,257-259].

A "microproteinúria" pode ser secundária a lesão glomerular ou tubular, por disfunção ou lesão estrutural. No primeiro caso é a excreção urinária da albumina (EUA) que, caracteristicamente, se eleva e no segundo são as chamadas proteínas de baixo peso molecular, como a β_2-microglobulina (β_2 M) e a proteína de ligação ao retinol (PLR) [121,244,363].

Na NR o interesse por estes marcadores é muito recente, sendo os poucos resultados disponíveis caracterizados pela heterogeneidade metodológica e por resultados contraditórios [42,124,186,230,362].

No presente trabalho avaliámos a relação entre a presença de "microproteinúria", a extensão da NR e a função renal. Estudámos a EUA e entre as proteínas tubulares avaliámos a PLR cujas vantagens em relação à β_2M estão já demonstradas nomeadamente no que se prende com a estabilidade em urina ácida [365].

8.1. TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO DE "MICROALBUMINÚRIA"

Na maioria dos trabalhos os resultados da EUA, referem-se ao débito de excreção urinária (DEUA) que requer colheitas de urina de 24 horas e uma correcção para a superfície corporal do indivíduo [408]. Alguns autores consideram mais correcto exprimir os resultados em função do cálculo da relação entre a depuração da albumina e a depuração da creatinina, o que exige também a colheita de uma amostra de sangue [37].

Erros possíveis no cumprimento e registo do horário das colheitas e na medida do volume urinário suscitaram a necessidade de se investigar

métodos mais simples, igualmente fiáveis e, sobretudo, de utilização mais prática na avaliação de rotina. O estudo da relação AU/CU em amostras simples de urina, tem inerente um factor de correcção da superfície corporal e demonstrou correlações com o DEUA de 0,98 [408]. Outros autores defendem ainda doseamentos em amostras de urina colhidas durante a noite ou na primeira micção da manhã, para eliminar factores de variabilidade como o exercício e alterações da postura [122].

Apesar de não estar definido ainda o método ideal de quantificação da albuminúria, sobretudo a níveis reduzidos como os avaliados no presente trabalho, é inequívoco que, na investigação de técnicas alternativas, os autores aferem sempre o seu grau de fiabilidade pela comparação com os dados do DEUA baseado em amostras recolhidas ao longo de 24 horas [408].

Com base no exposto, preferimos, no presente estudo, quantificar a albuminúria por medição da concentração em amostras de 24 horas, exprimindo os resultados por unidade de tempo e superfície corporal (DEUA). Simultaneamente, calculámos, nas mesmas amostras, a relação AU/CU que mostrou uma elevada correlação com o DEUA permitindo-nos utilizar este parâmetro, de interpretação mais simples e comum, no estudo da relação com outras variáveis e na comparação com resultados de outros investigadores [362].

A dificuldade de interpretação da albuminúria a níveis reduzidos relaciona-se não só com os métodos de quantificação e expressão dos resultados acima expostos, mas também com a definição dos limites normais de "microalbuminúria" e com a compreensão da variabilidade deste parâmetro quer no indivíduo normal quer no doente. É conhecida, por exemplo, a variabilidade intra-individual associada a alterações da posição corporal e da actividade física diária [408].

Gibb [122], ao estudar os padrões de "microalbuminúria" em crianças saudáveis e diabéticas, com a mesma técnica por nós utilizada, observou uma variabilidade intra-individual acentuada mas de magnitude semelhante em diabéticos e não diabéticos. Isto faz-nos pensar que a variabilidade da albuminúria é um fenómeno biológico independente da existência ou não de patologia subjacente e presente mesmo com todos os critérios de uniformização de técnicas de recolha de amostras e expressão dos resultados.

A mesma autora defende que são necessárias várias determinações seriadas da relação AU/CU antes de concluir que um indivíduo tem valores

anormais de microalbuminúria. Esse número não está, no entanto, estabelecido e a própria baseou os seus resultados na média geométrica de apenas duas observações embora afirme que a variabilidade diminui com o número crescente de amostras obtidas de cada caso [122].

As observações de Gibb [121] estão em desacordo com as conclusões de Yoshimoto [408] segundo as quais a relação AU/CU é o melhor índice de proteinúria com variações muito estreitas de dia para dia no mesmo indivíduo. Peterson [282] verificou também que as oscilações interindividuais da proteinúria são superiores às intra-individuais.

No nosso estudo, tivémos a possibilidade de estudar duas amostras, provenientes de colheitas diferentes, num número muito restrito de doentes do grupo II tendo encontrado um coeficiente de correlação entre as duas determinações de 0,86 ($p<0,01$) e adoptado como resultado final a média das duas avaliações. Porém, não conseguimos a colaboração de todos os doentes, designadamente os do grupo I, para estender este procedimento à totalidade da amostra populacional. O facto de termos obtido uma correlação significativa naqueles em que tal foi possível leva-nos a presumir uma estabilidade intra-individual da albuminúria, pelo menos entre os doentes.

A actividade física pode ter interferência nos resultados obtidos já que os nossos valores se baseiam em colheitas obtidas ao longo de 24 horas, sendo possível que o exercício possa agravar a proteinúria na NR como descrito em glomerulopatias [408]. Ao aplicar a mesma metodologia no estudo da população-testemunha, tentámos limitar a interferência do factor exercício na comparação dos valores obtidos. Ainda assim, perante a grande variabilidade interindividual na população-controlo, só definimos como anormal uma excreção urinária de albumina ou uma relação AU/CU superior ao limite máximo observado.

8.2. "MICROALBUMINÚRIA" NA NR

A dificuldade de comparação dos valores de "microalbuminúria" em doentes com NR, nos escassos trabalhos existentes, é ainda maior.

Em primeiro lugar, os índices de excreção calculados são diferentes de autor para autor e as metodologias de colheita de urina e técnicas laboratoriais são muito diversas. Em segundo lugar, as populações investiga-

das demonstram grande heterogeneidade clínica, morfológica e até de função renal [42,124,181,186,230,362].

Os doentes com NR do presente estudo mostraram valores médios de DEUA e de AU/CU significativamente superiores à média da população-controlo. Existe, no entanto, grande sobreposição com valores normais, sobretudo nos níveis mais baixos de NR, como se pode observar nas Figs. 31 e 32. A prevalência de "microalbuminúria" elevada foi de 21% no grupo I, um valor semelhante ao observado no grupo II (20%) e na população geral (21%). Coppo [81] descreve 53%, mas a sua amostra inclui doentes com rins cicatriciais associados não só a RVU primário mas também a uropatias obstrutivas, reconhecidamente mais graves.

Os nossos resultados contrastam com os observados por Tomlinson[362] em 93 crianças com NR, nas quais encontrou valores médios de "microalbuminúria" semelhantes aos da população-controlo. Bell [42] e Linné [230], em crianças, e Jacobson [181], em adultos, descrevem, tal como nós, elevação da "microalbuminúria" na NR.

Para a discordância dos nossos resultados em relação aos de Tomlinson[362] pode contribuir a idade dos doentes, que é significativamente superior no nosso estudo. Esta hipótese parece-nos, porém, pouco provável já que nem nós nem nem este autor constatámos uma correlação significativa entre albuminúria e idade, quer nos doentes quer no grupo-controlo.

A diferença registada no grau de cicatrização renal entre os dois trabalhos afigura-se-nos uma explicação mais aceitável. O estudo de Tomlinson [362] inclui um número muito reduzido de doentes com graus graves de NR, o que pode contribuir para que os valores da albuminúria se situem dentro dos limites do normal definidos pelo autor. Por outro lado, os valores para a população normal são muito superiores aos nossos e aos de outros autores [121,230] admitindo-se, todavia, que tal possa ser apenas um artefacto de diferenças metodológicas.

Como observado por Linné [230], Bell [42] e comprovado no presente trabalho, existe uma associação entre a extensão da nefropatia e o grau de albuminúria. Nas situações de NR unilateral a relação AU/CU média foi de 0,70 mg/mmol, significativamente inferior à observada na doença bilateral - 1,47 mg/mmol (p=0,001). Mesmo assim o valor de 0,70 é superior à média normal o que significa que um rim cicatrizado é suficiente para provocar uma perda significativa de albumina.

Paralelamente, observou-se uma elevação progressiva da albuminúria com graus crescentes de cicatrização e, do mesmo modo, a percentagem de doentes com albuminúria elevada foi nos graus ligeiro, moderado e grave de 10%, 25% e 43 %, respectivamente.

8.3. "MICROALBUMINÚRIA" E DFG

O estudo de regressão múltipla, definindo como variável dependente a relação AU/CU e como independentes o grau de cicatriz, o DFG e outras variáveis (Quadro 3.69), demonstrou que o modelo aceitava, com significado estatístico, o grau de NR e o DFG como determinantes dos valores de AU/CU, com maior valor de R^2 para a primeira, o que está de acordo com os coeficientes de correlação registados nas Figs. 32 e 33. Tudo indica, assim, que, na NR em geral, o grau de albuminúria é um melhor marcador da extensão da nefropatia que da função renal. Nisto estamos de acordo com Tomlinson [362].

Analisando, todavia, separadamente, as relações entre DFG, grau de cicatriz e albuminúria nos grupos definidos como portadores de função renal normal ou diminuída obtêm-se resultados complementares. De facto, pôde observar-se que no grupo de 36 doentes com DFG≤82ml/min/1,73m^2, a correlação entre grau de cicatriz e AU/CU deixa de ter significado (r=0,30; p=0,08) elevando-se o valor da correlação do DFG com AU/CU (r=-0,42; p=0,01). No grupo de 96 indivíduos com função normal o estudo de correlações idênticas revelou coeficientes de 0,29 (p=0,005) e de -0,13 (p=0,21), respectivamente.

Este achado permite-nos concluir que para níveis reduzidos de função renal a AU/CU depende mais do DFG que do grau de cicatriz. Assim, podemos pensar que a partir de determinado nível de função renal existam alterações generalizadas da selectividade glomerular que são independentes da magnitude da cicatriz original, avaliada por medicina nuclear. Tudo isto vem apoiar teorias anteriormente expostas em favor da independência entre mecanismos de progressão da NR e grau de cicatriz [40,41,395], corroborando também as teses de Kincaid Smith a favor do diagnóstico histológico de NR [209]. Põe-nos também de sobreaviso relativamente ao valor da "imagem" da NR como factor preditivo da evolução da função renal.

A relação entre AU/CU e função renal seria, com toda a probabilidade, mais evidente se tivéssemos estudado doentes com redução acentuada da

função renal à semelhança de Jacobson [181] e Tomlinson [362] que incluíram no seu trabalho doentes com IRT. No entanto, o termo-la demonstrado em indivíduos com nível de função ligeiramente reduzida tem, em nossa opinião, considerável utilidade, já que pudémos constatar que o doseamento de albuminúria parece ser um melhor marcador do DFG que o grau de cicatriz. Neste aspecto deve relembrar-se aqui que observámos também casos de DFG reduzido em doentes com graus ligeiro e moderado de NR e que, nestes, o doseamento de "microalbuminúria" pode ser um índice com utilidade na monitorização da evolução da função renal.

À semelhança do já referido para outros parâmetros investigados, não relacionámos o grau de RVU nos nossos doentes com o nível de albuminúria. Bell [42] e Tomlinson [362], contudo, não encontraram diferença significativa em relação ao normal na excreção de albumina em doentes com RVU sem NR, mesmo nos portadores de graus IV e V.

Vários autores [111.207.208.262.366] sugerem que a albuminúria da NR é um indicador de glomerulosclerose secundária a hiperfiltração nos nefróneos intactos acompanhando, em regra, a deterioração da função renal. Ao encontrar valores médios de AU/CU superiores ao normal em 25% dos doentes estudados e, em 50% destes, um DFG inferior a 82ml/min/ /1,73m^2, os resultados na nossa população apoiam aquela hipótese. Além do mais, como a nossa amostra foi seleccionada de modo a excluir casos de IR avançada tudo indica que as lesões glomerulares responsáveis pela proteinúria possam aparecer precocemente, precedendo reduções acentuadas do DFG. Assim, a microalbuminúria pode ser, simultaneamente, um marcador precoce e um factor preditivo de IR, independentemente do grau de NR presente.

Embora aliciantes as especulações acima expostas só poderão ser comprovadas com uma reavaliação periódica desta população, aspecto que está incluído nos planos de investigação do *Institute of Child Health* no âmbito do projecto ARP/HTA [186]. Investigações paralelas para avaliar o efeito sobre a evolução da função renal de drogas ou dietas destinadas a reduzir os níveis de "microalbuminúria" serão também do maior interesse.

8.4. "MICROALBUMINÚRIA" E TA

Não observámos correlação significativa entre idade ou duração da doença e AU/CU nem efeito significativo destas variáveis na grandeza da

"microalbuminúria". Estes resultados estão de acordo com os observados por outros autores [362] e reforçam a importância da dependência em relação ao DFG e ao grau de NR.

Outros factores investigados como a ARP, os níveis de TAS e TAD, a EFNa, o Nalc e o BMax não demonstraram também qualquer relação com os resultados de AU/CU, seja na população de NT, seja nos HT. No que se refere à TA, não observamos diferença significativa na prevalência de HTA nos doentes com ou sem albuminúria acima do valor limite. Por outro lado, só 13% dos HT tinham "microalbuminúria" anormal, todos os restantes apresentavam valores normais. Não podemos afirmar se isto se deve ao facto de termos excluído do trabalho doentes com HTA grave mas outros autores [42,121,230] também não fazem menção a qualquer interrelação entre "microalbuminúria" e TA.

8.5. "MICROALBUMINÚRIA" E OUTRAS VARIÁVEIS

Não comprovámos também relação entre parâmetros antropométricos, como peso e estatura, e "microalbuminúria" quer na população normal quer no grupo de doentes. Não encontrámos na literatura dados que contrariem estas observações.

Os doentes submetidos a correcção cirúrgica do RVU evidenciaram albuminúria superior aos mantidos em tratamento conservador. Este aspecto traduz apenas, com toda a probabilidade, a preferência pela reimplantação ureteral nos doentes com RVU mais graves e, como tal, com lesões de NR mais extensas e DFG mais baixos.

9. EXCREÇÃO URINÁRIA DA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO RETINOL

Peterson [282] sugeriu que quantidades ligeira a moderadamente elevadas de albumina na urina podem reflectir uma redução da reabsorção desta por alteração estrutural ou funcional do túbulo.

Para investigar esta possibilidade, procedemos ao estudo simultâneo da proteína de ligação ao retinol urinária (PLRU), considerada dos melhores marcadores de proteinúria tubular [49], no sentido de avaliar se a excreção

aumentada de albumina se acompanhava de níveis paralelamente elevados daquela proteína de baixo peso molecular.

São muito escassos os trabalhos que avaliam a excreção urinária de PLR em crianças normais [345,364] e em crianças com NR [42,124,362].

Os resultados do presente trabalho permitiram observar excreções urinárias de PLR, quantificadas como PLRU/CU (µg/mmol), superiores à população-testemunha, nos grupos I (7%) e II (17%) e em 12% dos casos na sua globalidade. Não foram encontradas diferenças significativas nos grupos comparados entre si, quer no número de doentes quer nos valores médios de PLRU/CU.

Tomlinson [362], que não observou microalbuminúria acima dos valores normais nos seus 93 doentes com NR, refere resultados sobreponíveis aos nossos na excreção de PLR mas numa percentagem substancialmente maior de casos. Através da leitura do seu trabalho pode concluir-se que esta diferença se pode dever a diferenças de metodologia. No entanto, em nossa opinião, esta discrepância poderá ser melhor explicada pelo número considerável de doentes com DFG<40 ml/min/1,73m^2 que o autor inclui no seu estudo.

Bell [42] descreve também excreção média elevada de PLR em doentes com RVU e NR embora um grande número dos seus casos se tenha situado dentro dos limites da normalidade, sobretudo as situações de RVU sem cicatriz associada.

Ginevri [124] estudou crianças com RVU e com ou sem NR. Encontrou excreções elevadas em doentes sem NR e em algumas com NR registou valores normais. Em todas, com e sem NR, a correlação com o DFG foi negativa e com significado estatístico. Este aspecto vem reforçar o conceito que definimos anteriormente de que ocorre uma melhor correlação entre DFG e "microproteinúria" do que entre "microproteinúria" e grau de cicatriz.

9.1. AU/CU, PLRU/CU E FUNÇÃO RENAL NA NR

No presente estudo a correlação entre AU/CU e PLRU/CU foi fortemente positiva quer na população-testemunha quer no grupo de doentes, sendo os valores dos coeficientes de correlação sobreponíveis - Figs.38 e 39, respectivamente. Desta observação pode depreender-se que uma perda

glomerular de albumina é acompanhada, simultaneamente, por uma perda tubular de PLR. Ou, em alternativa, que a albuminúria é não de origem glomerular mas tubular. Tentaremos destrinçar estas duas hipóteses aprofundando os resultados obtidos e a relação entre albumina e PLR.

A prevalência de PLRU/CU elevada foi inferior à da AU/CU, 12% *versus* 21%, para a população total. Podemos argumentar que este resultado poderá ser prejudicado pelo facto de em 14 doentes não dispormos, por dificuldade técnica, do resultado da PLRU/CU. Afortunadamente, nenhum dos doentes sem avaliação daquele parâmetro tinha albuminúria elevada. Assim, e tendo em conta a elevada correlação registada entre os dois factores, podemos pressupor que nos 14 doentes omitidos o valor de PLRU/CU não estaria também, com toda a probabilidade, aumentado pelo que o número total de casos com PLRU/CU elevada não se alteraria.

Paralelamente, dos 29 doentes com albuminúria elevada só em 11 (38%) havia em simultâneo PLRU/CU anormal, o que significa que a maioria dos doentes tem albuminúria isolada. Assim sendo, pode afirmar-se que, nestes doentes, a albuminúria é seguramente de origem glomerular já que, se ela fosse tubular, a PLR, parâmetro mais específico para o túbulo, estaria concomitantemente elevada. Esta afirmação é corroborada pelas descrições de Peterson [282] segundo as quais existe um mecanismo selectivo a nível tubular que favorece a reabsorção da albumina em detrimento das proteínas de baixo peso molecular.

Por outro lado, nos 15 doentes com PLRU/CU elevada 11 (73%) tinham também albuminúria o que, tendo-se provado a possibilidade de proteinúria glomerular isolada aponta, nestes casos, para uma etiologia mista. Nos 4 doentes restantes deste grupo, sem "microalbuminúria", observaram-se valores de PLRU/CU apenas discretamente elevados (14,9-20,7 µg/mmol).

Os resultados sugerem, assim, que são possíveis três mecanismos de "microproteinúria" em fases precoces da NR — glomerular, tubular e misto — como constatado por Peterson [282] na pielonefrite crónica, mas contrariado por Tomlinson [362], cujos resultados apontam para o aparecimento de proteinúria glomerular apenas nas fases de redução acentuada do DFG. Em contraste, no nosso trabalho, a demonstração de uma prevalência de 21% de "microalbuminúria" em doentes sem HTA e com níveis normais de CrP, sugere que o atingimento do glomérulo é um evento precoce na NR.

O significado dos diferentes tipos de proteinúria na NR não está definido. No entanto, pudémos observar que os doentes com elevação

simultânea da AU/CU e da PLRU/CU tinham um valor de DFG médio de 45ml/min/1,73m^2, inferior ao observado nos casos de subida isolada de AU/CU ou PLRU/CU, 90 e 82,3 ml/min/1,73m^2 ($p<0,05$ - ANOVA - com correcção para o grau de cicatriz), respectivamente. O coeficiente de correlação entre AU/CU e PLRU/CU é, nesta última subamostra com redução do DFG, de 0,79 ($p<0,0001$), o que reforça a evidência de envolvimento recíproco dos dois factores como marcadores de IR.

A correlação entre DFG e PLRU/CU nos doentes com DFG ≤82 ml/min/ /1,73m^2 foi mais negativa ($r=-0,42$; $p=0,01$) (Fig. 42) que a observada para a albumina, perdendo-se também, tal como observado anteriormente neste factor, a correlação com o grau de cicatriz renal (Fig. 43).

É notório, nas Figs. 33 e 42, que parece existir um limiar de DFG abaixo do qual se verifica uma elevação da "microproteinúria" e que esse limiar parece ser mais baixo para a PLR do que para a albuminúria. Tal está de acordo com o anteriormente exposto no sentido de manifestações glomerulares de disfunção renal mais precoces do que as tubulares, ao contrário do defendido por Tomlinson [362].

Embora estejam descritos mecanismos de elevação da PLR urinária por sobrecarga dos mecanismos de reabsorção tubular, isso só se verifica a níveis de DFG<30ml/min/1,73 m^2[50]. Não tendo nós nenhum doente neste caso, podemos afirmar que a PLRU/CU elevada não é uma consequência da redução do DFG mas antes um marcador que acompanha a deterioração da função renal.

Morita e White [262] admitem que a "microproteinúria" é um factor de importância no prognóstico da NR mas não consideram essencial o estudo da excreção diferencial das várias proteínas. No entanto, é sabido que a glomerulosclerose segmentar e focal é uma alteração histológica frequente na NR [41,366] como comprovado até pelos próprios Morita e White [262] e que a disfunção tubular é, na glomerulosclerose segmentar e focal [67,69], como em qualquer outra nefropatia [286], um factor de mau prognóstico. Assim sendo, parece-nos de todo o interesse a avaliação de marcadores de disfunção ou lesão tubular no sentido de uma melhor definição da gravidade da doença.

9.2. PLRU/CU, TA E OUTRAS VARIÁVEIS

Como descrito recentemente por Smith [345], encontrámos também uma

correlação negativa entre idade e PLRU/CU, na população normal. Isto deve-se, provavelmente, como explica Smith [345], a um aumento da maturidade tubular com diminuição da excreção fraccionada daquela proteína. No grupo de doentes esta correlação mostrou-se menos negativa e, quando incluída em modelo de regressão múltipla com outras variáveis independentes (Quadro 3.73), a sua relação com a PLRU/CU deixou de ter significado estatístico.

A elevação significativa na excreção de PLR no sexo masculino em relação ao sexo feminino explica-se pelas marcadas diferenças no grau de cicatrização renal e no DFG registadas entre os dois sexos, como anteriormente discutido.

Não observámos correlação significativa entre PLRU/CU e outros factores designadamente a TA quer nos doentes NT quer nos HT. O estudo de dependência com outras variáveis como a ARP, a EFNa, o NaIc e o BMax também não teve significado estatístico.

O estudo da "microproteinúria" quer glomerular quer tubular nos 5 doentes com rim único (Quadro 3.76) evidenciou apenas elevação muito discreta da relação PLRU/CU em dois casos com moderada redução do DFG. Tal pode sugerir que na NR o rim lesado é o grande responsável pela excreção aumentada de microproteínas.

9.3. VALOR PREDITIVO DA "MICROPROTEINÚRIA" NA DETERMINAÇÃO DO DFG

Na Fig.44 constata-se que quer a elevação da AU/CU quer a da PLRU/CU acima dos valores normais têm, isoladamente, em relação com o DFG, sensibilidades e valores preditivos positivos abaixo dos 50%, com especificidades e valores preditivos negativos acima dos 80%.

No entanto, quando procedemos ao mesmo estudo adoptando como critérios uma elevação das duas proteínas acima dos valores-limite, constatou-se que a sensibilidade e valor preditivo positivo se elevavam para 80%.

Tal significa que nas crianças com ambos os índices anormais o valor preditivo positivo de IR é muito maior que nos casos de proteinúria glomerular ou tubular isoladas.

10. ANÁLISE MULTIFACTORIAL - RISCO RELATIVO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E INSUFICIÊNCIA RENAL

O risco relativo da ocorrência de determinado evento, transformado em variável dicotómica dependente, pode ser analisado por regressão linear múltipla logística contra um painel de variáveis independentes, quantificando-se os resultados em risco relativo (*odds ratio*).

O estudo por regressão logística da variável *ser* ou *não ser* hipertenso contra o conjunto de variáveis independentes estudadas demonstrou que apenas a variável idade de diagnóstico superior ou inferior a um ano é aceite pelo modelo, com significado estatístico, quando se procede ao ajustamento para a totalidade das variáveis. O risco de HTA nos doentes com diagnóstico de NR posterior ao primeiro ano de vida é 3,6 vezes superior ao das crianças com diagnóstico antes do ano de idade (Quadro 3.77).

A análise idêntica baseada na divisão das idades de diagnóstico em 3 categorias, como definido na metodologia, não obteve significado estatístico. Este aspecto reforça o conceito da importância do diagnóstico precoce na prevenção das sequelas uma vez que, nesta análise, só o diagnóstico anterior ao ano de vida se associou com uma menor prevalência de HTA na população estudada.

Por outro lado, deve realçar-se que em todo este trabalho o que se observa não é a história natural da doença mas sim a história "anatural". Com efeito, as medidas terapêuticas iniciadas após o diagnóstico visam a prevenção de sequelas interferindo na evolução natural da NR. É de admitir que o início precoce destas atitudes, no primeiro ano de vida, tenha contribuído para a menor prevalência de HTA neste grupo.

Smellie [330] e Bergstom [48] realçam mesmo as potencialidades preventivas do acompanhamento prolongado da criança com ITU/RVU. Smellie[330] ressalva, todavia, "se não houver já cicatriz de um ou de ambos os rins, hipertensão e/ou redução da função renal". Os nossos resultados coadunam-se bem com esta afirmação uma vez que, na vasta população com NR estudada, apesar da vigilância prolongada observámos que estas sequelas eram uma realidade.

Quanto à possibilidade de *ter* ou *não ter* IR, no mesmo tipo de análise concluiu-se que quer o grau de cicatriz quer as relações AU/CU e PLRU/

/CU se associavam de um modo significativo à função renal. Todavia, quando ajustados estes factores para o conjunto das diversas variáveis independentes investigadas, só o grau de cicatriz manteve significado estatístico no modelo de regressão logística. Como se pode observar no Quadro 3.78, o risco de IR é, respectivamente, 2,2 e 8,2 vezes superior na NR de grau moderado e grave quando comparada com as situações de doença ligeira.

Raciocínio paralelo ao realizado para a TA pode aqui aplicar-se. A IR está relacionada com o grau de cicatriz e esta com a idade do(s) primeiro(s) episódio(s) infeccioso(s). A prevenção reside na precocidade do diagnóstico de ITU/RVU antes que se estabeleça a NR.

CAPÍTULO V

CONCLUSÕES

As elevadas prevalências de hipertensão arterial (HTA) e de insuficiência renal crónica (IRC) por NR na criança e no adulto jovem estão amplamente demonstradas e confirmadas. Sendo uma doença com uma história natural muito longa a possibilidade de identificar precocemente as crianças em risco de desenvolver aquelas sequelas seria de toda a utilidade. Esta possibilidade continua, todavia, limitada por um insuficiente conhecimento dos mecanismos etiopatogénicos não só da doença como das suas complicações.

Tendo por base as questões e objectivos referidos no início deste trabalho, desenvolvemos o presente estudo no sentido de tentar contribuir para o esclarecimento dos mecanismos apontados.

1. CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

Da investigação realizada podemos concluir:

Relativamente às **características clínicas e morfológicas:**

1 - A NR apresenta uma maior prevalência no sexo feminino com a excepção do grupo etário inferior aos 10 anos em que o número de elementos do sexo masculino é predominante. No entanto, as formas graves com cicatrização parenquimatosa extensa são mais frequentes no sexo masculino.

2 - A idade do(s) primeiro(s) episódio(s) infeccioso(s) é determinante na magnitude da nefropatia. Os doentes com os graus mais elevados

de NR têm idades de diagnóstico mais precoces que os portadores de lesões ligeiras ou moderadas.

3 - A extensão da doença não demonstrou relação significativa com a duração da mesma.

No tocante à **tensão arterial:**

4 - Confirmou-se a tendência para a elevação da tensão arterial sistólica (TAS) e da tensão arterial diastólica (TAD) em doentes com NR, sendo o risco relativo de HTA cerca de 4 vezes superior nos doentes com NR diagnosticada depois do primeiro ano de vida. Em doentes com graus comparáveis de nefropatia os hipertensos (HT) evidenciaram diagnóstico mais tardio do que os normotensos (NT).

5 - O grau de cicatrização renal associa-se significativamente à subida da TAS e a duração da doença à da TAD. A prevalência de HTA foi semelhante nos casos de doença uni ou bilateral e nos vários graus de NR.

6 - Paralelamente à elevação da TA, observa-se uma subida nos SDS da actividade da renina plasmática (ARP), mais evidente nos doentes mais velhos, mas não foi possível provar uma relação causa-efeito entre ambas. As anomalias paralelas de TA e ARP parecem acentuar-se com o tempo sugerindo que a HTA pode ser secundária à acção prolongada de subidas marginais da ARP. Os resultados obtidos para a população investigada não permitem, todavia, em termos individuais, atribuir às alterações do sistema renina angiotensina (SRA) um valor preditivo no desenvolvimento de HTA.

7 - A excreção fraccionada de sódio (EFNa) e o débito de filtração glomerular (DFG) não demonstraram qualquer relação com a TA. Porém, os doentes com os graus mais baixos de DFG evidenciaram TA significativamente superior à observada nos casos de DFG normal. Concomitantemente, nos doentes HT observaram-se correlações inversas entre os SDS da TAS e da TAD e o DFG, embora sem

significado estatístico, possivelmente por terem sido excluídos casos de HTA e insuficiência renal (IR) graves.

8 - O estudo do transporte de sódio transmembrana do eritrócito mostrou anomalias no número de bombas de Na^+-K^+ ATPase, não correlacionáveis com a presença de história familiar de HTA essencial.

9 - Nos doentes HT o valor de BMax foi menor que o dos NT mas, em ambos os casos, significativamente inferior ao normal. As correlações negativas entre BMax e grau de cicatriz e entre BMax e TAS e TAD sugerem a presença de um inibidor circulante da bomba de sódio, possivelmente relacionado com a lesão renal e evidenciando um maior grau de inibição nos doentes com TA mais elevada. A natureza de tal inibidor é, até ao momento, desconhecida mas pode reflectir a presença de factores derivados do endotélio ou com actividade digitálica endógena, cujas propriedades vasoconstrictoras e de inibição da bomba de sódio são conhecidas.

10 - A demonstração de uma relação inversa entre o sódio intra-eritrocitário (NaIc) e os SDS da ARP em doentes HT e, no mesmo grupo, uma relação positiva entre NaIc e grau de cicatriz, sugere que a tendência para a retenção de sódio provocada pela NR é contrabalançada pela inibição da ARP.

11 - A HTA da NR é, com toda a probabilidade, de etiologia multifactorial. Embora o SRA pareça ter um contributo relevante, outros factores, como os agentes vasoactivos endógenos com propriedades inibidoras da bomba de sódio, podem estar implicados. Os seus mecanismos de acção e relação com o SRA na NR são até ao momento desconhecidos.

12- A acção, ou interacção, destes mecanismos no sentido da HTA pode estar geneticamente determinada e explicar a razão porque, perante quadros clínicos sobreponíveis, só alguns doentes com NR desenvolvem HTA.

Em relação à **função renal:**

13 - Na NR a avaliação do DFG constitui um índice de monitorização da função renal superior à determinação da concentração plasmática da creatinina (CrP).

14 - O risco relativo de IR nos doentes com evidência morfológica de NR moderada e grave é, respectivamente, 2,2 e 8,6 vezes superior ao dos indivíduos com doença ligeira. Todavia, o risco de IRC nos casos de lesões ligeiras na cintigrafia com ácido dimercaptosuccínico (DMSA) não deve ser subestimado uma vez que um terço dos doentes com DFG≤82ml/min/1,73 m^2 tinha doença unilateral. Em contrapartida, uma minoria com doença grave tinha DFG dentro de limites normais.

15 - Neste contexto, os aspectos imagiológicos da doença são pouco específicos na definição do prognóstico da sobrevida renal. É de encarar a hipótese, defendida por alguns autores, de que a caracterização prognóstica da NR poderá, no futuro, basear-se mais em informações histológicas que morfológicas.

16 - Os doentes submetidos a tratamento cirúrgico do RVU apresentaram DFG significativamente inferior ao dos não operados. Todavia, aqueles doentes tinham também graus mais elevados de NR.

17 - Quer a "microalbuminúria" (AU/CU) quer a proteína de ligação ao retinol urinária (PLRU/CU) mostraram-se igualmente elevadas tanto nos doentes mais jovens como nos de idade mais avançada, sugerindo disfunção glomérulo-tubular em fases precoces da doença. Essa subida acentua-se de modo significativo abaixo de um limiar de DFG que, para a "microalbuminúria", se situou nos 80 ml/min/1,73 m^2 e para a PLRU nos 60 ml/min/1,73m^2. Assim, a "microalbuminúria" parece ser um marcador mais precoce de redução do DFG que a PLR.

18 - Assumindo que a NR se estabelece em fases precoces da vida, o estudo dos grupos I e II sugere que a elevação da microproteinúria é independente da duração da doença.

19 - A sensibilidade e valor preditivo positivo dos dois índices na preditibilidade de IR são baixos, ao contrário da especificidade e valor preditivo negativo. Todavia, uma elevação concomitante das duas proteínas identifica 80% dos doentes com DFG abaixo dos 68 ml/min/1,73m^2.

20 - Nos casos com DFG≤82 ml/min/1,73m^2 a correlação entre DFG e AU/CU e DFG e PLRU/CU é superior à observada entre grau de cicatriz e AU/CU e grau de cicatriz e PLRU/CU. Nestes doentes, a determinação seriada da microproteinúria poderá constituir um factor preditivo de IR, independentemente do grau de nefropatia.

2. CONCLUSÕES GLOBAIS

Como **conclusões globais** podemos definir as seguintes:

- Os resultados não permitem atribuir a qualquer dos parâmetros estudados valor preditivo seguro na identificação precoce de doentes em risco de HTA ou IR.

- No entanto, a análise multifactorial sugere que o risco de IR está, em qualquer idade, significativamente associado ao grau de nefropatia e que a prevalência de HTA é superior nos doentes com diagnóstico tardio.

- A HTA da NR é provavelmente de etiologia multifactorial e embora o SRA tenha uma contribuição importante outros factores, como as alterações de transporte de sódio transmembrana induzidas pela cicatriz renal, podem ter um papel relevante, desconhecido até ao momento, por si só ou em relação com outros agentes vasoactivos.

- A "microproteinúria" de origem glomerular e tubular está presente em fases precoces da doença e pode reflectir disfunção ou lesão estrutural glomérulo-tubular. O seu valor como factor preditivo de IR só pode ser determinado em trabalhos prospectivos prolongados e requer uma melhor compreensão dos mecanismos de reabsorção tubular não só em indivíduos normais como também na NR.

- Sendo constante ao longo da vida o risco de HTA e IR, independentemente do grau de cicatriz inicial, a continuidade na assistência à criança com NR deve ser assegurada na adolescência e na idade adulta. Com base na experiência mútua, nefrologistas de crianças e adultos devem estabelecer protocolos que garantam essa continuidade e cooperar na definição das melhores estratégias de tratamento desde as fases iniciais da doença. A mulher com NR deve ser esclarecida sobre os riscos da contracepção hormonal e, quando grávida, deve ser considerada em risco e vigiada por obstetras e nefrologistas.

- Para além da permanente sensibilização para a ITU da criança, particularmente no lactente, todo o empenho deve ser dedicado às novas formas de prevenção primária da NR recentemente descritas: o rastreio familiar e o diagnóstico pré-natal.

CAPÍTULO VI

SUGESTÕES

Tentámos, neste trabalho, contribuir para o esclarecimento de mecanismos determinantes e marcadores precoces de insuficiência renal (IR) e de hipertensão arterial (HTA) na nefropatia de refluxo (NR).

Contudo, temos consciência da modéstia deste contributo numa patologia em que a etiopatogénese está cada vez mais rodeada de controvérsia e a compreensão das suas sequelas ainda mais distante. Mas são elas que determinam o futuro da criança pelo que todo o empenho deve ser posto em novos contributos.

Gostaríamos de, no futuro, ver contempladas, por nós ou por outros, hipóteses de investigação que nos surgiram da reflexão no decorrer deste trabalho.

Estudo do valor dos factores derivados do endotélio na determinação de HTA e IR na NR

A observação da inibição da bomba de sódio suscita desde logo a curiosidade de investigar todos os compostos com esta acção, na NR. Apontámos já a endotelina como um factor a determinar mas a interrelação com outros não é de desprezar.

É, por exemplo, conhecido que a dopamina tem uma acção semelhante a nível do túbulo renal. Qual será o seu comportamento na NR? Sendo um factor de natureza tubular poderá a dopamina constituir, ela também, mais um marcador precoce de deterioração da função renal?

Ainda no capítulo do provável inibidor endógeno da bomba de sódio, cuja presença, mas não a natureza, demonstrámos, seria interessante estudar o comportamento dos denominados factores de actividade digitálica endógena, cuja acção vasoactiva é conhecida.

Como factor derivado do endotélio, as alterações do óxido nítrico na NR têm já alguns investigadores interessados mas a comprovação de resultados é sempre útil.

Estudo da sensibilidade ao sódio nos doentes com NR

Admitimos que a variabilidade da prevalência e magnitude da TA possa resultar da interacção entre factores geneticamente determinados, como a sensibilidade ao sódio, e factores adquiridos, inerentes à cicatriz renal.

Que se sabe sobre a sensibilidade ao sódio em doentes com NR? De que modo ela determina (ou pode determinar) HTA nuns e não noutros doentes com NR de grau semelhante?

O estudo de factores genéticos relacionados com a sensibilidade ao sódio, como, por exemplo, os fenótipos das haptoglobinas, pode ser de interesse na identificação de doentes em risco e esclarecimento de mecanismos fisiopatológicos.

Estudo de marcadores precoces de disfunção renal

Esta área da Nefrologia encontra-se em fase de estudo intenso com um mundo de novas contribuições como se pode comprovar em suplemento recente do *Kidney International* (Kidney Int 1994, Suppl. 47).

O nosso contributo foi mínimo neste aspecto perante a nova variedade de enzimas tubulares e microproteínas glomerulares e tubulares descritas como possíveis marcadores precoces de disfunção renal.

O objectivo da identificação destes compostos é claro: uma alternativa aos clássicos meios de determinação da função renal pelo "clearance" de qualquer substância e, depois, a esperança de que identificá-los seja equivalente a poder modificá-los, no sentido de prevenir a deterioração progressiva da função renal.

Estudo comparativo do prognóstico da NR congénita e adquirida

Agora que a ultrassonografia fetal permite identificar a NR congénita, é tempo de começar estudos que determinem se ela é distinta, e em quê, da NR adquirida no que se refere a factores de prognóstico. Este estudo poderia incluir observações histológicas que contribuissem para o esclarecimento do efeito do RVU *in utero* sobre a nefrogénese.

CAPÍTULO VII

RESUMO

A nefropatia de refluxo (NR) é a causa mais frequente de hipertensão arterial (HTA) sustentada em Pediatria, sendo também elevado o seu contributo para a casuística de insuficiência renal crónica (IRC) e insuficiência renal terminal (IRT) na criança e no adulto jovem, quer no nosso País quer a nível internacional.

A prevenção destas sequelas baseia-se no diagnóstico precoce, na primeira infância, dos factores de risco subjacentes, a infecção do tracto urinário (ITU) e o refluxo vésico-ureteral (RVU), antes que se estabeleça a cicatriz renal.

Nas crianças com lesão renal estabelecida, a progressão para HTA e/ /ou IRC é imprevisível e independente da correcção cirúrgica ou espontânea do RVU e da prevenção de ITU recorrente.

Neste sentido, a identificação precoce de doentes em risco reveste-se da maior utilidade não só na compreensão da história natural da doença como também na definição de atitudes terapêuticas susceptíveis de impedir ou retardar o aparecimento de sequelas.

No presente estudo, seleccionámos 156 doentes da *Renal Unit* do *Hospital for Sick Children* de Londres, com idades compreendidas entre os 3,7 e os 25,7 anos, em que o diagnóstico de cicatrizes renais associadas a RVU primário tinha sido anteriormente concretizado por cintigrafia renal com ácido dimercaptosuccínico marcado pelo tecnésio ^{99} (DMSA Tc^{99}), na sequência de estudo morfofuncional de ITU. Esta população engloba dois grupos de doentes: grupo I - 86 doentes - de idades entre os 11,5 e os 25,7 anos (19,8±3,5), inseridos num estudo prolongado sobre actividade da renina plasmática (ARP) e tensão arterial (TA), em curso naquele Hospital; Grupo II — 70 doentes — mais jovens, de idades entre os 3,7 e os 16 anos (10,4±3,0), seleccionados na consulta de Uronefrologia do mesmo Hospital durante os anos de 1987/88.

Tendo definido como objectivos gerais a identificação de factores clínicos ou laboratoriais que possam ser considerados marcadores precoces ou factores preditivos de HTA e/ou insuficiência renal (IR), foram incluídos na investigação apenas os doentes não submetidos a terapêutica anti-hipertensora e com concentrações de creatinina plasmática inferiores a 120 μmol/l.

Depois de revisão criteriosa dos processos clínicos, procedeu-se, em cada doente, de acordo com os objectivos e o protocolo previamente definidos, ao estudo de 17 variáveis (oito clínicas, uma morfológica e oito laboratoriais) definidas como independentes, cuja interrelação com as variáveis dependentes TA e débito de filtração glomerular (DFG) foi analisada de um modo progressivo. Primeiro foram definidas as variáveis clínicas e correlacionadas com o grau de NR. Depois foi investigado o perfil de TA e de função renal e estudada a contribuição da ARP, da história familiar de HTA essencial e dos mecanismos de transporte de sódio transmembrana do eritrócito na tendência para a HTA observada nestes doentes. A função renal foi correlacionada com as variáveis anteriores e com a "microproteinúria" de tipo glomerular e tubular. Por último, em estudo multifactorial, calculou-se por regressão logística o risco relativo de HTA e IR com base nos parâmetros investigados.

Nos resultados do estudo das **características clínicas** observou-se uma maior prevalência da doença no sexo feminino, com a excepção do grupo etário inferior aos 10 anos onde a percentagem de casos registados no sexo masculino foi significativamente maior. A idade no momento do estudo foi superior no sexo feminino ($p<0,001$), tal como a duração do tempo de seguimento ($p<0,01$). A idade no momento do diagnóstico de NR foi sobreponível nos dois sexos (2,49±2,19 anos; valor da mediana=2 anos), tendo sido concretizado antes dos 3 anos em 89% dos casos. Os grupos I e II evidenciaram diferenças significativas apenas na idade na data de estudo e no tempo médio de seguimento ($p<0,01$). Nos parâmetros de avaliação antropométrica não houve valores abaixo do percentil 3 em qualquer caso. O tratamento cirúrgico do RVU foi realizado em 66% dos casos e em 5 doentes (3%) o aparecimento de HTA sustentada foi indicação para nefrectomia unilateral.

O estudo da **morfologia renal** por cintigrafia com DMSA permitiu verificar uma maior frequência de doença unilateral do que bilateral (55% *versus* 45%). Na análise da prevalência por graus, de 1 a 6, registaram-se,

respectivamente, 41% e 45% de casos de doença ligeira (grau 1 ou 2) e moderada (grau 3 ou 4) e uma percentagem inferior (14%) de lesões graves (grau 5 ou 6). O grau médio de cicatriz no sexo masculino foi superior ao sexo feminino ($p=0,02$), tendo as formas ligeiras e moderadas mostrado predominância no sexo feminino, ao contrário das formas graves, mais frequentes no sexo masculino ($p=0,004$). Os grupos I e II mostraram-se semelhantes quer no grau médio de cicatriz quer na distribuição dos doentes por grau de NR. No estudo da relação entre grau de cicatriz e idade, idade de diagnóstico e duração da doença, a única correlação significativa, quer no grupo I quer no II quer na população global, foi negativa e verificada apenas entre a idade de diagnóstico e a extensão da nefropatia.

Pela sua importância, a **tensão arterial** foi analisada independentemente das outras características clínicas tendo revelado valores de tensão arterial sistólica (TAS) e de tensão arterial diastólica (TAD) acima da média dos valores-padrão adoptados nos grupos I e II e na população global. A análise de regressão múltipla entre TAS e TAD e os parâmetros clínicos e morfológicos investigados permitiu concluir que a severidade da nefropatia é o factor que melhor se correlaciona com a TAS e TAD, embora o modelo só apresente significado estatístico marginal. Os valores mais altos de TAS e TAD foram observados nos graus 5 e 6 de NR, com diferenças significativas ($p<0,05$) em relação aos graus 1 a 4. A TAS mostrou-se idêntica nos dois sexos mas a TAD foi significativamente superior no sexo feminino em relação, provavelmente, com uma maior duração da doença neste sexo, já que se observou uma correlação significativa entre TAD e idade ($r=0,39$; $p<0,01$) no grupo de doentes definidos como hipertensos (HT) (SDS de TAS ou TAD ≥ 2). A prevalência global de HTA foi de 18% (sobreponível nos 2 grupos), não se tendo demonstrado predomínio significativo do número de indivíduos HT em qualquer dos tipos uni ou bilateral de NR nem nos graus ligeiro moderado ou grave da doença. Entre as doentes sob contraceptivos orais o número de HT foi significativamente maior que no grupo das que não usavam aquele tipo de fármacos (35% *versus* 15%; $p=0,05$). Nos 5 doentes submetidos a nefrectomia unilateral por HTA, constatou-se que a TA permaneceu acima dos valores-limite em 2 casos, apesar da normalidade morfológica do rim restante.

Na avaliação dos **parâmetros laboratoriais**, o estudo do **DFG** permitiu identificar, no estudo de regressão múltipla, uma relação significativa entre DFG e grau de cicatriz ($R^2=20,5\%$; $p<0,0001$) e uma independência

em relação à totalidade dos restantes parâmetros clínicos, incluindo a TA. A **creatinina plasmática (CrP)** mostrou resultados idênticos embora a TAD tenha também contribuído significativamente para os 35% ($p<0,0001$) de variância explicada (R^2). No sexo masculino, o DFG foi significativamente inferior ao sexo feminino ($p=0,001$), em relação aparente com a maior gravidade das lesões cicatriciais demonstradas neste sexo. A prevalência global de IR (DFG≤82ml/min/1,73m^2) foi de 28%, sendo afectados 38% dos doentes do sexo masculino e 22% do sexo feminino ($p=0,04$). O número de doentes IR foi semelhante nos grupos I e II. Não se encontrou associação significativa entre DFG e idade no momento do diagnóstico ou da investigação. O número de doentes com DFG abaixo dos valores-limite foi de 47% nos casos com doença bilateral, mas 10% dos IR tinha, morfologicamente, doença unilateral. O estudo da excreção fraccionada de sódio (EFNa) foi semelhante aos valores-padrão, quer na população global quer nos grupos I e II e ainda nos subgrupos de IR e HT.

A **ARP**, estudada através dos respectivos SDS para a idade comprovou quer no grupo I quer no II, descrições anteriores de actividade anormal do sistema renina angiotensina (SRA) na NR. Demonstrou-se uma correlação positiva com a duração da doença no grupo I ($r=0,38$; $p<0,001$) e no grupo de doentes HT ($r=0,44$; $p<0,03$) mas não no grupo II de doentes mais jovens. Não se encontrou correlação directa entre TA e ARP, quer na população total quer no grupo de doentes HT, nem prevalências distintas no número de HT entre os indivíduos com renina normal ou elevada. No grupo HT registou-se correlação negativa entre renina e DFG ($r=-0,49$; $p=0,04$) e renina e EFNa ($r=-0,43$; $p=0,04$). Os resultados sugerem também que os contraceptivos hormonais podem potenciar o risco de HTA na mulher com NR. Por outro lado, a ARP estava elevada mesmo em doentes portadores de rim único e sem lesão cicatricial aparente.

Para a investigação do contributo duma eventual predisposição para HTA essencial na génese da HTA da NR, estudou-se não só a prevalência de HTA primária e suas sequelas nos progenitores e avós como, também, em cada doente, os **mecanismos de transporte do sódio transmembrana eritrocitária**, considerados marcadores genéticos de HTA idiopática.

O **sódio intra-eritrocitário** (NaIc) não demonstrou valores diferentes dos da população-testemunha, quer nos casos de história familiar positiva quer nos de história negativa. A presença de HT também não alterou os resultados. No subgrupo HT encontrou-se correlação positiva entre NaIc e

TAS e entre NaIc e grau de NR ($p<0,05$) e negativa entre ARP e NaIc ($p<0,05$). Esta última sugere uma inibição do SRA nos HT.

O **número de bombas de sódio eritrocitárias**, medidas através da avaliação da capacidade máxima de ligação da ubaína trítiada aos eritrócitos (BMax), foi significativamente inferior nos doentes, quer NT quer HT, em comparação com a população-controlo ($p=0,003$). O maior ou menor grau de história familiar de HTA essencial não interferiu nos resultados. O estudo de correlações múltiplas entre estes parâmetros e outras variáveis não foi significativo, quer na população global quer nos 2 grupos de doentes. Nos doentes HT observou-se uma correlação inversa, significativa, entre BMax e grau de cicatrização ($r=-0,52$; $p<0,05$) e entre BMax e TAS ($r=-0,42$; $p<0,05$). A relação com a TAD, apesar de igualmente negativa, não atingiu significado estatístico ($r=-0,25$; $p=0,45$). Embora a diferença não seja significativa os doentes HT demostraram BMax inferior aos NT [9,4 (0,43) *versus* 9,7 (0,21) nmol/l; p=n.s]. Nos graus mais elevados de NR (5 e 6) os valores de BMax foram significativamente inferiores nos doentes HT quando comparados com os NT ($p<0,05$).

A relação **albumina urinária/creatinina urinária** (AU/CU, mg/mmol), adoptada como índice de proteinúria glomerular, mostrou-se significativamente superior à média dos resultados obtidos na população-controlo, quer no grupo I quer no grupo II. O grau de cicatriz e o DFG foram os factores que maior associação demonstraram com a albuminúria, em estudo de regressão múltipla. Em 21% dos casos, a AU/CU situou-se acima do limite superior da normalidade sendo características destes doentes uma maior redução do DFG, um maior grau de cicatriz e um maior atingimento do sexo masculino, em comparação com o grupo de NR com normoalbuminúria. Estes dados foram sobreponíveis nos dois grupos. Os resultados apontam para um valor limiar de DFG de 80 ml/min/1,73m^2, abaixo do qual parece elevar-se a prevalência de albuminúria. Não se encontrou qualquer correlação significativa entre AU/CU, TA, ARP, EFNa, NaIc e BMax, quer na amostra total quer nos subgrupos de HT ou IR.

No estudo da proteinúria tubular, através da relação **proteína de ligação ao retinol urinária/creatinina urinária** (PLRU/CU, µg/mmol), confirmou-se um aumento deste índice nos doentes, por comparação com o grupo-testemunha. Constatou-se uma elevada correlação entre AU/CU e PLRU/CU, quer na população normal ($r=0,65$; $p<0,001$) quer no grupo de NR ($r=0,66$; $p<0,001$), acentuando-se nas situações de IR ($r=0,80$;

p<0,00001). Setenta e três por cento dos doentes com PLRU/CU elevada tinham simultaneamente excreções anormais de albumina, enquanto o inverso só se observou em 41%. Os coeficientes de correlação entre PLRU/CU e grau de cicatriz e entre PLRU/CU e DFG, na população total, foram de 0,29 (p=0,0008) e de -0,23 (p=0,001), respectivamente, com resultados equivalentes nos grupos I e II. No número restrito de IR, a correlação com o grau de cicatriz perde o significado estatístico (r=0,32; p=0,07) que se mantém, todavia para o DFG (r=-0,49; p=0,007). Os doentes com menor DFG situaram-se todos no grupo com elevação simultânea dos dois índices: AU/CU e PLRU/CU. O limiar de DFG abaixo do qual se verifica perda tubular de proteínas foi em média 60 ml/min/1,73m^2, inferior ao observado para a AU/CU. Não se demonstraram correlações significativas entre PLRU/CU e TA, ARP, EFNa, NaIc e BMax, quer na amostra total quer nos grupos I e II quer nos subgrupos HT ou IR. Nos 5 doentes com rim único, morfologicamente normal, encontraram-se 2 com PLRU/CU discretamente elevada.

Da investigação realizada podemos retirar as seguintes **conclusões específicas**:

- A idade de início, o sexo e a magnitude da lesão cicatricial são as variáves determinantes no prognóstico da NR.
- Confirma-se a tendência para a elevação da TAS e da TAD na NR, quer nos doentes mais jovens quer nos de idade mais avançada. A TAS correlaciona-se de modo positivo e significativo com o grau de NR e a TAD com a duração da doença.
- Esta tendência é acompanhada por uma alteração do SRA com elevação dos SDS da ARP nos dois grupos e uma correlação positiva, significativa, com a duração da doença no grupo de doentes mais velhos mas não nos mais jovens.
- Não se demonstrou correlação significativa entre os SDS da ARP e os da TAS ou da TAD nem nos doentes HT nem nos NT. Desta maneira, não se pode atribuir um valor preditivo de HTA com base na avaliação individual da ARP.
- A história familiar de HTA essencial não influenciou o perfil de TA observado nestes doentes, seja nos NT seja nos HT. No entanto, a identificação de um inibidor circulante da bomba de Na^+-K^+ ATP ase levanta

a possibilidade de este poder constituir um marcador genético de predisposição para HTA essencial.

• A natureza do inibidor demonstrado não foi esclarecida mas pode estar relacionada com factores vasoconstrictores como a endotelina, conhecida como um inibidor desta enzima. Através das suas propriedades mitogénicas, a endotelina poderá ser também um factor na patogénese da glomerulosclerose responsável pela progressão para IR observada em alguns doentes, mesmo na ausência de ITU ou apesar da resolução do RVU.

• As relações AU/CU e PLRU/CU foram significativamente superiores ao normal nos dois grupos estudados, mas não houve diferença significativa entre eles. Assumindo que a NR se estabelece precocemente na vida, a "microproteinuria" não parece relacionar-se com a duração da doença mas antes com a sua extensão. A níveis reduzidos de DFG a correlação com este mantém-se significativa ao contrário do observado com o grau de NR.

Como **conclusões globais** podemos definir:

• No presente trabalho não foi possível identificar qualquer factor que permita prever individualmente e com segurança, o início de HTA ou IR na NR.

• No entanto, por regressão logística, determinou-se que o risco relativo de HTA é 3,6 vezes superior nos doentes com diagnóstico tardio. Em análise semelhante, o risco relativo de IR é, respectivamente, 2,2 e 8,2 vezes maior na NR moderada e grave do que na NR ligeira.

• A HTA da NR é, provavelmente, de etiologia multifactorial e embora o SRA tenha uma contribuição importante outros factores, como as alterações de transporte de sódio transmembrana induzidas pela cicatriz renal, podem ter um papel relevante por si só ou em relação com outros agentes vasoactivos.

• A "microproteinúria" de origem glomerular e tubular está presente em fases precoces da doença e reflecte disfunção ou lesão estrutural glomérulo-tubular. O seu valor como factor preditivo de IR só pode ser determinado em trabalhos prospectivos prolongados e requer uma melhor compreensão dos mecanismos de reabsorção tubular não só em indivíduos normais como também na NR.

• Sendo constante ao longo da vida o risco de HTA e IR, independente-

mente do grau de cicatriz, a continuidade na assistência à criança com NR deve ser assegurada na adolescência e na idade adulta. Com base na experiência mútua, nefrologistas de crianças e adultos devem estabelecer protocolos que garantam essa continuidade e cooperar na definição das melhores estratégias de tratamento desde as fases iniciais da doença. A mulher com NR deve ser esclarecida sobre os riscos da contracepção hormonal e, quando grávida, deve ser considerada em risco e vigiada por obstetras e nefrologistas.

• Para além da permanente sensibilização para a ITU da criança, particularmente no lactente, todo o empenho deve ser dedicado às novas formas de prevenção primária da NR recentemente descritas: o rastreio familiar e o diagnóstico pré-natal de uropatias malformativas.

SUMMARY

Reflux nephropathy (RN) is the most frequent cause of sustained hypertension (HT) in childhood. It also accounts to a large proportion of chronic (CRF) and end-stage renal failure (ESRF) in children and young adults requiring dialysis and transplantation, both in our country and internationally.

The prevention of these sequelae is based on the early diagnosis, in infancy, of the underlying risk factors: urinary tract infection (UTI) and vesico-ureteric reflux (VUR) before permanent renal scarring occurs.

In patients with established renal lesions the progression towards HT and or CRF is unpredictable and independent from the surgical or spontaneous correction of VUR and preventive measures of UTI.

Therefore the early identification of children at risk is most important not only in the understanding of the natural history of this condition but also in the definition of therapeutic strategies which might prevent or delay the onset of these complications.

In this study, we selected 156 patients from the Renal Unit of the Hospital for Sick Children, London, aged 3.7 to 25.7 years old, in whom the investigation of UTI led to the diagnosis of primary VUR and RN confirmed on DMSA Tc^{99} scanning. This population was constituted by two sub-groups of subjects: group I - 86 patients - involved in a long-term follow--up study on the relationship between plasma renin activity (PRA) and BP in RN, aged 11.5-25.7 (19.8±3.5) years. A second group - group II - with 70 younger patients aged 3.7 - 16 (10.4±3.0) years was selected from the Renal Clinic during the years 1987/88, in addition to group I.

The main objectives of this work were the identification of clinical and laboratorial factors which might be considered as early markers or predictive factors of HT or renal function impairment (RI). Therefore patients on hypotensive drugs and with plasma creatinine (PCr) concentrations above 120 μmol/l were excluded from the study.

After criterious revision of individual notes, each patient was investigated according to a previously defined protocol which included the study of 17 variables (8 clinical, 1 morphological and 8 laboratorial). Firstly, the clinical

details were defined and correlated with the degree of scarring. Secondly, the BP profile was evaluated and the contribution of plasma renine activity (PRA), family history of or genetic predisposition to essencial HT, were investigated in relation to the observed tendency towards HT in this condition. The renal function profile was also studied and correlated with tubular and glomerular "microproteinuria". Finally, the relationship among studied variables was analysed in a progressive way ending with the calculation of the relative risk of HT or RI by multiple logistic linear regression.

The results of the whole population **clinical features** showed a higher prevalence of the disease in females with the exception of the under 10 years age group where the percentage of affected males was significantly higher. The age at investigation was superior in females as well as the follow-up. The age at the diagnosis of RN was similar in both sexes (2.49 $\pm$ 2.19 years, median 2 years). In 89% of the cases the diagnosis had been made before the age of three. The height and weight parameters were within the normal range in all the patients. VUR was surgically treated in 66% of the cases and in 5 patients (3%) the development of sustained HT was an indication for unilateral nephrectomy. Of the clinical parameters analysed, groups I and II differed only on mean time of follow-up and mean age at investigation.

The study of **renal imaging** by DMSA scanning showed a higher frequency of unilateral disease (55% *versus* 45%). In the analysis of prevalence by degree of scarring (scores 1 to 6) there were 41, 45 and 14%, respectively of mild (grades 1 and 2), moderate (grades 3 and 4) and severe (grades 5 and 6) scarring. The mean degree of scarring in males was higher than in females (p=0.02). Mild and moderate forms of disease showed a higher prevalence in females whereas severe scarring was significantly more frequent in males (p=0.004). Groups I and II were identical in the mean degree of scarring as well as in the distribution of the number of patients by each degree of scarring. In the study of the relationship between degree of scarring, age, age at diagnosis and follow-up, the only significant correlation in either groups I, II or the whole population was negative and observed between age at diagnosis and degree of scarring.

Due to its importance **blood pressure** was analysed independently from the other clinical variables. It showed systolic and diastolic standard

deviation scores (SBP and DBP SDS) above the reference range in groups I,II ant total population. Multiple linear regression analysis showed that SBP and DBP SDS are better related to the degree of scarring but this had only marginal statistical significance. The higher values of SBP and DBP SDS were observed in grades 5 and 6 of scarring with significant differences in relation to grades 1 to 4. SBP SDS were identical in both sexes but DBP SDS were higher in females possibly in relation to a longer duration of the disease in this sex as a positive correlation was observed between DBP SDS and age in the HT patients (SBP or DBP SDS ≥ 2). Such a correlation was not observed in the normotensive (NT) patients (SBP or DBP SDS<2). The global prevalence of HT was 18%, showing no significant differences between groups I and II. The prevalence of HT in the group taking oral contraceptives was higher than in the other women (35% *versus* 15%; p=0.05). Of the 5 patients nephrectomised for HT, 2 remained HT despite normal morphology of the remaining kidney.

In the evaluation of laboratorial parameters the **glomerular filtration rate** (GFR) demonstrated a significant relationship between the degree of scarring (R^2=20.5%; p<0.0001) and independence from the other clinical variables including BP. Plasma creatinine revealed similar results although DBP also contributed to the figures observed (R^2=35%; p<0.001). In male patients GFR was significantly lower from the value observed in females probably in relation with the worse degree of scarring. The global prevalence of renal impairment (RI) (GFR$\leq$82ml/min/1.73m^2) was 28% (38% of the males and 22% of the females; p=0.04). There was no significant difference between the number of RI patients in both the younger and older groups. The number of cases with GFR below the normal limit was higher in bilateral disease but 10% of the patients with unilateral scarring also had reduced GFR. Fraccional excretion of sodium (FENa) was similar to normal values in both groups, in the whole population and in the sub-groups of HT and RI patients.

Plasma renin activity (PRA) measured by SDS for age supported previous descriptions of raised values in this condition. This was observed in both groups I and II. A positive correlation was found with follow-up which was signifcant in group I (r=0.38; p<0.001) and in the HT group (r=0.44; p<0.03) but not in group II. A direct correlation could not be found between BP and PRA SDS neither in the groups nor in the HT sub-group.

The prevalence of HT in the patients with high or normal levels of PRA was not significantly different. In the HT sub-group a negative correlation was found between PRA and GFR (r=-0.49; p=0.04) and PRA and FENa (r=-0.43; p=0.04). The results on patients taking contraceptive pills suggest that these drugs might increase the risk of HT in women with RN. In addition PRA can be elevated in single kidney patients even in the absence of overt scarring.

In order to investigate further contributors to HT in RN we studied the role of the presence of family history of essential HT in the BP profile of these patients. We studied not only the prevalence of HT and associated sequelae in the parents and grand-parents but also the mechanisms of red cell membrane electrolyte transport considered to be genetic markers of primary HT.

Intracelular sodium concentration (IcNa) was not different from normal values both in positive and negative family history patients, based on a score quantification. In addition, the presence of HT did not modify the results. Significant correlations were found with both degree of scarring and SBP in relation to IcNa ($p<0.05$), in HT patients. In this group a negative correlation with PRA ($p<0.05$) was observed suggesting an inhibition of the RAS.

The **number of Na^+-Ka^+ ATPase pump sites** measured through the evaluation of the maximum binding capacity of tritium labelled ouabain to erythrocytes (BMax) was significantly lower in NT and HT patients when compared to controls (p=0.003). The different scores of HT family history did not modify the results. The study of multiple correlations between these parameters and other variables was not significant in the population as well as in the sub-groups. However, in the restricted group with HT a significant inverse correlation was obtained between BMax and degree of scarring (r=-0.52; $p<0.05$) and between BMax and SBP (r=-0.42; $p<0.05$). The relation with DBP although also negative did not reach statistical significance (r=-0.25; p=0.45). Though the difference is not relevant, the HT showed BMax results lower than NT (9.4 *versus* 9.7 nmol/l, n.s.). However this difference was significant at the higher degrees (5 and 6) of scarring.

"Microalbuminuria" studied as the urine albumin creatinine ratio (UA/UC, mg/mmol) was investigated as an early marker of glomerular proteinuria and thus, renal failure. It was found to be significantly above the mean values of normal controls in both older and younger patients. The

degree of scarring and GFR were the factors with the greatest association with UA/UC, on multiple regression analysis. In 21% of the whole population UA/UC was situated above the upper limit of normal. This group showed lower GFR, higher degrees of scarring and preponderance of male subjects when compared to the patients on the normal range. The results were not different in both older and younger patients. Therefore assuming that renal scarring is established early in life, the increase in "microalbuminuria" does not appear to be closely related to the duration of the disease. The results point towards a threshold of GFR of 80 ml/min/1.73m^2, under which there is a higher prevalence and magnitude of abnormal "microalbuminuria". No significant correlation was found between UA/UC and BP, PRA, FENa, IcNa and BMax in the HT or RI groups.

Low molecular weight proteinuria was assessed by the measurement of urinary retinol binding protein excretion (RBP) in relation to urine creatinine concentration (URBP/UC, µg/mmol). It was shown to be increased in comparison to aged matched normals in young as well as in older patients. A highly significant correlation between UA/UC and URBP/UC was found both in normals and RN patients. This was even more significant in the sub-group with RI ($r=0.80$; $p<0.0001$). Seventy three per cent of the cases in whom URBP/UC ratio was above the normal range also had "microalbuminuria", whereas only 41% of the microalbuminuric group had simultaneously raised URBPC/UC. Significant correlation coefficients were observed between URBP/UC and the degree of scarring ($r=0.29$; $p=0.008$) and between URBP/UC and GFR ($r=-0.23$; $p=0.0001$) in the whole population with equivalent results in groups I and II. However in the RI population the correlation with the degree of scarring loses statistical significance ($r=0.32$; $p=0.07$) whereas the relation with GFR remains significant ($r=-0.49$; $p=0.007$). The patients with the lowest GFR had the highest urinary excretions of both microalbumin and RBP. The threshold of GFR for severe RBP losses was about 60 ml/min/1.73m^2 and appeared to be lower than the one observed in UA/UC evaluation (80 ml/min/1.73m^2). No correlation was found between URBP/UC and BP, PRA, FENa, IcNa or Bmax either in the groups or sub-groups of HT or RI individuals. In the group with a single kidney 2 patients had raised URBP/UC and marginal UA/UC in spite of normal renal imaging.

From the above investigation we formulated the following **specific conclusions**:

• The sex, the age at onset and the extent of scarring are the main determinant prognostic factors of RN.

• The tendency towards HT is confirmed in young as well as in older patients. It is correlated with the degree of scarring for SBP and with the duration of the disease for DBP.

• This tendency is accompanied by a disturbance in the RAS with elevation of PRA SDS in both groups and a significant positive correlation with the disease duration in the older but not in the younger patients.

• However, a significant correlation with PRA SDS and BP SDS was not demonstrated in normotensives or hypertensives and therefore a predictive value of PRA elevations in the onset of HT cannot be, individually, reliably established.

• The history of essential HT did not influence the observed BP profile in the normotensive or hypertensive individuals. However, the identification of a circulating Na^+-K^+ ATPase inhibitor raises the question of the presence of a genetic marker indicating a propensity to develop essential HT.

• The nature of the demonstrated circulating sodium pump inhibitor was not clarified but it can be related to vasoconstrictive factors such as endothelin, known to be a sodium pump inhibitor. In addition, endothelin could also contribute, through its mythogenic properties, to the tendency towards glomerulosclerosis and renal impairment reported in patients with RN even in the absence of continuing VUR or UTI.

• The UA/UC and URBP/UC ratios were significantly higher than normal in both study groups but no difference was found between them. Assuming that RN is established early in life, microproteinuria does not appear to be related to the duration of the disease but, as shown by correlation, to its degree. At lower levels of GFR the correlation with GFR is higher than with the degree of scarring.

We can **globally conclude** that:

• In this investigation it was not possible to identify any factor that might reliably predict the onset of HT or RI in individual patients with RN.

• However, by logistic regression analysis it was shown that the relative risk of HT is 3.6 times higher in subjects with a late initial diagnosis, after

the first year of age. In similar analysis the relative risk of RI is, respectively, 2.2 and 8.2 times higher in moderate and severe than in mild scarring.

• Hypertension of RN is probably multifactorial in aetiology and although the RAS appears to have an important contribution other factors such as endogenous circulating pump inhibitors induced by renal scarring, may play a relevant role, *per se*, or in relation to other vasoactive agents.

• "Microproteinuria" of glomerular and tubular origin is present early in the course of the disease and might reflect glomerular as well as tubular dysfunction. However its value as a predictive factor of renal impairment can only be evaluated on long-term prospective studies and requires further study of the mechanisms of tubular absorption in both normal and RN subjects.

• The risk of HT or RI in RN persists throughout life and can be present even in patients with radiological mild or moderate scarring at onset. Children with RN should be carefully followed into adolescence and adulthood. Women should be advised on the risks of hormonal contraception and, when pregnant, managed as high risk patients. Establishment of continuity of treatment between paediatricians and adult renal physicians is essential when young patients are transferred from Paediatric care.

• Apart from the continuing motivation for the early diagnosis of UTI in children, particularly in infancy, special attention should be paid to the recently described forms of primary prevention of RN: family screening and ante-natal diagnosis of urinary malformations.

CAPÍTULO VIII

BIBLIOGRAFIA

1 - Aladjem M, Schoeneman MJ, Bennett B, Levitt S, Spitzer A, Greifer I. Focal glomerulosclerosis with proteinuria and chronic interstitial nephritis. NY State J Med 1978; 78: 579-581.

2 - Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C. Sodium homeostasis in mature and immature neonates. I. Renal aspects. Arch Dis Child 1983; 58: 335-340.

3 - Allen TD. The non-neurogenic neurogenic bladder. J Urol 1977; 117: 232-238.

4 - Allen TD. Vesico-ureteral reflux as a manifestation of dysfunctional voiding. In Hodson CJ, Kincaid Smith P. (eds.) Reflux Nephropathy. New York, Masson 1979: 171-180.

5 - Allen TD. Vesicoureteral reflux and the unstable bladder. J Urol 1985; 134: 1180.

6 - Allen TD., Arant BS., Roberts JA. Commentary: vesicoureteral reflux-1992. J Urol 1992; 148: 1758-1760.

7 - Amar AD. Calyco-tubular backflow with vesico-ureteral reflux. JAMA 1970; 213: 293-294.

8 - Anderson S. Systemic and glomerular hypertension in progressive renal disease. Kidney Int 1988; 34: S119-121.

9 - Anggard E, Bohman SO, Griffin JE, Larsson C, Maunbach AB. Subcellular localisation of the prostaglandin system in rabbit renal papilla. Acta Physiologica Scandinavica 1972; 84: 231-240.

10 - Angell ME, Relman AS, Robbins SL. "Active" chronic pyelonephritis without evidence of bacterial infection. N Engl J Med 1968; 278: 1303-1308.

11 - Anónimo. Prevention of reflux nephropathy. Lancet 1991; 338: 1050.

12 - Aperia A, Broberger B, Ekengren K, Ericsson NO, Wikstad I. Correlation between kidney parenchymal area and renal function in vesicoureteral reflux of different degrees. Ann Radiol 1977; 20: 141-144.

13 - Aperia A, Broberger O, Ekengren K, Wikstad I. Relationship between area and

function of the kidney in well defined childhood nephropathies. Acta Radiol (Diagn) 1978; 19: 186-196.

14 - Arant BS Jr. Mild/moderate vesicoureteric reflux in children under 5 years of age. Follow up at three years. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int 1990; 37: 271-274.

15 - Arant BS Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: follow up studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. J Urol 1992; 148: 1683-1687.

16 - Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. In depth review. Am J Kidney Dis 1991; 5: 491-511.

17 - Arant BS . Inhibition of angiotensin converting enzyme alters the clinical couse of reflux nephropathy. Presented at the International Workshop on Reflux and Pyelonephritis. Tulane Regional Primate Research center. Covington, Louisiana, Oct 24-25.1991.

18 - Arze RS, Ramos JM. The Natural History of chronic pyelonephritis in the adult. QJ Med 1982; 204: 396-410.

19 - Ask-Upmark E. Uber juvenile maligne Nephrosklerose und ihr Verhaltnis zu Storungen in der Nierenentwicklung. Acta Pathol Microbiol Scand 1929; 6: 383-391.

20 - Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. J Urol 1982; 127: 747-748.

21 - Atwell JD, Vijay MR. Renal growth following reimplantation of the ureters for reflux. Br J Urol 1970; 50: 367-370.

22 - Bailey RR. Reflux nephropathy revisited. Leading article. NZ Med J 1983; 14: 1008-1009.

23 - Bailey RR. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. In Reflux Nephropathy. Hodson CJ, Kincaid Smith P (eds.) New York, Masson, 1979: 50-61.

24 - Bailey RR. Reflux nephropathy and hypertension. In Reflux Nephropathy. Hodson CJ, Kincaid Smith P (eds.) New York, Masson, 1979: 263-267.

25 - Bailey RR. End-stage reflux nephropathy. Nephron 1981; 27: 302-306.

26 - Bailey RR, Lynn KL, Buttimore AL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 49-52.

27 - Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis - reflux nephropathy. Clin Nephrol 1973; 1: 132-141.

28 - Bailey RR. Long term follow-up of infants with gross vesicoureteric reflux. In: Hodson CJ, Heptinstall RH, Winberg J, eds. Contributions to Nephrology. Reflux Nephropathy update, 1983. Basle: Karger, 1984:146-151.

29 - Bailey RR, Lynn KL, Smith AH. Long-term follow up of infants with gross vesicoureteral reflux. J Urol 1992; 148: 1709-1711.

30 - Bailey RR, Lynn KL, Smith AH. Long-term follow up of infants with gross vesicoureteral reflux. Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 33-35.

31 - Bailey RR, Lynn KL, McRae CU, Smith AH. Prospective randomised study of the effect of nephrectomy on blood pressure of patients with unilateral reflux nephropathy. Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 37-40.

32 - Bailey RR, Lynn KL, McRae CU. Unilateral reflux nephropathy and hypertension. Contr Nephrol 1984; 39: 116-125.

33 - Bailey RR. Commentary: The management of grades I and II (nondilating) vesicoureteral reflux. J Urol 1992; 148: 1693-1695.

34 - Bailey RR, Swaison CP, Lynn KL, Burry AF. Glomerular lesions in the "normal" kidney in patients with unilateral reflux nephropathy. In: Hodson CJ, Heptinstall RH, Winberg J, eds. Contributions to Nephrology. Reflux Nephropathy update, 1983. Basle: Karger, 1984: 126-131.

35 - Bailey RR, Mcrae CU, Maling TMJ, Tisch G, Little PJ. Renal vein renin concentration in the hypertension of unilateral reflux nephropathy. J Urol 1978; 120: 21-23.

36 - Bailey RR. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. In RW Schrier and CW Gottschalk (eds). Diseases of the kidney (5th ed) Boston: Little Brown, 1993: 689-723.

37 - Barratt TM, McLaine PN, Soothill JF. Albumin excretion as a measure of glomerular dysfunction in children. Arch Dis Child 1970; 45: 496-501.

38 - Bathena DB, Weiss JH, Holland NH, McMorrow RG, Curtis JJ, Lucas BA, Luke RG. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. Am J Med 1980; 68: 886-892.

39 - Becker GJ, Liu R, Walker R. Reflux nephropathy in the male. In RR Bailey (ed). Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 41-43.

40 - Becker GJ, Walker RG. Chronic tubulo-interstitial nephritis: the contributions of Priscilla Kincaid Smith. Kiney Int 1993; 44 (Suppl42): S71-S73.

41 - Becker GJ, Kincaid Smith P. Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure. Pediatr Nephrol 1993; 4: 365-369.

42 - Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. Br J Urol 1986; 58: 605-609.

43 - Bellinger MF, Duckett JW. Vesicoureteral reflux: a comparison of non-surgical and surgical management. Contr Nephrol 1984; 39: 81-85.

44 - Berg UB, Johansson B. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. Arch Dis Child 1983; 58: 963-969.

45 - Berg UB. Long term follow up of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. J Urol 1992; 148: 1715-1720.

46 - Berg UB. Renal dysfunction in recurrent urinary tract infections in childhood. Pediatr Nephrol 1989; 3: 9-15.

47 - Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β2-microglobulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 1968; 243: 4095-4103.

48 - Bergstom T, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A. Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow ups and better blood pressure control. Clin Nephrol 1986; 25: 1-6.

49 - Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubule injury. Clin Chem 1987; 33: 775-779.

50 - Bernard AM, Vyskocl A, Mahieu P, Lauwerys R. Effect of renal insufficiency on the concentration of free retinol binding protein in urine and serum. Clin Chim Acta 1988; 171: 85-94.

51 - Bing RF, Russell GI, Thurston H, Swales JD, Godfrey N, Lazarus Y, Jackson J. Chemical renal medullectomy: effect on urinary prostaglandin E_2 and plasma renin in response to variations in sodium intake and in relation to blood pressure. Hypertension 1983; 5: 951-957.

52 - Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of vesico-ureteric reflux in children: two years observation in 96 children. Br Med J 1983 ;287: 171-174.

53 - Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of vesico-ureteric reflux in children: five years observation. Br Med J 1987; 295: 237-241.

54 - Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and an hypothesis. Am J Physiol 1977; 232: C165-173.

55 - Blaustein MP, Hamlyn JM. Role of an endogenous inhibitor of Na pumps in the pathophysiology of essential hypertension. In Glynn I, Ellory C (eds.). The sodium pump. Cambridge: The company of biologists. 1985:629.

56 - Boero R, Esposti ED, Fabbri A, Guarena C, Forneris G, Quarello F, Fusaroli M, Picolli G. Increased sodium lithium countertransport activity in red cells of IgA nephropathy patients. Kidney Int 1991; 40: 1118-1122.

57 - Braren V, West JC, Boerth RC, Harmon CM. Management of children with hypertension from reflux or obstructive nephropathy. Urology 1988; 32: 228-234.

58 - Brenner BM. Nephrology forum. Hemodinamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. Kidney Int 1983; 23: 647-655.

59 - Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodinamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Engl J Med 1982; 307: 652-659.

60 - Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine observations. Guy's Hosp Rep 1836; 1: 380-400.

61 - Brod J, Bahlmann J, Cachovan M, Hubrich W, Pretschner PD. Mechanisms for the elevation of blood pressure in human renal disease. Hypertension 1982; 4: 839-844.

62 - Brodeur AE, Goyer RA, Mellick W. A potential hazard of barium cystography. Radiology 1965; 85: 1080-1084.

63 - Brown MA, Whitworth J. Hypertension in human renal disease. J Hypertens 1992; 10: 701-712.

64 - Broyer M, Guillot M, Gubler MC. Infantile cystinosis: a reappraisal of early and late symptoms. Adv Nephrol 1981; 10: 137-140.

65 - Bumpus HC. Urinary reflux. J Urol 1924; 12: 341-346.

66 - Caldas A. Acidose metabólica crónica de causa renal e crescimento. Tese de doutoramento. Porto 1994.

67 - Cameron JS. Proteinuria and progression in human glomerular diseases. Am J Nephrol 1990; 10 (suppl 1): 81-87.

68 - Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connoly TM. Increased sodium lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. N Engl J Med 1980; 302: 772-776.

69 - Chantler C. Progressive loss of renal function. In Holliday M.A., Barratt T.M., Vernier R.L. eds. Pediatric Nephrology. 2nd ed. Baltimore :Williams and Wilkins. 1984; 773-798.

70 - Chantler C. Renal failure in children. The practitioner 1989; 233: 911-913.

71 - Chantler C, Barratt TM. Laboratory evaluation. In Malcolm Holliday, Martin Barratt, Robert Vernier (eds.) Pediatric Nephrology. 2nd ed. Baltimore, London, Los Angeles, Sydney: 1987; 283-297.

72 - Chantler C, Barratt TM. Estimation of the glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. Arch Dis Child 1972; 47: 613-617.

73 - Chapple CR, Christmas TJ, Turner-Warwick RT. Vesico-ureteric reflux in the adult male. Br J Urol 1990; 65: 144-147.

74 - Cinotti GA, Mene P, Pugliese F. Prostaglandins in experimental and clinical hypertension. Contr Nephrol 1987; 54: 9-20.

75 - Claesson I, Jacobsson B, Jodal U, Winberg J. Compensatory kidney growth in children with urinary tract infection and unilateral renal scarring. Kidney Int 1981; 20: 759-764.

76 - Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. Nephrol Dial Transplant 1988; 4 (Suppl 4):12.

77 - Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Kidney Int 1982; 21: 528-534.

78 - Conway JJ. Radionuclide cystography. Contrib Nephrol 1984; 39: 1-5.

79 - Cooper A, Atwell J. A long term follow up of surgically treated vesicoureteric reflux in girls. J Ped Surg 1993; 28: 1034-1036.

80 - Cooper R, Miller K, Trevisan M. Family history of hypertension and red cell cation transport in high school students. J Hypertens 1983; 1: 145-152.

81 - Coppo R, Porcellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Peruzzi L. Amore A. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy: microalbuminuria during acute hyperfiltration due to aminoacid infusion. Clinical Nephrology 1993; 6: 299-307.

82 - Daman Willems C, Shah V, Uchiyama M, Dillon MJ. The captopril test: an aid to investigation of hypertension. Arch Dis Child 1989; 64: 229-234.

83 - Danielsen H, Pedersen EB, Nielsen AH, Herlevsen P, Kornerup HJ, Posvorg V. Expansion of extracellular volume in early polycystic kidney disease. Acta Med Scand 1986; 219: 399-405.

84 - Dayan S, Smith EC. Nephrotic syndrome secondary to chronic pyelonephritis and ureterovesical reflux. J Urol 1976; 115: 108-110.

85 - Deal JE, Shah V, Goodenough G, Dillon MJ. Red cell membrane sodium transport: possible genetic role and use in identifying patients at risk of essential hypertension. Arch Dis Child 1990; 65: 1154-1157.

86 - De Wardener HE, Clarkson EM. Concept of natriuretic hormone. Physiol Rev 1985; 65: 659-757.

87 - De Wardener. Mise en évidence cytochimique d'un inhibiteur endógene de la Na-K ATPase et ses rapports avec l'hypertension artérielle familiale. Néphrologie 1987; 8: 3-6.

88 - Decter RM, Roth DR, Gonzales ET. Vesicoureteral reflux in boys. J Urol 1988; 140:2: 1089.

89 - Delano BG, Goodwin NJ, Thomson GE. "Chronic pyelonephritis" as a cause of massive proteinuria (nephrotic syndrome). Arch Intern Med 1972; 129:73-75.

90 - Dickinson CJ, Lawrence JR. A slowly developing pressor response to small concentrations of angiotensin. Its bearing on the pathogenesis of chronic renal hypertension. Lancet 1963; i: 1354-1356.

91 - Dillon MJ. Peripheral plasma renin activity, hypertension, and renal scarring in children. Contr Nephrol 1984; 39: 68-80.

92 - Dillon MJ. Blood pressure. Annotation. Arch Dis Child 1988; 63: 347-349.

93 - Dillon MJ. Renin and hypertension in childhood. Arch Dis Child 1974; 49: 831-834.

94 - Dillon MJ, Gordon I, Shah V. Tc99-DMSA scanning and segmental renal vein renin estimations in children with renal scarring. Contr Nephrol 1984; 39: 20-28.

95 - Dillon MJ. Application of study of renin-angiotensin system to pediatric pathology. In Giovannelli, New, Gorini (eds). Hypertension in children and adolescents. Raven Press. New York. 1981: 137-146.

96 - Dillon MJ, Ryness JM. Plasma renin activity and aldosterone concentration in children. Br Med J 1975; 4: 316-319.

97 - Dillon MJ. Renin angiotensin aldosterone system. Eur J Clin Pharmacol 1980; 18: 105-108.

98 - Dillon MJ. Measurement of plasma renin activity by semi-micro radio-immunoassay of generated angiotensin I. J Clin Path. 1975; 28: 625-630.

99 - Dillon MJ, Shah V, Barratt TM. Renal vein renin measurements in children with hypertension. Br Med J 1978; 2: 168-170.

100 - Disney APS. Reflux nephropathy in Australia and New Zealand: prevalence, incidence and management, 1975-1988. In Bailey RR (ed.). Second CJ Hodson symposium on reflux nephropathy. Christchurch. Design Printing Services 1991: 53-56.

101 - Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. Am J Med 1962; 32: 65-79.

102 - Donkerwolke RAMG, Sander PC, Tiddens HAW. Serum creatinine values in healthy children. Acta Paediat Scand 1970; 59: 399.

103 - Drachman R, Valevici M, Pardy PA. Excretory urography and cystourethrography in the evalation of children with urinary tract infection. Clin Pediatr 1984; 23: 265-267.

104 - Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med 1916; 17: 863-881.

105 - Dunn BR, Anderson S, Brenner BM. The hemodynamic basis of progressive renal disease. Semin Nephrol 1986; 6: 122-138.

106 - Esbjorner E, Aronson S, Berg U, Jodal U, Linné T. Children with chronic renal failure in Sweden, 1978-1985. Pediatr Nephrol 1990; 4: 249-252.

107 - Edwards D, Normand ICS, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteral reflux during long term prophylaxis of urinary tract infection in children. Br Med J 1977; 2: 285-288.

108 - Eklof O, Ringertz H. Kidney size in children. A method of assessment. Acta Radiol Diagn 1976; 17: 617-621.

109 - Elder J, Snyder HM, Peters C, Arant B, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Weiss RA. Variations in practice among urologists and nephrologists treating children with vesicoureteral reflux. J Urol 1992; 148: 714-717.

110 - El Khatib MT, Becker GJ, Kincaid Smith PS. Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. Q J Med 1990; 284: 1241-1253.

111 - El Khatib MT, Becker GJ, Kincaid Smith PS. Morphometric aspects of reflux nephropathy. Kidney Int 1987; 32: 261-266.

112 - Fasth A, Hanson LA, Asscher AW. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein in detection of vesicoureteric reflux and kidney scarring. Arch Dis Child 1977; 52: 560-562.

113 - Fogo A, Kon V. Pathophysiology of progressive renal disease. In Malcolm Holliday, Martin Barratt, Ellis Avner (eds.) Pediatric Nephrology. 3rd ed. Baltimore, London, Los Angeles, Sydney: 1993; 1228-1240.

114 - Fogo A, Ichikawa I. Glomerular growth promoter - the common chanel to glomerular sclerosis. In Mitch WE, ed. Contemporary issues in nephrology: the progressive nature of renal disease. 2nd ed. New York: Churchil Livingstone, 1992: 23-54.

115 - Friedman AL. Dietary manipulation and progression of renal disease: strategies for the growing animal. Semin Nephrol 1989; 9: 14-18.

116 - Funston MR, Cremin BJ Papillary morphology and pressure relationships in children's necropsy kidneys. Br J Radiol 1978; 51: 665.

117 - Galeno . Citado por Polk HC. Notes on Galenic Urology. Urol Survey 1965; 15: 2.

118 - Gardner JD, Conlon TP. The effects of sodium and potassium on ouabain binding by human erythrocytes. J Gen Physiol 1972; 60: 609-629.

119 - Garay RP, Elghozi JL, Dagher G, Meyer P. Laboratory distinction between essential and secondary hypertension by measurement of erythrocyte cation fluxes. N Engl J Med 1980; 302: 769-771.

120 - Gavras H, Brunner HR, Turini GA. Anti-hypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14,225 in man. N Engl J Med 1978; 298: 991-995.

121 - Gibb DM, Tomlinson PA, Dalton NR, Shah V, Barratt TM. Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients. Arch Dis Child 1989; 64: 129-134.

122 - Gibb D, Shah V, Preece M, Barratt TM. Variability of urine albumin excretion in normal and diabetic children. Pediatr Nephrol 1989; 3: 414-419.

123 - Gill DG, Mendes da Costa B. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. Arch Dis Child 1976; 51: 951-956.

124 - Ginevri F, Mutti A, Ghiggeri GM, Alinovi R, Ciardi MR. Urinary excretion of brush border antigens and other proteins in children with vesico-ureteric reflux. Pediatr Nephrol 1992; 6: 30-32.

125 - Ginsberg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. Pediatrics 1982; 69: 409-412.

126 - Glass J. Diagnosis of urinary tract infection. In Clinical Paediatric Nephrology. Wright, Bristol, 1986; 350-359.

127 - Glauser MP, Meylan P, Bille J. The inflamatory response and tissue damage. The example of renal scars following acute renal infection. Pediatr Nephrol 1987; 1: 615-622.

128 - Gleeson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. Arch Dis Child 1991; 66: 1282-1283.

129 - Glynn IM. The sodium pump. Journal of the Royal College of Physicians of London 1989; 1: 39-49.

130 - Goldraich N. Vesicoureteric reflux and renal scarring. In Malcolm Holliday, Martin Barratt, Robert Vernier (eds.) Pediatric Nephrology. 2nd ed. Baltimore, London, Los Angeles, Sydney:1987; 647-667.

131 - Goldraich NP, Goldraich NP, Ramos OL. Classification of reflux nephropathy

according to findings at DMSA renal scan. Eur J Ped 1983; 140: 212.

132 - Goldraich NP. Reflux Nephropathy: the continuing challenge. In RR Bailey (ed). Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 23-31.

133 - Goldraich NP. Reflux nephropathy: the place of the DMSA renal scan. In RR Bailey (ed). Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 9-13.

134 - Goldraich NP, Goldraich IH. Follow up of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. J Urol 1992; 148: 1688-1692.

135 - Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. Pediatr Nephrol 1989; 3: 1-5.

136 - Gordon AC, Thomas DFM, Arthur RJ, Irving HC, Smith SEW. Prenatally diagnosed reflux: a follow up study. Br J Urol 1990; 65: 407-412.

137 - Gordon I. Imaging the kidneys and urinary tract. In Malcolm Holliday, Martin Barratt, Ellis Avner (eds.) Pediatric Nephrology.3rd ed. Baltimore, London, Los Angeles, Sydney: 1993; 421-437.

138 - Graystone JE. Creatinine excretion during growth. In: Cheek DB, ed. Human growth. Philadelphia: Lea and Febiger, 1968: 182-197.

139 - Griffiths DJ, Scholtmeijer RJ. Vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction: evidence for 2 different reflux/dysfunction complexes. J Urol 1987; 137: 240-244.

140 - Guignard JP. Réflux vésico-urétéral. Prevention de la néphropathie de reflux. Arch Fr Pediatr 1989; 46: 477-479.

141 - Gusmano R, Perfumo F, Raspino M, Ginevri F, Verrina E, Ciardi MR. Natural history of reflux nephropathy in children. Contr Nephrol 1988; 61: 200-209.

142 - Gusmano R, Perfumo F. Worldwide demographic aspects of chronic renal failure in children. Kidney Int 1993; 41: S31-S35.

143 - Hanna JD, Chan JC, Gill JR. Hypertension and the kidney. J Pediatr 1991; 118: 327-340.

144 - Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA. Renin-angiotensin-aldosterone system in healthy subjects aged ten to eighteen years. J Pediatr 1993; 122: 563-567.

145 - Haycock GB. Investigation of urinary tract infection. Arch Dis Child 1986; 61: 1155-1158.

146 - Heale WF. Hypertension and reflux nephropathy. Aust Paediatr J 1977; 13: 56-61.

147 - Healy B. Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 357-358.

148 - Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Winberg J, Oden A. Renal growth after neonatal urinary tract infection. Pediatr Nephrol 1987; 1: 269-275.

149 - Hellerstein S. Clinical Features of urinary tract infection. In Clinical Paediatric Nephrology. Wright, Bristol,1986; 361-371.

150 - Heptinstall RH, Hodson CJ. Pathology of sterile reflux in the pig. Contr Nephrol 1984; 39: 344-357.

151 - Heptinstall RH. The pathology of the kidney. Little Brown & Co. Boston. 1966.

152 - Heptinstall RH. The enigma of chronic pyelonephritis. J Infect Dis 1969; 120: 104-107.

153 - Higashihara E, Ito H, Shimazaki J, Koiso K, Sakai O, Aso Y. Vesicoureteral reflux and renal scarring. Report of cooperative study of Ministry of Health and Welfare. Nippon Gakkai Zasshi 1991; 82: 776-785.

154 - Hinman F, Jr. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) - 15 years later. J Urol 1986; 136:769.

155 - Hodson CJ, Wilson S. Natural history of chronic pyelonephritic scarring. Br Med J 1965; ii: 191-194.

156 - Hodson CJ. Radiological diagnosis of pyelonephritis. Proceedings of The Royal Society of Medicine 1959; 52: 669-672.

157 - Hodson CJ. Reflux nephropathy. A personal historic review. AJR 1981; 137: 451-462.

158 - Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. Clin Radiol 1960; 11: 219-231.

159 - Hodson CJ.The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. Radiology 1967; 88: 857-871.

160 - Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol 1975; suppl 13: 1-26.

161 - Hodson CJ. Reflux nephropathy. Med Clin North Amer. 1978; 62: 1201-1221.

162 - Hodson CJ. Neuhauser lecture. Reflux nephropathy: a personal historical review. Am J Radiol 1981; 137: 451-462.

163 - Hodson CJ, Twohill SA. The time factor in the development of sterile renal scarring following high-pressure vesicoureteral reflux. Contrib Nephrol 1984; 39: 344-357.

164 - Hodson CJ, Davies Z, Prescod A. Renal Parenchymal radiographic measurement in infants and children. Pediatr Radiol 1975; 3: 16-19.

165 - Holland NH, Kotchen T, Bathena D. Hypertension in children with chronic pyelonephritis. Kidney Int 1975; 8 (suppl 5): 243-251.

166 - Holland NH. Reflux nephropathy and hypertension. In Reflux Nephropathy. Hodson CJ, Kincaid Smith P (eds.) New York, Masson, 1979: 257-261.

167 - Holland NH, Jackson EC, Kazee M, Conrad GR, Ryo UY. Relation of urinary tract infection and vesico-ureteral reflux to scars: followup of thirty-eight patients. J Pediatr 1990; 116: S65-S71.

168 - Holland NH, Kazee F, Duff D, McRoberts JW. Antimicrobial prophylaxis in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. Rev Infect Dis 1982; 4: 467-470.

169 - Hostetter TH, Olson JL, Rennke RG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablaction. Am J Physiol 1981; 10: F85-F93.

170 - Hutch JA. Theory of maturation of the intravesical ureter. J Urol 1961; 86: 534-538.

171 - Instituto Nacional de Estatistica (INE). Censo de 1989.

172 - International Reflux Study in Children. International system of radiographic grading of vesico-ureteric reflux. Pediatr Radiol 1985; 15: 105-109.

173 - International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteric reflux. Pediatrics 1980; 67: 392-400.

174 - International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteric reflux. J Urol 1981; 125: 277-283.

175 - International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesico-ureteric reflux. Proceedings of the 5th ESPU Meeting 1994:13.

176 - Ichikawa I, Yoshida Y, Fogo A. Glomerular hyperfiltration, hyperperfusion or hypertension does not mediate the hypertrophy of glomeruli which predisposes to sclerosis. Kidney Int 1988; 33: 377.

177 - Jacobson SH, Ole K, Erikson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. Br Med J 1989; 299: 703-706.

178 - Jacobson SH, Kjellstrand CM, Lins L-E. Role of hypervolaemia and renin in the blood pressure control of patients with pyelonephritic renal scarring. Acta Med Scand 1988; 224: 47-53.

179 - Jacobson SH, Lins LE. Renal haemodynamics and blood pressure control in patients with pyelonephritic renal scarring. Acta Med Scand 1988; 224: 39-45.

180 - Jacobson SH, Ekloff O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J. Long-term prognosis

of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood a 27-year follow-up. Pediatr Nephrol 1992; 7: 19-24.

181 - Jacobson SH, Lindvall N, Lins LE. Renal size, glomerular function and urinary excretion of albumin and β_2-microglobulin in patients with renal scarring due to pyelonephritis. Acta Med Scand 1987; 222: 261-266.

182 - Jackson B, Bebrevi L, Cubela R, Whitty M, Johnston CI. Preservation of renal function in the rat remnant kidney model of chronic renal failure by blood pressure reduction. Clin Exp Pharmacol Physiol 1986; 13: 319-323.

183 - Jaffé M. Uber den Niederschlag welchen pikrinsaure in normalen harn erzeught und uber eine neue reaktion des kreatinines. Z Physiol Chem 1886; 10: 391-395.

184 - Jakobson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. Arch Dis Child 1994; 70: 111-115.

185 - Jardim H. A história da nefropatia de refluxo na criança. Rev Port Ped 1991; 22: 297-303.

186 - Jardim H, Shah V, Houtman P, Barratt TM, Dillon MJ. Microalbuminuria in patients with reflux nephropathy. Pediatr Nephrol 1990; 5: C43.

187 - Jardim H, Shah V, Savage M, Barratt TM, Dillon MJ. Prediction of blood pressure from plasma renin activity in reflux nephropathy. Arch Dis Child 1991; 66: 1213-1216.

188 - Jardim H, Shah V, Savage M, Barratt TM, Dillon MJ. Ten year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in subjects with longstanding reflux nephropathy. Pediatr Nephrol 1988; 2: C132.

189 - Jardim H, Santos NT. Refluxo vesicoureteral e nefropatia de refluxo na criança. Arquivos de Medicina 1991; 4(4): Supl 5.

190 - Jardim H, Marques J, Aguiar AP, Victor B, Ribeiro A, Caldas A, Barreira M. Nefropatia de refluxo familiar. Rev Port Nefrol e Hip 1994; 1: 23-28.

191 - Jardim H, Colarinha J, on behalf of the Portuguese Association for Paediatric Nephrology. Primary vesicoureteric reflux in Portuguese children - a retrospective multicentric study. Pediatr Nephrol 1992; 6: C140.

192 - Jardim H, Marques J, Caldas A, Barreira M, Santos NT. Reflux nephropathy in siblings of affected children. Pediatr Nephrol 1991; 5: C58.

193 - Jardim H, Barratt TM, Shah V, Dillon MJ. Red cell membrane electrolyte transport in subjects with reflux nephropathy. Pediatr Nephrol 1989; 4: C193.

194 - Jodal U, Lindberg U., Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Paed Scand 1975; 64: 201-208.

195 - Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. Pediatr Nephrol 1987; 1: 647-656.

196 - Jones BW, Headstream JM. Vesicoureteral reflux in children. J Urol 1968; 80: 114.

197 - Jones SL, Trevisan R, Tariq T, Semplicini A, Mattock M, Walker JD, Viberti G. Sodium-lithium countertransport in microalbuminuric insulin dependent diabetic patients . Hypertension 1990; 15: 570-575.

198 - Jungers P, Houillier P, Forget D. Reflux nephropathy and pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1987; 4: 955-969.

199 - Kallen RJ. Paleonephrology and reflux nephropathy. AJDC 1991; 145: 860-864.

200 - Kallenius G. Microbiological aspects of urinary tract infection. In Malcolm Holliday, Martin Barratt, Robert Vernier (eds.) Pediatric Nephrology. 2nd ed. Baltimore, London, Los Angeles, Sydney.1987; 210-227.

201 - Kanay M, Raz A, Goodman DS. Retinol binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. J Clin Invest 1968; 47: 2025-2044.

202 - Keen H, Chloverakis C. An immunoassay for urinary albumin at low concentrations. Lancet 1963; 63: 244-249.

203 - Kennedy JC, Abbott GD, McRae C, Maling T. A protocol for the investigation of infants and children presenting with urinary tract infection. Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 15-18.

204 - Kilcoyne MM, Richter RW, Alsup PA. Adolescent hypertension 1. Detection and prevalence. Circulation 1974; 50: 758-764.

205 - Kimmelstiel P, Wilson C. Inflammatory lesions in the glomeruly in pyelonephritis in relation to hypertension and renal insufficiency. Am J Pathol 1936; 12: 99-106.

206 - King L., Kazmi SO. Natural History of vesico-ureteral reflux : outcome of a trial of non-operative therapy. Urol Clin North Am 1974; 1: 441-455.

207 - Kincaid Smith P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. Kidney Int 1975; 8 suppl 4: S81-S83.

208 - Kincaid Smith P. Glomerular and vascular lesions in chronic atrofic pyelonephritis and reflux nephropathy. Adv Nephrol 1975; 5: 3-17.

209 - Kincaid Smith PS. Diffuse parenchymal lesions in reflux nephropathy and the possibility of making a renal biopsy diagnosis. In Hodson CJ, Heptinstall RH, Winberg J. (eds.) Reflux Nephropathy. Update 1983. Karger, Basel 1984; 111-115.

210 - Kincaid Smith P, Becker G. Reflux nephropathy and chronic atrofic pyelonephritis: a review. J Infect Dis 1978; 138: 774-780.

211 - Kincaid Smith PS, Bastos MG, Becker GJ. Reflux nephropathy in the adult. Contr Nephrol 1984; 39: 126-131.

212 - Kincaid Smith P, Becker G. Reflux nephropathy in the adult. In Hodson CJ., Kincaid Smith P. (eds.). Reflux Nephropathy. New York, Masson. 1979: 21-27.

213 - Kincaid Smith PS. Reflux nephropathy without overt radiological lesions. In RR Bailey (ed). Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 19-21.

214 - Kincaid Smith PS. Pyelonephritis and reflux nephropathy. In Kincaid Smith PS, Whitworth J (eds.). The Kidney. A clinico-pathological study. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Palo Alto, Melbourne. Blackwell Scientific Publications. 1987: 246-256.

215 - Kincaid Smith PS. Vascular obstruction in chronic pyelonephritis kidneys and its relation to hypertension. Lancet 1955; 2: 1263-1269.

216 - Kincaid Smith P, Fairley KF. Renal disease in pregnancy. Three controversial areas: mesangial IgA nephropathy, focal glomerular sclerosis and reflux nephropathy. Am J kidney Dis 1987; 4: 328-333.

217 - King A, Brenner B, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. Am J Physiol 1989; 256: F1051-F1058.

218 - Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. N Eng J Med 1988; 25: 1657-1666.

219 - Koff SA, Murtagh D, The uninhibited bladder in children: effect of treatment on vesicoureteral reflux resolution. Contrib Nephrology 1984; 39: 211-220.

220 - Koff SA, Murtagh DS. The unhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. J Urol 1983; 130: 1138-1141.

221 - Kon V, Badr KF. Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney. Kidney Int 1991; 40: 1-12.

222 - Kotchen TA, Kotchen JM, Guthrie GP, Cottril CM. Plasma renin activity, reactivity, concentration and substrate following hypertension during pregnancy. Effect of oral contraceptive agents. Hypertension 1979; 1: 355-361.

223 - Kunin CM. Epidemiology and natural history of urinary tract infection in school age children. Pediatr Clin North Am 1971; 18: 509.

224 - Ladefoged I, Pedersen F. Relationship between roentgenological size of the kidney and the kidney function. J Urol 1968; 99: 239-240.

225 - Lenaghan D, Whitaker JG,Jensen F, Stephens FD. The natural history of reflux and long term effects of reflux on the kidney. J Urol 1976; 115: 728-730.

226 - Lerner GR, Fleischmann LE, Perlmutter AD. Reflux nephropathy. Ped Clin North Am 1987; 34: 747-770

227 - Lindeman RD Tobin JD. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int 1984; 26: 861-868.

228 - Lindberg V, Claesson I, Hanson LA. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. 1. Clinical and laboratory findings. Acta Paediatr Scand 1975; 64: 425-437.

229 - Lines D. 15th.century ureteric reflux. Lancet 1982; 2:1473

230 - Linné T, Karlén J, Wikstad I, Aperia A. Microalbuminuria is common in patients with reflux nephropathy and correlates with degree of scarring. J Am Soc Nephrol 1991; 2: 240.

231 - Loirat C, Ehrich JHH, Geerlings W, Jones EHP, Landais P, Mallick NP, Margreiter R, Raine AEG, Salmela K, Selwood NH, Tufveson G, Valderrabano F. Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992. Nephrol Dial Transplant 1994; Suppl.1: 26-40.

232 - Londe S. Fifth versus fourth Korotkoff phase. Pediatrics 1985; 76: 460-461.

233 - Longcope WT and Winkenwerder ML. Clinical features of the contracted kidney due to pyelonephritis. Bull Johns Hopkins Hosp 1933; 53: 255.

234 - Lorentz WB, Browning MC. Vesicoureteral reflux, proteinuria and renal failure. J Urol 1986; 135: 559.

235 - Loss H, Wehmeyer H, Wessels F. Wasser-und Elektrolytgehalt von Erythrozen bei arterieller Hypertonie. Klin Wochenschr 1960; 38: 393-395.

236 - Lucas CP, Ocobock RW, Stern MP, Haskel WL, Holzwarth GJ, Sozen T, Wood PDS, Farquhar JW. Disturbed relationship of plasma renin to blood pressure in hypertension. Lancet 1974; i: 1337-1339.

237 - Lüscher TF. Imbalance between endothelium-derived relaxing and contracting factors: a new concept in hypertension? Am J Hypertens 1990; 3: 317-336.

238- Lüscher TF, Seo B, Bohler FR. Potential role of endothelin in hypertension. Controversy on endothelin in hypertension. Hypertension 1993; 21: 752-757.

239 - Lyon RP. Renal arrest. J Urol 1973; 109: 707-710.

240 - Mac Gregor GA, de Wardener HE. Is a circulating sodium transport inhibitor involved in the pathogenesis of essential hypertension? Clin Exp Hypert 1981; 3: 815.

241 - MacGregor RJ, Russell JM. Reflux and the uninhibited bladder. Br J Urol 1987; 59: 176.

242 - Mackenzie R, Asscher AW. Progression of chronic pyelonephritis in the rat. Nephron 1986; 42: 171-176.

243 - Majd M, Rushton HG, Jantausch B, Wiederman BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated E.Coli and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. J Pediatr 1991; 119: 578-585.

244 - Marre M. Microalbuminurie. Signification et intêret. Presse Méd 1993; 22: 1098-1103.

245 - Marshall JL, Johnson RD, De Campo MP. Vesicoureteric reflux in children: prediction with colour doppler imaging. Radiology 1990; 175: 16-19.

246 - Mathew TH. Reflux nephropathy as a cause of end stage renal failure. In: Disney APS (ed.). Twelfth report of the Australian and New Zealand Combined Dialysis and Transplant Registry. Woodville. Australian Kidney Foundation 1987; 115-121.

247 - Mayer TW, Rennke HG. Progressive glomerular injury after limited renal infarction. Am J Physiol 1988; 254: F856-F862.

248 - McCurdy FA, Vernier RL Unique consequences of kidney infections in infants and children:pathogenesis, early recognition, and prevention of scarring. Am J Nephrol 1981; 1: 184.

249 - McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF. Urinary tract infection in children. Br Med J 1984;289: 299-303.

250 - Mendoza J, Roberts JA. Effects of sterile high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. J Urol 1983; 130: 602-606.

251 - Medical Research Council Bacteriuria Committee. Recommended terminology of urinary tract infection. Br Med J 1979; 2: 717.

252 - Merrell RW, Mowad JJ. Increased physical growth after successful antireflux operation. J Urol 1979; 122: 523-527.

253 - Merrick VM, Uttley WS. The detection of pyelonephritis scarring in children by radioisotope imaging. Br J Radiol 1980; 53: 544-556.

254 - Meyer P, Garay RP, Nazaret C. Inheritance of abnormal erythrocyte cation transport in essential hypertension. Br Med J 1981; 282: 1114-1117.

255 - Miller T, Philips S. Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. Kidney Int 1981; 19: 654-662.

256 - Miyata H, Kataoka S, Moriguchi N, Yamamoto T, Michitaba I, Kobaiashi T, Maki S. Antigenic phenotypes of Escherichia coli in urine from patients with urinary tract infections. Pediatr Nephrol 1994; 3: 267-269.

257 - Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 1987; 31: 673-689.

258 - Mogensen CE. Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. Br Med J 1982; 283: 685-688.

259 - Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N Engl J Med 1984; 310: 356-360.

260 - Mond NC, Gruneberg RN, Smellie JM. Study of childhood urinary infection in general practice. Br Med J 1970; i: 602-605.

261 - Mongeau JG. Value of measurement of erythrocyte cation fluxes as a genetic marker in essential hypertension of adolescents and children. In: Brodehl J, Ehrich JHH, eds. Paediatric Nephrology. Berlin: Springer-Verlag, 1984: 382-384.

262 - Morita M, Yoshiara S, White RHR, Raafat F. The glomerular changes in children with reflux nephropathy. Journal of Pathology 1990; 162: 245-253.

263 - Muirhead EE, Leach BE, Brown GB, Daniels EG, Hinman JW. Antihypertensive effect of prostaglandin ε2 in renovascular hypertension. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1967; 70: 986-987.

264 - Muller H, Mrongovius R, Seyberth HW. Improved sample preparation for the quantitative mass spectrometric determinations of prostaglandins in biological samples. J Chromatogra 1981; 226: 450-454.

265 - Murray B, Ferris T. Blood and urinary chemistries in the evaluation of renal function. Seminars in Nephrology 1985; 3: 208-223.

266 - Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. J Pediatr Surg 1990; 25: 387-390.

267 - National Heart, Lung and Blood Institute. Report of the second Task Force on blood pressure control in children. Pediatrics 1987; 79: 1-25.

268 - Navarro FA. Microalbuminurie, paucialbuminurie ou oligoalbuminurie? La Presse Médicale 1993; 7:314.

269 - Neves R, Torres V, Malek R, Svensson J. Vesicoureteral reflux in the adult. IV. Medical versus surgical treatment. J Urol 1984; 132: 882-885.

270 - Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. J Urol 1992; 148: 1869-1871.

271 - Noe HN. The long term results of prospective sibling reflux screening. J Urol 1992; 148: 1739-1742.

272 - Noe HN. The role of dysfunctional voiding in failure or complications of ureteral reimplantation for primary reflux. J Urol 1985; 134: 1172-1175.

273 - Nord E. Renal actions of endothelin. Kidney Int 1993; 44: 451-463.

274 - Ohta K, Hirata Y, Shichiri M, Kanno K, Emori T, Tomita K, Marumo F. Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease. Kidney Int 1991; 39: 307-311.

275 - Olbing H. Vesico-uretero-renal reflux and the kidney. Pediatr Nephrol 1987; 1: 638-646.

276 - Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminem-Mobius T, Wikstad I, on behalf of the International Reflux Study in Children (European Branch). renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children. J Urol 1992; 148: 1653-1656.

277 - Olesen S, Genster HG. Estimation of renal volume and function in dogs from the radiological apperance. Invest Urol 1970; 7: 363-370.

278 - Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalam MA. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. Kidney Int 1982; 22: 112-126.

279 - Orikasa S, Takamura T, Inada F, Tsuji I. Effect of vesicoureteral reflux on renal growth. J Urol 1978; 119: 25-30.

280 - Patrono C, Wennmalm A, Ciabattoni G, Nowak J, Pugliese F, Cinotti GA. Evidence for an extra-renal origin of urinary prostaglandin E_2 in healthy men. Prostaglandins 1979; 18: 623-629.

281 - Peruzzi L, Porcellini MG, Amore A, Gianoglio B, Alessi D, Coppo R. Urinary cGMP as an index of nitric oxide renal synthesis in reflux nephropathy. J Am Soc Nep 1993; 3: 322.

282 - Peterson PA, Evrin PE, Berggard I. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria. J Clin Invest 1969; 48: 1189-1198.

283 - Pillay VKG, Schwartz FD, Battifora H, Buenger RE, Kark RM. Massive proteinuria associated with vesicoureteric reflux. Lancet 1969; 2: 1272-1273.

284 - Pistor K, Scharer K, Olbing H, Tamminen-Mobius T. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany. Primary renal diseases, age and intervals from early renal failure to renal death. Clin Nephrol 1985; 23: 278-284.

285 - Pylkanen J, Vilska J, Koskimies O. The value of level diagnosis in childhood urinary tract infection in predicting renal injury. Acta Paed Scand 1981; 70: 879-883.

286 - Portman RJ, Kissane JM, Robson AM. Use of β2- microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children. Kidney Int 1986; 30: 91-98.

287 - Postnov YV, Orlov SN. Cell membrane alteration as a source of primary hypertension. J Hypertens 1984; 2: 1-6.

288 - Poston L, Sewell RB, Wilkinson SP. Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. B Med J 1981; 282: 847-850.

289 - Pryles C.V.The diagnosis of urinary tract infection. Pediatrics 1960; 26: 441.

290 - Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. Lancet 1974; 2: 1114.

291 - Ransley PG, Risdon A. Reflux and renal scarring. Br J Radiol Suppl 1978; 14: 1-34.

292 - Ransley PG. Vesicoureteric reflux - surgical dilemma. Urology 1978; 12: 246-255.

293 - Ransley PG, Risdon RA, High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and mini-pig. Contr Nephrol 1984; 39: 32-43.

294 - Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. Urol Res 1975; 3: 111-113.

295 - Ransley PG, Risdon RA. Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. Kidney Int 1981; 20: 733-742.

296 - Ransley PG. Discussion on the paper: Commentary: The management of grades I and II (nondilating) vesicoureteral reflux. J Urol 1992; 148: 1697.

297 - Ransley PG. Reflux:miths and mythogenesis. Proceedings of the 5th. ESPU Meeting. 1994:10.

298 - Risdon RA. The small scarred kidney of childhood. A congenital or an acquired lesion? Pediatr Nephrol 1987; 1: 632-637.

299 - Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. Clinical Nephrol 1993; 40: 308-314.

300 - Roberts JA. Experimental pyelonephritis in the monkey. Pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria. J Urol 1975; 13: 117-120.

301 - Roberts JA. Receptors for pyelonephritogenic Escherichia Coli in primates. J Invest Urol 1984; 131: 163-168.

302 - Roberts JA. Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review. J Urol 1992; 148: 1721-1725.

303 - Roberts JM. Oestrogens and hypertension. Clinics in endocrinology and metabolism 1981; 10: 489-511.

304 - Rolleston GL, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. Arch Dis Child 1974; 49: 531-539.

305 - Rolleston GL, Shannon FT, Utley WLF. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. Br Med J 1970; 1: 460-463.

306 - Rosa FC. Síndrome de Bartter na criança - Tese de doutoramento. Lisboa 1985.

307 - Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by Dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. J Urol 1992; 148: 1746-1749.

308 - Rosenberg AR, Wilson JH, Rossleigh MA. DMSA scanning in infants-A retrospective study. Pediatr Nephrol 1989; 3: C237.

309 - Rosenberg A. Vesico-ureteric reflux and ante-natal ultrasonography. In RR Bailey (ed). Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 1-3.

310 - Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. J Urol 1992; 148: 1726-1732.

311 - Rushton HG, Belman AB. Vesicoureteral reflux and renal scarring. In Holliday M, Barratt TM, eds. Pediatric Nephrology. 3rd ed. Baltimore, London, Los Angeles, Sydney: 1993: 963-985.

312 - Russell GI, Godfrey NP, Forsling ML, Bing RF, Thurston H, Swales JD. Selective renal medullary damage and hypertension in the rat: the role of vasopressin. Clinical Science 1986; 71: 167-171.

313 - Savage JM, Dillon MJ, Shah V, Barratt TM, Williams DI. Renin and blood pressure in children with renal scarring and vesicoureteric reflux. Lancet 1978; 2: 441-444.

314 - Savage JM, Koh CT, Shah V, Barratt TM, Dillon MJ. Five year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in patients with longstanding reflux nephropathy. Arch Dis Child 1987; 62: 678-682.

315 - Saxena SR, Laurance BM, Shaw DG. The justification for early radiological investigations of urinary tract infection in children. Lancet 1976; 2: 1107-1110.

316 - Schaefer F, Seidel C, Binding A, Gasser T, Largo R, Prader A, Scharer K. Pubertal growth in chronic renal failure. Pediatr Res 1990; 28: 5-10.

317 - Scharer K, Gilli G. Growth retardation in kidney disease. In: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow R, Spitzer A, Travis L (eds). Pediatric Kidney Disease, 2nd ed. Little Brown, Boston 1992: 593-607.

318 - Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body lenght and plasma

creatinine. Pediatrics 1976; 58: 259-263.

319 - Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. J Urol 1989; 142: 494-498.

320 - Seruca H. Refluxo vésico-ureteral e disfunções vesicais- Tese de doutoramento. Lisboa 1992.

321 - Seidel C, Schaefer F, Scharer K. Body growth in urinary tract malformations. Pediatr Nephrol 1993; 7: 151-155.

322 - Seyberth HW, Leonhadt A, Tonshoff B, Gordjani N. Prostanoids in paediatric kidney disease. Pediatr Nephrol 1991; 5: 639-649.

323 - Siegler RL. Renin-dependent hypertension in children with reflux nephropathy. Urology 1976; 7: 474.

324 - Simpson A. El libro del Lotus 123. Tercera edicion. Madrid: ediciones Anaya Multimedia 1989.

325 - Shanon A, Feldman W. Methodologic limitations in the literature on vesicoureteral reflux: a critical review. J Pediatr 1990; 117: 171-178.

326 - Shimabukuro N, Ebara H, Maruyama K, Tomizawa S, Kuroume T. Demonstration of the presence of digoxin like immunoreactive substances in the serum and urine in children with nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1988; 29: 244-247.

327 - Shimada K, Matsui T, Ogino T, Arima M, Mori Y, Ikoma F. Renal growth and progression of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux. J Urol 1988; 140: 1097-1100.

328 - Shimamura T, Morrison AB. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. Am J Pathol 1975; 79: 95-101.

329 - Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. Pediatrics 1991; 87: 538-543.

330 - Smellie JM. Reflections on 30 years of treating children with urinary tract infections. J Urol 1991; 146: 665-668

331 - Smellie JM. The disappearance of reflux in children with urinary tract infection during prophylactic chemotherapy. In Alwall N., Berglund F., Josephson B. (eds.). Proceedings of the 4th. International Congress of Nephrology. Basel. Karger.1969.

332 - Smellie JM. Medical aspects of urinary tract infection in children. JR Coll Physic 1967; 1: 189-196.

333 - Smellie JM. John Hodson. An appreciation of his achievements and contributions to paediatric nephrology. Editorial. Pediatr Nephrol 1987; 4: 563-565.

334 - Smellie JM Normand ICS. Children with urinary infection : a comparison of those with and without reflux. Kidney Int 1981; 20: 717-722.

335 - Smellie JM Normand ICS. Reflux nephropathy in children. In Hodson CJ and Kincaid Smith P. (eds.) Reflux Nephropathy. New York: Masson Publishing USA Inc. 1979: 14-20.

336 - Smellie JM, Edwards D, Prescod N. Effect of vesico ureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. Arch Dis Child 1981; 56: 593-600.

337 - Smellie JM. Gruneberg R.N. Prophylactic co-trimoxazole and trimethoprim in the management of urinary tract infection in children. Pediatr Nephrol 1988; 2: 12-17.

338 - Smellie JM Normand ICS. Urinary infections in children. Arch Dis Child 1985; 61: 895-905.

339 - Smellie JM. Management of urinary tract infection. In Clinical Paediatric Nephrology. Wright, Bristol, 1986; 372- 393.

340 - Smellie JM., Ransley PG. Development of new renal scars: a collaborative study. Br Med J1985; 290: 1957-1960.

341 - Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand ICS, Prescod N. Vesicoureteric reflux and renal scarring. Kidney Int 1975; 8: S65-S72.

342 - Smellie JM. The DMSA scan and intravenous urography in the detection of renal scarring (editorial). Pediatr Nephrol 1989; 3: 6-8.

343 - Smellie JM, Tamminem-Mobius T, Olbing H, Claesson I, Wikstad I, Jodal U, Seppanen U. Five year study of medical and surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. Pediatr Nephrol 1992; 6: 223-230.

344 - Smellie JM, Preece MA, Paton AM. Normal somatic growth in children receiving low-dose prophylactic co-trimoxazole. Eur J Pediatr 1983; 140: 301-304.

345 - Smith GC, Winterborn MH, Taylor CM, Lawson N, Guy M. Assessment of retinol binding protein excretion in normal children. Pediatr Nephrol1994; 2: 148-150.

346 - Sociedade Portuguesa de Nefrologia. Relatório do Grupo de Registo Nacional do Tratamento da Insuficiência Renal Crónica: 1993. In "Tempo Medicina". Novembro de 1994.

347 - SPSS+ - SPSS Inc. USA, 1990

348 - Statistical Graphics System. Version 2.1. Copyright 1991 STSC. Inc. Statistical Graphics Corporation.

349 - Stecker JF, Bishop PR, Poutasse EF. Pediatric hypertension as a delayed sequela of reflux-induced chronic pyelonephritis. J Urol 1977; 118: 644-646.

350 - Steele BT, De Maria J. A new perspective on the natural history of vesicoureteric reflux. Pediatrics 1992; 90: 30-32.

351 - Steele BT, Robitaille P, De Maria J, Grignon A. Follow-up evaluation of prenatally recognized vesicoureteric reflux. J Pediatr 1989; 115: 95-96.

352 - Steinhardt GF. Reflux nephropathy. J Urol 1985; 134: 855-859.

353 - Still JC, Cottom D. Severe hypertension in childhood. Arch Dis Child 1967; 42: 34.

354 - Stutley JE, Gordon I. Vesico-ureteric reflux in the damaged non-scarred kidney. Pediatr Nephrol 1992; 6: 25-29.

355 - Sutton R, Atwell JD. Physical growth velocity during conservative treatment and following subsequent surgical treatment for primary vesicoureteric reflux. Br J Urol 1989; 63: 243-250.

356 - Svanborg-Eden C, Man P, Jodal U, Linder H, Lomberg H. Host parasite interaction in urinary tract infection. Pediatr Nephrol 1987; 1: 623-631.

357 - Tamminen-Mobius T, for International Reflux Study in Children: 99Tc-DMSA uptake-percentage test and scintigram as a method for evaluation of kidney parenchyme defects in children with vesico-ureteral reflux. In Murakami K, Kitagawa T, Yabuta K (eds): Recent advances in Pediatric Nephrology. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier, 1987: 627-630.

358 - Tamminem-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppanen U, Sixt R, on behalf of the International Reflux Study in Children. Cessation of vesicoureteric reflux for 5 years in children allocated to medical treatment. J Urol 1992; 148: 1662-1666.

359 - Tanner JM, Whitehouse RH. Arch Dis Child 1976; 51: 170.

360 - Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd. ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962.

361 - Taylor CM, Corkery JJ, White RHR. Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux. Br J Urol 1982; 54: 494-498.

362 - Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N, Dalton RN, Chantler C. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. Pediatr Nephrol 1994; 1: 21-25.

363 - Tomlinson PA. Low molecular weight in children with renal disease. Pediatr Nephrol 1992; 6: 565-571.

364 - Tomlinson PA, Dalton RN, Turner C, Chantler C. Measurement of β2-microglobulin, retinol binding protein, and urine protein 1 in healthy children using enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Chim Acta 1990; 192: 99-106.

365 - Topping MD, Forster HW, Dolmam C, Luczynska CM, Bernard AM. Measurement of retinol binding protein by enzyme-linked immunosorbent assay and its application to the detection of tubular proteinuria. Clin Chem 1986; 32: 1863-1866.

366 - Torres VE, Velosa JE, Holley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB. The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. Ann Int Med 1980; 92: 776-784.

367 - Torres VE, Kramer SA, Holley KE, Johnson CM, Hartman GW, Kallenius G, Svenson SB. Interaction of multiple risk factors in the pathogenesis of experimental reflux nephropathy in the pig. J Urol 1985; 133: 131-135.

368 - Tosteson DC, Adragna N, Bize I, Solomon H, Canessa M. Membranes, ions and hypertension. Clin Sci 1981; 61 (suppl7): 5-10S.

369 - Uchiyama M, Shah V, Daman Willems CE, Dillon MJ. Sodium transport in erythrocytes: differences between normal children and children with primary and secondary hypertension. Arch Dis Child 1989; 64: 224-228.

370 - Uchiyama M, Shah V, Damam Willems C, Dillon MJ. Erythrocyte sodium transport in Bartter's syndrome. Acta Paediatr Scand 1988; 77: 873-878.

371 - US Renal Data System. Annual data report. III. Incidence and causes of treated ESRD. Am J Kidney Dis 1990; 18 (Suppl 2): 30-37.

372 - Uttley WS, Paxton J, Postlehwaite R. Urinary concentrating ability and growth failure in urinary tract disorders. Arch Dis Child 1972; 47: 436-441.

373 - Vanhoute PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? Hypertension 1993; 21: 747-751.

374 - Verrier Jones K, Asscher AW, Verrier Jones ER. Glomerular filtration rate in school girls with covert bacteriuria. Br Med J 1982; 285: 1307-1310.

375 - Verrier Jones K, Asscher AW, Verrier Jones ER Renal function changes in schoolgirls with covert bacteriuria. Contrib Nephrol 1984; 39: 152-165.

376 - Verrier Jones K, Verrier Jones ER, Asscher AW. Covert urinary tract infections in children. In Asscher AW, Brumfit W, eds. Microbial diseases in nephrology. Chichester: Wiley. 1986; 225-239.

377 - Verrier Jones K, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow R, Spitzer A, Travis L (eds). Pediatric Kidney Disease, 2nd ed. Little Brown, Boston. 1992: 1943-1992.

378 - Wagner E. Der Morbus Brightii. In Handbuch der Krankheiten des Harnapparates. Leipzig: Vogel,1881; 8:352.

379 - Wallace DMA, Rothwell DL, Williams DI. The long term follow up of surgically treated vesico-ureteric reflux. Br J Urol 1978; 50: 479-484.

380 - Walker RD. Renal functional changes associated with vesicoureteral reflux. Urol Clin North Am 1990; 17: 307-316.

381 - Walser M. Progression of chronic renal failure in man. Editorial review. Kidney Int 1990; 37: 1195-1210.

382 - Weiss S, Parker F. Pyelonephritis: its relation to vascular lesions and to arterial hypertension. Medicine (Baltimore) 1939; 18: 221-315.

383 - Weiss R, Duckett J, Spitzer A. On behalf of the International Reflux Study in Children. Results of randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). J Urol 1992; 148: 1667-1673.

384 - Whitworth J, Ihle BU, Becker GJ, Yeung SP, Kincaid Smith PS. Management of the progressive glomerular lesion of reflux nephropathy. Proceedings of Second CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Christchurch: Design Printing Services, 1991: 69-74.

385 - Williams DI. Reflux: a career experience. J Urol 1986; 136: 333-335.

386 - Williams DI, Eckstein HB. Surgical treatment of reflux in children. Br J Urol 1965; 37: 13-24.

387 - Williams GH, Braunwald E. Hypertensive vascular disease. In Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD,eds. Harrison's principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1987: 1025.

388 - Winberg J. Clinical aspects of urinary tract infection. In Malcolm Holliday, Martin Barratt, Robert Vernier (eds.)Pediatric Nephrology. 2nd ed. Baltimore, London,Los Angeles, Sydney 1987; 626-646.

389 - Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Paediatr Scand 1974: 252 (suppl1) 1-20.

390 - Winberg J. P-fimbriae; bacterial adhesion, and pyelonephritis. Arch Dis Child 1984; 59: 180.

391 - Winberg J, Bollgren I, Kallenius G, Mollby R, Svensson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. Pediatr Clin North Am 1982; 29: 801-814.

392 - Winberg J, Claesson I, Jacobson B, Jodal U, Peterson H. Renal growth after acute pyelonephritis in childhood: an epidemiological approach. In: In

Hodson CJ., Kincaid Smith P. (eds.) . Reflux Nephropathy. New York, Masson 1979: 309-322.

393 - Winberg J. Commentary: Progressive renal damage from infection with or without reflux. J Urol 1992; 148: 1733-1734.

394 - Winberg J. Reflux nephropathy or delay nephropathy? In: Brodhel J, Ehrich JHH(eds). Pediatric Nephrology. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 1984; 333-336.

395 - White RHR. Controversies in therapeutics. Management of urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children. Br Med J 1990; 300: 1393-1394.

396 - White R.H.R. Management of urinary tract infection. Arch Dis Child 1987; 62: 421-427.

397 - White R.H.R. Proteinuria and reflux nephropathy. In Walker RG, Kincaid Smith P, eds. Proceedings of the First CJ Hodson Symposium on Reflux Nephropathy. Melbourne: Broughton Printing, 1987: 15-20.

398 - White RHR. Vesicoureteric reflux and renal scarring. Arch Dis Child 1989; 64: 407-412.

399 - Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. Pediatr Nephrol 1988; 2: 177-182.

400 - Williams DG. Reflux nephropathy. Editorial. Q J Med 1990; 248: 1205-1207.

401 - Willscher MK, Bauer SB, Zammuto PJ, Retik AB. Renal growth and urinary infection following antireflux surgery in infants and children. J Urol 1976; 115: 722-725.

402 - Winterborn MH, Beetham R, White RHR. Comparison of plasma disappearance and standard clearance techniques for measuring glomerular filtration rate in children with and without reflux. Clin Nephrol 1977; 6: 262-270.

403 - Wolfish NM, Delbrouck NF, Shanon A, Matzinger MA, Stenstrom R, McLaine P. Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteric reflux. J Pediatr 1993; 123: 559-563.

404 - Woodward JR. Vesicoureteral reflux: guest editorial. J Urol 1981; 125: 79.

405 - Worthern HG. Growth failure due to diseases of the proximal tubule. J Pediatr 1960; 57: 14-16.

406 - Wright BM, Dora CF. A random zero sphigmomanometer. Lancet 1970; 1:337.

407 - Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y,

Yazaki Y, Goto K. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-415.

408 - Yoshimoto M, Tsukahara H, Saito M, Hayashi S, Haruki S, Fujisawa S, Sudo M. Evaluation of variability of proteinuria indices. Pediatr Nephrol 1990; 2: 136-139.

409 - Zannad F, Royer RJ, Kessler M, Huriet B, Robert J. Cation transport in erythrocytes of patients with renal failure. Nephron 1982; 32: 347-350.

410 - Zeidel ML, Brady HR, Kone BC, Gullans SR, Brenner BM. Endothelin a peptide inhibitor of Na^+-K^+-ATPase in intact renal tubular epithelial cells. Am J Physiol 1989; 257: C1101-C1107.

411 - Zel G, Retik AB. Familial vesicoureteric reflux. Urology 1973; 2: 249-251.

412 - Zinner SH, Levy PS, Kass EH. Familial aggregation of blood pressure in childhood. N Engl J Med 1971; 284: 401-404.

413 - Zuccheli P, Gaggi R. Reflux nephropathy in adults. Nephron 1991; 57: 2-9.

414 - Zucchelli P, Gaggi R. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy in adults. In Colasanti G., D'Amico (eds.). Nephrology and dialysis update. Contr. Nephrol Basel, Karger. 1988; 61: 210-219.

APÊNDICE 1

Protocolo

PROTOCOL

Name: ..... **Gos Nr.** .....

Phone nr: ..... **D.O.B.:** .....

Date at investigation: ..... **Age at investigation:** .....

Age at presentation: ..... **Symptoms:** .....

.....

Investigations: **WBC:** .....

ESR: .....

CRP: .....

Radiological diagnosis: **Reflux Grade:** .....

Scarring Grade: .....

Treatment: **Medical:** .....

Surgical: ..... **Date:** .....

Nephrectomy: ..... **Date:** .....

Family history of hypertension: **No:** ..... **Yes:** .....

Affected relatives: .....

Drugs: .....

Current follow-up (Hospital/GP): .....

HT: ..... **WT:** ..... **B.P.: Random zero:** 1- .....

2- .....

3- .....

Dinamap: 1- .....

2- .....

3- .....

Urine (MSU): ..... **Na^+:** ..... **Creat:** .....

Urine (24 hrs):

Volume: .....

Albumin concentration: .....

Retinol binding protein concentration: .....

Creatinine concentration: .....

PG's: .....

Blood:

U+E: .....

Creatinine: .....

GFR: .....

PRA: .....

RBC Na:
IcNa: .....

BMax: .....

APÊNDICE 2

Resultados Individuais

DOENTE Nº	IDADE	SEGUIMENTO	SEXO	GRAUCICAT	LADO	IDADE DIAGN.	TASIST	TASSDS	TADIAST	TADSDS	RENINA
GRUPO I											
1	16.5	13	1	3	1	3.5	136	1.51	69	0.04	88
2	20.6	18.6	2	4	2	2	138	2.22	83	1.47	899
3	23.8	21.8	2	3	2	2	138	2.22	90	2.11	175
4	14.7	14.6	1	4	2	0.1	124	0.88	72	0.62	395
5	21.2	20.6	2	4	2	0.5	148	3.11	100	3.03	943
6	21.2	16.2	1	2	1	5	142	1.76	67	-0.38	439
7	20	15	2	4	2	5	126	1.15	73	0.54	768
8	24.3	24.2	2	4	2	0.1	127	1.24	82	1.37	219
9	21.5	20.5	2	3	1	1	119	0.53	71	0.36	175
10	11.6	11.1	1	4	2	0.5	133	2.2	67	0.36	461
11	20.9	17.2	2	6	2	3.7	124	0.97	81	1.28	373
12	22.8	19.8	2	2	1	3	104	-0.81	64	-0.29	439
13	15.9	15.1	1	6	2	0.8	131	1.23	76	0.8	395
14	16	14.7	1	2	1	1.3	145	2.43	69	0.14	526
15	23.9	20.9	2	3	1	3	144	2.75	84	1.56	44
16	18.7	15.7	1	2	1	2	130	0.7	65	-0.56	877
17	21.4	17.4	2	2	1	4	146	2.93	84	1.56	504
18	22.6	19.6	2	6	2	3	121	0.7	77	0.91	307
19	19.8	19.8	1	5	2	0.1	148	2.28	91	1.78	1097
20	23.4	20.4	2	3	1	3	119	0.5	64	-0.29	329
21	25	17	1	1	1	8	124	0.18	76	0.43	263
22	17.7	16.2	2	2	1	1.5	115	0.17	66	-0.1	219
23	18.8	18.3	2	5	2	0.5	119	0.53	73	0.54	548
24	19.7	18.9	2	3	1	0.8	125	1.06	79	1.1	219
25	18.4	14.9	1	4	2	3.5	121	-0.09	71	-0.02	263
26	18.8	18	2	2	1	0.8	134	1.86	75	0.73	285
27	18.8	14.8	2	2	1	4	138	2.22	83	1.47	285
28	18.8	16.8	1	2	1	2	149	2.37	78	0.61	548
29	22.4	20.4	2	2	1	2	123	0.88	82	1.37	263
30	21.3	19.3	2	4	2	2	122	0.79	72	0.45	175
31	23.8	16.8	2	2	1	7	134	1.86	93	2.39	154
32	19.3	18.8	2	2	2	0.5	113	-0.01	66	-0.1	22
33	19.2	16.7	2	2	1	2.5	111	-0.19	62	-0.47	110
34	15.8	15.3	1	6	2	0.5	137	1.77	73	0.54	680
35	23.8	22.8	2	3	1	1	119	0.53	68	0.08	219
36	23.2	16.2	1	5	2	3	118	-0.35	65	-0.56	241
37	22	20	2	4	2	2	108	-0.45	67	-0.01	197
38	24.6	19.6	2	2	1	5	131	1.59	81	1.28	702
39	24.4	18.4	2	2	1	6	112	-0.1	74	0.64	461
40	20.6	17.6	2	6	2	3	128	1.24	77	0.91	351
41	20.3	18.3	2	2	1	2	137	2.13	90	2.11	483
42	24.3	20.3	2	4	2	4	121	0.7	77	0.91	219
43	21	17	2	3	1	4	136	2.04	75	0.73	154

RENSDS	CrP	EFNa	Nalc	BMAX	FAMHIST	AUCU	DEUA	PLRUCU	DFG	PILULA	NEFRECT
-1.22	71	1.05	6.6	9.3	2	1.21	8.8	2.1	99		
2.95	57	1.07	6.7	9.1	1						
	106	1.18	5	12	1	1.52	17.2	17.2			NX
0.29	109	1.52	6.4	8.3	1.5	4.47	24.38	161.9	53		
2.92	69	0.13	6.8	8.3	3	0.46	2.24	2.24	78	PIL	
1.99	77	0.67	7.1	7.7	3	0.78	2.79	2.79			
1.68	76	0.11	4.7	14.3	1	0.3	3.22	7.14	82	PIL	
1.15	83	1.42	6.1	12.1	3	0.58	2.11	2.11	78		
0.88	72	1.06	6.3	10.5	1	0.93	1.04	1.04	126		
0.52	73	0.96			1						
1.79	63	0.49	5.1	11.8	1	1.01	6.88	1.85	105	PIL	
1.99	72	0.48	6.2	8.1	1	1.42	6.92	6.92	91		
0.29	82	0.61	6.3	9.5	1	0.83	1.19	1.19	68		
1.18	80	0.52	6.4	8.1	2	0.27	3.47	3.47			
-0.79	89	1.12	4.9	10.1	1	0.56	2.49	2.49	91	PIL	
1.86	84	0.54	9	6.7	2	1.82	6.54	6.54	84		
2.16	69	0.74	5.6	11.3	1	0.56	1.09	1.09	146	PIL	
1.56	78	1.15	6.4	7.5	3				88	PIL	
2.16	89	0.85	6.4	10.4	2	0.33	1.85	1.85	58		
1.64	94	1	5.6	10.2	1.5	0.24	2.41	2.41	76	PIL	
1.39	76	0.6	5.7	11.1	1	1.75	15.5	11.68	92		
0	69	1.31	6	9.1	1.5	0.98	5.84	5.84			
1.23	65	0.78	6.3	9.9	1	0.64	5.6	3.14	93		
0	67	0.72	5.9	8.1	1						
0.25	104	1.18	9.2	9.3	2.5	4.93	46.7	18.33	68		
0.35	55	0.43	6	10.3	1.5	3.57	9.39	9.39	105	PIL	
0.35	64	0.39	6.3	10.4	1	0.87			137	PIL	
1.23	98	0.55	6.4	8.5	1	0.26	4.08	4.08			
1.37	84	0.8	4.9	11.5	1	0.66	2.51	2.51		PIL	
0.88	88	0.56	5	12.1	1				71	PIL	
0.72	60	0.33	7	8.7	1.5	1.02	8.16	0.7	103		
-3.086	78	0.6	6		1	5.52	6.36	6.36	80		
-0.92	75	0.95	5.5	9.2	1	0.56	3.41	2.37	85		
1.522	69	0.57	6.8	11.2	1.5	6.6	250.6	250.6	122		
1.15	80	1.31	6.4	9.8	1	0.43	1.56	1.56	64	PIL	
1.27	103	0.88	4.5	12.9	1	0.56	5.6	1.31	70		
1.02	93	1.41			1					PIL	
2.58	66	0.98	5.9	7.1	2	2.2	2.27	2.27			
2.05	65	0.61	6.1	10.6	1	0.4	5.12	5.12	86	PIL	
1.72	90	1.26	4.7	14	1	9.73	12.11	12.11	70		
1.06	63	1.35	6	10.3	1	0.35	0.3	0.3	87		
1.15	89	0.86	5.1	10.7	2.5	3.55	2.1	2.1	99	PIL	
0.72	68	0.88	5.2	10.5	2	1.59	9.1	14.39			NX

DOENTE Nº	IDADE	SEGUIMENTO	SEXO	GRAUCICAT	LADO	IDADE DIAGN.	TASIST	TASSDS	TADIAST	TADSDS	RENINA
44	16	13	2	5	2	3	123	0.93	70	0.22	241
45	23.8	23.1	1	5	2	0.7	136	1.23	83	1.06	263
46	20.7	15.7	2	4	2	5	120	0.61	71	0.36	307
47	14	13.3	1	3	1	0.7	121	0.82	53	-0.98	351
48	16.3	14.3	2	3	2	2	120	0.65	61	-0.59	548
49	11.5	10.7	2	2	1	0.8	136	2.52	75	0.97	439
50	18.4	17.6	2	2	1	0.8	125	1.06	74	0.64	285
51	14.8	12.8	1	1	1	2	127	1.13	58	-0.64	307
52	16	11	1	2	1	5	117	-0.03	57	-0.92	702
53	20	17	2	4	2	3	134	1.86	78	1.01	899
54	18.5	16.5	1	2	1	2	138	1.4	67	-0.38	197
55	19.3	15.8	2	3	1	3.5	116	0.26	63	-0.38	285
56	14.4	14.2	1	3	1	0.2	126	1.21	58	-0.47	285
57	14.5	13.5	1	3	1	1	121	0.67	58	-0.6	285
58	20.7	14.7	1	3	2	6	124	0.18	60	-1	197
59	19	15	2	2	1	4	117	0.35	58	-0.84	833
60	15.8	13.8	1	4	2	2	97	-1.74	55	-1.06	548
61	15.6	15.5	1	3	1	0.1	137	1.82	71	0.39	746
62	23.7	21.7	2	1	1	2	119	0.53	65	-0.19	439
63	22.5	20.5	1	3	1	2	117	-0.44	62	-0.82	307
64	23.7	22.2	2	2	1	1.5	131	1.59	91	2.2	548
65	17.1	12.1	2	2	1	5	126	1.16	66	-0.1	351
66	21.6	18.6	2	2	1	3	113	-0.01	66	-0.1	746
67	13.8	13.7	1	5	2	0.1	128	1.47	71	0.64	197
68	17.4	17.3	1	5	2	0.1	136	1.35	61	-0.81	680
69	25.5	17.5	1	3	1	8	142	1.76	74	0.25	614
70	25.7	22.7	2	2	1	5	137	2.13	80	1.19	505
71	23.4	19.4	1	3	1	4	126	0.35	61	-0.91	417
72	21.8	21.6	2	3	1	0.2	117	0.35	63	-0.38	88
73	20	17.5	2	3	1	2.5	145	2.84	98	2.85	329
74	14.6	14.5	1	5	2	0.1	143	2.57	67	0.19	219
75	23	21	2	4	2	2	135	1.95	81	1.28	636
76	23.7	20.2	2	2	1	3.5	112	-0.1	72	0.45	197
77	19.6	18.7	1	2	1	0.9	142	1.76	76	0.43	614
78	23.7	18.7	2	3	1	5	141	2.48	87	1.84	351
79	16.3	12.3	2	4	2	4	104	-0.76	67	-0.04	307
80	23.4	20.9	2	4	2	2.5	123	0.88	65	-0.19	439
81	16.9	13.9	2	3	1	3	113	0.01	74	0.63	132
82	18	17	2	2	1	1	126	1.15	77	0.91	768
83	21.5	17.5	2	2	1	4	135	1.95	70	0.27	154
84	17.4	17.2	2	4	2	0.2	126	1.15	68	0.08	307
85	21.6	20.6	2	4	2	1	117	0.35	71	0.36	307
86	13.4	11.4	1	5	2	2	122	1.02	67	0.3	439

RENSDS	CrP	EFNa	NaIc	BMAX	FAMHIST	AUCU	DEUA	PLRUCU	DFG	PILULA	NEFRECT
0.12	65	0.38	5.6	9.2	1	0.97	10.5	3.42	96		
1.37	103	0.94	7.4	7.9	1.5	0.14	1.27	1.07	66		
1.56	95	0.82	7	9.1	1	0.95			73	PIL	
0.12	85	0.66	5.5	11.5	1	0.18	0.74	0.74	154		
1.23	69	0.6	5.6	11.1	1	0.77	1.47	1.47			
0.43	70	1.53	6.1	10.3	1	0.42	2.03	2.03			
0.35	64	0.95	6.3	8.4	1	0.58	1	1			
-0.06	84	0.1	6.4	9.1	1	0.15	0.82	0.82	97		
1.56	73	0.44	4	16.9	2	2.98	6.07	6.07			
1.89	74	0.83	5.7	8.6	1				95		
-0.14	99	0.86	5.8	11.3	1.5	1.61	3.45	3.45			
0.35	70	0.8	5.8	11.5	1	0.26	0.6	0.6	87		
-0.17	71	0.99	7.1	10.2	2	0.57	6.16	3.09	96		
-0.17	65	0.33	8	6.3	1	4.85			85		
1.02	95	0.28	6.5	11.1	1	8.32	86.7	7.83	72		
1.8	105	0.9	7	6.2	1				60	PIL	
0.74	80	0.48	9.4	5.9	1	3.76	9.32	9.32			
1.17	82	0.45	7.2	7.1	1.5	0.8	1.96	1.96	82		
1.99	59	0.5	6.4	12.1	1	1.14	1.62	1.62	132		
1.55	76	0.4	4.8	9.7	1	0.15	1.5	1.51	97		
0.92	83	0.93	6.2	8.2	1						
0.63	62	0.49	5.4	11.4	1	0.72	1.61	1.61			
2.63	24	0.13	5.1	10.4	1	2.54	4.26	4.26	130		
-0.68	80	0.72	5.9	10.5	1.5	1.42	2.22	2.22	98		
1.52	116	0.53	8.3	10.1	1	4.92	6.63	6.63	83		
2.4	82	0.51	5.1	11.9	2	0.52	2.9	10.24	81		NX
2.16	74	0.95	4.8	12.2	2	1.09	4.95	4.95	91		
1.93	117	0.68	7.6	7.3	1	1.01	2.64	2.64	126		
0.04	108	1.15	5.6	9.7	2.5	1.48	10.5	4.7	61		
0.55	72	1.09	7.4	7.7	1	3.22	20.22		92		
-0.53	61	1.43	9	7.01	1.5	0.13	0.93	0.75	113		
2.44	66	0.43	4.8	12.5	1	0.41	3.57	1.06	93	PIL	
1.02	68	1.5	4.6	10.95	1	0.48	5.34	5.34	95		
1.39	99	2.37	9	8.2	1	4.63	1.16	1.16			
1.72	86	0.74	5.5	10.4	2					PIL	
0.45	62	0.86	5.8	14.01	1	0.35	1.94	1.94			
1.99	72	0.84	6.8	11.6	2	0.66	3.46	3.46	72		
-0.6	76	2.22	5.6	9.2	1	0.39	1.72	1.72	166		
1.68	61	0.43	5.2	10.3	1	0.6	2.14	3.61	100	PIL	
0.72	64	1.23	6.2	10.8	2.5	0.16	1.81	1.81	149		
0.45	62	0.73	5	12.3	1				107		
0.45	89	0.71	6.6	9.6	1	0.27	2.12	2.12			NX
0.44	69	0.94	8.3	9.3	1	2.06	21.4	21.4	96		

DOENTE Nº	IDADE	SEGUIMENTO	SEXO	GRAUCICAT	LADO	IDADE DIAGN.	TASIST	TASSDS	TADIAST	TADSDS	REN
GRUPO II											
87	13.2	3.2	1	5	2	10	140	2.62	82	1.56	592
88	13.5	11.5	2	2	1	2	114	0.39	68	0.12	395
89	3.7	3.2	2	2	1	0.5	96	0.35	70	1.34	461
90	7.7	5.7	1	3	1	2	98	0	55	-0.5	417
91	6.4	1.4	2	2	1	5	100	0.29	63	0.55	921
92	10.4	8.4	1	1	1	2	130	2.24	65	0.24	461
93	16	9	1	2	1	7	130	1.09	70	0.22	515
94	10	9.7	1	2	1	0.3	120	1.47	63	0.08	965
95	15.2	9.2	2	3	2	6	115	0.2	70	0.29	351
96	11.8	8.8	2	2	1	3	110	0.25	60	-0.55	1491
97	10.5	8.5	2	2	1	2	100	-0.32	60	-0.32	329
98	7.8	7.3	2	1	1	0.5	100	0.46	68	0.87	1031
99	9.7	6.7	2	4	2	3	114	1.03	67	0.46	987
100	6	3.5	1	1	1	2.5	102	0.5	57	0.01	461
101	13.5	10.5	2	3	1	3	120	0.89	60	0.63	943
102	9.5	8	2	2	1	1.5	110	0.71	50	-1.1	680
103	9.6	8.6	2	4	2	1	90	-0.17	60	-0.2	504
104	10.7	8.7	2	4	2	2	105	0.07	55	-0.82	483
105	8.8	1.8	1	1	1	7	105	0.34	60	-0.15	395
106	10.5	9	2	2	2	1.5	100	-0.31	50	-1.24	1579
107	9.3	3.3	1	2	2	6	105	0.25	66	0.39	132
108	15	12	1	4	2	3	126	1	63	-0.21	504
109	15.2	10.7	2	1	1	4.5	112	0.03	68	0.01	526
110	14.6	13.6	2	4	2	1	115	0.33	60	-0.69	573
111	5.5	4.5	1	5	2	1	104	0.74	67	0.96	483
112	12.3	6.3	2	4	2	6	123	1.29	64	-0.2	1206
113	7.5	7	1	3	2	0.5	115	1.43	70	1.02	417
114	13.6	3.6	2	2	2	10	133	2	70	0.3	373
115	7.4	6.4	1	4	2	1	108	0.84	50	-0.94	724
116	9.6	9.4	1	5	2	0.2	124	1.87	65	0.28	373
117	11.3	11.1	2	2	1	0.2	115	0.78	57	-0.76	482
118	8.6	8.4	2	2	1	0.2	101	-0.25	64	0.05	877
119	10	3	2	5	2	7	140	3.18	87	2.2	439
120	15.3	15	1	3	1	0.3	120	0.41	80	1.26	483
121	10.2	7.2	1	3	1	3	128	2.16	58	-0.38	636
122	8	6	1	4	2	2	122	2.05	68	0.75	1053
123	10.3	7.3	2	3	2	3	100	-0.28	63	-0.01	461
124	14.4	10.4	2	1	1	4	122	0.95	64	-0.31	351
125	15.2	11.7	2	1	1	4.5	122	0.89	70	0.2	175
126	11.2	6.2	1	2	1	5	97	-0.76	58	-0.38	570
127	12.5	12.3	2	4	2	0.2	127	1.61	80	1.33	351
128	11.6	11.5	2	3	2	0.1	119	1.05	67	0.17	921
129	6	5.9	1	2	1	0.1	97	0.08	56	-0.18	1864

RENSDS	CrP	EFNa	NaIc	BMAX	FAMHIST	AUCU	DEUA	PLRUCU	DFG	PILULA	NEFRECT
0.87	120	1.12	6.6	7	1	38.41	176.5	133.16	45		
0.31	65	0.72	7.1	7.8	1	0.61	4.19		94		
0.58	39	0.67	7.2	7	1.5	1.26	4.77	3.91	107		
0	12	0.14	5.8	9.9	1	2.64	14.98	13			
1.56	47	0.64	9.2	6.5	2	1.28	10.34	6.67	110		
0.52	44	1.13	6.6	11.2	1.5	0.44	3.15		132		
1.16	74	0.48	6.6	13	1.5	0.62	3.92	1.98	95		
1.65	45	0.44	4.9	13.4	1.5	0.55	4.13	2.22	123		
0.64	67	0.41	6.9	9.3	1	0.47			90		
2.17	41	0.65	7.2	7.7	2	0.51	3.98	1.34	150		
0.05	57	0.58	6.4	9.5	2	0.62	1.94	4.74	101		
1.78	46	0.19	6.5	10.7	1	1.21	6.2	2.04	111		
1.7	43	0.59	7.1	8.5	1	2.19	9.06	5.15	128		
0.19	38	1.45	6.6	9.9	1	0.8	3.96		121		
1.53	58	0.97	6.6	7.2	1	0.4			109		
0.96	70	0.41	5.8	12.5	1	0.74	5.16	1.89	79		
0.37	49	0.38	6.3	8.9	1	4.59	27.51	27.51	111		
0.59	47	0.85	5.2	8.9	1	1.07	6.13	4.4	126		
-0.1	42	0.68	5.8	9.5	1	0.4	2.51		130		
2.25	65	0.42	5.7	8.4	1	1.54	9.63	1.17	82		
-2.2	68	1.41	6.2	9.4	1.5	0.13	0.2	0.2	72		
0.65	68	0.4	6.8	7.4	1	2.48	25.18	3.79	100		
1.19	69	0.57	7.6	6	2	0.41	1.88	1.88	87		
0.83	75	0.86	4.7	10.6	1.5	4.75	46.2	3.38	88		
0.29	105	1.12	5.5	15.3	1	3.38	15.22	15.22	40		
1.87	74	0.43	7.8	6.4	1.5	0.31	2.48		81		
0	56	0.57	5.5	10.5	1	0.66	4.5	3.6	91		
0.32	46	0.9	6.7	12	1.5	2.46	12.3	2.87	130		
1.08	62	0.86	6.2	8.7	1	1.53	2.22	2.22	83		
-0.21	89	0.2	5.7	9.8	2.5	7.71	62.4	62.4	61		
0.59	58	0.73	5.9	7.7	2	0.33	2.75	1.34	105		
1.46	42	0.76	6.9	9.4	1	0.78	4.95	9.86	131		
0.45	54	0.96	7.2	8.4	1	1.5	3.52	9.87	109		
0.07	46	0.56	5.1	11.1	1	0.2	1.07	6.09	134		
0.97	63	0.81	6.6	11.3	2.5	1.27	8.62	7.21	90		
1.82	62	0.86	7.3	6.4	1	0.74	4.73	4.22	86		
0.52	64	1.02	6.2	8.4	1	0.6	2.75	2.75	93		
0.14	58	1.1	5.6	11.1	1.5	0.59	6.02		117		
-0.3	61	0.94	5.3	9.3	1	0.27	0.63	0.63	111		
0.82	47	0.42	5	10.4	2	0.11	0.98	0.67	125		
0.14	50	0.87	5.3	11.8	1.5	6.49	34.01	14	113		
1.49	53	1.01	4.8	10.1	2.5	0.43	2.34	4.09	111		
2.95	61	0.87	7.3	8.9	1.5	0.7	3.85		75		

DOENTE Nº	IDADE	SEGUIMENTO	SEXO	GRAUCICAT	LADO	IDADE DIAGN.	TASIST	TASSDS	TADIAST	TADSDS	RENINA
130	11.6	8.6	2	6	2	3	144	3.17	78	1.25	504
131	8.5	3.5	1	3	2	5	100	-0.03	70	0.89	1009
132	13.5	6.5	2	2	1	7	114	0.39	67	0.03	44
133	12.5	12.1	2	4	2	0.4	129	1.79	65	-0.11	307
134	13.5	6.5	2	1	1	7	100	-0.83	55	-1.1	417
135	10.1	9.3	1	4	2	0.8	100	-0.33	60	-0.2	1382
136	8.8	8.7	1	1	1	0.1	117	1.38	63	0.14	680
137	6.3	4.3	2	2	1	2	121	2.12	67	0.95	1031
138	12.6	12.5	2	2	1	0.1	127	1.61	74	0.74	373
139	7.5	5	1	4	2	2.5	123	2.13	72	1.22	526
140	13.7	6.7	2	2	1	7	120	0.85	60	-0.63	899
141	5.7	4.9	1	3	1	0.8	116	1.75	66	0.84	351
142	12.5	11.6	2	1	1	0.9	126	1.53	70	0.37	175
143	12	11.9	2	2	1	0.1	118	0.88	60	-0.58	395
144	13.7	13.2	2	4	2	0.5	135	2.15	86	1.77	1009
145	11.5	11.4	1	6	2	0.1	124	1.48	78	1.27	614
146	5.2	5	2	3	1	0.2	95	0.08	57	0.06	526
147	10.8	10.3	2	4	2	0.5	110	0.47	60	-0.37	614
148	6.5	6.3	1	6	2	0.2	112	1.31	63	0.46	899
149	4.4	2.4	1	4	2	2	100	0.52	45	-1.11	1009
150	9.9	8.9	2	2	1	1	120	1.51	74	1.05	1206
151	11.8	9.8	1	3	2	2	128	1.76	64	0.11	417
152	6.5	6.4	1	5	2	0.1	111	1.22	54	-0.44	943
153	8.9	6.9	2	3	1	2	112	0.99	68	0.71	66
154	10.3	5.3	2	3	2	5	111	0.67	63	0	417
155	10.8	10.8	2	2	1	0.1	106	0.12	70	0.48	285
156	9	8.8	1	4	2	0.2	96	-0.49	56	-0.57	987

RENSDS	CrP	EFNa	NaIc	BMAX	FAMHIST	AUCU	DEUA	PLRUCU	DFG	PILULA	NEFRECT
0.65	87	0.78	7.4	6.6	1.5	5.09	29.14	9.92	71		
1.74	78	0.71	9.3	6.6	1	1.64	8.36	20.77	66		
-2.76	49	0.45	4.7	16.9	1	0.6	2.33	8.86	124		
-0.04	70	0.24	6.5	6.4	1.5	0.39	2.63	4.54	93		
0.38	57	0.91	4.3	15	1	5.49	63.11	10.06	105		
2.06	106	1.02	6	7	2.5	28.28	160.28	161.62	51		
0.96	56	0.64	4.2	15.5	1.5	0.24	1.79	1.36	97		
1.78	55	0.7	6.2	13.9	1.5	0.66	4.15	14.9	84		
0.23	69	1.01	7.6	9.2	1	0.11	1.19	0.95	90		
0.45	61	1.03	5.8	11.6	1.5	0.85	10.03	10.03	85		
1.46	56	0.6	5.3	10.2	1	0.52	3.58	8.79	110		
-0.33	50	0.53	7.6	7.6	1	3.45	16.9	9.35	96		
-0.82	31	0.66	9.1	6.8	1	0.41			154		
0.31	45	0.27	5.8	9.8	2	1.1	11.72	11.72	138		
1.62	75	0.85	5.6	9.2	1	1.53	14.68	14.68	87		
0.92	69	1.49	8.3	7.7	1.5	4.46	43.2	9.11	73		
0.45	52	0.95	7.3	6.9	1	0.2	0.86	4.14			NX
0.92	73	0.96	6.3	8.6	1	1.17	2.4	2.4	72		
1.51	110	1.11	6.4	7.7	1	44.31	335.3	301.7	44		
0.38	62	0.91	5.5	10.3	1	0.81	4.2	3.91	72		
1.87	54	0.69	5.5	9.5	1	1.89	22.8	3	99		
0.38	73	1.13	5	10.6	1	0.42	2.11	4.82	89		
1.61	68	1.39	7.5	7.6	1	1.92	12.55	12.46	68		
-3.6	51	1.32	6.9	10.3	2	0.69	4.42	2.04	113		
0.38	44	0.5	6.8	8.1	1	0.54	5.32	2.1	122		
-0.14	49	0.73	6.3	8.5	1	0.32	2.17	0.3	122		
1.7	55	0.73	5	11.9	1.5	2.03	16.24	11.79	99		

APÊNDICE 3

Grupos-Controlo

I - Actividade da Renina Plasmática (ng AI/l/h)

Idade (anos)	*Média geométrica*	*Limites*
1-4	757	110-2610
5-9	417	131-834
10-15	321	55-899
Adulto	85	22-311

II - Excreção de sódio média (mmol/kg/24h)

n	*Idade-média (DP) (anos)*	*Média (DP)*
46	16,3 (5,8)	1,54 (0,83)

III - Débito de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m^2)

n	*Idade-média (DP) (anos)*	*Média (DP)*
12	24,6 (6,5)	108,8 (13,5)

IV - Sódio Intra-eritrocitário (mmol/l)

n	*Idade-limites (anos)*	*Média (DP)*
20	5-35	6,5 (1,22)

V - Bomba de sódio eritrocitária (nmol/l)

n	*Idade-limites (anos)*	*Média (DP)*
20	5-35	11,8 (2,82)

VI - Albumina urinária/creatinina urinária (mg/mmol)

n	*Idade-média (DP) (anos)*	*Média geométrica*	*Limites*
46	16,3 (5,8)	0,33	0,06-2,50

VII - Proteina de ligação ao retinol urinária/creatinina urinária (μg/mmol)

n	*Idade-média (DP) (anos)*	*Média geométrica*	*Limites*
46	16,3 (5,8)	2,36	0,13-12,90

Título: **NEFROPATIA DE REFLUXO NA CRIANÇA**

Autora: **Helena Jardim**
Edição: De autor
Depósito Legal: 84.813/94
Produção gráfica: MEDISA - Edições e Divulgações Científicas, Lda
Cidade: Porto
Ano: 1995